

**EFFETS DU BLOCAGE DES RECEPTEURS SEROTONERGIQUES DE TYPE 2 SUR LES  
MODIFICATIONS FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES INDUITES PAR UN  
CHALLENGE A LA SEROTONINE CHEZ LE BOVIN.**

A. Linden, D. Desmecht, H. Amory, F. Rollin, P. Lekeux  
*Laboratoire d'Investigation Fonctionnelle*  
*Faculté de Médecine Vétérinaire*  
*Université de Liège, Bât. B42 Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique*

**Introduction**

Parmi les efforts réalisés pour mieux comprendre, prévenir et traiter les pneumopathies chez les bovins, l'étude des médiateurs impliqués dans les processus physiopathologiques de l'inflammation pulmonaire revêt actuellement une importance grandissante. En effet, au cours de pathologies respiratoires telles que syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), asthme, anaphylaxie, emphysème ou obstruction chronique des voies respiratoires (COPD), l'évolution défavorable semble largement influencée par une activation excessive ou inappropriée des mécanismes de défense de l'hôte. De nombreux médiateurs (métabolites de l'acide arachidonique, PAF, cytokines, amines vasoactives, protéases, radicaux libres, ...) sont libérés par les cellules inflammatoires et endothéliales vasculaires au cours de ce processus. Ces médiateurs semblent orchestrer toute une série de réponses pathophysiologiques menant à des lésions au niveau de l'endothélium vasculaire, la matrice extracellulaire et l'épithélium alvéolaire. Une meilleure connaissance du rôle individuel de chacun de ces médiateurs dans les processus physiopathologiques de l'inflammation pulmonaire pourrait permettre d'en isoler l'un ou l'autre qui serait plus spécifiquement impliqué dans le développement des altérations fonctionnelles survenant au cours des maladies respiratoires chez les bovins. L'aboutissement d'une telle démarche pourrait offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques quant aux traitements des pathologies respiratoires chez les bovins.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés plus spécialement à la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) pour les raisons suivantes : a) des concentrations augmentées de 5-HT plasmatique ont été mesurées chez des adultes souffrant de SDRA (1), b) in vitro, 5-HT a manifesté des propriétés spasmogènes au niveau des vaisseaux pulmonaires et des muscles trachéal et bronchique (2) et c) in vivo, nous avons démontré les effets néfastes d'une administration de 5-HT exogène sur la fonction respiratoire du bovin (3).

Par conséquent, l'objet de cette étude était d'étudier l'efficacité d'un antagoniste de 5-HT au niveau des récepteurs sérotonergiques de type 2 (5-HT<sub>2</sub>) pour prévenir les effets respiratoires néfastes de 5-HT chez le bovin. La molécule utilisée, R50970, appartient à la série chimique dont la kétansérine est le prototype. R50970 possède une activité antagoniste très spécifique vis-à-vis des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> ainsi qu'une activité antagoniste modérée pour les récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques et H1 histaminergiques (4).

**Matériel et méthodes**

**Animaux**

Six veaux dont 4 de race Frisonne et 2 de race Blanc Bleu Belge, âgés de 7 mois et pesant  $195.7 \pm 13.9$  kg ont été investigués. Un examen clinique minutieux, pratiqué le jour de l'expérimentation, a permis d'exclure d'éventuelles pathologies respiratoire ou cardiaque. Les animaux ont subi une période de jeûne de 12 heures avant l'expérimentation. Aucun anesthésique ni sédatif n'a été utilisé.

**Mesure des paramètres**

Le débit de l'air (V) était mesuré à la bouche grâce à un pneumotachographe de Fleisch (n° 3) adapté à la tête de l'animal via un masque facial testé pour son étanchéité et pour son espace mort (5). L'intégration du débit en fonction du temps fournissait le volume tidal (Vt). Les procédures de calibration étaient répétées avant et après chaque expérience avec un rotamètre pour le

débit et en envoyant des volumes connus d'air au travers de la tête de Fleisch pour le volume. La pression oesophagienne (Pes) était mesurée au moyen d'un cathéter dont l'extrémité distale, munie d'un ballonnet, était positionnée dans l'oesophage selon la méthode préconisée antérieurement pour estimer de manière fiable et reproductible la pression pleurale chez les bovins (6). Une ouverture pratiquée dans le masque près des narines permettait, via un deuxième cathéter, la mesure de la pression dans le masque (Pb). Les deux cathéters étaient reliés à deux transducteurs de pression (Bentley Trantec M-800, ACEC, Belgium). Les deux systèmes de mesure des pressions étaient calibrés grâce à une colonne d'eau et leur réponse était linéaire entre -50 et +50 cmH<sub>2</sub>O. D'autre part la compatibilité de phase entre le pneumotachographe et les transducteurs de pression avait été vérifiée jusqu'à 6 Hz. La pression transpulmonaire (Ptp) était obtenue par soustraction électrique de Pes à partir de Pb. Tous les signaux étaient analysés par un ordinateur qui calculait directement la résistance pulmonaire totale (RL), la compliance pulmonaire dynamique (Cdyn), Vt, la fréquence respiratoire (FR) et le volume minute (VE). Les valeurs "cycle par cycle" de ces paramètres étaient stockées et moyennées au fur et à mesure sur 5 cycles respiratoires réguliers et sans artefacts. La pression artérielle pulmonaire (PAP) était mesurée par le biais d'un cathéter (Swan Ganz, 7F, Gould, Belgique) connecté à un transducteur de pression extravasculaire (Statham, modèle P23D, Gould, Belgique) dont la position horizontale était ajustée à hauteur de l'oreillette gauche. Le cathéter était amené petit à petit dans l'artère pulmonaire, à partir d'un introducteur (Désilet, 8F, Vygon, Belgique), placé dans la veine jugulaire droite, grâce au monitoring visuel du tracé de la pression vasculaire.

Un deuxième cathéter a été introduit dans la veine jugulaire gauche afin de permettre l'administration du médiateur (Imed Ltd 960 volumetric infusion pump, Anglerre).

#### *Epreuves de provocation à la sérotonine*

La sérotonine, sous forme créatinine-sulfate, a été utilisée et les doses mentionnées ci-dessous sont exprimées en sérotonine-base. Le ballonnet oesophagien et le masque facial étaient mis en place au moins 10 minutes avant tout test fonctionnel pulmonaire afin que l'animal puisse s'habituer calmement à l'équipement. Au cours de chaque expérience, des valeurs de contrôle de Vt, FR, VE, Cdyn, RL et PAP étaient d'abord mesurées. Ensuite, l'antagoniste 5-HT<sub>2</sub> était administré par voie intramusculaire (0.050 mg.kg<sup>-1</sup>) 30 minutes avant la perfusion de 5-HT (0.050 mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) pratiquée pendant 5 minutes. Les paramètres mentionnés ci-dessus étaient enregistrés à chaque minute et ce, pendant les 5 minutes de perfusion.

#### **Résultats**

L'évolution de Cdyn et RL pendant le challenge 5-HT est illustrée par la figure 1. Les résultats de l'étude précédente, obtenus lors d'un challenge seul, y sont également repris permettant de comparer l'effet de 5-HT avec et sans blocage préalable des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

Au cours du challenge post-blocage, VE était significativement augmenté (42.8 ± 3.4 L.min<sup>-1</sup> et 61.2 ± 7.3 L.min<sup>-1</sup> en contrôle (T0) et à la 5ème min du challenge (T5) respectivement) principalement en raison d'une tachypnée intense, tandis que ni Cdyn ni RL n'étaient modifiés (0.53 ± 0.04 L.cmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup> et 0.57 ± 0.08 L.cmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup> pour Cdyn; 1.92 ± 0.06 cmH<sub>2</sub>O.sec.L<sup>-1</sup> et 2.33 ± 0.29 cmH<sub>2</sub>O.sec.L<sup>-1</sup> pour RL à T0 et T5 respectivement). De même, la PAP, doublée lors du challenge seul, n'était pas modifiée lors du challenge post blocage avec des valeurs de 19.3 ± 1.6 mmHg et 18.3 ± 2.4 mmHg à T0 et T5 respectivement.

#### **Discussion**

Les effets d'une provocation à la sérotonine sur les paramètres de la ventilation, de la mécanique et de l'hémodynamique pulmonaires chez des veaux sains ont été décrits précédemment (3). Hyperventilation, bronchoconstriction diffuse et hypertension artérielle pulmonaire en étaient les modifications

majeures. Les veaux utilisés dans la présente étude étaient de même poids que ceux investigués précédemment. Les paramètres respiratoires, enregistrés dans les mêmes conditions, avec des procédures de laboratoire identiques montraient des valeurs de contrôle qui ne différaient pas de celles enregistrées dans la précédente étude. Ces conditions nous ont donc permis d'effectuer une comparaison fiable quant aux changements respiratoires induits par 5-HT avec et sans blocage préalable des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>.

L'hyperventilation induite par 5-HT était maintenue malgré l'administration préventive de l'antagoniste 5-HT<sub>2</sub>. Les mécanismes par lesquels 5-HT exogène influence la ventilation peuvent être soit centraux soit périphériques. Dans cette étude, 5-HT ayant été administrée par voie systémique, nous pouvons, par conséquent, éliminer une éventuelle composante centrale car 5-HT ne pénètre pas la barrière hémato-méningée (7). Au niveau périphérique, cette hyperventilation pourrait être liée à la stimulation des corps carotidiens comme cela a été démontré chez le chien et le chat (8). Cependant, l'intervention de 5-HT dans les mécanismes de chémoréception est contestée par d'autres auteurs (9, 10). Par conséquent, bien que le blocage 5-HT<sub>2</sub> ne permette pas de déterminer le mécanisme exact par lequel 5-HT induit cette hyperventilation, nos résultats suggèrent que les récepteurs sérotonergiques impliqués dans la réponse ventilatoire ne seraient pas du type 5-HT<sub>2</sub>.

Par contre, les paramètres de la mécanique pulmonaire étaient largement influencés par le prétraitement avec l'antagoniste 5-HT<sub>2</sub>. Lors du challenge seul, les évolutions simultanées et opposées de C<sub>dyn</sub> et RL rendaient compte d'un bronchospasme localisé à la fois aux petites et aux grosses voies aériennes. Ces changements ne se sont pas produits lors du challenge post-blocage. Ces faits suggèrent que les récepteurs sérotonergiques incriminés dans le mécanisme de bronchoconstriction chez le veau, seraient du type 5-HT<sub>2</sub>. Cela confirme les études in vitro dans lesquelles la contraction des muscles lisses trachéal et bronchique était rapportée comme étant médiée par des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> (11). Quant à la pression artérielle pulmonaire, doublée lors du test de provocation seul, elle n'était nullement modifiée lors du challenge post-blocage. Ce résultat corrobore également les investigations menées in vitro qui ont démontré que 5-HT stimulait la contraction des veines et des artères pulmonaires bovines, via des récepteurs du type 5-HT<sub>2</sub> (12, 13).

En conclusion, nos données suggèrent que, chez le bovin : 1) la réponse ventilatoire induite par 5-HT ne semble pas médiée par des récepteurs sérotonergiques du type 5-HT<sub>2</sub>; 2) ces récepteurs 5-HT<sub>2</sub> semblent par contre être impliqués dans les modifications de la mécanique et de l'hémodynamique pulmonaires induites par 5-HT; 3) R50970 administré 30 min avant le challenge 5-HT, à un dosage de 0.050 mg.kg<sup>-1</sup> semble efficace pour inhiber les mécanismes de broncho- et vaso-constriction induits par 5-HT.

## Résumé

Les effets d'une administration de 5-hydroxytryptamine (5-HT) sur la fonction respiratoire du bovin ont été décrits précédemment. Hyperventilation, bronchoconstriction diffuse et hypertension artérielle pulmonaire en étaient les modifications majeures. Nous avons dès lors étudié les effets respiratoires d'un challenge 5-HT effectué après administration d'un antagoniste spécifique des récepteurs sérotonergiques de type 2 (5-HT<sub>2</sub>). Le R50970 était administré par voie intramusculaire, 30 minutes avant le challenge 5-HT.

Six veaux (4 de race Frisonne et 2 de race Blanc Bleu Belge), âgés de 7 mois et pesant 195.7 ± 13.9 kg ont été investigués. Les animaux étaient équipés d'un masque facial testé pour son étanchéité et son espace mort. Le débit aérien était mesuré grâce à un pneumotachographe tandis qu'un ballonnet positionné dans l'oesophage de manière rigoureusement standardisée permettait une mesure fiable de la pression pleurale. La pression artérielle pulmonaire (PAP) était obtenue via un cathéter (Swan-Ganz) connecté à un transducteur de pression extravasculaire. Les paramètres ont été enregistrés au repos et pendant les 5 minutes de la perfusion de 5-HT (0.050 mg.kg<sup>-1</sup>). Les valeurs (moyenne ± SE) de fréquence respiratoire (RR), du volume tidal (V<sub>t</sub>), du volume

minute (VE), de la compliance dynamique (Cdyn), de la résistance pulmonaire totale (RL) et de la PAP mesurées au repos furent respectivement les suivantes :  $23.8 \pm 4.6 \text{ min}^{-1}$ ;  $1.79 \pm 0.18 \text{ L}$ ;  $42.8 \pm 3.4 \text{ L.min}^{-1}$ ;  $0.53 \pm 0.04 \text{ L.cmH}_2\text{O}^{-1}$ ,  $1.92 \pm 0.06 \text{ cmH}_2\text{O.sec.L}^{-1}$  et  $19.3 \pm 1.6 \text{ mmHg}$ .

Le challenge 5-HT réalisé après blocage induisait une augmentation significative de VE, principalement due à une tachypnée intense. Par contre, Cdyn, RL et PAP n'étaient nullement modifiées par le challenge 5-HT post blocage.

En conclusion, nos données suggèrent que, chez le bovin : 1) la réponse ventilatoire induite par 5-HT ne semble pas médiée par des récepteurs sérotonergiques du type 5-HT<sub>2</sub>; 2) ces récepteurs 5-HT<sub>2</sub> semblent par contre être impliqués dans les modifications de mécanique et d'hémodynamique pulmonaires induites par 5-HT; 3) R50970 administré 30 min avant le challenge 5-HT, à un dosage de  $0.050 \text{ mg.kg}^{-1}$  semble efficace pour inhiber les mécanismes de broncho- et vaso-constriction induits par 5-HT.

### Summary

The effects of exogenous 5-hydroxytryptamine (5-HT) on pulmonary bovine function i.e., hyperventilation, diffuse bronchoconstriction and pulmonary artery hypertension, have been previously reported. The purpose of the present investigation was to study, in vivo, the effects of a 5-HT challenge preceded by treatment with a selective blocking agent of 5-HT<sub>2</sub> receptors (R 50970) on pulmonary bovine function.

Six healthy unsedated calves of the Friesian (n = 4) and the Belgian White and Blue (n = 2) breeds (age : 7 months; body weight :  $195.7 \pm 13.9 \text{ kg}$ ) were investigated. All animals were studied in a quiet state when wearing a snugly-fitting mask. A pneumotachograph (Fleisch n° 3) produced a signal proportional to flow which was integrated with respect to time to give tidal volume (Vt). A hole made in the mask allowed the record of mouth pressure (Pm) and a balloon-catheter-transducer system allowed measurement of esophageal pressure (Pes). Airflow and transpulmonary pressure (Pm-Pes) were analysed continuously by a computer (Heres, ACEC, Belgium) which calculated total lung resistance (RL), dynamic lung compliance (Cdyn), Vt, minute volume (VE) and respiratory rate (RR). The mean of 5 successive regular respiratory cycles was used for these calculations. Mean arterial pulmonary pressure (PAP) was obtained using a fluid filled catheter connected to an extravascular pressure transducer. Data were recorded at rest and during a five minutes intravenous 5-HT challenge ( $0.050 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) started 30 min post R50970 ( $0.050 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) intramuscular administration.

Mean resting values (mean  $\pm$  SE) of RR, Vt, VE, Cdyn, RL and PAP were  $23.8 \pm 4.6 \text{ min}^{-1}$ ;  $1.79 \pm 0.18 \text{ L}$ ;  $42.8 \pm 3.4 \text{ L.min}^{-1}$ ;  $0.53 \pm 0.04 \text{ L.cmH}_2\text{O}^{-1}$ ,  $1.92 \pm 0.06 \text{ cmH}_2\text{O.sec.L}^{-1}$  and  $19.3 \pm 1.6 \text{ mmHg}$  respectively.

The 5-HT challenge post-R50970 induced a significant increase in VE mainly due to tachypnea while Cdyn, RL and PAP did not change significantly.

It was concluded that, in the bovine species 1) the 5-HT induced ventilatory response is not mediated through activation of 5-HT<sub>2</sub> receptors; 2) the 5-HT<sub>2</sub> receptors appear to be involved in the 5-HT induced pulmonary mechanic and hemodynamic changes; 3) R50970, administered 30 min before 5-HT, at a dosage of  $0.050 \text{ mg.kg}^{-1}$  seems to be effective to inhibit the 5-HT induced broncho- and vaso-constriction.

### Zusammenfassung

Die Auswirkungen einer Verabreichung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) auf die Lungenfunktion des Rindes, wie Hyperventilation, Bronchokonstriktion und pulmonale Hypertonie, sind bereits beschrieben worden. Das Ziel dieser Untersuchung war eine in-vivo Studie zu den Wirkungen einer 5-HT-Applikation auf die bovine Lungenfunktion bei vorheriger Behandlung der Tiere mit einem selektiven 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren-Blocker.

Sechs gesunde unsedierte Kälber der Friesischen Rasse (n = 4) und der Weißblauen Belgischen Rasse (n = 2) im Alter von 7 Monaten und mit einem mittleren Körpergewicht von  $195,7 \pm 13,9 \text{ kg}$  wurden bei ruhiger Atmung und unter

Verwendung einer auf Dichtheit und Totraum geprüften Atemmaske untersucht. Die Atemstromstärke wurde mit einem Pneumotachographen nach FLEISCH (Nr. 3) gemessen bei gleichzeitiger Ermittlung des Interpleuraldruckes (Pes) mit Hilfe einer Ballonkatheters, der nach einer standardisierten Methode im Ösophagus plaziert wurde. Eine Öffnung in der Atemmaske ermöglichte die Erfassung des Munddruckes (Pm). Atemstromstärke und transpulmonaler Druck (Pm - Pes) wurden ständig von einem Rechner (HERES, ACEC, Belgien) analysiert, der die totale Lungenresistance (RL), die dynamische Lungencompliance (Cdyn), das Atemzugvolumen (Vt), das Atemminutenvolumen (VE) und die Atemfrequenz (RR) ermittelte. Für die Auswertungen wurde der Mittelwert von 5 aufeinanderfolgenden regelmäßigen Atemzügen verwendet. Der mittlere arterielle pulmonale Druck (PAP) wurde mit Hilfe eines flüssigkeitsgefüllten Katheters und eines extravaskulären Druckwandlers gemessen. Die Erfassung sämtlicher Meßwerte erfolgte während einer fünfminütigen intravenösen 5-HT-Challenge (0,05 mg.kg<sup>-1</sup> pro Minute), die 30 Minuten nach der R50970 (0,05 mg.kg<sup>-1</sup>) Applikation durchgeführt wurde.

Die Mittelwerte  $\pm$  SE von RR, Vt, VE, Cdyn, RL und PAP betragen : 23,8  $\pm$  4,6 min<sup>-1</sup>; 1,79  $\pm$  0,18 l; 42,8  $\pm$  3,4 l.min<sup>-1</sup>; 0,53  $\pm$  0,04 l.cmH<sub>2</sub>O<sup>-1</sup>, 1,92  $\pm$  0,06 cmH<sub>2</sub>O.sec.l<sup>-1</sup> bzw. 19,3  $\pm$  1,6 mmHg.

Nach der R50970-Behandlung bewirkte die 5-HT-Gabe einen signifikanten Anstieg von VE, der hauptsächlich auf eine starke Tachypnoe zurückzuführen war. Cdyn, RL und PAP veränderten sich dagegen nicht signifikant.

Für die Tierart Rind wird folgendes geschlußfolgert : 1) Die durch 5-HT induzierten ventilatorischen Veränderungen werden nicht über eine Aktivierung der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt. 2) Die 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren scheinen hingegen in die durch 5-HT induzierten Veränderungen der Lungenmechanik und der pulmonalen Hämodynamik einbezogen zu sein. 3) Die 30 Minuten vor 5-HT applizierte Substanz R50970 scheint in einer Dosis von 0,05 mg.kg<sup>-1</sup> in der Lage zu sein, die durch 5-HT induzierten Broncho- und Vasokonstriktionen zu verhindern.

#### Remerciements

Les auteurs remercient Janssen Pharmaceutica pour sa contribution.

Ce travail a été réalisé sous les auspices de l'I.R.S.I.A. (Institut pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture), convention n° 5475A.

#### Références

1. Huval, W.V., Lelcuk, S., Shepro, D., Hechtman, H.B., Role of serotonin in patients with acute respiratory failure. *Ann. Surg.* 200:166-172. 1984.
2. Ogunbiyi, P.O., Eyre, P., Effects of tryptamine antagonists on the anaphylactic contractions of the bovine pulmonary smooth muscles. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 7:153-158. 1984.
3. Desmecht, D., Linden, A., Rollin, F., Amory, H., Lekeux, P., Effect of intravenous and aerosol administration of 5-hydroxytryptamine on pulmonary function values in healthy calves. *Am. J. Vet. Res.* 53. 1992, in press.
4. Van Nueten, J.M., Janssens, W.J., Ghoos, E., Schuurkes, J.A.J., Pharmacological profile of R50970, a selective 5<sub>2</sub>-serotonergic antagonist; its peripheral effects. Janssen Research Products Information Service, Preclinical Research Report, March 1987.
5. Lekeux, P., Hajer, J., Breukink, H.J., Pulmonary function testing in calves. *Am. J. Vet. Res.* 45:342-345. 1984.
6. Lekeux, P., Hajer, J., Breukink, H.J., Intrathoracic pressure measurement in cattle: standardisation procedure. *Can. J. Comp. Med.* 48:420-421. 1984.
7. Handbook of Physiology. Histamine and 5-hydroxytryptamine and their antagonists. Chap 26. p 631.
8. Dempsey, J.A., Olson, E.B. Jr, Skatrud, J.B., Hormones and neurochemicals in the regulation of breathing. *Handbook of Physiology, Respiration*, Vol. 2, part 1. Fischman, A.P., Fisher, A.B., Geiger, S.R. (Eds), American Physiological Society, Bethesda, Maryland, pp 208. 1985.
9. Aitken, M.M., Sanford, J., Effects of histamine, 5-hydroxytryptamine and bradykinin on cattle and their modification by antagonists and by vagotomy. *J. Comp. Path.* 82:257-266. 1972.
10. Sidone, S.J., Gonzalez, C., Initiation and control of chemoreceptor activity in the

carotid body. *Handbook of Physiology, Respiration*, Vol. 2, part 1. Fischman, A.P., Fisher, A.B., Geiger, S.R. (Eds), American Physiological Society, Bethesda, Maryland, pp 295. 1985. 11. Lemoine, H., Kaumann, A.J., Allosteric properties of 5-HT<sub>2</sub> receptors in tracheal smooth muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 333:91-97. 1986. 12. Kaumann, A.J., Yohimbine and rauwolscine inhibit 5HT-induced contraction of large coronary arteries of calf through blockade of 5HT<sub>2</sub> receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 323:149-154. 1983. 13. Frenken, M., Kaumann, A.J., Interaction of ketanserin and its metabolite ketanserinol with 5HT<sub>2</sub> receptors in pulmonary and coronary arteries of calf. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 326:334-339. 1984.

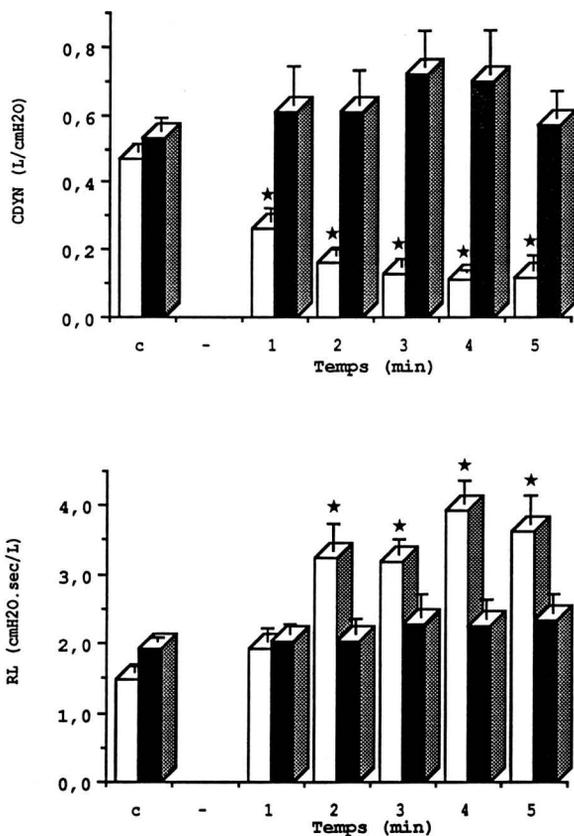


Fig. 1 Effets d'administration de 5-hydroxytryptamine (5-HT) sur la compliance pulmonaire dynamique (Cdyn) et la résistance pulmonaire totale (RL) avec (■) et sans (□) blocage préalable des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> avec R50970. c : valeurs de contrôle et 1, 2, 3, 4, 5 (minutes) : valeurs enregistrées durant les 5 minutes de perfusion de 5-HT

\* : significativement différent des valeurs de contrôle avec  $P \leq 0.05$