Jurnal Matematika dan Pengetahuan Alam
Vol. 3, No. 1, Th. 1994 ISSN : 0853 - 0033

PERANAN SENYAWA N α -METIL HISTAMIN TERHADAP RESEPTOR HISTAMIN H3

Surya Dharma
Staf Pengajar Jurusan Farmasi FMIPA Unand

PENDAHULUAN

Histamin telah diisolasi sekitar 60 tahun yang lalu, diduga mempunyai peranan tertentu terhadap sejumlah jaringan di dalam tubuh (Beavan, 1982). Histamin di dalam tubuh banyak terikat pada sel mast (Riley dan West, 1966, Beavan, 1982), tetapi tidak semua histamin yang terikat pada sel mast tergantung pada jenis speciesnya. Histamin banyak ditemukan pada basofil (Graham et al., 1955), platelet (Goth., 1978, Saxena et al., 1989), entero khromafin (Hakanson *et al.*, 1974, Soll *et al.*, 1981) sel endotelial (Karnushina *et al.*, 1983) dan pada neuron (Sewartz *et al.*, 1986a).

Sampai saat ini sudah ada tiga reseptor histamin yang diidentifikasi yaitu reseptor histamin H1, H2 dan H3. efek Histamin pada reseptor H1 dapat menimbulkan kontraksi paa otot polos diantaranya trakea marmut, uterus dan otot polos longitudinal ileum (Dews dan Graham, 1946, Arunlakshana dan Schild, 1959, Ash dan Schild, 1966 Chand dan Eyre, 1975).

Sejumlah histamin dapat merangsang pengeluaran HCl lambung, kontraksi uterus dan atrium kanan jantung melalui reseptor histamin H_2 (Black *et al.*, 1982). Dengan menggunakan alat organ terisolasi telah dapat ditentukan jenis histamin yang dapat menghambat efek histamin pada suatu organ tertentu seperti yang telah dilakukan oleh Ash dan Schild (1966), terhadap antihistamin H1 dan H_2. Sampai saat ini yang menjadi permasalahan adalah efek samping yang ditimbulkan oleh kedua bentuk antihistamin ini yaitu menimbulkan rasa kantuk. Para peneliti menduga bahwa perasaan kantuk ini erat kaitannya dengan keberadaan suatu reseptor jenis lain yang ada di otak yang disebut-sebut sebagai reseptor H3. Sampai saat ini para peneliti terus mendeteksi tentang perkembangan reseptor histamin H3 ini.

Sehubungan dengan hal tersebut, penulisan ilmiah ini bertujuan mencoba merangkum hasil-hasil penelitian yang dilakukan oleh para peneliti dari awal sampai perkembangan terakhir yang menyangkut hubungan senyawa histamin dengan reseptor histamin H_3.

Reseptor Histamin H_3

Reseptor H_3 merupakan suatu autoreseptor yang besar peranannya sebagai alat kontrol pembebasan histamin pada susunan syaraf pusat. Beberapa senyawa dari golongan histamin ini baik yang bekerja sebagai agonis maupun antagonis terhadap reseptor H_1 dan H_2, merupakan suatu inhibitor yang kuat terhadap respon yang ditimbulkan pada reseptor H_3. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diantara senyawa tersebut adalah impromidin (K_D = 65 nM; agonis reseptor H_2), burinamid (K_D = 70 nM; antagonis reseptor H_2), Betahistin (K_D = 6,9 nM; antagonis reseptor H_1) dan SKF 91486 (K_D = 88 nM; antagonis reseptorH_2). Burinamid dan SKF 91486 merupakan antagonis reseptor H_2 yang mempunyai afinitas kuat terhaddap reseptor H_3 yakni lebih kurang dua kalinya (Arrang *et al.*, 1983; Arrang *et al.*, 1985a). Adanya reseptor H_3 ini diperkuat dengan ditemukannya tioperamid sebagai antagonis selektif dan kompetitif yang dapat melewati sawar uri (Arrang *et al.*, 1987a).

N$^{\alpha}$-Metilhistamin dan N$^{\alpha}$-N$^{\alpha}$-dimetilhistamin merupakan senyawa agonis reseptor H_3 yang kuat sekali, tetapi merupakan hal yang sebaliknya terhadap reseptor H_1 dan H_2 hHstamin (Arrang *et al.*, 1983; tabel 1). Stereo isomer dari M$^{\alpha}$-metil- —-klorometil histamin N$^{\alpha}$-N$^{\alpha}$-dimetilhistamin merupakan derajat tertinggi stereo selektivitasnya untuk reseptor H_3 (tetapi aktifitas agonisnya rendah) dann tidak demikian halnya dengan reseptor H_1 dan reseptor H_2 (Arrang *et al.*, 1985c). R-(—)-metilhistamin adalah merupakan senyawa yang kuat sebagai agonis reseptor H_3 sama kuatnya dengan efek histamin sendiri tapi tidak selektif terhadap reseptor H_1 dan H_2.

Tabel 1. Kemampuan relatif reseptor agonis histamin

Agonis	H1	H2	H3
Histamin	100	100	100
N - metilhistamin	72	74	270
N - N - dimetilhistamin	44	51	170
2 - metilhistamin	16,5	4,4	< 0,08
4 - metilhistamin	0,23	43	< 0,008
Dimaprit	< 0,0001	71	< 0,008
Impromidin	< 0,001	4810	Antagonis
R - (α) - metilhistamin	0,5	1	1550
S - (α) - metilhistamin	0,5	1,7	13

Data H_1 dan H_2 diambil dari Ganellin (1982); data H_3 dari Arrang (1983, 1987a, 1985c).

Studi Radio Ligan

Dari hasil pelacakan ini ditemukan bahwa R-(α)-metil histamin afinitasnya sangat tinggi untuk dapat terikat dengan reseptor H_3 pada otak mamalia. Penelitian terhadap (^{3}H) R-(α)-metil histamin didapatkan konsentrasinya 30 f mol/mg protein pada korteks serebrum tikus yang secara umum dinamakan reseptor H_3 Histamin.

Tabel 2. Kekuatan antagonis terhadap reseptor antagonis histamin

Antagonis	Kp (nM)		
	H1	H2	H3
Mepiramin	0,8	5200	> 3.000
Siklizin	5	1600	> 580
(−) Klorfeniramin	0,4	1200	> 58
(-) Klorfeniramin	204	-	> 58
Simetidin	450.000	800	33.000
Ranitidin	>100.000	200	> 1.200
Tiotidin	> 30.000	15	17.000
Burimamid	290.000	7800	70
Impromidin	Agonis	Agonis	65
Thioperamid	>100.000	>10.000	4,3

Data dari Hill dan Young (1981), Arrang *et al.* (1985c), Ganellin (1982), Arrang *et al.* (1983), Arrang *et al.* (1987a).

Tioperamid merupakan salah satu antagonis reseptor H3 yang dapat dibuktikan denga pelacakan radio ligan serta fungsi dari reseptor itu sendiri (Arrang, *et al.* 1987a). Pemeriksaan dengan autodiografi memperlihatkan bahwa tioperamid dapat menggantikan kedudukan (^{3}H) R(+)-metilhistamin pada reseptor H3 di daerah otak tikus seperti pada korteks serebral, striatium, hipocampus dan stri terminalis (Arrang *et al.*, 1987a).

Studi Fungsional

a. Inhibisi Pembebasan Histamin

Hubungan antara reseptor H3 dengan histamin yang ada pada ujung-ujung syaraf telah dibahas oleh Arrang *et al.* (1983) dengan menggunakan irisan-irisan korteks serebral tikus yang diberikan histidin. Pemberian logam K dan veratidin akan menginhibisi pembebasan histamin (Arrang *et al.*, 1983, 1985b, Hill dan Straw, 1988). Reseptor H3 dapat membatasi masuknya ion kalsium, dimana ion ini sangat besar peranannya dalam membebaskan histamin (Arrang *et al.*, 1983). Pada sistim ini efek inhibisi maksimal dapat dicapai sampai 60% dari kondisi normal (Arrang *et al.* 1985b).

Rangsangan listrik pada reseptor H3 dapat membebaskan histamin hal ini dapat dicobakan pada korteks serebral (Van der Werf *et al.*, 1987; Van der Werf dan Timmerman, 1989). Dari percobaan yang telah dilakukan jumlah histyamin yang dihasilkan berbeda, tergantung pada lamanya rangsangan dan frekuensi yang diberikan (Van der Werf *et al.*, 1987). Tetapi penemuan ini sangat berlawanan sekali dengan pemeriksaan radio assay dimana pembebasan (^{3}H) Histamin dapat dicegat secara komplek dengan memberikan 1 uM Histamin sampai frekuensi 10 Hz dan akan lebih tinggi lagi pada frekuansi 20-30 Hz (Van der Werf *et al.*, 1987). Hasil penelitian terakhir berkesimpulan bahwa hal ini menyangkut tentang adanya reseptor "Spare" yang ada di jaringan (Van der Vliet *et al.*, 1988).

b. Penghambat Sintetis Histamin

Adanya peningkatan (^{3}H) histamin pada irisan korteks serebral tikus menimbulkan depolarisasi ion kalium sehingga pembentukan histamin melalui (^{3}H) histidin dengan bantuan enzim l-histidin dekarboksilase (Arrang *et al.*, 1983; Hill dan Straw, 1988). Pada bentuk yang sama produksi histamin akan berkurang dengan melakukan rangsangan listrik dan penambahan histamin dari luar (Arrang *et al.*, 1987b). Efek ini menyerupai R-(α-)-metilhistamin dan burinamid, impromidin dan tioperamid sebagai antagonis, yang melibatkan keberadaan dari reseptor H3 histamin (Arrang *et al.*, 1987a,b).

Pengamatan secara in vivo telah dilakukan terhadap selektivitas dan reseptor H3 terutama senyawa yang bersifat agonis dan antagonis. Senyawa agonis yakni R - (α-) - metilhistamin dan tioperamis sebagai antagonisnya (Arrang *et al.*, 1987a; Oshi, 1989; Gerbrag *et al.*, 1989). Pemberian R - (α-) - metilhistamin secara oral maupun intravena pada dosis 10 s/d 30 mg/kg pada korteks serebral tikus, akan menginhibisi sintesis histamin sebanyak 65% dan berlawanan sekali dengan pemberian tioperamid (10 mg/kg) secara intraperitonial (Arrang *et al.*, 1987a; Gerbrag *et al.*, 1989). Yang sangat menarik sekali ialah pemberian tioperamid sendiri akan mencegah peningkatan sintesis histamin yang dibuktikan dengan terhambatnya gerakan tonus (Arrang *et al.*, 1987a). Pemberian secara in vivo dari kedua senyawa ini akan terlihat efeknya pada jaringan perifer khususnya paru tikus, permukaan adbomen dan ginjal (Arrang *et al.*, 1987a). Pada paru-paru tikus dengan pemberian tioperamid meningkatkan sintesis histamin hal ini mungkin disebabkan oleh faktor endogen histamin itu sendiri.

c. Penghambat Neurotransmiter lain

Sukar untuk menentukan besarnya penyebaran R-(α-)-metilhistamin yang terikat pada jaringan serta jumlah enzim histidin dekarboksilase pada reseptor H3. Hal ini disebabkan besarnya jumlah neuron yang tersebar pada susunan syaraf pusat mamalia (Arrang *et al.*, 1987a; Van der Werf dan Timmerman, 1989). Kemudian hasil penelitian ini mendapatkan sokongan dari Schlicker *et al.*, 1988 yang menyatakan bahwa stimulasi pada reseptor H3 dapat menghambat sintesis serotonin akibat rangsangan listrik pada irisan konteks serebral tikus. Penghambatan efek pembebasan serotonin akibat pemberian histamin 10 uM, akan dihambat oleh pemberian burinamid 32 uM dan 1 Mm impromidin tapi tidak demikian halnya dengan pemberian feniramin 10 M atau 32 uM ranitidin (Schliker *et al.*, 1988).

Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa histamin yang dibebaskan dari otak mamalia dapat diatur oleh senyawa yang bersifat sebagai muskarinik (Gulat-Marnay *et al.*, 1989a) dan stimulasi pada α-2 adrenoseptor (Hill dan Straw, 1988; Gulatt- Marnay *et al.*, 1989b).

Histamin dapat menginhibisi proses eksitasi yang disebabkan oleh syaraf prifaskula pada arteri mesentrik marmut. Hal ini terjadi pada presinaptik dari ujung-ujung syaraf tersebut (Ishikawa dan Sprelaksis, 1987).

Efek yang ditimbulkan menyamai N-α- metilhistamin dan tidak demikian halnya dengan burinamid dan impromidin yang bersifat antagonis akan menginhibisi pelepasan neurotransmiter syaraf simpatis sehingga akan menimbulkan vasodilatasi (Ishikawa dan Sperelakis, 1987). Data terbaru juga menunjukkan bahwa reseptor H3 mengatur aktifitas sistem syaraf parasimpatis terutama pada ileum dan trakea (Barnes dan Ichinose, 1989; Ichinose *et al.*, 1989; Ichinose dan Barnes, 1989; Trzeciakowski; Tamura *et al.*, 1988).

Suatu laporan menyatakan bahwa terjadi vasodilatasi langsung oleh histamin dan R-(α)-metilhistamin di daeraah bagian tengah arteri serebral (Ea-Kim dan Quadrat 1988). Pada ileum marmut rangsangan pada pleksus mientrik yang dikoordonir oleh sistim syaraf parasimpatikus akan menimbulkan suatu kontraksi. Hal ini akan dihambat oleh histamin dan R-(α)-metilhistamin (Trzerciakowski, 1987).
Observasi yang bersamaan telah dilakukan pada trakea marmut dan bronkus manusia dimana reseptor H3 mengatur neurotransmiter pada ujung-ujung syaraf vagal postganglion (Ichinose *et al.*, 1989; Ichinose dan Barnes, 1989; Barnes dan Ichinose, 1989).

Secara fisiologi elektrik reseptor H3 mengatur neurotransmiter nikotinik dan sinap ganglion parasimpatis pleksus mientrik (Tamura *et al.*, 1988). Dari suatu laporan juga didapat bahwa vasodilatasi langsung oleh R-α-metilhistamin melalui kontraksi ion kalium dibagian tengah arteri serebral kelinci (Ea-Kim dan Quadrat, 1988).

Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa kurva antara respon dan konsentrasi tidak dipengaruhi oleh pemberian mepiramin atau simetidin tetapi dipengaruhi oleh pemberian impromidin pada konsentrasi 1 uM (KB = kira-kira 59 nM, yang dihitung dari data-Ea- Kim dan Quadrat, 1988).

Interaksi dengan Sistim Efektor

Efek inhibisi dari reseptor H3 pada pembebasan neurotransmiter baik dipusat maupun di perifer sudah tidak dapat dipungkiri lagi. Walaupun juga apabila dibandingkan dengan sistim reseptor yang lain seperti reseptor adenosin A_1, reseptor opiat, reseptor $\alpha 2$ mempunyai kesamaan terhadap neurotransmiter yang dibebaskan, kemungkinan besar dari

neurotransmiter-neurotransmiter ini berhubungan dengan reseptor H3. Faktor kemungkinan tersebut termasuk inhibisi terhadap aktifitas siklase adenilat, canel ion K dan inhibisi terhadap "Volatase-dependent calcium channel" (Frendholm dan Dunsiddie, 1988; North, 1989).

Pengujian terhadap irrisan hipocampus pada marmut telah memperlihatkan bahwa agonis reseptor H3 R-(α)-metilhistamin tidak dapat menginhibisi senyawa dimaprit yang dapat menginhibisi siklus AMP (Garbarg *et al.*,1989), jadi reseptor H3 bukanlah reseptor negatif terhadap siklase adenilat.

KESIMPULAN

1. Hasil studi radioligan menunjukkan bahwa N-α-metilhistamin mempunyai afinitas terikat kuat dengan reseptor histamin H3.
2. N-α-metilhistamin merupakan senyawa yang bersifat agonis terhadap reseptor histamin H3, sedangkan tioperamid merupakan antagonis selektif dan kompetitif terhadap reseptor histamin H3.
3. Keberadaan senyawa ini pada reseptor H3, berperan sebagai pengontrol pembebasan histamin pada susunan saraf pusat dengan jalan membatasi masuknya ion kalsium kedalam sel saraf serta mengatur aktivitas neurotransmiter yang ada di otak.

DAFTAR PUSTAKA

Arrang, J.M, B.Devaux, J.P. Chodkiewicz, J.C. Scwartz, (1988a), "H3 Receptor Control Histamine releasi in Human Brain", *J.Neurochem.*, 51;105-108.

Arrang, J.M., M.Garbarg, J. Lancelot, J.M Clecomote, H. Pollard, M. Robba, J.C. Scwarts, (1987a), "higly Potent and Selective Ligands for H-Istamine H3 Receptors" Nature (lond.) 327: 117-123.

Arrang, J.M., M. Gerbarg, T.T. Quach, M.D. Tuong E. Yeramian, J.C Scwartz, (1985a), "Action of Betahistamine at Histamine Receptor in the Brain" Eur. *J. pharmacol.*, 111: 73-84.

Arrang, J.M., M.Gerbarg, and J.C. Scwartz, (1983), "Auto Inhibition of Brain Histamine Release Mediated a Novel Class H3 of Histamine Receptors" *Nature (Lond.)* 302: 832-837.

Arrang, J.M., M. Gerbarg, and J.C.Scwartz, (1985b), "Autoregulation of Histamine Release in Brain by Presynaptic H3 Receptors" *Neuroscience* 15: 555-568.

Arrang, J.M., M. Gerbarg, and J.C. Scwartz, (1987b), "Autoinhibition of Histamine Synthesis by Presynaptic *Neurosciense* 23: 149-157.

Arrang, J.M., J.C Scwartz, and W.Schunack, (1985c), "Stereo Selectivity of the Histamine H3 Presynatic Autoreceptor", *Eur.J.Pharmacol.* 117: 109-114.

Arunlakshana, O., and H.O. Schild, (1959), "Some Quantitative Uses of Drug Antagonist", *J.Pharmacol. Chemother.*,27:427-439.

Ash, A.S.F., and H. schild, (1966), "Receptors Mediating Some Action of Histamine", *J.Pharmacol. Chemother.*, 27: 427-439.

Barnes, P.J., and M. Ichinose, (1989), "H3 Receptors in Airways" *Trends Pharmacol., Sci.*, 10:264.

Beaven, M.A., (1982), "Factor Regulating Availability of Histamine at Tissue Receptors" ed., by C.R. Ganellin and M.E. Parsons, Bristol, England, pp. 103,145.

Black, J.W., and N.P. Shankley, (1987), "How does gastrine Act to Stimulate Oxyntic Cell Secretion?" *Trend Pharmacol. Sci.*, B: 486- 490.

Balck, J.W., V.P. Gerskowitch, and P.Leff, (1982), "Reflection of Classification of Histamine Receptors", In Pharmacology of Histamine Receptors, ed.by C.R Ganellin and M.E. Persons, pp. 1- 9, Wright, Bristol, England.

Chand, N., and P.Eyre, (1975), "Classification and Biological Distribution of Histamine Receptors Sup Types, *Agents Action* 5:277-295.

Dews, P.B., and J.D.P. Graham, (1946), "The Antihistamine Substance", *J. Pharmacol. Chemoter.*, I:278-286.

Ea-Kim, and Quadrat, (1988), "A Highly Potent Selective H3 Agonist Relaxes Rabbit Midle Cerebral Artery, In Vitro", Eur. *J. Pharmacol.*, 150: 393-396.

Eyre, P., and N.Chand, (1982), "Histamine Receptors Mechanism of the Lung" In Pharmacology of Histamine Receptors, by C.R. Ganellin and M.E. Parsons, Bristol, england, 298-322.

Fredholm, B., and T.V. Dunwiddie, (1988), "How does Adenosine Inhibit Neurotransmiter Release ?", *Trends Pharmacol.* 86: 130- 134.

Ganellin, C.R., (1982) "Chemistry and Structure Activity Relationships of Drugs Acting at Histamine Receptors., "In Pharmacology of Histamine Receptors, ed. by C.R. Ganellin and M.E Parson, pp 102, Wright, Bristol, England.

Gerbarg, M.,M.D. Trung Tong, C. Gros and J.C. Scwartz, (1989), "Effect of Histamine H3 Receptors Ligands on Various Biochemical Indiches of Histaminergic Neuron Activity in Rat Brain", Eur. *J. Pharmacol.*, 164: 1-11.

Goth, A., (1978) "On the General Problem of the Release of Histamine", *In Hand Book of Experimental Pharmacology* Vol.18, Part 2, ed. by M. Rocha de Silva, Springer, Verlag, Berlin, 58- 74.

Graham. H.T., O.H. Lowry, F Whelwright, and M.A. Lenz, (1955), "Distribution of Histamine Among Leucocytes and Platelets Blood", 10: 467-481.

Gulat-Marney, A. Clavette, J.M. Arrang, and J.C. Scwartz, (1989), "Regulation of histamine Release and Syntesis in the Brain by α 2 Aadrenoceptors", *J. Neurochem.*, 53: 519-524.

Hakanson, R., C. Wahlestedt, I. Wetlin, S. Valgreen and F. Sunder",(1974), "Neuronal Histamine in Gut wall Releaseable by Gastrin and Cholesystokinin", *J. Pharmacol.* 11 : 221-223.

Hill, S.J., (1987b), "Histamine Receptors in the Mammalian Central Nervus System", Biological studies. In Progress in Medicinal Chemistry, Elsevier, Amsterdam, pp. 29-84.

Hill, S.J., R.M. Straw, (1988), "Adrenoceptor Mediated Inhibition of Histamine Release From Rat Cerebral Cortical Slices", *J. Pharmacol.*, 95 : 1213-1219.

Hill, S.J., and J.M. Young, (1981), "Characterization of (^{3}H) Mepyramine Binding to Longitudinal Muscle of Guinea-Pig Small Intestine, "*Mol Pharmacol.* 19 : 379-387.

Ichinose., M.,C.D, Stretton, J.C. Schwartz, and P.J. Barnes, (1989), "Histamine H3 Receptors Inhibit Cholinergic Neurotransmission in Guinea Pig Airways, *J. Pharmacol.* 97 : 13-15, 1989.

Ichinose, M., and P. Barnes, (1989), "InhibitoryHistamine H3 Receptors and cholinergic Nerves in Human Airways", Eur. *J. Pharmacol.*, 163 : 383 - 386.

Ischikawa, S., and N. Sperelakis, (1987), "A Novel Class H3 of Histamine Receptors on Perivasculer Nerveterminal", *Nature (Lond)*, 327 : 150-160.

Karnushina, L.L., M. Spartz and J. Bembbry, (1983), "Cerebral Endothelial Cell Culture II. Adenylate Cyclase Response to Prostaglandins and Their Interaction With the Adrenergic System", *Life Sci.* 32 : 1427-1435.

North, R.A., (1989), "Drugs Receptors and Inhibition of Nerve Cell", *Br.J. Pharmacol.*, 98, 13,28.

Oishi, R., Y. Itoh, M. Nishimori and K. Saeki (1989), Effect of Histamine H3 Agonis (R)-(∝)-Metilhistamine and Antagonist Thioperamide on Histamine Metabolisme in Mouse and Rat Brain", *J. Neurochem.* 52 : 1388-1392.

Riley, J.F., and G.B. West, (1966), "The Occurence of Histamine in Mast Cells", In Handbook of Experimentale Pharmacology, Vol. 18, Part. I, Ed. by M. Rocha C. Silva, pp. 116-135, Spinger Verlag, Berlin.

Saxena, S.P., L.J. Brandes, A.B. Becker, K.J. Simon F.S. Labella, and J.M. Gerbarg, (1989), "Histamine an Intraceluller Messenger Mediating Platelets Agregations" *Science (Was DC)*, 243 : 1596-1599.

Schlicker, F., R. Betz (1988), "Histamine H3 Receptors Mediated Inhibition of Serotonin Release in the Rat Brain Cortex",Naunyn Schmiedeberge Arch. Pharmacol. 337 : 688-690.

Schwartz, J.C., J.M. Arrang and M. Garbarg (1986a), "Three Classes of Histamine Receptors in Brain", *Trend, Pharmacol Sci.* 7 : 24-28.

Soll, A.H.,K. Lewin, and M.A. Beavan, (1981), "Isolation of Histamine Containing Cell from the Gastric Mucosa", Biochemical and Morphological Diffrence from the Mast Cell, Gastroenterology, 80 : 717-727.

Tamura, K., J.M. Palmer, J.D. Wood, (1988), "Presynaptic in Inhibition Produced by Histamine at Nicotinic Synapsis in Enteric Ganglia", *Neuroscience*, 25 : 171-179.

Treeciakowski, J.P., (1987), "Inhibition of Guinea Pig Ileum Contraction by a Class of Histamine Receptors Resembling the H3 Subtype", *J. Pharmacol.*, Expl., Therm. 243 : 874-880.

Vander Vliet, A., J.F. Van Der Werf, (1988), "Frequency Dependent Autoinhibition of Histamine Release from Rat Cortical Slices a Possible Role for H3 Receptors Reserve", *J. Pharmacol.*, 40 : 577-579.

Van der Werf, Timmerman, (1989), "The Histamine H3 Receptors a General Presynaptic Histaminergic Regulatory System ?, *Trend Pharmacol. Sci.*, 10 : 159-162.

Van der Werf, J.F., A. Bast, Timmerman, (1987), "Histamine Autoreceptors Assay with Superfused Slices of Rat Brain Cortex and Electrical Stimulation", Eur. J. Pharmacol., 138 : 199-206.