

PERANAN SENYAWA N^{ω} -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 kromafin (Hakanson et al., 1974, Soll et al., 1981) sel endotelial (Kamushina 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 H2 (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 H2. 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 H₃.

Reseptor Histamin H₃

Reseptor H₃ 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 H₁ dan H₂, merupakan suatu inhibitor yang kuat terhadap respon yang ditimbulkan pada reseptor H₃. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diantara senyawa tersebut adalah impromidin (K_D = 65 nM; agonis reseptor H₂), burinamid (K_D = 70 nM; antagonis reseptor H₂), Betahistin (K_D = 6,9 nM; antagonis reseptor H₁) dan SKF 91486 (K_D = 88 nM; antagonis reseptor H₂). Burinamid dan SKF 91486 merupakan antagonis reseptor H₂ yang mempunyai afinitas kuat terhadap reseptor H₃ yakni lebih kurang dua kalinya (Arrang *et al.*, 1985; Arrang *et al.*, 1985a). Adanya reseptor H₃ ini diperkuat dengan ditemukannya tioperamid sebagai antagonis selektif dan kompetitif yang dapat melewati sawar uri (Arrang *et al.*, 1987a).

N^α-Metilhistamin dan N^α-N^α-dimetilhistamin merupakan senyawa agonis reseptor H₃ yang kuat sekali, tetapi merupakan hal yang sebaliknya terhadap reseptor H₁ dan H₂ histamin (Arrang *et al.*, 1983; tabel 1). Stereo isomer dari M⁺-metil-⁻-klorometil histamin N^α-N^α-dimetilhistamin merupakan derajat tertinggi stereo selektivitasnya untuk reseptor H₃ (tetapi aktifitas agonisnya rendah) dan tidak demikian halnya dengan reseptor H₁ dan reseptor H₂ (Arrang *et al.*, 1985c). R-(⁻)-metilhistamin adalah merupakan senyawa yang kuat sebagai agonis reseptor H₃ sama kuatnya dengan efek histamin sendiri tapi tidak selektif terhadap reseptor H₁ dan H₂.

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 H₁ dan H₂ diambil dari Ganellin (1982); data H₃ 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 H₃ pada otak mamalia. Penelitian terhadap (³H) R-(α)-metil histamin didapatkan konsentrasinya 30 f mol/mg protein pada korteks serebrum tikus yang secara umum dinamakan reseptor H₃ 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
Burinamid	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 dengan pelacakan radio ligan serta fungsi dari reseptor itu sendiri (Arrang, *et al.* 1987a). Pemeriksaan dengan autodigrafia memperlihatkan bahwa tioperamid dapat menggantikan kedudukan (³H) R(α)-metilhistamin pada reseptor H₃ di daerah otak tikus seperti pada korteks serebral, striatum, 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 (³H) Histamin dapat dicegat secara komplek dengan memberikan 1 μ M Histamin sampai frekuensi 10 Hz dan akan lebih tinggi lagi pada frekuensi 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 (³H) histamin pada irisan korteks serebral tikus menimbulkan depolarisasi ion kalium sehingga pembentukan histamin melalui (³H) histidin dengan bantuan enzim 1-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-(+)-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 menghambat sintesis histamin sebanyak 65% dan berlawanan sekali dengan pemberian tioperamid (10 mg/kg) secara intraperitoneal (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 abdomen 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 Neurotransmitter 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 μ M, akan dihambat oleh pemberian burinamid 32 μ M dan 1 Mm impromidin tapi tidak demikian halnya dengan pemberian feniramin 10 M atau 32 μ M ranitidin (Schlicker *et al.*, 1988).

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

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

Efek yang ditimbulkan menyamai N- α -metilhistamin dan tidak demikian halnya dengan burinamid dan impromidin yang bersifat antagonis akan menghambat pelepasan neurotransmitter 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 daerah bagian tengah arteri serebral (Ea-Kim dan Quadrat 1988). Pada ileum marmut rangsangan pada plexus mientrik yang dikordinir oleh sistem syaraf parasimpatikus akan menimbulkan suatu kontraksi. Hal ini akan dihambat oleh histamin dan R-(α)-metilhistamin (Trzeciakowski, 1987).

Observasi yang bersamaan telah dilakukan pada trakea marmut dan bronkus manusia dimana reseptor H₃ mengatur neurotransmitter pada ujung-ujung syaraf vagal postganglion (Ichinose *et al.*, 1989; Ichinose dan Barnes, 1989; Barnes dan Ichinose, 1989).

Secara fisiologi elektrik reseptor H₃ mengatur neurotransmitter nikotinic dan sinap ganglion parasimpatis plexus 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 μ M (KB = kira-kira 59 nM, yang dihitung dari data-Ea-Kim dan Quadrat, 1988).

Interaksi dengan Sistem Efektor

Efek inhibisi dari reseptor H₃ pada pembebasan neurotransmitter baik dipusat maupun di perifer sudah tidak dapat dipungkiri lagi. Walaupun juga apabila dibandingkan dengan sistem reseptor yang lain seperti reseptor adenosin A₁, reseptor opiat, reseptor α ₂ mempunyai kesamaan terhadap neurotransmitter yang dibebaskan, kemungkinan besar dari

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

Pengujian terhadap irisan 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 neurotransmitter yang ada di otak.

DAFTAR PUSTAKA

- Arrang, J.M., B.Devaux, J.P. Chodkiewicz, J.C. Swartz, (1988a), "H₃ Receptor Control Histamine release in Human Brain", *J.Neurochem.*, 51:105-108.
- Arrang, J.M., M.Garbarg, J. Lancelot, J.M Clecomote, H. Pollard, M. Robba, J.C. Swartz, (1987a), "highly Potent and Selective Ligands for Histamine H₃ Receptors" *Nature (lond.)* 327: 117-123.
- Arrang, J.M., M. Gerbarg, T.T. Quach, M.D. Tuong E. Yeramian, J.C Swartz, (1985a), "Action of Betahistamine at Histamine Receptor in the Brain" *Eur. J. pharmacol.*, 111: 73-84.
- Arrang, J.M., M.Gerbarg, and J.C. Swartz, (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.Schwartz, (1985b), "Autoregulation of Histamine Release in Brain by Presynaptic H₃ Receptors" *Neuroscience* 15: 555-568.
- Arrang, J.M., M. Gerbarg, and J.C. Schwartz, (1987b), "Autoinhibition of Histamine Synthesis by Presynaptic *Neuroscience* 23: 149-157.
- Arrang, J.M., J.C Schwartz, and W.Schunack, (1985c), "Stereo Selectivity of the Histamine H₃ Presynaptic 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.
- Baaven, 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.
- Balek, 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. Parsons, 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.*, 1:278-286.
- Ea-Kim, and Quadrat, (1988), "A Highly Potent Selective H₃ Agonist Relaxes Rabbit Middle 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 Neurotransmitter 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. Schwartz, (1989), "Effect of Histamine H₃ Receptors Ligands on Various Biochemical Indices 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. Schwartz, (1989), "Regulation of histamine Release and Synthesis in the Brain by α_2 Adrenoceptors", *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 Cholecystokinin", *J. Pharmacol.* 11 : 221-223.
- Hill, S.J., (1987b), "Histamine Receptors in the Mammalian Central Nervous 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 (³H) Mepyramine Binding to Longitudinal Muscle of Guinea-Pig Small Intestine", *Mal 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), "Inhibitory Histamine 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 Perivascular Nerve Terminal", *Nature (Lond)*, 327 : 150-160.

- Karunshina, L.L., M. Spartz and J. Bembry, (1983), "Cerebral Endothelial Cell Culture H. 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.
- Dishi, R., Y. Itoh, M. Nishimori and K. Saeki (1989), Effect of Histamine H₃ Agonis (R)-(α)-Metilhistamine and Antagonist Thioperamide on Histamine Metabolism in Mouse and Rat Brain", *J. Neurochem.* 52 : 1388-1392.
- Riley, J.F., and G.B. West, (1966), "The Occurrence of Histamine in Mast Cells", In Handbook of Experimentale Pharmacology, Vol. 18, Part. 1, 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. Garbarg, (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. Phamacol., Expl., Ther.* 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.