

II. Grundlagen

Neue Aspekte der zellulären Wirkungen biogener Amine

H. L. Haas, Zürich

Zusammenfassung

Nervenfasern, die biogene Amine enthalten, entspringen im Hirnstamm und bilden eine reiche, vielfach verzweigte Innervation praktisch des gesamten Zentralnervensystems. Diese anatomische Disposition ist typisch für modulierende Systeme, aber wenig geeignet für die direkte Übertragung diskreter Information. Neue elektrophysiologische Befunde zeigen korrespondierende Wirkungsmechanismen: eine Interaktion mit verschiedenen Kaliumströmen, die normalerweise erregende Signale beschneiden. Noradrenalin (NA), Histamin (HA) und zyklisches Adenosinmonophosphat (c-AMP) blockieren, Adenosin und wahrscheinlich Dopamin und Serotonin verstärken einen kalzium-aktivierten Kaliumstrom (IAHP). Die Wirkung beruht vermutlich auf einer Beeinflussung des intrazellulären Kalziumspiegels, teilweise auch auf einer direkten Steuerung von Kaliumkanälen. Eine Blockierung der zellulären Rück-Aufnahme dieser Substanzen verstärkt und verlängert ihre Wirkung.

Einleitung

Nervenbahnen, die vom Hirnstamm aufsteigen und das ganze Vorderhirn diffus innervieren, enthalten verschiedene biogene Amine. Die erheblichen Anstrengungen, diese als Transmittoren zu identifizieren, haben nicht zum erwarteten Erfolg geführt. Viele divergierende Befunde ließen sich nicht miteinander harmonisch vereinigen, bis vor kurzem die Interaktion mit intrinsischen Kaliumströmen entdeckt wurde. Die anatomische Disposition der aminergen Fasern und diese elektrophysiologisch nachgewiesene Wirkungsweise erklären die außerordentlichen Einflüsse dieser Systeme, die tatsächlich nur einen sehr kleinen Teil (ca. 1/100) der aufsteigenden Fasersysteme darstellen. Besonders die Katecholamine Noradrenalin und Dopamin sowie das Indolamin Serotonin haben die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich gezogen, da ihre Ursprungskerne und Projektionen bekanntlich durch Fluoreszenz im Detail sichtbar gemacht werden konnten. Erst kürzlich ist auch das Imidazolamin Histamin zu diesen «sichtba-

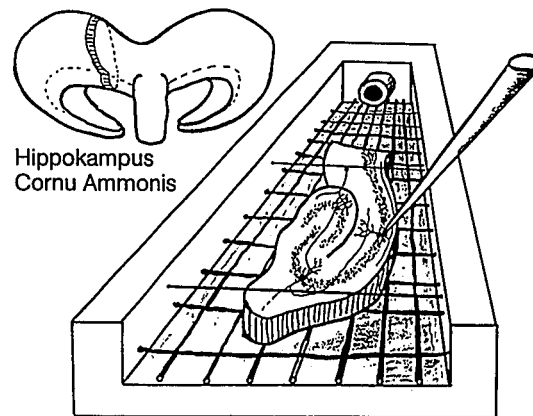


Abb. 1: Hippokampus mit Septum aus dem Gehirn einer Ratte. Die Ähnlichkeit mit den Hörnern eines Widders hat auch zu der Bezeichnung Ammonshorn geführt (der ägyptische Gott Amun, oder Ammon, wurde oft mit Widderkopf dargestellt). Eine der lamellären Struktur (s. Andersen et al., 1971) entsprechend geschnittene Scheibe ist in der Perfusionskammer (rechts) zu sehen. Die meisten hier beschriebenen Resultate wurden von Pyramidenzellen der CA 1-Region (wie die Ableitelektrode anzeigt) gewonnen (nach Haas et al., 1979).

ren» Systemen gestoßen, obwohl biochemische, pharmakologische und elektro-physiologische Befunde schon lange eine ähnliche und ebenso wichtige Funktion für histaminerge Bahnen wahrscheinlich gemacht hatten (Schwartz et al., 1986). Auch die muskarinische Wirkung des «ältesten» Transmittors Azetylcholin im Gehirn beruht auf einem ähnlichen Prinzip: der Inaktivierung eines Kaliumkanals (Krnjević et al., 1971), in diesem Falle verantwortlich für den M-Strom. In diesem Artikel sollen jedoch nur die vier zuvor genannten Amine diskutiert werden. Da die neueren Befunde zum Wirkungsmechanismus weitgehend in vitro an Hirnschnitten, meist vom Hippokampus, erhoben worden sind, möchte ich mich auf dieses Modellsystem beschränken. Die zu beschreibenden Mechanismen sind so grundlegender Natur, daß kaum ein Zweifel an ihrer Allgemeingültigkeit bestehen kann. In der Tat weisen bereits Arbeiten darauf hin, daß sie zumindest im Neocortex, aber auch im Thalamus und im Hypothalamus wirken. Nach einigen Hinweisen zur Methodik soll jedes Amin für sich besprochen und schließlich ein allgemeines Konzept für die Aminwirkungen vorgestellt werden.

Methodik

Die wesentlichen Vorteile der in vitro-Hirnscheibenpräparation sind: das Fehlen von Anästhesie, das kontrollierte manipulierbare Milieu, Ableitung und Stimulation unter direkter mikroskopischer Sicht, mechanische Stabilität (damit wurden

intrazelluläre Ableitungen bisher ungeahnter Qualität möglich). Morphologie und biochemische Parameter können gleichzeitig mit der Elektrophysiologie untersucht werden. Schließlich kann auf den Versuch am lebenden Tier verzichtet werden. Der lamelläre Aufbau des Hippokampus gestattet es, aus dieser Struktur eine Scheibe mit weitgehend intakten Verbindungen zwischen den Nervenzellen zu gewinnen (Abb. 1) und diese in einer Perfusionskammer für mindestens einen Tag am Leben zu erhalten. Der Hippokampus ist Archicortex und dient hier mit seiner relativ überschaubaren Struktur als Modell, ein durchaus geeignetes Modell für das Studium der Aminwirkungen, da alle diese Amine in afferenten Bahnen zum Hippokampus enthalten sind (s. z.B. Haas, 1984b; Storm-Mathisen, 1977).

Ergebnisse

Noradrenalin (NA)

Die NA enthaltenden Fasern, die den Hippokampus (und den Neocortex) innervieren, stammen größtenteils aus dem Locus coeruleus (LC, siehe zusammenfassende Abb. 4). Durch Mikropipetten ionophoretisch appliziertes NA unterdrückt die Spontanaktivität der meisten Zellen in vielen Hirngebieten, einschließlich des Hippokampus (Biscoe & Straughan, 1966). Segal und Bloom (1974) konnten mit β -Blockern die hemmenden Wirkungen von LC-Stimulation und von NA antagonisieren und haben eine durch das zyklische Adenosinmonophosphat (c-AMP) vermittelte, hemmende NA-Wirkung vorgeschlagen. Ein entsprechender Befund wurde zunächst im gleichen Labor für die LC-Cerebellum-Projektion erhoben (Hoffer et al., 1971). Eine deutliche Änderung der Membranleitfähigkeit wurde nicht beobachtet, so daß an das Anstoßen einer elektrogenen Pumpe zu denken ist. Während die Hemmung einzelner Zellen durch NA vielfach in anderen Labors auch mit intrazellulärer Ableitung bestätigt wurde, ist dies für die verschiedenen Experimente, welche die c-AMP-Vermittlung beweisen sollten, nicht der Fall. In nur scheinbarem Gegensatz zur hemmenden NA-Wirkung stehen die Befunde von Woodward et al. (1979), die eine Verstärkung erregender Signale durch NA zeigen. Die Erklärung wurde unabhängig durch Madison und Nicoll (1982) und Haas und Konnerth (1983) geliefert. Diese Autoren zeigten nämlich, daß NA den kalziumaktivierten Kaliumstrom blockiert. Dieser zuerst von Meech (Übersicht: 1978) beschriebene Kaliumstrom ist vom intrazellulären Kalziumspiegel abhängig (Brown und Griffith, 1983) und für die langdauernde Nachhyperpolarisation (AHP) und die Akkommodation verantwortlich. Bei jeder, besonders aber bei stärkerer Erregung (mit entsprechend stärkerer und längerer Depolarisation) dringt Kalzium (Ca) in die Zelle ein, und die hemmenden Kaliumkanäle bleiben so lange aktiviert, wie das Ca in Membrannähe erhöht ist, also bis es wegdiffundiert und sequestriert wird. Für die kurzzeitige Regulation des intrazellulären Ca sind vor allem Ca bindende Proteine im endoplasmatischen Retikulum zuständig. Es

scheint, daß an diesem Ort ein wesentlicher Angriffspunkt für die Amine liegt. NA und Histamin (HA) reduzieren nämlich die Dauer der Nachhyperpolarisation nach einem Ca-Einstrom. Das würde man bei einer direkten Interaktion am K-Kanal nicht erwarten. Es ist auch nicht der Ca-Einstrom selbst, der von HA und NA unterdrückt wird, da die Ca-Aktionspotentiale (Ca-spikes) durch diese beiden Amine nicht vermindert, sondern im Gegenteil eher vergrößert und vermehrt werden. Unter normalen Bedingungen sind im Hippokampus oft nur kleine Ca-Spikes ableitbar, da diese sich durch die Auslösung des IAHP selbst hemmen. Die Wirkung von NA und HA kann daher als intrinsische Entthemmung beschrieben werden. Diese wird besonders deutlich, wenn man die Antwort einer Pyramidenzelle auf einen depolarisierenden Strompuls betrachtet. Im Normalfall feuert die Zelle nur initial einige Spikes, und zwar trotz fortwährender depolarisierender Strominjektionen. Der IAHP (und teilweise wohl auch IM, der von Azetylcholin blockierte Strom) bewirkt die Unterbrechung der Entladung, die Akkommodation. Deren Beseitigung durch HA und NA läßt die Zelle nunmehr Aktionspotentiale feuern, solange sie depolarisiert wird (Abb. 2). Eine solche Potenzierung betrifft auch synaptisch oder durch Glutamat herbeigeführte Depolarisationen. Die Wirkung auf eine ruhende Zelle ist dagegen gering. Bei Badapplikation von HA und NA ist eine leichte Depolarisation mit einer Vermehrung der Entladungsrate zu beobachten, vermutlich beruhend auf einer Blockierung des vom intrazellulären Ca-Ruhe Spiegel abhängigen IAHP. Dafür spricht u. a., daß unter Bedingungen, die keinen Ca-Einstrom gestatten, diese beiden Amine noch immer eine exzitatorische Wirkung entfalten (Haas et al., 1984). Sowohl die im ionophoretischen Experiment durch beschränkte, hochkonzentrierte Applikation erzielte Hemmung als auch die Entthemmung und Potenzierung erregender Signale werden

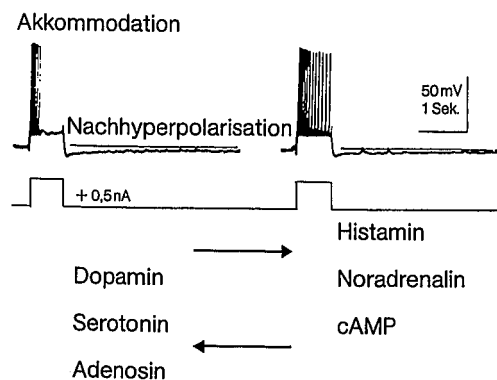


Abb. 2: Amin-Wirkungen auf den Ca-aktivierten Kaliumstrom. Intrazelluläre Ableitung; ein + 0,5 nA (depolarisierender) rechteckiger Strompuls wurde in eine Pyramidenzelle injiziert. In Anwesenheit von Histamin, Noradrenalin oder c-AMP sind die Akkommodation der Aktionspotential/Feuer-Rate und die Nachhyperpolarisation reduziert. Erregende Signale werden potenziert. Adenosin und wahrscheinlich auch Dopamin und Serotonin haben einen entgegengesetzten Effekt.

dem β -Rezeptor zugeordnet, der auch die Adenylatzyklase stimuliert. Wahrscheinlich kommen beide dieser Wirkungen gleichzeitig an einer Zelle vor und dienen gemeinsam einer Verbesserung des Signal/Rausch-Verhältnisses.

Zyklisches Adenosinmonophosphat (c-AMP)

Das c-AMP und Forskolin, das alle Adenylzyklasen maximal stimuliert, haben im Hippokampus die gleiche Wirkung wie NA und HA (Madison und Nicoll, 1982; Haas et al. 1984; Haas 1985). Diese ist jedoch bei Badapplikation nur mit einem stabilen, membrangängigen Analog (8-bromo-c-AMP) zu beobachten. Das c-AMP selbst zerfällt, bevor es an seinen intrazellulären Wirkungsort gelangt. Man beobachtet einen Effekt, der mit jenem des Zerfallproduktes Adenosin identisch ist. Interessanterweise ist dieser Effekt das genaue Gegenteil der HA-, NA- und 8-bromo-c-AMP-Wirkung: nämlich eine Verstärkung des IAHP (Haas & Greene, 1984). Phosphodiesterasehemmer (IBMX und Ro 20-1724) potenzieren diese Wirkungen (Nicoll, persönliche Mitteilung; Haas et al., 1984; Haas 1985). Eine second messenger-Rolle des c-AMP ist also für die beschriebene Regulation des IAHP recht wahrscheinlich. Denkbar ist eine Beeinflussung der Ca-Bindungsfähigkeit membrannaher Proteine (Abb. 3).

Histamin (HA)

Histaminerge Fasern steigen von den Mammillarkörpern durch das mittlere Vorderhirnbündel auf und gelangen durch den Fornix und den entorhinalen Cortex in den Hippokampus (Übersicht: Schwartz et al., 1986, siehe auch

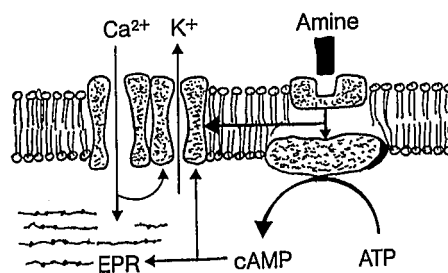


Abb. 3: Mögliche Wirkungsmechanismen der Amine: 1. Direkte Koppelung des Rezeptors an Kaliumkanäle; 2. Stimulation oder Unterdrückung der Adenylatzyklase; 3. Zyklisches AMP (c-AMP) verändert die Kalzium-Sequestration (Phosphorylierung Ca-bindender Proteine im endoplasmatischen Retikulum, EPR). Dadurch wird die Verfügbarkeit des Ca für die Aktivierung des Kaliumkanals gesteuert. Zyklisches AMP könnte auch direkt oder auf anderen Umwegen den Kaliumkanal beeinflussen.

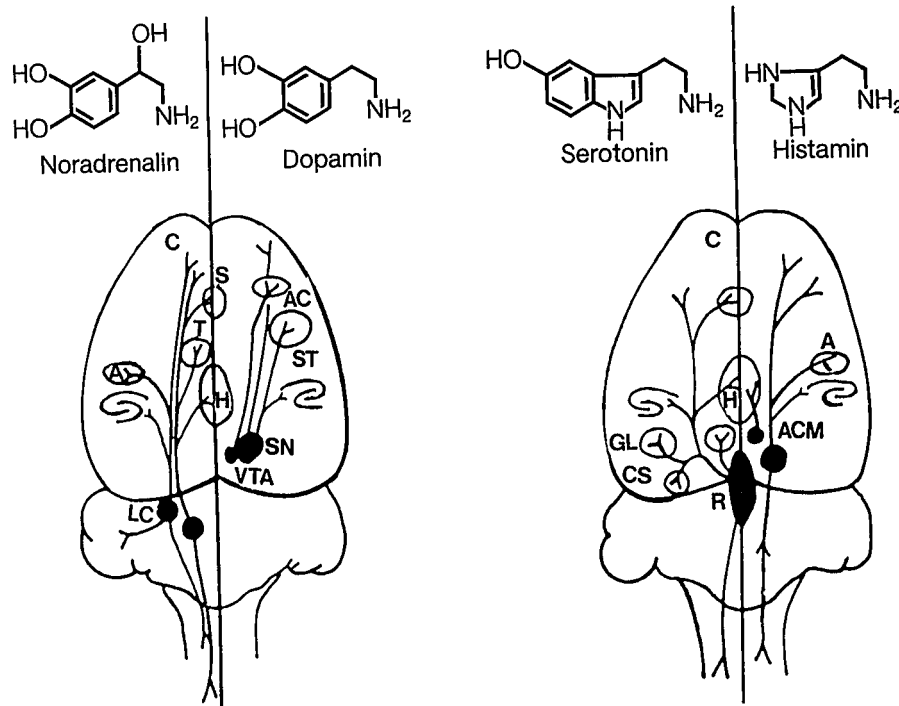


Abb. 4: Aminerge Bahnen im Rattenhirn.

A: Amygdala, AC: Nucl. accumbens, C: Cortex, CS: Colliculi superiores, GL: Corp. geniculatum lat., LC: Locus coeruleus, ST: Striatum, S: Septum, T: Thalamus, CM: Corpora mammillaria, VTA: Area tegmentalis ventralis, ζ : Hippokampus (symbolisch angedeutet).

Abb. 4). Das ganze Vorderhirn ist ähnlich dicht mit histaminergen wie mit katecholaminergen Afferenzen versehen (Steinbusch und Mulder, 1984). Nicht nur das Innervationsmuster, sondern auch die Wirkungen von HA gleichen denen des NA (Haas und Konnerth, 1983; Haas und Greene, 1986). Eine indirekte Wirkung der einen durch Freisetzung der anderen Substanz (NA durch HA oder HA durch NA) ist ausgeschlossen, da beide auch in synaptischer Isolation, während völliger Unterdrückung der Transmitterfreisetzung, durch Aktivierung verschiedener Rezeptoren den gleichen, wohl durch c-AMP vermittelten erregungsfördernden Effekt haben. Für die HA-Effekte im Hippokampus ist eine Aktivierung von H₂-Rezeptoren zuständig, da der reine H₂-Agonist Impromidin die gleiche, die H₂-Antagonisten Cimetidin und Metiamid eine gegenläufige Wirkung haben. Sowohl die direkte Hemmung der Zellaktivität im ionophoretischen Experiment als auch die Blockierung von Nachhyperpolarisation und Akkommodation, also eine Enthemmung bei Badapplikation, wurden beobachtet. Eindeutige H₁-Wirkungen fehlen im Hippokampus, obwohl die Rezeptoren vorhanden sind. Wahrscheinlich gibt es für HA kein hochaffines Aufnahmesystem und somit keine durch Uptake-Block hervorgerufene Potenzie-

zung der HA-Wirkung; die Inaktivierung des HA geschieht sehr rasch durch Methylierung. Der HA-Umsatz im Gehirn ist wahrscheinlich bedeutend höher als jener von NA, DA und 5-HT. Antidepressiva binden mit ziemlich großer Affinität an H1- und H2- neben muscarinischen und α_1 -Rezeptoren (Green, 1983; Schwartz et al., 1981).

Dopamin (DA)

Ein signifikanter Anteil der Katecholamin-Fluoreszenz im Hippokampus beruht auf DA-Projektionen von den Zellgruppen A 9 und A 10 (Scatton et al., 1980, siehe auch Abb. 4). Die Biochemie des DA im Hippokampus ist gut etabliert (Bischoff et al., 1979). Im ionophoretischen Experiment in vivo wie am Hippokampusschnitt bei Badapplikation wurden hemmende, hyperpolarisierende Effekte beschrieben (Herz & Nacimiento, 1965; Biscoe & Straughan, 1966; Herrling, 1981; Benardo & Prince, 1982; Haas & Konnerth, 1983; Haas et al., 1984). Ein dem NA entsprechender (die Erregung potenzierender) Effekt tritt bei höheren Konzentrationen (100 μ M) in Erscheinung, wahrscheinlich weil NA-Rezeptoren ansprechen. Die bei «physiologischen» Konzentrationen beobachteten Hyperpolarisationen scheinen auf einer Leitfähigkeitserhöhung von Kaliumkanälen zu basieren, vermutlich wiederum der kalziumabhängigen; eine Wirkung ähnlich der oben schon für Adenosin beschriebenen.

Serotonin (5-HT)

Die 5-HT enthaltenden Fasern aus dem medialen Raphekern innervieren den ganzen Hippokampus (Abb. 4) und scheinen dort ebenfalls durch Induktion von Kaliumströmen hemmend zu wirken (Segal, 1980), obwohl auch ein chloridabhängiger GABA-ähnlicher Mechanismus beschrieben wurde (Crunelli et al., 1983). Haas & Konnerth (1983) haben eine gewisse Verstärkung der Nachhyperpolarisationen beobachtet, so daß hier ebenfalls mit einer – vielleicht nur teilweisen – Ca-vermittelten Wirkung gerechnet werden muß. Chlorimipramin (ein 5-HT-Aufnahmeblocker) potenziert die Hemmwirkung von 5-HT und einer Raphe-Stimulation; die weitere pharmakologische Identifikation des Serotoninweges zum Hippokampus scheiterte jedoch an der mangelnden Spezifität der Antagonisten (Segal, 1980).

Schlußfolgerungen

HA, NA und c-AMP blockieren im Hippokampus und vermutlich auch in anderen Strukturen eine Ca-aktivierte Kaliumleitfähigkeit der Nervenzellmembran (Madison und Nicoll, 1982; Haas und Konnerth, 1983; Haas, 1984a; Haas

1985). Diese Wirkung wird von Phosphodiesteraseblockern potenziert und kommt vermutlich durch eine Interaktion mit der intrazellulären Ca-Sequestration zustande. Denkbar ist eine Phosphorylierung subsynaptisch gelegener Proteine, die zu einer Erhöhung der Ca-Bindungsfähigkeit und damit einer kürzeren Präsenz der freien Ca-Ionen führt. Damit wäre auch die Aktivierung der hemmenden Ca-abhängigen Kaliumkanäle verkürzt und die Erregung verstärkt (intrinsische Disinhibition). HA und NA, nicht dagegen DA und 5-HT, erhöhen c-AMP in Hippokampusschnitten (Etgen und Browning, 1983). DA, 5-HT und Adenosin haben eine gegensätzliche Wirkung, sie verstärken oder induzieren Kaliumströme. Dopamin-(D₂-) und Adenosin-(A₁-)-Rezeptoren vermitteln eine Verminderung von c-AMP. So ergibt sich hier auf zellulärer Ebene ein zusammenhängendes Bild der Aminwirkungen. Durch Steuerung von Kaliumkanälen in den Membranen der Zielneurone bestimmen sie die Erregbarkeit, und zwar nicht so sehr die Grundaktivität der Nervenzellen, sondern deren Bereitschaft, auf erregende Signale zu reagieren. Durch die konzertierte Aktion der Amine auf Kaliumströme wird so die Zellantwort – die Zahl der Aktionspotentiale, die schließlich durch das Axon weitergeleitet werden – zwischen Null und Maximum variiert. Das Innervationsmuster der Amine läßt darauf schließen, daß eine solche Wirkung sich eher auf ganze Hirngebiete als auf einzelne Zellen erstreckt: die aminergen Zellen im Hirnstamm und in den Mammillarkörpern sind große Zellen, die sich vieltausendfach verzweigen. Sowohl anatomisch als auch durch die elektrophysiologischen Eigenschaften der Zielneurone sind diese Systeme also wie geschaffen für modulatorische Funktionen und Umschaltungen zwischen verschiedenen funktionellen Stadien wie z. B. Schlaf – Wachsein, mehr oder weniger Aufmerksamkeit und natürlich verschiedene Stadien der Gemütslage (siehe H. R. Olpe: in diesem Band). Es ist derzeit nicht möglich, ein lückenloses Bild der Depression oder Manie vom Verhalten bis hinunter zum Ionenkanal zu entwerfen. Die geschilderten Aminwirkungen passen jedoch sehr gut in ein noch unvollständiges Mosaik. Dieses zwanglose Einfügen soll jedoch nicht die vielen anderen Wirkungen der Amine vergessen machen. Für jedes Amin wurden verschiedene Rezeptor-Subtypen beschrieben, die oft gegensätzliche Funktionen haben und ungleichmäßig über das Gehirn verteilt sind. Ferner wurde in dieser kurzen Betrachtung nicht auf die verschiedene Innervation verschiedener Hirngebiete durch die aminergen Fasern eingegangen. Das Konzept, daß Antidepressiva letztlich durch Beeinflussung von Kaliumkanälen wirken, erfährt eine Unterstützung durch die Betrachtung des Lithiums (Haas, 1982), das Kaliumkanäle blockieren kann und bekanntlich die phasischen Schwankungen der Gemütslage verhindert.

Literatur

- Andersen, P., Bliss, T. V. P., Skrede, K. K.: Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways, *Exp. Brain Res.* 13, 222–238 (1971).
- Benardo, L. S., Prince, D. A.: Dopamine modulates a Ca^{2+} -activated potassium conductance in mammalian hippocampal pyramidal cells, *Nature* 297, 76–79 (1982).
- Bischoff, S., Scatton, B., Korf, J.: Biochemical evidence for a transmitter role of dopamine in the rat hippocampus, *Brain Res.* 165, 161–165 (1979).
- Biscoe, T. J., Straughan, D. W.: Microelectrophoretic studies of neurons in the cat hippocampus, *J. Physiol.* 183, 341–359 (1966).
- Brown, D. A., Griffith, W. H.: Calcium-activated outward current in voltage-clamped hippocampal neurones of the guinea-pig, *J. Physiol.* 337, 287–301 (1983).
- Crunelli, V., Assaf, S. Y., Kelly, J. S.: Intracellular recordings from granule cells of the dentate gyrus in vitro. In: *Neurobiology of the Hippocampus*; W. Seifert (ed.) Pp. 197–214. Academic Press, London 1983.
- Etgen, A. M., Browning, E. T.: Activators of cyclic AMP accumulation in the rat hippocampal slices: action of vasoactive intestinal peptide, *J. Neurosci.* 3, 2487–2493 (1983).
- Green, J. P.: Histamine receptors in brain. In: *Handbook of Psychopharmacology*; L. Iversen, S. D. Iversen, S. H. Snyder (eds.) Pp. 385–420, Plenum, New York 1983.
- Haas, H. L.: Lithium and synaptic transmission in the mammalian brain. In: *Basic Mechanisms in the Action of Lithium*; H. M. Emrich, J. B. Aldenhoff, H. D. Lux, Pp. 71–79, Elsevier, Amsterdam 1982.
- Haas, H. L.: Amine neurotransmitter actions in the hippocampus. In: *Neurobiology of the Hippocampus*; W. Seifert (ed.) Pp. 139–155, Academic Press, London 1983.
- Haas, H. L.: Histamine potentiates neuronal excitation by blocking a calcium dependent potassium conductance, *Agents Actions* 14, 534–537 (1984a).
- Haas, H. L.: Histamine actions in the mammalian central nervous system. In: *Frontiers in Histamine Research*; R. Ganellin, J. C. Schwartz (eds.) Pp. 215–224 Pergamon, Oxford 1984b.
- Haas, H. L.: Histamine may act through cyclic AMP on hippocampal neurones, *Agents Actions* 16, 234–235 (1985).
- Haas, H. L., Greene, R. W.: Adenosine enhances afterhyperpolarization and accommodation in hippocampal pyramidal cells, *Pflügers Arch.* 402, 244–247 (1984).
- Haas, H. L., Greene, R. W.: Effects of histamine on hippocampal pyramidal cells in vitro, *Exptl. Brain Res.* in press (1986).
- Haas, H. L., Jefferys, J. G. R., Slater, N. T., Carpenter, D. O.: Modulation of low calcium-induced field bursts in the hippocampus by monoamines and cholinomimetics, *Pflügers Arch.* 400, 28–33 (1984).
- Haas, H. L., Konnerth, A.: Histamine and noradrenaline decrease calcium-activated potassium conductance in hippocampal pyramidal cells, *Nature* 302, 432–450 (1983).
- Haas, H. L., Schaerer, B., Vosmansky, M.: A simple perfusion chamber for the study of nervous tissue slices in vitro, *J. of Neurosci. Methods* 1, 323–325 (1979).
- Herrling, P. L.: The membrane potential of cat hippocampal neurons in vivo displays four different reaction mechanisms to ionophoretically applied transmitter agonists, *Brain Res.* 212, 331–343 (1981).
- Herz, A., Nacimiento, A. C.: Über die Wirkung von Pharmaka auf Neurone des Hippocampus nach mikroelektrophoretischer Verabfolgung, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol.* 251, 295–314 (1965).

- Hoffer, B. J., Siggins, G. R., Bloom, F. E.: Studies on norepinephrine-containing afferents to Purkinje cells of rat cerebellum. II. Sensitivity of Purkinje cells to norepinephrine and related substances administered by microiontophoresis, *Brain Res.* 25, 523–534 (1971).
- Krnjević, K., Pumain, R., Renaud, L.: The mechanism of excitation by acetylcholine in the cerebral cortex, *J. Physiol.* 215, 247–268 (1971).
- Madison, D. V., Nicoll, R. A.: Noradrenaline blocks accommodation of pyramidal cell discharge in the hippocampus, *Nature* 299, 636–638 (1982).
- Meech, R. W.: Calcium-dependent potassium activation in nervous tissues, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 7, 1–18 (1978).
- Scatton, B., Simon, H., Le Moal, M., Bischoff, S.: Origin of dopaminergic innervation of the rat hippocampal formation, *Neurosci. Lett.* 18, 125–131 (1980).
- Schwartz, J.-C., Garbarg, M., Quach, T. T.: Histamine receptors as targets for tricyclic antidepressants, *Trends Pharmacol. Sci.* 2, 122–125 (1981).
- Schwartz, J.-C., Garbarg, M., Pollard, H.: Histaminergic transmission in brain. In: *Handbook of Physiology*; Amer. Physiol. Soc. in press (1986).
- Segal, M.: The action of serotonin in the rat hippocampal slice preparation, *J. Physiol.* 303, 423–439 (1980).
- Segal, M., Bloom, F.: The action of norepinephrine in the rat hippocampus. I. Iontophoretic studies, *Brain Res.* 72: 79–97 (1974).
- Steinbusch, H. W. M., Mulder, A. H.: Immunochemical localization of histamine in neurons and mast cells in the rat brain, In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy: A. Björklund, T. Hökfelt (eds.)*. Elsevier, Amsterdam 1984.
- Storm-Mathisen, J.: Localization of transmitter candidates in the brain: The hippocampal formation as a model, *Proc. Neurobiol.* 8, 119–181 (1977).
- Woodward, D. J., Moises, H. C., Waterhouse, B. D., Hoffer, B. J., Freedman, R.: Modulatory actions of norepinephrine in the central nervous system, *Fed. Proc.* 38, 2109–2116 (1979).