

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Speciální chemicko-biologické obory
Molekulární biologie a biochemie organismů



Pavla Šachová

Vliv psychedelik na spánek
The effect of psychedelics on sleep

Bakalářská práce

PhDr. Jana Kopřivová, Ph.D.

Praha, 2019

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala své školitelce PhDr. Janě Kopřivové, Ph.D. za trpělivost, ochotu a vstřícnost, se kterými ke mně a k mé práci přistupovala. Poděkování náleží také mým rodičům, kteří mě podporovali po celou dobu mého studia.

Prohlášení autora práce:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného či stejného akademického titulu.

V Praze, dne 10.5. 2019

.....

Pavla Šachová

ABSTRAKT

V současné době získávají psychedelika pozornost díky jejich potenciálu v léčbě depresí, dalších úzkostných poruch a závislostí. Jsou nenávyková, netoxická a jejich užitím jsou v řádu desítek minut až hodin spuštěny neuroplastické procesy, které jsou zásadní pro léčebné účely a pozitivně korelují s nástupem antidepressivního účinku. Neuroplastické změny jsou zároveň základním pojítkem mezi psychedelickým stavem a spánkem. Ve spánku dochází k neuroplastickým procesům ve fázi hlubokého spánku (SWS), jehož trvání se u pacientů s psychickými poruchami zkracuje. Za ukazatel neuroplasticity je mj. považována pomalovlnná spánková aktivita (SWA), k jejímuž zvýšení dochází nejen v hlubokém spánku, ale také po užití psychedelik, nebo po dlouhodobějším užívání antidepressiv. Práce se kromě klasickým psychedelikům věnuje také ketaminu (disociativní halucinogen), který je v tématu týkající se neuroplasticity a spánku aktuální.

Klíčová slova:

Psychedelika, neuroplasticita, SWA, antidepressiva, ketamin, glutamát, 5-HT

ABSTRACT

Recently, psychedelic drugs gain attention thanks to their potential to cure depressive disorders, anxious states or addiction. They are not causing addiction, they are not toxic and they trigger neuroplastic changes in tens of minutes or hours, which are essential for therapeutic purposes and positively correlates with an onset of antidepressant effect. Neuroplastic changes are simultaneously the connecting link between psychedelic state and sleep. In sleep the higher rate of neuroplasticity is markable during slow-wave sleep (SWS), which duration is getting shorter in patients with mental illness. The marker of neuroplasticity is slow-wave activity (SWA), which is getting higher not only in SWS, but also after intoxication with psychedelics or after long-time using of antidepressants. So the effect of psychedelics on sleep can be described as positive and inciting its therapeutical potential. The thesis is focused on ketamine which is the most recent one as for the topic of neuroplasticity and sleep.

Key words:

Psychedelics, neuroplasticity, SWA, antidepressants, ketamine, glutamate, 5-HT

SEZNAM ZKRATEK

5-HT	serotoninový receptor
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-propionát
Arc	activity-regulated cytoskeleton-associated protein
ATP	adenosintrifosfát
BD	bipolární porucha (bipolar disorder)
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CNS	centrální nervová soustava
DMT	dimethyltryptamin
DOI	2,5-dimethoxy-4-iodo-amfetamin
DOM	3,4-methyl-2,5-dimethoxyamfetamin
DRN	dorzální rafeální jádro
EEG	elektroencefalografie
EGR1	early growth response protein 1
EMG	elektromyografie
EOG	elektrookulografie
GABA	γ -amino-butyrát
GPCR	G-protein coupled receptor
KA	kainátová kyselina
LSD	diethylamid kyseliny lysergové
LTD	long-term depotentiation
LTM	dlouhodobá paměť (long-term memory)
LTP	long-term potentiation
MAO	monoaminoxidáza
MDD	major depressive disorder (depresivní porucha)
MDMA	3,4-methylendioxy-N-metamfetamin
mGluR	metabotropní glutamátový receptor
mTOR	mammalian target of rapamycin
NGFI-A	nerve growth factor inducible A gene
NMDA	N-methyl-D-asparagová kyselina
NREM	non-rapid eye movement
PFC	prefrontální kortex
PKA	proteinkináza A
PKC	proteinkináza C
PNS	periferní nervová soustava
REM	rychlé pohyby očí (rapid eye movement)
SCN	suprachiasmatická jádra
SO	slow oscillations
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors
STM	krátkodobá paměť (short-term memory)
SWA	pomalovlnná aktivita (slow-wave activity)
SWS	hluboký spánek (slow-wave sleep)
TAAR	trace amine-associated receptors
TrkB	tropomyosinový receptor s kinázovou aktivitou
VGLuT	vesikulární glutamátový transportér

OBSAH

1	Úvod	1
2	Psychedelika	1
2.1	Mechanismus účinku	2
2.2	Rizika spojená s užitím psychedelik.....	6
2.3	Klasická psychedelika	7
2.3.1	Indoly/tryptaminy	8
2.3.2	Deriváty ergolinu.....	10
2.3.3	Fenylethylaminy	10
2.4	Disociativní drogy	11
2.4.1	Ketamin	11
3	Spánek.....	11
3.1	Regulace spánku	12
3.1.1	Serotonergní regulace.....	13
3.1.2	Oscilace hladiny glutamátu	13
3.2	Měření fyziologických spánkových procesů	13
3.3	Konsolidace paměti v NREM fázi.....	14
3.4	Emoční zpracování v REM fázi.....	15
4	Vliv psychedelik na spánek.....	16
4.1	Neuroplasticita.....	16
4.1.1	Synaptogeneze.....	17
4.2	Klasická psychedelika, neuroplasticita a spánek.....	19
4.3	Ketamin, neuroplasticita a spánek.	20
5	Závěr.....	21

1 Úvod

Spánek a psychedelika je spojení, které je stále vnímáno jako jedno z méně probádaných. Psychedelika jakožto psychoaktivní drogy vyvolávající změněné stavy vědomí se objevovala už v dávných civilizacích, kdy je lidé využívali nejspíš k různým rituálům, v jihoamerických kulturách jsou přirozeně k takovýmto účelům využívána dodnes. V roce 1943 náhodou okusil kouzlo LSD švýcarský vědec Albert Hoffman, což vzbudilo zájem vědců z celého světa a zahájilo jejich bohatý výzkum. V Americe se v průběhu 50. a 60. let dostalo LSD a jeho lákavé účinky do povědomí americké společnosti a začalo se velmi rychle šířit napříč celým jejím spektrem. Tehdejší americká vláda to vnímala jako ohrožující stav a ve strachu o udržení určitého společenského řádu užívání LSD pod záminkou občanských rebelií v roce 1967 zakázala. To samozřejmě zpomalilo výzkum psychoaktivních látek. Dnes už je prokázáno, že psychedelika indukují neuroplastické procesy a doslova tak přestavují neurální síť v mozku. Proto se k nim vědci poslední dobou opět navrací, zejména díky jejich terapeutickému potenciálu v léčbě depresí a úzkostných psychických poruch. Zároveň jsou využívány pro modelaci duševních onemocnění. Krátkodobě navozují podobné psychotické stavy, což slouží vědcům a lékařům k lepšímu pochopení těchto nemocí [1]. Jsou tedy něčím, co rozhodně stojí za pozornost dnešní společnosti, už jen kvůli tomu, že lidí s psychickými poruchami přibývá. Mezi lety 2005 a 2015 vzrostl podle WHO (World health organization) počet lidí s depresemi v měřítku celosvětové populace o 18%, k roku 2019 lze tedy předpokládat další nárůst [2]. Cílem této práce je shrnout aktuální poznatky o vlivu psychedelik na spánek, zejména z pohledu neuroplastických změn, ke kterým dochází jak při užití psychedelik, tak ve spánku [3].

2 Psychedelika

Psychedelika jsou halucinogenní látky s rychlým antidepressivním účinkem, který přetrvává akutní intoxikaci a je založen na glutamátém navozených neuroplastických změnách. V nejužším slova smyslu jsou to látky působící agonisticky na serotonergní receptory (pro přehlednost dále klasická psychedelika) [4, 5]. V širším slova smyslu jsou někdy psychedelika označením pro všechny halucinogeny – 1) klasická serotonergní psychedelika, 2) disociativní drogy, které jsou agonisty NMDA receptorů [6] a 3) delirogeny, které působí jako inhibitory acetylcholinových receptorů [6]. Zásadním rozdílem, kterým se halucinogeny liší od ostatních typů drog (stimulantů a opiátů) je, že nezpůsobují závislost a nejsou neurotoxické [7]. Právě

tyto vlastnosti jsou klíčovými parametry, díky kterým nalézají tyto látky využití v terapeutické praxi a je možné s nimi relativně bezpečně zacházet. Jsou charakteristické tím, že pozměňují stav vědomí, tok myšlenek, způsob vnímání a zesilují emoce. U klasických psychedelik i disociativních drog je prokázáno, že při jejich užití dochází k neuroplastickým změnám, které jsou hlavním prostředníkem vedoucím ke změně osobnosti, čehož se daří využívat právě v léčbě depresí a dalších úzkostných poruch, případně i některých závislostí [8].

Svůj název si vysloužila tím, co při jejich požití lidé zažívají. „Psyché“ v řečtině znamená duše a „delos“ zjevit se. Pojily se s nimi i další názvy, například fantastika, nebo dříve psychomimetika, což lze přeložit jako látky imitující psychózu. Při intoxikaci psychedeliky jsou popisovány mystické, transcendentní, psychické projevy – depersonalisace (pocit oddělení se od těla, od vlastního já, pozorování sebe sama z dálky s jakýmsi odstupem), derealizace (svět se jeví vzdálený a nereálný, jakoby existoval jinde, za jakousi průhlednou stěnou), oceánská bezbřehost (již vžitý termín označující nekonečnou rovnost a splynutí se světem) a změna ve vnímání času [3].

V 50. a 60. letech minulého století, kdy probíhaly první rozsáhlé výzkumy psychedelik (převážně LSD), byly halucinogenní a jiné stavy vědomí v průběhu intoxikace považovány za nechtěné vedlejší účinky. Byly proto často blokovány například diazepamem [3, 8]. Nyní se však ukazuje, že hlavní léčebnou fází může být právě tato osobitá halucinogenní část celého procesu, a ne jen samotná látka vpravená do těla. Molekuly či metabolity bez halucinogenního efektu avšak se stejným antidepresivním účinkem se stále hledají [9, 10].

2.1 Mechanismus účinku

Společným jmenovatelem všech klasických psychedelik je serotoninový receptor 5-HT_{2A}, který je stěžejní pro vyvolání halucinogenního efektu [11]. Postupně jsou odhalovány další receptory, které s mechanismem působení psychedelik souvisí. Některé látky vykazující afinitu k 5-HT_{2A} receptorům však halucinogenní stavy nevyvolávají. Problematika je předmětem zkoumání, nicméně rozdílem mezi halucinogenními a nehalucinogenními látkami by mohla být odlišná regulace intracelulární signalizace v kortikálních neuronech a na to navazující rozdílná exprese po proudu signalizujících proteinů, jako jsou EGR1 (early growth response protein 1), EGR2 a β -arrestinu [12]. Recentní poznatky ukazují na rozdílné konformační změny 5-HT_{2A} receptoru po jeho aktivaci halucinogeny. U halucinogenů dochází k fosforylaci serinu na pozici 280 vnitrobuněčné smyčky 5-HT_{2A} receptoru proteinkinázou C

(PKC), což vede pravděpodobně k poklesu necitlivosti, resp. usnadnění opětovné citlivosti k halucinogenu, čímž je mocně potenciován agonistický účinek [13].

Nejvíce skloňovaným mozkovým kompartmentem ve spojitosti působení psychedelik je prefrontální kortex (PFC). Rozvinutý PFC dává lidem oproti ostatním živočichům schopnost uvědomování si sebe samých, schopnost abstraktně myslet, plánovat, udržovat krátkodobou paměť, umožňuje nám zobecňovat situace, které prožíváme a vytvořit z nich určitý vzorec chování, podle kterého se poté později v další podobné situaci řídíme. Bylo zaznamenáno, že prefrontální kortex je psychedeliky významně ovlivňován, protože je to místo s největší hustotou serotoninových 5-HT_{2A} receptorů [14]. Nedávná studie zaměřující se na působení psilocybinu na neurální struktury pomocí magneto-encefalogramu odhalila, že pod vlivem psilocybinu dochází k desynchronizaci kortikálních oscilačních rytmů a snižuje se integrita neurálních sítí. Celý proces začíná excitací pyramidových neuronů v páté vrstvě skrze stimulaci 5-HT_{2A} receptorů, redukcí exportu draslíku a zvýšení opakované glutamatergní aktivity a pokračuje desynchronizací a poklesem integrity neurálních sítí. Patrná byla například spojitost mezi poklesem vln alfa PFC a tvrzením o rozplynutí ega [15*,16].

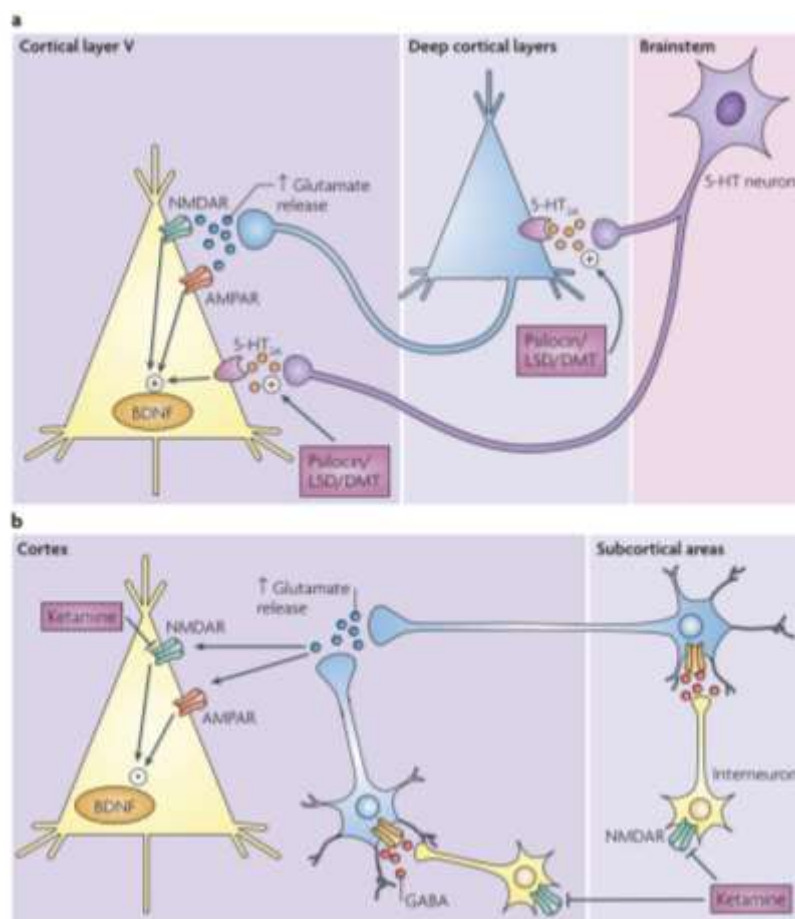
V mechanismech účinku klasických i disociativních halucinogenů se uplatňují jak metabotropní, tak ionotropní receptory. Stimulací ionotropních receptorů (NMDAR, AMPAR) dochází přímo ke změně propustnosti pro dané látky, metabotropní receptory (většina 5-HT) jsou spřaženy s G-proteiny spouštějící dráhu signální transdukce za účasti sekundárních posílů [9*, 17].

Serotoninové receptory lze rozdělit do celé řady podtypů, nicméně kromě receptoru 5-HT₃, ke kterému psychedelika ani nevykazují afinitu, transdukuje všechny ostatní 5-HT receptory signál skrze G-proteiny. G proteiny jsou aktivované navázáním ligandu na trimerní, sedmkrát membránou procházející GPCR (G-protein vázané receptory). Po navázání ligandu změní receptor konformaci tak, že může dojít k výměně GTP (guanosin trifosfát) za GDP (guanosindifosfát) na alfa podjednotce, čímž dojde k disociaci alfa podjednotky od beta-gama komplexu, a mohou tak volně difundovat membránou. Signalizaci spouštějí jak alfa, tak beta-gama komplexy. Interakcí alfa podjednotky s konkrétními membránovými proteiny dochází ke spuštění různých signálních drah, aktivaci zejména fosfolipáz a adenylátcykláz, které aktivují druhé posly, kterými jsou například cAMP (cyklický adenosinmonofosfát), DAG (diacylglycerol), IP3 (inositoltrifosfát), PIP2 (fosfatidylinositolbisfosfát) [18].

Za přítomnosti aktivovaného cAMP je aktivována proteinkináza A, jejíž katalytické podjednotky mohou na Ser či Trp fosforylovat cílové proteiny, a tím modulovat jejich aktivitu vedoucí k expresi určitých genů, propustnosti kanálů, a další.

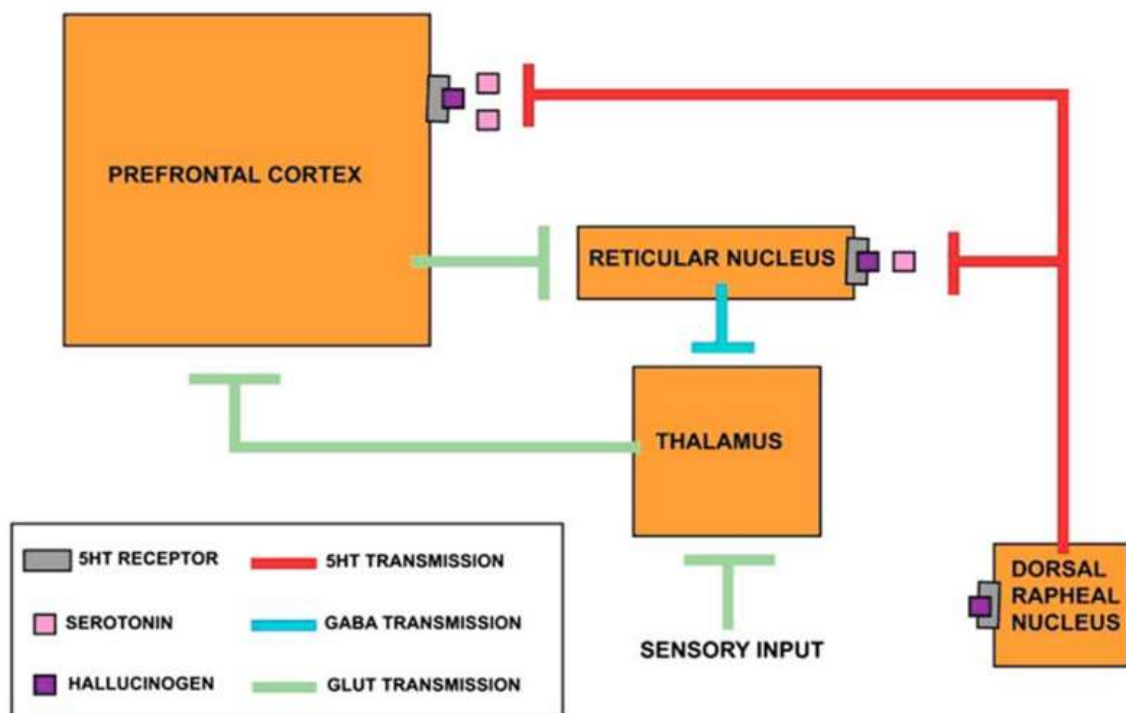
Fosfolipáza C aktivovaná G-proteinem štěpí PIP2 na DAG a IP3, přičemž IP3 putuje k endoplasmatickému retikulu, kde vazbou na receptor způsobí zvýšení cytosolické koncentrace Ca^{2+} . Stimulací 5-HT₂ receptorů dochází právě ke zvýšení cytosolického Ca^{2+} a aktivaci kalmodulinu (CaM), který po navázání vápenatých iontů změní konformaci a vazbou na proteiny moduluje jejich aktivitu.[19] Je schopný tvořit i dlouhotrvající komplexy – konkrétně s CaM kinázou II, která se podílí na regulaci synaptické dráždivosti a buněčné paměti [20].

Obecně tedy mechanismus účinku klasických psychedelik i disociativních drog vede v důsledku ke zvýšení exprese neurotrofního faktoru BDNF, který je považován za hlavní iniciátor synaptogeneze [21].



Obr. č. 1 – Aktivace sítí prefrontálního kortexu a uvolnění glutamátu, převzato z: [11], upraveno

- a) Klasická psychedelika (psilocybin, LSD, DMT,...) zvyšují hladinu glutamátu v prefrontálním kortexu stimulací postsynaptických 5-HT receptorů, které se v největší densitě nacházejí v hlubokých vrstvách glutamatergních pyramidových neuronů. Klasická psychedelika působí 1) přímo na postsynaptický 5-HT_{2A} páté kortikální vrstvy nebo 2) nepřímo přes stimulaci 5-HT_{2A} v jiné hluboké kortikální vrstvě (šesté), která signál přenáší do páté pyramidové vrstvy, kde uvolněným glutamátem stimuluje NMDA a AMPA receptory. Aktivací těchto tří (NMDA, AMPA, 5-HT_{2A}) pravděpodobně dochází ke zvýšené syntéze BDNF.
- b) Disociativní NMDA antagonisté (ketamin,...) způsobují zablokováním GABAergních interneuronů v subkortikálních a kortikálních vrstvách vyšším míru pálení glutamatergních neuronů, a tím zvýšení koncentrace extracelulárního glutamátu v prefrontálním kortexu. Ketamin zároveň blokuje NMDA receptory kortikálních pyramidových neuronů, čímž je jejich propustnost vzhledem k AMPA receptorům relativně nižší. Rozdílné propustnosti pravděpodobně vedou ke zvýšené expresi BDNF [9].



Obr. č. 3: Mechanismus halucinogenního účinku na modelu psilocybinu. Hlavní serotoninové dráhy přes 5-HT jsou značeny červeně, dráhy přes GABA a γ -amino-butyryát jsou modře a dráhy přes GLUT a glutamát jsou zeleně. Oranžově jsou zaznačeny mozkové struktury. Převzato z [22]*, upraveno.

Ačkoliv v případě ketaminu nedochází k interakci s 5-HT_{2A} receptory, sdílí část signální dráhy a tudíž vykazuje podobné halucinogenní účinky. Uvolněním glutamátu v prefrontálním kortexu výše popsaným mechanismem jsou komplexy 5-HT_{2A} a mGlu_{2/3} ovlivněny, dochází tak k nepřímé regulaci drah pyramidových neuronů i prostřednictvím ketaminu [23, 24].

5-HT₂ receptory jsou obecně stimulovány serotoninem, který do většinové části mozku uvolňuje DRN (*dorsal raphe nuclei*) [25]. Působením klasických psychedelik dochází k utlumování aktivity rafeálních buněk přes inhibiční GABA interneurony aktivované 5-HT_{2A} receptory nebo přímo stimulací 5-HT_{1A} receptorů [26, 27].

To, jakým způsobem změní intoxikace psychedeliky vědomí člověka, závisí na více faktorech. Prvním je velikost dávky – s větším množstvím aktivní látky roste intenzita prožitků. Dalšími neopominutelnými faktory modulujícími psychedelické zážitky jsou momentální „set“ a „setting“, resp. to, jak je člověk v době intoxikace psychicky naladěný a v jakém se nachází prostředí [28].

2.2 Rizika spojená s užitím psychedelik

Užití psychedelik je bezpečné, ačkoliv má i svá rizika. Ve výzkumných a kontrolovaných podáních k nim dochází velmi zřídka, díky psychickému i fyzickému prověření dobrovolníka a bezpečnému prostředí [29].

Předávkování klasickými psychedeliky je teoreticky nemožné, smrt u lidí způsobená čistě předávkováním známá není. Smrtelné jsou nejčastěji nehody způsobené pocitem nabytí nadpřirozené schopnosti během intoxikace, nebo užití psychedelik v kombinaci s neúměrným množstvím jiných toxických látek. U samotných psychedelik nejsou prokázány toxické dopady na tělní orgány, včetně neurotoxicity [30]. Podle Registru toxických účinků chemických látek vedeným pod Národním ústavem pro bezpečnost a ochranu zdraví při práci je hodnota LD₅₀/ED₅₀ pro psilocybin 641, pro LSD 4861 a pro srovnání hodnota u nikotinu je 21, pro aspirin 199 nebo například 9637 pro vitamin A [15]*. Čím je hodnota nižší, tím menší množství látky stačí k toxickým projevům. Zatím nebyla potvrzena ani mutagenost. Psychedelika zvyšují krevní tlak a tepovou frekvenci, dochází k mydriáze, mohou vyvolávat nevolnost. Někdy dochází ke křečovitému smršťování svalstva [31].

Někdy, častěji v nekontrolovaných podmínkách při pesimističtějších aktuálním psychickém naladění člověka, se může po užití psychedelik objevit tzv. „bad trip“, dnes už spíše nazývaný jako „náročná zkušenost“, protože většina lidí hodnotí i takovýto zážitek po nějakém

čase jako prospěšný pro jejich další rozhodování a uvědomování si svého bytí. Člověk je namísto pocitu sjednocení a splynutí s kosmem náhle pohlcen panikou, paranoiou, strachem, samotou, beznadějí, utrpením, někdy až dojmem vesmírné zkázy. Často bývají takovéto scénáře doprovázeny pocitem ztráty ega [32]. Následky jsou často dlouhodobé a bez integrace, kterou člověku po takovémto zážitku poskytuje terapeut, a díky které je člověk psychicky srovnán s tím, co se mu během intoxikace dělo, se jedinec většinou začne stranit společnosti, propadat depresivním stavům, zažívat pocit úzkosti a odloučení, které mohou vyústit v sebevraždu. Dalším rizikem je tzv. flashback. V neurčitém čase po intoxikaci psychedeliky, kdy už jejich účinek dávno odezněl, se člověku mohou vrátit percepční obrazy, které zažíval ve svém „tripu“. V důsledku toho se člověk opět může cítit sociálně vyloučen [33].

V malém množství se nachází některé látky i přirozeně v našem těle – např. DMT (dimethyltryptamin), kterému se věnoval Rick Strassman, a tvrdil, že DMT vzniká v epifýze jako enzymaticky upravený melatonin [34]. Jiné studie přímo nevylučují možnost výskytu DMT v epifýze, nicméně doložený je jeho výskyt v mozkomíšním moku a jeho produkce pravděpodobně probíhá v plicích a dalších tkáních [35]. Jeden z předpokladů příčin vzniku duševních chorob je nevyrovnaná hladina takovýchto látek, například abnormální hladina fenylethylaminu se spojuje se schizofrenií [36].

2.3 Klasická psychedelika

Jako klasická psychedelika označujeme látky působící agonisticky na serotoninové 5-HT_{2A} receptory (zejména na neokortikálních pyramidových buňkách).

Serotoninové receptory jsou klasicky stimulovány serotoninem (5-hydroxytryptamin), biologicky aktivní látkou, vyskytující se kromě CNS také v různých tkáních či buňkách - gastrointestinálním traktu, plicích, nebo trombocytech [37]. Serotonin společně se svými receptory tvoří serotonergní systém, prostřednictvím kterého ovlivňuje skrze CNS nejrůznější procesy od emočních prožitků (stress, úzkost, agresivita, radost,...) přes chuť k jídlu nebo k sexu až po neuroendokrinní a kognitivní funkce, spánek nevyjímaje. Neurony produkující serotonin se nachází v rapheálních jádrech, které jsou rozmístěné v mozkovém kmeni [38]. Serotonin funguje jako neurotransmitter i jako neuromodulátor a jeho receptory lze rozdělit do několika typů. Psychedelické stavy jsou navozeny působením zejména na receptor 5-HT_{2A} a jeho aktivací se zároveň zvyšuje hladina kortikálního glutamátu, který se pravděpodobně uvolňuje z presynaptických receptorem zprostředkovaných thalamických aferentů [5].

Obvyklé jsou synestetické vjemy, při kterých dochází ke kombinaci několika smyslů a jejich vnímání – slyšení světla, chutnání barev, vidění zvuků, a podobně. Je popisováno subjektivní, zpomalené vnímání času [39].

2.3.1 Indoly/tryptaminy

Tyto látky jsou z pohledu chemické struktury velmi podobné serotoninu. Společným znakem jim je indolové jádro. Mezi nejznámější psychedelika řadící se do této skupiny patří z hub získávaný psilocybin, nejběžněji z *Psilocybe* (Lysohlávka) nebo také z *Panaeolus* či *Gymnopilus*. Dále DMT jako aktivní látka z rostlin *Psychotria viridis*, *Banisteriopsis Caapi*, *Mimosa* či jiných [31].

2.3.1.1 Psilocybin

Vědecká práce s psilocybinem je v současné době velmi rozsáhlá, zejména díky praktickým výhodám, které s sebou oproti ostatním psychedelikům přináší. Kromě přiměřené doby působení (cca 6 hodin) a síle účinku (45x nižší účinnost než LSD, 66x vyšší než meskalin) také vyvolává dle hodnocení dobrovolníků oproti meskalinu či LSD spíše mírnější, příjemné představy nazývané „oceánskou bezbřehostí“, pocity splynutí vlastního já se vším pozemským bytím vedoucí k vlídnějšímu pohledu na společnost a podpoře komunikace s lidmi.[40] Aktivní složkou je psilocin, který vzniká až defosforylací v našem trávicím traktu [41]. Jeho účinky nastupují po perorálním podání mezi 20–40 minutami, s vrcholem účinku mezi 60–90 minutami a koncem zhruba po 4–6 hodinách, kompletně po 24 hodinách [42]. Typická velikost dávky při ústním podání je $\pm 0,2$ mg/kg. Intravenózní aplikace není příliš častá, psilocin začíná působit během prvních pár minut, vrchol nastává zhruba v 5. minutě a konec kolem 20. minuty [43, 42]. K rozpadu poloviny počátečního množství psilocinu v plazmě dojde při ústním podání po 2,5 hodinách, při intravenózním po 1,23 hodinách [43].

Ukázalo se, že psilocybin působí i na jiné receptory než 5-HT_{2A}, včetně dopaminových. Zvýšení striatálního dopaminu je spojováno s intenzivnějšími prožitky euforie a depersonalizace. Jejich zablokováním byly tyto pocity subjektivně zredukovány zhruba o 30%. [16] Největší afinitu hned po 5-HT_{2A} vykazují 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, D₃, 5-HT₆, 5-HT₇, 5-HT_{5A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1E}, D₁, 5-HT_{1D} a 5-HT_{2B} a další [5, 44] Stimulace jednotlivých receptorů vykazuje různé dopady, například agonistické působení na 5-HT_{1A} autoreceptor inhibuje aktivitu dorzálního *Raphe nuclei*, je také částečně zodpovědný za lokomoční inhibici a elektroencefalografické změny [45]. Psilocybin zvyšuje hladinu prolaktinu, v případě větších

dávek také kortikotropin, tyreotropin a kortizo, jejichž hodnoty se zhruba po 5 hodinách vrací do normálu [46].

2.3.1.2 DMT

DMT je považováno za jedno z nejsilnějších psychedelik vyvolávající pocity mimotělní existence, cestování “hypervesmírem” a setkávání se s mimozemskými civilizacemi [34]. Rick Strassman, lékař a psychiatr, který stál u druhé vlny výzkumů psychedelik po americkém zákazu nazval DMT “spirituální molekulou”. DMT se po vyslovení hypotézy o jeho přirozeném výskytu v našem těle začalo spojovat se stavy, které lidé zažívají těsně před smrtí, po narození, při meditaci nebo také ve snech v REM fázi spánku [47].

DMT prochází intenzivním výzkumem, mění se míra poznání a pohledy na tuto molekulu. Přes označení tohoto alkaloidu jako nevýznamného meziprojektu se po objevení TAAR (trace amine-associated receptors) a zjištění, že je ligandem sigma-1 receptorů, dostal až do kategorie látek s možným terapeutickým využitím [48]. TAA receptory, jejichž ligandy jsou stopové aminy, jsou exprimovány jak v centrální (CNS) tak periferní (PNS) nervové soustavě. Jsou řazeny do kategorie receptorů spřažených s G proteiny - GPCRs (G-protein coupled receptors) u člověka bylo objeveno 6 transkribovaných typů těchto receptorů. Jejich funkcí v CNS (konkrétně TAAR1) je mimo jiné modulace transmise monoaminů a glutamátu nebo regulace kognitivních procesů a nálady.[49] Kromě DMT regulují funkci TAAR také dopamin jakožto monoamin, případně amfetamin a další [50]. O sigma-1 receptorech byla do té doby známá jen funkce – skrze modulaci iontových kanálů dokáže buňku „chránit“ před některými negativními vlivy, například oxidačním stresem [51]. Na základě zjištění interakce DMT se sigma-1 receptory Ede Frecska postavil studii dokazující schopnost DMT prodloužit životnost buněk v době hypoxie [52]. Testovány byly neurony, makrofágy a dendritické buňky potkanů. S množstvím DMT se prodlužovala životnost buněk až do 50 μ M DMT, vyšší dávky již neměly výraznější účinek. Zdá se tedy, že přirozený výskyt DMT v mozku by mohl sloužit k ochraně buněk před nedostatkem kyslíku a v budoucnu by se mohl farmakologicky uplatnit například při léčbě neurodegenerativních chorob nebo jako ochrana CNS po mozkové mrtvici [34, 53]

DMT je podáváno injekčně nebo kouřením, klasická dávka je zhruba \pm 0,6 mg/kg a začíná působit do první minuty a odeznívá v řádu pár desítek minut [54]. Dobu působení je možné prodloužit MAO inhibitory (inhibitory monoaminoxidázy), která způsobuje jeho

rychlý rozklad. MAO inhibitorů se využívá v přípravě Ayahuascy, kde je také DMT aktivní i při perorálním podání [55].

Některé látky, ačkoliv také vykazují velikou podobnost serotoninu, však halucinogenní stavy nevyvolávají. Proč tomu tak je zatím nebylo zcela vysvětleno. Naopak některé další halucinogeny indolové jádro nemají a přesto halucinogenní stavy navozují [56].

2.3.2 Deriváty ergolinu

Nejznámějším zástupcem této skupiny je LSD (N,N-diethylamid kyseliny lysergové), který byl poprvé uměle připraven alkalickou hydrolyzou alkaloidů získaných z námelu parazitické houby *Claviceps purpurea*, kdy vznikl monohydrát kyseliny lysergové, a následnou substitucí amidových skupin. Vyskytuje se i v jiných přírodních, například v semenech některých vyšších rostlin (*Ipomoea violacea*) a lze připravit i několika dalšími způsoby. Dalšími zástupci jsou například LSA (lysergamid) vyskytující se v rostlinách *Ipomoea violacea* nebo *Argyreia nervosa*, případně další synteticky vyrobené látky [57].

2.3.2.1 LSD

LSD jakožto průkopník novodobých psychedelik se v největší míře užívá orálně, nicméně aktivně působí i při vstřebání do těla přes kůži, vdechnutím či injikováním. Psychický dopad nastává po 20 µg, za středí dávku se považuje zhruba 100 µg, nad 200 µg už jsou to dávky silné s o to intenzivnějším účinkem. Ten nastupuje zhruba do 30 minut, vrcholí v rozmezí 1,5–2,5 hodin po podání a odeznívá po 8–12 hodinách, někdy i déle. Překvapivé se zdá být, že vrchol nastává v době, kdy je již 90 a více procent LSD metabolizováno jak z mozku (kam se ho dostane jen velmi málo – zhruba 0,01%), tak z ostatních orgánů [57, 58].

2.3.3 Fenylethylaminy

Mezi nejvýznamnějšího zástupce psychedelických fenylethylaminů patří meskalin vyskytující se v kaktusech Peyotl neboli *Lophophora williamsii*, který se stal oblíbeným mezi obyvateli Střední Ameriky už před více než 5 tisíci lety. Dále lze uvést například *Trichocereus pachanoi*, nebo také *Echinopsis peruviana*. Dalšími zástupci jsou pak například DOM (4-methyl-2,5-dimethoxyamfetamin), DOI (2,5-dimethoxy-4-iodo-amfetamin) nebo také TMA (3,4,5-tri-methoxyamfetamin). Blízko ke skupině fenylethylaminů mají MDMA (3,4-methylenedioxy-N-metamfetamin) a látky odvozené, liší se však ve struktuře fenylového jádra,

keré je dimetylováno, což se pojí s jejich stimulačními vlastnostmi a zesilováním emocionálních prožitků, dle čeho si vysloužili název entaktogeny [5, 59].

2.3.3.1 Meskalin

Meskalin je mezi pomyslnou skupinkou nejznámějších a nejužívanějších psychedelik známý nejslabším účinkem. Podává se většinou ústně, nutná dávka pro vyvolání halucinogenních účinků je 5mg/kg. Působit začíná mezi 30-120 minutami s vrcholem kolem 120. minuty a konečnou fází mezi 6-12 hodinou, v některých případech i déle. Do mozku se přes hematoencefalickou bariéru absorbují jen zhruba 2% celkové dávky. Zkušenosti lidí popisují zážitky s meskalinem jako mírnější, empatictější, s tendencí sjednocovat svět [60, 40].

2.4 Disociativní drogy

2.4.1 Ketamin

Ketamin, N-methyl-d-aspartát, antagonist NMDA receptorů. Svými až neuvěřitelnými schopnostmi přetvářet neurální síť si získal v posledních letech širokou pozornost zejména z hlediska léčby depresí a úzkostných poruch, včetně depresí resistantních k jakékoli jiné léčbě. Lékařům je ketamin známý už několik desítek let, podává se pacientům intramuskulárně po bolestivém zranění nebo nějaké stresově náročné nehodě jako anestetikum, kdy jeho účinek nastupuje do 3 minut a přetrvává zhruba 20 minut [61]. Byly popsány nejrůznější způsoby podávání (transmukosálně, sublinguálně, nasálně, rektálně,...) nicméně nejběžněji je ketamin administrován ústně, intravenózně či intramuskulárně [6]. Typická velikost dávky se různí v závislosti na způsobu podání. V případě ústního podání je typická dávka 0,5 mg/kg, pro intramuskulární 10 mg/kg a intravenózně 2 mg/kg [7]. Dochází k elektrofyziologickému a funkčnímu oddělení limbického a thalamoneokortikálního systému, což vlastně přináší ketaminu jeho charakteristické disociativní vlastnosti [20, 9].

Neuroplastické změny způsobené psychedeliky jsou spojeny se změnami v architektuře spánku.

3 Spánek

Spánek je velmi komplexně regulovaný proces, který pro živé organismy představuje neoddelitelnou součást života. Ačkoli má každý živočich jiný spánkový profil, jeho funkce je pro život všech spánek provozujících organismů naprosto nezbytná. Pravděpodobně je spánek

společným jmenovatelem všech obratlovců, byl zaznamenán i u některých bezobratlých živočichů [62].

Průměrná doba spánku zdravého dospělého člověka by se měla pohybovat kolem 8 hodin denně. Za jednu noc zdravý člověk projde čtyřmi až pěti 90minutovými cykly střídajícího se NREM (non-rapid eye movement) a REM (rapid eye movements) spánku, které vůči sobě během noci mění svůj poměr. První část noci je věnována většímu množství NREM spánku a k ránu se poměr fází postupně přelévá ve prospěch REM fáze, někdy také zvané paradoxní spánek. NREM spánek lze ještě rozdělit do 3 dalších fází - N1, N2 a N3. N3 je stav nejhlubšího spánku, někdy také označován jako SWS (slow-wave sleep) [3].

3.1 Regulace spánku

Mozek prochází denně dvěma základními fyziologickými stavy – bděním a spánkem, jejichž přirozený přechod je regulován cirkadiánními a homeostatickými procesy. Proces C (cirkadiánní regulátor) je pravidelný rytmus, který je u dospělého člověka synchronizován se střídáním dne a noci. Hlavním cirkadiánním pacemakerem jsou suprachiasmatická jádra (SCN, suprachiasmatic nucleus) hypothalamu, která dostávají světelný signál od gangliových buněk v retině citlivých na světlo. Informace o světle přiváděna glutamatergní signalizací z retinohypothalamického traktu je hlavním synchronizátorem biologických hodin [63, 64]. Významnou roli zde hraje melatonin, který je s příchodem noci vylučován z epifyzy a vázán na melatoninové receptory s hojným výskytem v SCN. Na modelu melatoninových mutantních zebřiček bylo zjištěno, že při vystavení permanentní tmě dochází k narušení jak jejich cirkadiánního, tak homeostatického cyklu. Předpokládá tedy významnou roli melatoninu na uvolňování adenosinu, čímž cirkadiánní rytmus propojuje s homeostatickou regulací spánku [65]. Proces S (homeostatický regulátor) vyjadřuje potřebu spánku [66]. Čím déle je člověk vzhůru, tím větší je takzvaný spánkový tlak. Vzniká hromaděním adenosinu v mozku. Během kvalitního spánku je adenosin odbourán a spánkový tlak snížen. Prolínáním těchto dvou procesů pocítujeme buď potřebu spánku nebo bdění [67]. Mezi hlavní neurotransmitery a neuromodulátory ovlivňující stav mozku lze zařadit kromě již zmíněného melatoninu a adenosinu také histamin, acetylcholin, glutamát, dopamin, hypocretin, serotonin, norepinepfrin, gama-amino butyrovou kyselinu [65, 68].

3.1.1 Serotonergní regulace

Serotonin je produkován z DRN, které dále obsahuje dopaminergní, GABAergní, glutamatergní a neuropeptid-uvolňující neurony [65]. Experimentálně bylo na myších modelech ukázáno, že knock-outováním receptorů 5-HT_{1A} a 5-HT_{1B} rapidně stoupla míra REM spánku [25, 26]. Knock-outované 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} zvyšovaly dobu bdění a redukci NREM spánku [27]. Transmise serotoninu obecně navozuje bdělý stav, inhibuje REM spánek a interferuje se SWS [28].

3.1.2 Oscilace hladiny glutamátu

Ačkoliv oscilace extracelulárního glutamátu je velmi komplexní záležitostí a ještě nebyla zcela přesně vysvětlena, úloha v modulaci spánku je poměrně zřejmá [26]. Na krysích modelech bylo ukázáno, že během REM fáze a bdělosti se jeho hladina výrazně zvyšuje, zatímco v NREM fázi klesá [73]. Dle studie M. B. Dashe hladina glutamátu má tendenci růst se zvyšováním spánkového tlaku, nicméně po dlouhé spánkové deprivaci jeho hladina opět mírně klesá. Závisí také například na tzv. spánkové historii. Po výrazné spánkové deprivaci klesá hladina glutamátu v NREM spánku až s dvojnásobnou rychlostí. Spánková deprivace pozitivně koreluje s množstvím SWA, a tím pádem i rychlostí poklesu koncentrace glutamátu [74].

3.2 Měření fyziologických spánkových procesů

Polysomnografie je vyšetření zahrnující měření různých fyziologických spánkových projevů, díky nimž lze určit, v jaké spánkové fázi se zkoumaný subjekt nachází. Patří mezi ně elektromyografie (EMG) využívající elektrických potenciálů k zachycení komunikace nervosvalových spojů, elektrookulografie (EOG) zaznamenávající pohyb očí a v neposlední řadě elektroencefalografie (EEG) měřící aktivitu mozku. Vzhledem k etickým otázkám výzkumu se při měření lidí používají převážně tyto neinvazivní metody, u zvířecích modelů se přistupuje i k intrakraniálnímu měření, které je citlivější a přesnější.

Při měření EEG aktivity mozku je pro člověka se zavřenýma očima v bdělém stavu charakteristické vlnění alfa v rozpětí 8-12 Hz, pro bdělý stav s otevřenýma očima rychlá desynchronizovaná aktivita zasahující do pásma beta s rozmezím 12-40 Hz. Pro náročné stresové úkony či intenzivní učení jsou charakteristické gama vlny dosahující frekvence 40-100 Hz.

Pro hluboký spánek (SWS) jsou typické pomalé vlny delta s vysokými amplitudami s frekvencí pohybující se mezi 0,5-4 Hz, které jsou odrazem synchronizace neuronů rozsáhlých oblastí mozku střídající aktivitu a útlum [74]. Frekvence nižší než 1 Hz nesou označení pomalé oscilace (SO, slow oscillations). Pro SWS a N2 fázi jsou také typická spánková thalamokortikální vřeténka (spindles), která se pohybují v úzkém frekvenčním pásmu mezi 12-15 Hz. Zaznamenat lze také shluky ostrých a rychlých vln (sharp wave-ripples) s frekvencí 100-300 Hz vycházejících z hipokampu, ovšem z důvodu etických omezení se záznamy provádí jen u zvířat či pacientů s implantovanými elektrodami [75].

REM spánek charakterizuje EEG aktivita podobající se bdělému stavu (beta vlnění) – je desynchronizovaná a vysokofrekvenční. Intrakraniálně jsou z hipokampu také zaznamenávány vlny theta s relativně nízkou amplitudou a frekvencí 4-8 Hz. REM spánek se od bdění liší stavem vědomí, svalovou atonií, občasnými mimovolnými stahy svalstva a také – jak název vypovídá – rychlými pohyby očí. V REM fázi jsou také zaznamenatelné ponto-genikulo-okcipitální vlny (PGO, ponto-geniculo-occipital waves) vyskytující se při přechodech NREM do REM spánku nebo v průběhu samotné REM fáze [68].

3.3 Konsolidace paměti v NREM fázi

Spánek je klíčovým behaviorálním stavem zajišťujícím dlouhodobě funkční veškeré fyziologické procesy probíhající v našem těle. Proto jakákoli narušení spánku mohou mít negativní, někdy vysloveně závažné zdravotní následky. Nedostatečný či nekvalitní spánek je například spojován s rozvojem Alzheimerovy choroby v důsledku hromadění amyloidu beta. Má vliv na zpracovávání emocí, imunitní funkci, kognitivní procesy, rozhodování, fyzickou kapacitu, atd. Zásadním procesem, ke kterému během spánku dochází, je konsolidace paměti – přesouvání nabytých poznatků z krátkodobé paměti (STM, short-term memory) do dlouhodobé (LTM, long-term memory). Ačkoliv dříve byla považována za důležitější REM fáze, v současné době je pro konsolidaci paměti prokázána nezbytná role NREM fáze. Většina neuromodulátorů a neurotransmiterů, které se účastní regulace spánku, se zároveň podílí i na neuroplastických paměťových procesech [68].

Konsolidace paměti je velmi úzce spojena s neuroplastickými procesy stejně jako působení psychedelik. Hlavním společným rysem je **synaptogeneze**. Ačkoliv k ní dochází během bdění, ve vyšší míře je zaznamenatelná v průběhu NREM a REM spánku, při užití psychedelik k vysoké míře neuroplastických změn dochází i beze spánku.

V bdělosti se nově nabyté informace ukládají do hipokampu, kde v průběhu NREM spánku dochází k jejich opakované reaktivaci, čímž se posilují neokortikální spoje. Přesun do dlouhodobé paměti je v NREM spánku zajišťován pomocí synchronizované oscilace spánkových vřetének, která jsou produkována retikulárním thalamickým jádrem a thalamokortikálními projekcemi, a ostrých a rychlých vln hipokampu s kortikální nízkofrekvenční oscilací [76, 77]. Konsolidace paměti je koordinována pomalými oscilacemi, jejichž pozitivní vliv na paměť byl experimentálně ověřen [78].

Synaptická síla narůstá vysokofrekvenční stimulací presynaptického neuronu, většinou procesem závislým na NMDA receptoru. Slabé stimulační presynaptického neuronu způsobí vylití glutamátu a následnou aktivaci NMDA a AMPA postsynaptických receptorů. Vtokem Ca^{2+} jsou aktivovány CamKII a PKC, které dále fosforylují AMPA receptory a zároveň přidávají nové. Pro její dlouhotrvající efekt je nutná její stabilizace produkcí proteinů [79].

Pozdní LTP je charakterizována silnými stimulacemi, které vedou k aktivaci transkripčních faktorů podílejících se na následné expresi cílových genů a proteosyntéze. Stimulace vedou také k remodelaci a posilování neurálních synapsí. Tvorba dendritických trnů je výrazná během spánku, kdy dochází k reaktivaci naučeného s 20násobně vyšší frekvencí než v procesu učení v bdělém stavu [76].

Extracelulární koncentrace glutamátu stejně jako dalších molekul spojených s LTP se zvyšuje s nástupem spánku a klesá s příchodem bdělosti. Ve spánku jsou aktivovány nejen glutamatergní neurony, ale i GABAergní inhibiční interneurony. Prostorovou a časovou sumací dochází k „rozhodnutí“ budou-li dané vzpomínky zapomenuty nebo konsolidovány [75].

3.4 Emoční zpracování v REM fázi

V REM fázi dochází podle experimentálních výzkumů k oddělování emočních a faktických částí paměťových stop, což vede při zdravém fungování spánku k postupnému odjímání emočně zabarvených částí vzpomínek.

S emočním zpracováním vzpomínek souvisí 3 hlavní mozkové kompartmenty – amygdala, hipokampus a mediální PFC. Dochází k zásadním neurochemickým změnám, zejména poklesu noradrenalinu. Významné jsou theta oscilace schopné propojit různé oblasti mozku, a tím se vypořádat s náročnými emočními vzpomínkami a zároveň upravovat citlivost k budoucím emočním zážitkům. Emoční paměť je REM spánkem podporována, je dokázána korelace mezi

množstvím REM spánku a theta vln s množstvím zapamatovaných emočně zabarvených obrazů [80, 81].

Bez dostatečného množství a kvalitního REM spánku nejsou negativní emoce postupně eliminovány, což zvyšuje riziko rozvoje úzkostných poruch a deprese [82].

4 Vliv psychedelik na spánek

Vliv psychedelik na spánek stále není zřetelně objasněn. Jsou studie, které se shodují na podobnosti elektrofyziologické aktivity i subjektivního prožitku psychedelického stavu a snění v REM spánku. EEG alfa vln vykazuje podobnost s REM fází [29, 30, 31, 32]. Dalším aspektem, který byl ukázán více studiemi, je zkrácení REM spánku vlivem suprese aktivity serotonergního systému přes 5-HT_{1A} agonisty [13, 33]. Studie W. C. Duncana s ketaminem ukazuje také na zkrácení celkové doby REM spánku, nicméně také na snížení jeho fragmentace [88].

Jak bylo řečeno výše, spánek je jeden z nejdůležitějších procesů, které nám zaručují zdravé psychické i fyzické rozpoložení. Jeho dysfunkce jsou spojovány mimo jiné s MDD (major depressive disorder) a BD (bipolar disorder) [34, 35]. Konkrétně v těchto případech je zaznamenáván porušený spánkový cyklus, kratší NREM i REM fáze, brzká doba probouzení a prodloužený čas usínání [88]. Při klasické psychiatrické léčbě jsou pacientům podávána antidepresiva - např. SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) založená na blokování zpětného vychytávání serotoninu. Ukázalo se, že mají určitý vliv i na spánek – prodlužují celkovou délku spánku, prodlužují SWS, ale trvá zhruba 5 týdnů, než se projeví jejich efekt [91]. REM fázi však pozměňují ihned – prodlužují REM latenci, zatímco celkovou dobu REM spánku zkracují [92]. Proto je spojitost psychedelik se spánkem velmi aktuální téma, protože jak se ukázalo, například antidepresivní odpověď ketaminu jako disociativního halucinogenu je téměř okamžitá, indukuje v řádu desítek minut až hodin neuroplastické procesy a mění strukturu spánku [93].

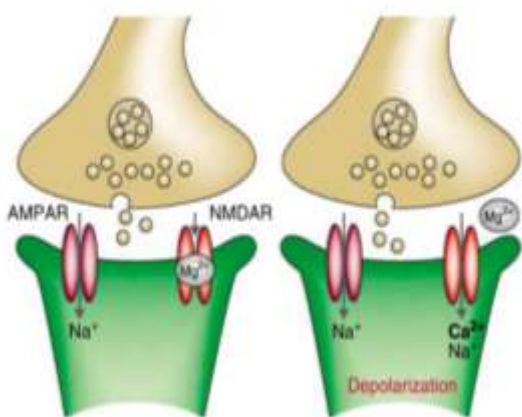
4.1 Neuroplasticita

Hlavním mechanismem, který je stěžejní pro léčebný potenciál psychedelik, je právě neuroplasticita, ke které zároveň dochází během spánku. V průběhu celého našeho života vznikají nové neurony (tzv. neurogeneze), a přeskupují se ty stávající (tzv. synaptogeneze). Tyto aktivní děje souhrnně označuje právě pojem neuroplasticita. Mozek se může přetvářet jak v rámci komplexních mozkových kompartmentů, tak v rámci jednotlivých neuronů

a synaptických spojení. Kromě dříve nemyslitelného faktu, že nové neurony vznikají neustále, je také ohromující, že podobu neurální sítě můžeme v dospělosti do určité míry vědomě i nevědomě „upravovat“. Je možné neuroplasticitu ovlivňovat jak pozitivně (např. sportem, učením, či právě psychedeliky), tak také negativně (např. užíváním alkoholu, opiátů, chronickým stresem). Míra neuroplasticity se liší jak mezi zdravými a duševně nemocnými jedinci (s depresí, schizofrenií,...), tak mezi jedinci zdravými a nelze její hodnotu přesně definovat. Lze rozdělit na krátkodobou (STP/ STD, short-term de/-potentiation) a dlouhodobou (LTP/ LTD, long-term de/-potentiation). Předchází-li presynaptická aktivita postsynaptické, případně probíhají zároveň, dochází k posílení synapsí. Je-li tomu naopak, synapse se oslabují.

4.1.1 Synaptogeneze

Existuje více způsobů iniciace synaptické plasticity, nicméně pro tuto práci je nejdůležitější zmínit glutamát řízenou neuroplasticitu, protože glutamát je výrazným pojítkem mezi modulací spánku a působením psychedelik [94].



Obr. 4 – LTP a LTD v hippocampu závislá na NMDA receptorech, převzato z: [94]

Glutamát je hlavní neurotransmiter CNS účastnící se rychlých excitačních synaptických přenosů. Glutamát (stejně jako ostatní neurotransmitery) neprochází přes hematoencefalickou bariéru, je syntetizován v neuronech z prekurzorů (např. glutamin, oxalacetát z Krebsova cyklu,...). Hladina extracelulárního glutamátu neustále kolísá, je to dáno tím, že neurony a astrocyty glutamát uvolňují, zatímco vysoko-afinními glutamátovými transportéry je vychytáván a importován zpět do presynaptických spojení či gliových buněk [74].

Intracelulární vezikulární glutamátový transportér (VGluT) shromažďuje glutamát do váček, spolu s Mg^{2+} ionty a za účasti ATP [95]. Uvolnění váček do synaptické štěrby zvýší koncentraci extracelulárního glutamátu a je okamžitě zpětně vychytáván rodinami glutamátových transporterů. Jeho zpětný transport je založen na elektrochemickém gradientu (tvořen Na^+ , H^+ , K^+), s 1 molekulou glutamátu jsou symportem transportovány 3 ionty Na^+ , 1 H^+ a antiportem 1 K^+ . V gliových buňkách je glutamát glutaminsyntetázou transformován na glutamin, v nervových zakončeních glutaminázou konvertován zpět na glutamát. Glutamát

může hrát roli v retrográdní signalizaci, kdy působením na receptory spřažené s G proteiny (GPCR, G-protein-coupled receptors) umístěných na presynaptických spojích ovlivňuje uvolňování neurotransmiteru [94].

4.1.1.1 Iontropní glutamátové receptory

Glutamát uvolněný do synaptické štěrbině se váže na AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionát) a na NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory. Třetím typem ionotropních receptorů jsou KA (kainát) receptory. Jejich společnou vlastností je rychlé a krátkodobé působení. Tetramerním AMPA kanálem se čtyřmi vazebnými místy pro glutamát, vykazující pro glutamát nižší afinitu než NMDAR, dovnitř difunduje Na^+ , výměnou za K^+ , u heterotetramerního NMDA kanálu je tomu zamezeno hořčnatými ionty. Depolarizací postsynaptické buňky se Mg^{2+} uvolní a NMDA kanálem mohou dovnitř začít proudit sodné a vápenaté ionty, které se podílí na spuštění synaptické plasticity aktivací Ca^{2+} dependentních kináz, které dále po proudu fosforylují cílové molekuly. [94] Obecně tedy aktivace NMDA zprostředkovává vznik nových synaptických spojů a přispívá k jejich upevnování. Ketamin však NMDA blokuje a přesto dochází k zvýšení transkripce BDNF (dochází k aktivaci signální dráhy mTOR). AMPA receptory jsou regulovány fosforylací, významný je podíl fosforylace na dlouhodobé potenciaci. CaM kináza II je po zvýšení propustnosti NMDA kanálu aktivována Ca^{2+} a fosforylací způsobuje otevírání AMPARs, čímž se AMPA receptory podílejí na časně dlouhodobé potenciaci.

4.1.1.2 Metabotropní glutamátové receptory

Druhou základní rodinou glutamatergických receptorů jsou receptory metabotropní (mGluRs), jejich aktivita je tedy spřažena s G-proteiny. Ukazuje se, že jsou klíčové pro projevení halucinogenního efektu serotonergních psychedelik [96] a že se působením na mGluR1, mGluR2/3 and mGluR5 může dostavovat anxiolytický efekt jak u zvířat, tak lidí. [97] Metabotropní R2/R3 se nachází v mnoha mozkových kompartmentech, včetně senzorického a retikulárního thalamu, hippocampu a prefrontálním kortexu [98]. Ve studiích u myši s knock-outovaným mGluR2 se halucinogenní efekt nedostavoval. Ze studie vyplynulo, že behaviorální a celulární změny odpovídající na serotonergní psychedelika probíhají pouze v případě, jeli k dispozici komplex 5-HT_{2A}-mGluR2 [96].

4.2 Klasická psychedelika, neuroplasticita a spánek

Psychedelika iniciují neuroplasticitu, konkrétně byly zaznamenány zřejmé neuroplastické změny u ketaminu, psilocybinu a MDMA. Momentálně jsou výzkumy zaměřeny na vliv psychedelik na hippocampus a prefrontální kortex.

Glutamatergní a serotonergní látky nezanedbatelně ovlivňují funkci i strukturu neuronů prefrontálního kortexu. Zvyšují v prefrontálním kortexu počet dendritů, jsou induktorem tvorby dendritických trnů a zvyšují počet neurálních synapsí. Obecně tedy přispívají k přetváření struktury nervových sítí, a to relativně rychle už po jednom užití [99].

V relativně nové studii pod vedením Toma Froesea [100] zkoumající prospěšnost role spánku v psychedelické terapii na animálních modelech byla postulována hypotéza, že dlouhotrvající efekty, které psychedelika vykazují, mohou být částečně způsobena interakcí se spánkem. Opominutí role spánku byla také jedna z věcí, kterou ve své publikaci vyčítá F. X. Vollenweiderovi a M. Kometerovi, kteří zakládají dlouhotrvající účinek psilocybinu na glutamát indukovanou synaptogenezi [9]. T. Froese et al. experimentálně zkoumali závislost prostorové paměti na spánku a psychedelické stimulaci. Ukázali, že krysy, které byly vystaveny jak kvalitnímu spánku, tak dávce psilocybinu po prvním dni opakovaných pokusů, druhý den vykazovali nejlepší výsledky. Dokonce se výsledek lišil i mezi skupinami s rozdílnou dávkou psilocybinu, vyšší dávka lineárně korelovala s lepší prostorovou pamětí. Naopak krysy, které byly experimentu vystaveny v době, kdy normálně spí, vykazovaly druhý den při prvním pokusu ještě horší výsledek než při posledním pokusu v den předchozí [100].

Studie zabývající se účinkem Ayahuasky vzhledem ke spánkovému rytmu ukázala, že lze předpokládat spojitost mezi některými psychedeliky a REM spánkem. V případě Ayahuasky dobrovolníci subjektivně nepocítovali zhoršení kvality spánku. Jako pozitivní kontrolní látka byl v této studii použit d-amfetamin, který prodloužil proces usínání, porušil spánkovou strukturu, generován byl prioritně lehký spánek a kvalitu spánku dobrovolníci uváděli jako nedostatečnou. U d-amfetaminu, ale i u Ayahuasky byly pomocí PSG odhaleny inhibice rychlých pohybů očí v REM fázi a zkracování jejich intervalů vzhledem k „normálnímu“ průběhu [101].

V další studii, kde bylo testováno 16 zdravých dobrovolníků ve věku 25-50 let, kterým bylo jednorázově podáno 200 µg LSD, jeden člověk v průběhu 10dní po intoxikaci uvedl problém s usínáním a živějšími sny [25].

V porovnání se SSRI antidepresivy mají psychedelika v podstatě obdobné účinky – antidepresiva prodlužují REM latenci (dobu od usnutí k prvnímu REM spánku) a zkracují REM spánek.

4.3 Ketamin, neuroplasticita a spánek.

Ketamin se stává v řadě ohledů látkou s velkým léčebným potenciálem. Dostává se do popředí jako antidepresivum s rychlým nástupem účinku i u mnoha jinak rezistentních pacientů.. Zároveň upravuje spánkový proces, který s depresivní poruchou (MDD) a nebo také BD (bipolární poruchou) pravděpodobně souvisí [63]. To, jak ketamin dokáže ovlivnit spánek, depresivní myšlení a neuroplasticitu, z něho dělá nadějnou molekulu budoucí psychiatrické medicíny. Kromě toho, že s klasickými psychedeliky sdílí halucinogenní účinky, dokáže modulovat proces spánku skrze interakci s homeostatickými a cirkadiálními regulátory. V řadě studií byl prokázán až neuvěřitelně rychlý účinek ketaminu co se týče synaptogeneze v prefrontálním kortexu. Expresie neuroplastických genů (hlavně BDNF, brain-derived neurotrophic factor) je detekovatelná již v rámci desítek minut po požití. BDNF jako jeden z neurotrofických proteinů zamezuje odumírání neuronů, podporuje růst a diferenciaci neuronálních výběžků a synapsí, podílí se na přetváření krátkodobé paměti na dlouhodobou a jeho hladina se působením klasických psychedelik i ketaminu zvyšuje [102, 103].

Mechanismus účinku ketaminu je založen na uvolňování glutamátu v prefrontálním kortexu, po kterém následují další tři neméně důležité procesy. Upregulace AMPA receptorů, aktivace mTOR (mammalian target of rapamycin) signální dráhy a zvýšení hladiny neurotrofního faktoru BDNF [63]. Hlavními aktivními metabolity ketaminu, který spouští excitaci glutamátu je HNK ((2R,6R)-hydroxynorketamin) [104]. Měřením EEG pomalovlnné aktivity bylo zjištěno, že intrahemisferické vtoky BDNF zvyšují SWA, stejně jako změny v chování způsobené centrálním zvýšením BDNF a dalšími neuroplastickými geny jako jsou Arc, NGFI-A a Homer [105]. Spuštěním mTOR signalizační dráhy je mimo jiné ovlivněna lokální syntéza proteinů, BDNF nevyjímaje. Vyšší hladina BDNF aktivuje TrkB receptor (tropomyosinový receptor s kinázovou aktivitou), který spouští dráhu vedoucí k dalším neurosynaptickým procesům, syntéze BDNF a dendritických trnů a celkové komplexitě neurálních okruhů [106].

Obecně se u pacientů, kteří reagují na léčbu antidepresivy, mění hladina BDNF, množství SWS a nálada [102]. U pacientů s BD se však důsledky účinku ketaminu oproti pacientům s MDD liší [88]. Vysvětlení tkví nejspíš v rozdílném genetickém vybavení těchto pacientů a tak i v odlišném spánkovém profilu. U pacientů s BD dochází ke zkrácení SWA

v průběhu N1 a N3 fáze NREM spánku. Možné vysvětlení nabízí rozdílné genetické faktory ovlivňující REM spánek, což pak nepřímo ovlivňuje i expresi SWS [107].

Negativnější vlastností ketaminu je jeho relativně krátkodobý účinek. U pacientů se už po 7 dnech opět objevují klasické příznaky [7]. Recentní výzkumy se zaměřují na to, jak účinek ketaminu prodloužit a jak tím pádem zaručit vyšší pravděpodobnost uzdravení. O co rychlejší je nástup účinku ketaminu, o to rychlejší je také konec jeho působení.

5 Závěr

Psychedelika, včetně disociativního ketaminu, spánkový profil ovlivňují, markantní jsou koreláty neuroplastických změn. Ačkoliv dosavadní studie naznačují pozitivní změny, z hlediska malého množství studií zaznamenávajících vztah mezi spánkem a psychedeliky striktní závěry vyvodit nelze.

Glutamátem iniciovanou synaptogenezi představují neurální sítě prefrontálního kortexu, což vede ke zlepšení nálady. Nálada je spojena s množstvím a kvalitou spánku, které psychedelika také dokáží pozitivně ovlivnit. Prodlužují SWS, který je často u pacientů s depresemi či dalšími úzkostnými poruchami dlouhodobě zkrácen, a předpokládá se tedy, že s psychickým stavem člověka úzce souvisí. Množství SWS pozitivně koreluje s mírou plastických procesů, které probíhají zejména při konsolidaci paměti. Hodnota konsolidace ve spánku podle jedné nedávné studie ještě vzrostla po intoxikaci psilocybinem.

REM fázi spánku normalizují prodloužením REM latence a snížením spánkové fragmentace. REM spánek je důležitý zejména pro emoční zpracovávání vzpomínek, a tudíž pro zlepšení depresivních stavů také velmi podstatný.

V neposlední řadě prodlužují celkovou dobu spánku a oddalují dobu probouzení. Nejvíce je aktuálně pozornost ve vztahu ke spánku zaměřena na ketamin, nicméně i další psychedelické látky jako psilocybin se zdají být potenciálně využitelné. Podrobnější zkoumání vztahu mezi psychedeliky, spánkem a cirkadiálním rytmem by mohlo být potenciálně jednou z cest, jak efekt psychedelik dlouhodobě prodloužit.

V Čechách se 1.5. 2019 po dlouhodobé snaze zlegalizovala možnost podání psilocybinu pacientům v paliativní péči trpících existencionálním distresem, což osobně vnímám jako velký krok kupředu. Otevírá se tím široký prostor pro nové vědecké analýzy, ale hlavně možnost alespoň zpříjemnit pacientům konečnou fázi života.

Zdroje:

* sekundární zdroje

- [1] S. H. Synder, S. P. Banerjee, H. I. Yamamura, and D. Greenberg, "Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia," vol. 184, no. 4143, pp. 1243–1253, 1974.
- [2] WHO | Depression. WHO | World Health Organization [online]. Copyright © [cit. 24.02.2019].
Dostupné z: https://www.who.int/mental_health/management/depression/en/
- [3] WALKER, Matthew P. Proč spíme: odhalte sílu spánku a snění. Přeložil Filip DRLÍK. V Brně: Jan Melvil Publishing, 2018. Pod povrchem. ISBN 978-80-7555-050-7.
- [4] L. E. Hollister, "Chemical Psychoses," *Annu. Rev. Med.*, vol. 15, no. 1, pp. 203–214, Feb. 1964.
- [5] R. H. A. Chan and J. E. Mendelson, "Hallucinogens," *Eff. Drug Abus. Hum. Nerv. Syst.*, vol. 101, pp. 533–552, 2013.
- [6] D. L. Reich and G. Silvey, "Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience," *Can. J. Anaesth.*, vol. 36, no. 2, pp. 186–197, 1989.
- [7] C. Andrade, "Ketamine for depression, 4: In what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency?," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 78, no. 7, pp. e852–e857, 2017.
- [8] J. Bagley and B. Moghaddam, "Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeated stress: Effects of pretreatment with saline or diazepam:," *Neuroscience*, vol. 77, no. 1, pp. 65–73, 1997.
- [9] * F. X. Vollenweider and M. Komater, "The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 11, no. 9, pp. 642–651, 2010.
- [10] M. V. Puig, P. Celada, L. Díaz-Mataix, and F. Artigas, "In vivo modulation of the activity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex by 5-HT_{2A} receptors: Relationship to thalamocortical afferents," *Cereb. Cortex*, vol. 13, no. 8, pp. 870–882, 2003.
- [11] A. Lira *et al.*, "Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior," *Neuron*, vol. 53, no. 3, pp. 439–452, 2007.
- [12] C. L. Schmid, K. M. Raehal, and L. M. Bohn, "Agonist-directed signaling of the serotonin 2A receptor depends on -arrestin-2 interactions in vivo," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 3, pp. 1079–1084, 2008.
- [13] S. Karaki *et al.*, "Quantitative Phosphoproteomics Unravels Biased Phosphorylation of Serotonin 2A Receptor at Ser 280 by Hallucinogenic versus Nonhallucinogenic Agonists," *Mol. Cell. Proteomics*, vol. 13, no. 5, pp. 1273–1285, 2014.
- [14] D. L. Willins, A. Y. Deutch, and B. L. Roth, "Serotonin 5-HT(2A) receptors are expressed on pyramidal cells and interneurons in the rat cortex," *Synapse*, vol. 27, no. 1, pp. 79–82, 1997.
- [15] * F. Tylš, T. Páleníček, and J. Horáček, "Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 24, no. 3, pp. 342–356, 2014.
- [16] V. FX, L. KL, S. C, M. P, S. O, and Angst J, "Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 16, no. 5, pp. 357–72, 1997.
- [17] M. C. Quirk, "A defined network of fast-spiking interneurons in orbitofrontal cortex: responses to behavioral contingencies and ketamine administration," *Front. Syst.*

- Neurosci.*, vol. 3, no. November, pp. 1–13, 2009.
- [18] S. L. Ritter and R. A. Hall, “Fine-tuning of GPCR activity by receptor-interacting proteins,” *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 10, p. 819, Dec. 2009.
- [19] M. Göthert, “Serotonin-receptor-mediated modulation of Ca²⁺-dependent 5-hydroxytryptamine release from neurones of the rat brain cortex,” *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, vol. 314, no. 3, pp. 223–230, 1980.
- [20] J. Lisman, H. Schulman, and H. Cline, “The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory,” *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 3, no. 3, pp. 175–190, 2002.
- [21] G. Leal, D. Comprido, and C. B. Duarte, “BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity,” *Neuropharmacology*, vol. 76, no. PART C, pp. 639–656, 2014.
- [22] * F. Tyls, T. Palenicek, and J. Horacek, “Neurobiology of the Effects of Psilocybin in Relation to Its Potential Therapeutic Targets,” *Neuropathol. Drug Addict. Subst. Misuse*, vol. 2, no. April, pp. 782–793, 2016.
- [23] B. Moghaddam, B. Adam, A. Verma, and D. Daly, “Activation of Glutamatergic Neurotransmission by Ketamine: A Novel Step in the Pathway from NMDA Receptor Blockade to Dopaminergic and Cognitive Disruptions Associated with the Prefrontal Cortex,” *J. Neurosci.*, vol. 17, no. 8, pp. 2921–2927, 1997.
- [24] B. Moghaddam, “Reversal of Phencyclidine Effects by a Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist in Rats,” *Science (80-)*, vol. 281, no. 5381, pp. 1349–1352, 2002.
- [25] F. Hery, M. Faudon, and J. P. Ternaux, “In vivo release of serotonin in two raphe nuclei (raphe dorsalis and magnus) of the cat,” *Brain Res. Bull.*, vol. 8, no. 2, pp. 123–129, 1982.
- [26] L. M., C. T.A.M., and F. J., “Role of GABA(A) receptors in sleep regulation: Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 15, no. 1, pp. 63–74, 1996.
- [27] D. Nitz and J. M. Siegel, “GABA release in the locus coeruleus as a function of sleep/wake state,” *Neuroscience*, vol. 78, no. 3, pp. 795–801, 1997.
- [28] M. Johnson, W. Richards, and R. Griffiths, “Human Hallucinogen Research,” *J. Psychopharmacol.*, vol. 22, no. 6, pp. 603–620, 2008.
- [29] D. E. Nichols, “Psychedelics,” no. April, pp. 264–355, 2016.
- [30] J. H. Halpern and H. G. Pope, “Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity?,” *Drug Alcohol Depend.*, vol. 53, no. 3, pp. 247–256, 1999.
- [31] W. S. Bendazolli, “Plants of the Gods,” *EccoS – Rev. Cientifica*, vol. 4, no. 2, pp. 124–127, 2011.
- [32] R. L. Taylor, J. I. Maurer, and J. R. Tinklenberg, “Management of ‘Bad Trips’ in an Evolving Drug Scene,” *JAMA*, vol. 213, no. 3, pp. 422–425, Jul. 1970.
- [33] G. Lerner *et al.*, “Flashback and hallucinogen persisting perception disorder: clinical aspects and pharmacological treatment approach,” *J. psychiatry Relat. Sci.*, vol. 39, no. 2, pp. 92–99, 2002.
- [34] N. L. Bragazzi *et al.*, “Para-psychology, N, N-dimethyltryptamine and the pineal gland,” *Cosm. Hist.*, vol. 14, no. 2, pp. 228–238, 2018.
- [35] D. Luke, “Discarnate entities and dimethyltryptamine (DMT): Psychopharmacology , phenomenology and ontology as that of N . A ^ -dimethyl tryptamine (styled N , N- ’ DMT , or simply DMT): a notorious cousin LSD , but one which is found to occur naturally in trac,” *J. Soc. Psych. Res.*, vol. 75, no. 902, 2011.
- [36] M. Sandler and G. P. Reynolds, “Does phenylethylamine cause schizophrenia?,” *Lancet*, vol. 307, no. 7950, pp. 70–71, 1976.
- [37] D. E. Nichols and C. D. Nichols, “Serotonin Receptors,” *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 5, pp. 1614–1641, May 2008.

- [38] K. A. Michelsen, J. Prickaerts, and H. W. M. Steinbusch, *The dorsal raphe nucleus and serotonin: implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer's disease*, vol. 172, no. 08. 2008.
- [39] B. Brogaard and D. E. Gatzia, *Psilocybin, Lysergic Acid Diethylamide, Mescaline, and Drug-Induced Synesthesia*, vol. 2. Elsevier Inc., 2016.
- [40] A. B. Wolbach, E. J. Miner, and H. Isbell, "Comparison of psilocin with psilocybin, mescaline and LSD-25," *Psychopharmacologia*, vol. 3, no. 3, pp. 219–223, 1962.
- [41] A. HORITA and L. J. WEBER, *The enzymic dephosphorylation and oxidation of psilocybin and psilocin by mammalian tissue homogenates*, vol. 7. 1961.
- [42] F. Hasler, U. Grimberg, M. A. Benz, T. Huber, and F. X. Vollenweider, "Acute psychological and physiological affects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 172, no. 2, pp. 145–156, 2004.
- [43] R. L. Carhart-Harris *et al.*, "The administration of psilocybin to healthy, hallucinogen-experienced volunteers in a mock-functional magnetic resonance imaging environment: A preliminary investigation of tolerability," *J. Psychopharmacol.*, vol. 25, no. 11, pp. 1562–1567, 2011.
- [44] B. Jacobs, "How hallucinogenic drugs work," *Am. Sci.*, vol. 75, no. 4, p. 386, 1987.
- [45] T. Pokorny, K. H. Preller, R. Kraehenmann, and F. X. Vollenweider, "Modulatory effect of the 5-HT_{1A} agonist bupirone and the mixed non-hallucinogenic 5-HT_{1A/2A} agonist ergotamine on psilocybin-induced psychedelic experience," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 26, no. 4, pp. 756–766, 2016.
- [46] E. Gouzoulis-Mayfrank *et al.*, "Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers Results of an experimental double-blind placebo-controlled study," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 142, no. 1, pp. 41–50, 1999.
- [47] S. Rick, *Kniha: DMT: The Spirit Molecule A Doctors Revolutionary Research into the Biology of out-of-Body Near-Death and Mystical Experiences*. Inner Traditions Bear and Company, 2000.
- [48] B. Borowsky *et al.*, "Trace amines: Identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 98, no. 16, pp. 8966–8971, 2001.
- [49] E. Cichero *et al.*, "Further insights into the pharmacology of the human trace amine-associated receptors: Discovery of novel Ligands for taar1 by a virtual screening approach," *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 84, no. 6, pp. 712–720, 2014.
- [50] S. A. Burchett and T. P. Hicks, "The mysterious trace amines: Protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain," *Prog. Neurobiol.*, vol. 79, no. 5–6, pp. 223–246, 2006.
- [51] A. Szabo, A. Kovacs, J. Riba, S. Djurovic, E. Rajnavolgyi, and E. Frecska, "The endogenous hallucinogen and trace amine N,N-dimethyltryptamine (DMT) displays potent protective effects against hypoxia via sigma-1 receptor activation in human primary iPSC-derived cortical neurons and microglia-like immune cells," *Front. Neurosci.*, vol. 10, no. SEP, pp. 1–11, 2016.
- [52] E. Frecska, A. Szabo, M. J. Winkelman, L. E. Luna, and D. J. McKenna, "A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity," *J. Neural Transm.*, vol. 120, no. 9, pp. 1295–1303, 2013.
- [53] M. J. Winkelman and B. Sessa, *Advances in Psychedelic Medicine: State-of-the-Art Therapeutic Applications*. ABC-CLIO, 2019.
- [54] R. J. Strassman, C. R. Qualls, E. H. Uhlenhuth, and R. Kellner, "Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results

- of a New Rating Scale,” *JAMA Psychiatry*, vol. 51, no. 2, pp. 98–108, Feb. 1994.
- [55] J. Riba, M. Valle, G. Urbano, M. Yritia, A. Morte, and M. J. Barbanoj, “Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 306, no. 1, pp. 73–83, 2003.
- [56] Institute.of.living, *Digest of Neurology and Psychiatry*. Institute of Living., 1988.
- [57] A. Hoffman, *LSD: my problem child*. McGraw-Hill Book Company, 1980.
- [58] T. Passie, J. H. Halpern, D. O. Stichtenoth, H. M. Emrich, and A. Hintzen, “The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review,” *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 14, no. 4, pp. 295–314, Dec. 2008.
- [59] D. E. Nichols, A. J. Hoffman, R. A. Oberlender, P. Jacob, and A. T. Shulgin, “Derivatives of 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine: representatives of a novel therapeutic class,” *J. Med. Chem.*, vol. 29, no. 10, pp. 2009–2015, Oct. 1986.
- [60] H. D. Abraham, A. M. Aldridge, and P. Gogia, “The Psychopharmacology of Hallucinogens,” *Elsevier*, pp. 285–298, 1996.
- [61] W. Best, C. Bodenschatz, and D. Beran, “Ketamine - Update Review Report,” no. November, pp. 1–45, 2014.
- [62] J. M. Sarosh and R. I. Michael, “Sleep and Immunity: Cytokine Pathways Linking Sleep and Health Outcomes,” *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, vol. 16, no. 1, pp. 21–25, 2007.
- [63] C. A. Z. Wallace C., Duncan, Jr., Elizabeth D., Ballard, “Ketamine-induced Glutamatergic Mechanisms of Sleep and Wakefulness: Insights for Developing Novel Treatments for Disturbed Sleep and Mood,” *Handb. Exp. Pharmacol.*, p. 22, 2017.
- [64] S. I. T. Inouye and S. Shibata, “Neurochemical organization of circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus,” *Neurosci. Res.*, vol. 20, no. 2, pp. 109–130, 1994.
- [65] S. C. Holst and H. P. Landolt, “Sleep-Wake Neurochemistry,” *Sleep Med. Clin.*, vol. 13, no. 2, pp. 137–146, 2018.
- [66] G. D. M. Potter, D. J. Skene, J. Arendt, J. E. Cade, P. J. Grant, and L. J. Hardie, “Circadian rhythm and sleep disruption: Causes, metabolic consequences, and countermeasures,” *Endocr. Rev.*, vol. 37, no. 6, pp. 584–608, 2016.
- [67] Z. O. Repository, “Adenosine , Caffeine , and Performance : From Cognitive Neuroscience of Sleep to Sleep Pharmacogenetics Institute of Pharmacology & Toxicology , University of Zürich , Zürich , Switzerland Zürich Center for Integrative Human Physiology (ZIHP), University of Zürich , Zürich , Switzerland Neuroscience Center Zürich (ZNZ), University of Zürich and ETH Zürich , Zürich , Switzerland Clinical Research Priority Program ‘ Sleep & Health ’ , University of Zürich , Zürich , Switzerland Submitted to : Sleep , Neuronal Plasticity and Brain Function (Eds : Abel T , Benca R , and Meerlo P) In press (accepted) : Addresses for correspondence : Hans-Peter Landolt , Ph . D . Institute of Pharmacology & Toxicology University of Zürich Winterthurerstrasse 190 8057 Zürich Switzerland,” pp. 331–366, 2014.
- [68] J. M. Month and D. Monti, “ROLE OF DORSAL RAPHE NUCLEUS SEROTONIN 5HT1A RECEPTOR IN THE REGULATION OF REM SLEEP,” *Elsevier*, vol. 66, no. 21, pp. 1999–2012, 2012.
- [69] B. Boutrel, B. Franc, R. Hen, M. Hamon, and J. Adrien, “Key role of 5-HT (1B) receptors in the regulation of paradoxical sleep as evidenced in 5-HT (1B) knock-out mice,” *J. Neurosci.*, vol. 19, no. 8, pp. 3204–3212, 1999.
- [70] B. Boutrel, C. Monaca, R. Hen, M. Hamon, and J. Adrien, “Involvement of 5-HT1A receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT1A knock-out mice.,” *J. Neurosci.*, vol. 22, no. 11, pp. 4686–92, 2002.
- [71] M. G. Frank, M. P. Stryker, and L. H. Tecott, “Sleep and sleep homeostasis in mice lacking the 5-HT2c receptor,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 27, no. 5, pp. 869–873,

- 2002.
- [72] D. Popa, “Contribution of 5-HT₂ Receptor Subtypes to Sleep-Wakefulness and Respiratory Control, and Functional Adaptations in Knock-Out Mice Lacking 5-HT_{2A} Receptors,” *J. Neurosci.*, vol. 25, no. 49, pp. 11231–11238, 2005.
 - [73] J. John, L. Ramanathan, and J. M. Siegel, “Rapid changes in glutamate levels in the posterior hypothalamus across sleep-wake states in freely behaving rats,” *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 295, no. 6, pp. R2041–R2049, 2008.
 - [74] M. D. Dash, C. L. Douglas, V. V. Vyazovskiy, C. Cirelli, and G. Giulio Tononi, “Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking,” *Natl. institutes Heal.*, vol. 29, no. 3, pp. 620–629, 2009.
 - [75] M. Mölle and J. Born, “Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation,” *Prog. Brain Res.*, vol. 193, pp. 93–110, 2011.
 - [76] G. B. Feld and S. Diekelmann, “Sleep smart-optimizing sleep for declarative learning and memory,” *Front. Psychol.*, vol. 6, no. MAY, pp. 1–11, 2015.
 - [77] L. A. Atherton, D. Dupret, and J. R. Mellor, “Memory trace replay: The shaping of memory consolidation by neuromodulation,” *Trends Neurosci.*, vol. 38, no. 9, pp. 560–570, 2015.
 - [78] B. Rasch and J. Born, “About Sleep’s Role in Memory,” *Physiol. Rev.*, vol. 93, no. 2, pp. 681–766, Apr. 2013.
 - [79] L. Yuan, C. Kimberly, and L. Bai, “BDNF: A Key Regulator for Protein-synthesis Dependent LTP and Long-term Memory?,” vol. 89, no. 3, pp. 312–323, 2008.
 - [80] N. Gujar, S. A. McDonald, M. Nishida, and M. P. Walker, “A role for rem sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions,” *Cereb. Cortex*, vol. 21, no. 1, pp. 115–123, 2011.
 - [81] S. Groch, I. Wilhelm, S. Diekelmann, and J. Born, “The role of REM sleep in the processing of emotional memories: Evidence from behavior and event-related potentials,” *Neurobiol. Learn. Mem.*, vol. 99, pp. 1–9, 2013.
 - [82] K. D. V. Roy F. Baumeister, Ellen Bratslavsky, Catrin Finkenauer, “Bad is Stronger than Good,” *sage journals*, vol. 5 issue: 4, no. December 1, 2001, pp. 323–370, 2001.
 - [83] A. Diamond, “The Dream Drugstore: Chemically Altered States of Consciousness by J. A. Hobson,” *Am. J. Clin. Hypn.*, vol. 56, no. 1, pp. 90–92, 2013.
 - [84] P. Maquet *et al.*, “Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming,” *Nature*, vol. 383, no. 6596, pp. 163–166, 1996.
 - [85] F. Bernasconi, M. Komater, T. Pokorny, E. Seifritz, and F. X. Vollenweider, “The electrophysiological effects of the serotonin 1A receptor agonist buspirone in emotional face processing,” *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 25, no. 4, pp. 474–482, 2015.
 - [86] J. Riba, P. Anderer, F. Jané, B. Saletu, and M. J. Barbanoj, “Effects of the South American psychoactive beverage Ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: A functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography,” *Neuropsychobiology*, vol. 50, no. 1, pp. 89–101, 2004.
 - [87] S. T. Lee, J. H. Park, and M. Kim, “Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist, buspirone hydrochloride, in migraineurs with anxiety: A randomized, prospective, parallel group, double-blind, placebo-controlled study,” *Headache*, vol. 45, no. 8, pp. 1004–1011, 2005.
 - [88] W. Duncan Jr, K. Pettigrew, and J. Gillin, “REM architecture changes in bipolar and unipolar depression,” *Am. J. Psychiatry*, vol. 136, no. 11, pp. 1424–1427, Nov. 1979.
 - [89] C. A. Zarate Jr *et al.*, “Replication of Ketamine’s Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-on Trial,” *Biol Psychiatry*, vol. 71, no. 11, pp. 939–946, 2012.
 - [90] N. Diazgranados, P. Kronstein, S. Khalife, W. A. Kammerer, H. K. Manji, and C. A. Z. Jr, “Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression,” *Arch Gen Psychiatry*, vol.

- 67, no. 8, pp. 793–802, 2010.
- [91] S. Hogg and A. Dalvi, “Acceleration of onset of action in schedule-induced polydipsia: Combinations of SSRI and 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor antagonists,” *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 77, no. 1, pp. 69–75, 2004.
- [92] H. JA *et al.*, “Randomised controlled study of sleep after nefazodone or paroxetine treatment in out-patients with depression,” *Br. J. psychiatry*, vol. 180, no. JUNE, pp. 528–535, 2002.
- [93] C. A. Zarate *et al.*, “A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, pp. 856–864, 2006.
- [94] A. Citri and R. C. Malenka, “Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms,” *Neuropsychopharmacol. Rev.*, vol. 33, no. 1, pp. 18–41, 2008.
- [95] J. J. Falke, S. K. Drake, A. L. Hazard, and O. B. Peersen, “Molecular Tuning of Ion Binding to Calcium Signaling Proteins,” *Q. Rev. Biophys.*, vol. 27, no. 3, pp. 219–290, 1994.
- [96] J. L. Moreno, T. Holloway, L. Albizu, S. C. Sealton, and J. González-Maeso, “Metabotropic glutamate mGlu₂ receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists,” *Neurosci. Lett.*, vol. 493, no. 3, pp. 76–79, 2011.
- [97] C. Riaza Bermudo-Soriano, M. M. Perez-Rodriguez, C. Vaquero-Lorenzo, and E. Baca-Garcia, “New perspectives in glutamate and anxiety,” *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 100, no. 4, pp. 752–774, 2012.
- [98] R. A. Wright *et al.*, “CNS distribution of metabotropic glutamate 2 and 3 receptors: Transgenic mice and [³H]LY459477 autoradiography,” *Neuropharmacology*, vol. 66, pp. 89–98, 2013.
- [99] S. Maeng and C. A. Zarate, “The role of glutamate in mood disorders: Results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects,” *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 9, no. 6, pp. 467–474, 2007.
- [100] T. Froese, I. Leenen, and T. Palenicek, “A role for enhanced functions of sleep in psychedelic therapy?,” *Adapt. Behav.*, vol. 26, no. 3, pp. 129–135, 2018.
- [101] M. J. Barbanoj, J. Riba, S. Clos, S. Giménez, E. Grasa, and S. Romero, “Daytime Ayahuasca administration modulates REM and slow-wave sleep in healthy volunteers,” *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 196, no. 2, pp. 315–326, 2008.
- [102] C. A. Z. Wallace C., Duncan, Jr., Elizabeth D., Ballard, “Ketamine-Induced Glutamatergic Mechanisms of Sleep and Wakefulness: Insights for Developing Novel Treatments for Disturbed Sleep and Mood,” *Handb. Exp. Pharmacol.*, p. 23, 2019.
- [103] A. C. Greb *et al.*, “Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity,” *Cell Rep.*, vol. 23, no. 11, pp. 3170–3182, 2018.
- [104] P. Zanos *et al.*, “NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites,” *Nature*, vol. 533, no. 7604, pp. 481–486, 2016.
- [105] R. Huber, G. Tononi, and C. Cirelli, “Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis,” *Sleep*, vol. 30, no. 2, pp. 129–139, 2007.
- [106] S. Hayley and D. Litteljohn, “Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies,” *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 7, no. November, pp. 1–18, 2013.
- [107] D. J. Kupfer and C. L. Ehlers, “Two Roads to Rapid Eye Movement Latency,” *JAMA Psychiatry*, vol. 46, no. 10, pp. 945–948, Oct. 1989.
- [108] Z. D. Saint Hilaire, C. A. M. Orosco, C. Rouch, A. Python, S. Nicolaidis, and C.- Che, “Neuromodulation of the prefrontal cortex during sleep : a microdialysis study in rats,” *Neuroreport*, vol. 11, no. 8, pp. 1619–1624, 2000.

Internetové zdroje:

<https://cs.wikipedia.org/wiki>

<http://www.cnsonline.cz>

<http://www.psyx.cz>

<https://www.nudz.cz>