

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 antidepresivního 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 antidepresiv. 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, antidepresiva, 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
EEG	elektroencefalografie
EGR1	early growth response protein 1
GABA	γ -amino-butyrát
GPCR	G-protein coupled receptor
LSD	diethylamid kyseliny lysergové
LTD	long-term depotentiation
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
REM	rychlé pohyby očí (rapid eye movement)
SCN	suprachiasmatická jádra
SO	slow oscillations
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors
SWA	pomalovlnná aktivita (slow-wave activity)
SWS	hluboký spánek (slow-wave sleep)
TAAR	trace amine-associated receptors

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.....	11
2.4	Disociativní drogy.....	11
2.4.1	Ketamin.....	11
3	Spánek.....	12
3.1	Regulace spánku.....	12
3.1.1	Serotonergní regulace.....	13
3.1.2	Oscilace hladiny glutamátu.....	13
3.2	Měření fyziologických spánkových procesů.....	14
3.3	Konsolidace paměti v NREM fázi.....	14
3.4	Emoční zpracování v REM fázi.....	16
4	Vliv psychedelik na spánek.....	16
4.1	Neuroplasticita.....	17
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 (diethylamid kyseliny lysergové) 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 (Hollister 1965). 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. 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 (Greb et al. 2018; Gorgoni et al. 2013).

2 Psychedelika

Psychedelika jsou halucinogenní látky s rychlým antidepresivním 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) (Glennon et al. 1983; Aghajanian, Marek, and Marek 2002). V širším slova smyslu jsou někdy psychedelika označením pro všechny halucinogeny – 1) klasická serotonergní psychedelika, 2) disociativní drogy, které jsou agonisty NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorů (Anis et al. 1983) a 3) delirogeny, které působí jako inhibitory

acetylcholinových receptorů (Schmeller et al. 1995; McCabe and Lee 1977). Zásadním rozdílem, kterým se halucinogeny liší od ostatních typů drog (stimulantů a opiátů) je, že nezpůsobují závislost a nejsou neurotoxické (Nichols 2004). 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 (Vaidya et al. 1997).

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 (Pokorny et al. 2016).

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 (Solursh and Clement 1968). 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 (Matsumoto et al. 1997; Lira et al. 2007).

2.1 Mechanismus účinku

Společným jmenovatelem všech klasických psychedelik je serotoninový receptor 5-HT_{2A}, který je stěžejní pro vyvolání halucinogenního efektu (Lira et al. 2007). 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 (Lira et al. 2007) a β -arrestinu (C. L. Schmid, Raehal, and Bohn 2008). 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, což vede pravděpodobně k poklesu necitlivosti, resp. usnadnění opětovné citlivosti k halucinogenu, čímž je mocně potenciován agonistický účinek (Karakı et al. 2014).

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 (Willins, Deutch, and Roth 1997). 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 (Vollenweider et al. 1997). 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 (Muthukumaraswamy et al. 2013).

V mechanismech účinku klasických i disociativních halucinogenů se mimo jiné uplatňují glutamátové ionotropní receptory. Stimulací těchto receptorů (NMDAR, AMPAR (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-propionát)) dochází přímo ke změně propustnosti pro dané ionty a tím pádem ke změně membránového potenciálu. Při působení klasických halucinogenů se navíc uplatňují metabotropní receptory, a to jak glutamátové (mGluR), tak serotoninové (většina 5-HT), které jsou spřaženy s G-proteiny spouštějící dráhu signální transdukce za účasti sekundárních posílů. Svou roli u disociativních drog hrají i GABA (γ -amino-butyrát) receptory, jejichž zablokováním NMDA antagonistou dochází v důsledku ke zvyšování glutamátu v PFC. (Vollenweider and Kometer 2010)

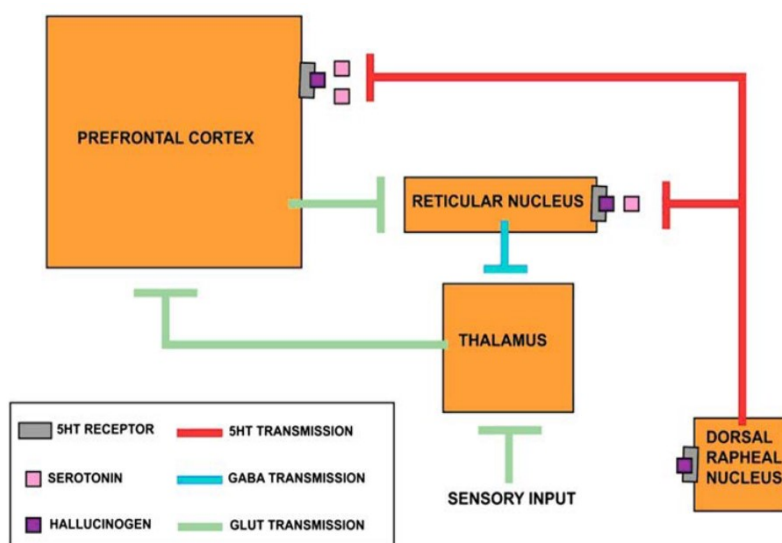
Serotoninové receptory lze rozdělit do celé řady podtypů, nicméně kromě receptoru 5-HT₃, ke kterému psychedelika ani nevykazují afinitu, transdukují všechny ostatní 5-HT receptory signál skrze G-proteiny (Siegel et al. 1999; Tylš, Páleníček, and Horáček 2014). G-proteiny jsou aktivované navázáním ligandu na sedmkrát membránou procházející GPCR

(receptory spřažené s G-proteiny). Po navázání ligandu změni receptor konformaci tak, že může dojít k výměně GDP (guanosindifosfát) za GTP (guanosintrifosfát) 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 podjednotek s konkrétními membránovými proteiny dochází ke spuštění různých signálních drah, aktivaci druhých posílů, zejména fosfolipáz, kináz, fosfatáz či adenylátcykláz (cAMP), které aktivují další molekuly (Ritter and Hall 2009).

Například fosfolipáza C aktivovaná G-proteinem štěpí PIP2 (fosfatidylinositolbisfosfát) na DAG (diacylglycerol) a IP3 (inositoltrifosfát), 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, který po navázání vápenatých iontů změni konformaci a vazbou na proteiny moduluje jejich aktivitu (Göthert 1980). Je schopný tvořit i dlouhotrvající komplexy – konkrétně s kalmodulin kinázou II, která se podílí na regulaci synaptické dráždivosti a buněčné paměti (Lisman, Schulman, and Cline 2002).

Za přítomnosti aktivovaného cAMP je aktivována proteinkináza A, jejíž katalytické podjednotky mohou na serinu či tryptofanu fosforylovat cílové proteiny, a tím modulovat jejich aktivitu vedoucí k expresi určitých genů, propustnosti kanálů, a další (Dash et al. 2006).

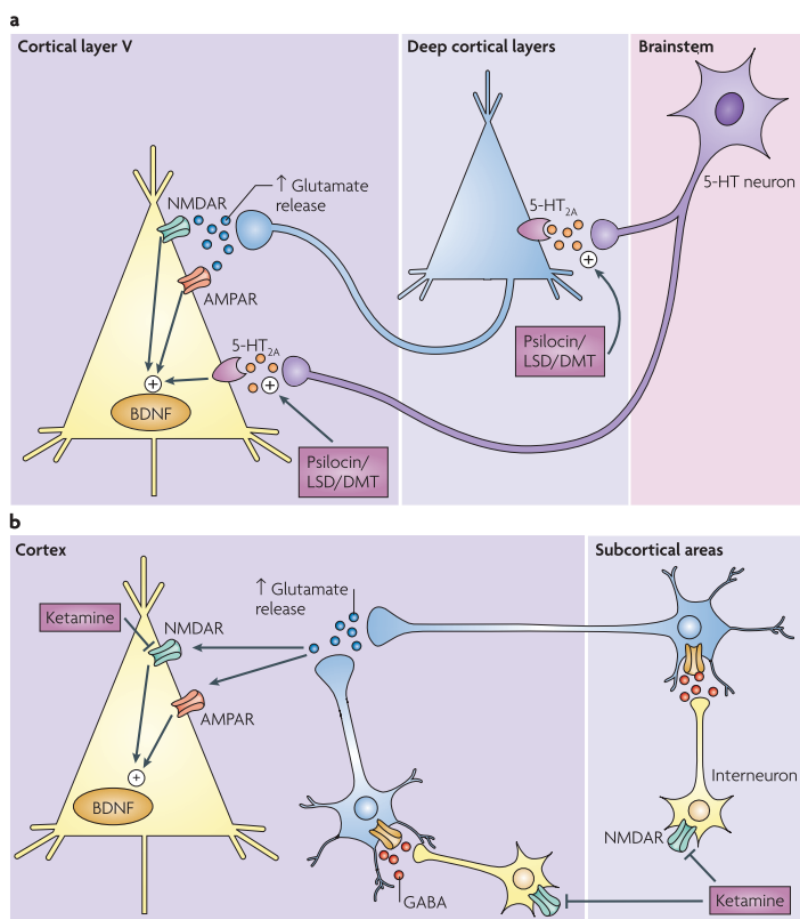
V důsledku tedy mechanismus účinku klasických psychedelik i disociativních drog vede skrze glutamátové receptory a tyto signální dráhy ke zvýšení exprese neurotrofního faktoru BDNF (brain-derived neurotrophic factor), který je považován za hlavní iniciátor synaptogeneze (Leal, Comprido, and Duarte 2014).



Obr. č. 1: Mechanismus halucinogenního účinku na modelu psilocybinu. Hlavní serotoninové dráhy jsou značeny červeně, dráhy přes γ -amino-butyryát jsou modře a dráhy přes glutamát jsou zeleně. Oranžově jsou zaznačeny mozkové struktury. Převzato z (Tyls, Palenicek, and Horacek 2016; převzato z (Baumeister et al. 2014)), upraveno.

Thalamus plní funkci jakéhosi „senzorického filtru“ je po zvýšení uvolňování glutamátu přehlcen informacemi a přestává plně stíhat informace přicházející z vnějšího prostředí redukovat. Dochází tak ke zvýšení pálení neuronů v PFC. Retikulární jádra jsou zpětně stimulována přes glutamátové i serotoninové receptory a působí inhibičně přes GABA interneurony na thalamus, jehož funkce je tímto ještě více tlumena. Výsledkem je halucinogenní efekt. (Vollenweider and Geyer 2001; Nichols 2004; Liu, Jolas, and Aghajanian 2000) Na modelu kočky byla ukázána snížená produkce serotoninu, který je do většinové části mozku uvolňován rafeálními jádry (Hery, Faudon, and Ternaux 1982). Jejich aktivita je působením klasických psychedelik na 5-HT_{1A}, případně nepřímo přes GABA interneurony aktivované přes 5-HT_{2A}, tlumena (Liu, Jolas, and Aghajanian 2000).

Ačkoliv v případě ketaminu nedochází k interakci s 5-HT_{2A} receptory, sdílí část dráhy působení a tudíž vykazuje podobné halucinogenní účinky (Mohaghaddam et al. 1997).



Obr. č. 2 – Aktivace sítě prefrontálního kortexu a uvolnění glutamátu, převzato z: (Vollenweider and Kometer 2010), upraveno

- a) Klasická psychedelika (psilocybin, LSD, DMT (dimethyltryptamin),...) působí na 5-HT_{2A} receptory glutamatergických projekčních neuronů v šesté kortikální vrstvě, odkud signál předávají do páté vrstvy prefrontálního kortexu, nebo přímo na 5-HT_{2A} pyramidových neuronů páté kortikální vrstvy. Uvolněním glutamátu do presynaptické štěrbiny dojde k otevření NMDA a AMPA kanálů, což v důsledku pravděpodobně vede ke zvýšení exprese BDNF. (Aghajanian and Marek 1997; Beique et al. 2007)
- b) Disociativní ketamin jako antagonist NMDAR způsobuje přes inhibiční GABA interneurony nacházející se v kortikálních i subkortikálních vrstvách zvýšení uvolňování glutamátu v kortexu. Zároveň blokuje NMDA kanál přímo na pyramidových neuronech. K syntéze BDNF zde pravděpodobně dochází v důsledku rozdílné propustnosti NMDA a AMPA kanálů. (Anis et al. 1983; Quirk 2009; Mohaghaddam et al. 1997)

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 naladěn a v jakém se nachází prostředí (Johnson, Richards, and Griffiths 2008).

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 (Kyzar et al. 2017).

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 (Halpern and Pope 1999). 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 (LD...lethal dose, koncentrace způsobující smrt 50 % buněk, ED...effective dose, dávka účinkující pro 50 % populace) (Tylš, Páleníček, and Horáček 2014). 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 (Hofmann, Schultes, and Ratsch 1992).

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 (Taylor, Maurer, and Tinklenberg 1970). 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 (Lerner et al. 2002).

V malém množství se nachází některé látky i přirozeně v našem těle – např. DMT, kterému se věnoval Rick Strassman, a tvrdil, že DMT vzniká v epifýze jako enzymaticky upravený melatonin (Bragazzi et al. 2018; Strassman 2000). 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 (Luke 2011). Jeden z předpokladů příčin vzniku duševních chorob je nevyrovnaná hladina takovýchto látek, například abnormální hladina fenylethylaminu se spojuje se schizofrenií (Sandler and Reynolds 1976).

2.3 Klasická psychedelika

Jako klasická psychedelika označujeme látky působící agonisticky na serotoninové 5-HT_{2A} receptory zejména na neokortikálních pyramidových buňkách (G. Aghajanian, Marek, and Marek 2002).

Serotoninové receptory jsou klasicky stimulovány serotoninem (5-hydroxytryptamin), biologicky aktivní látkou, vyskytující se kromě CNS (centrální nervová soustava) také v různých tkáních či buňkách - gastrointestinálním traktu, plicích, nebo trombocytech (Nichols and Nichols 2008). 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 (Michelsen, Prickaerts, and Steinbusch 2008). 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 (Nichols 2004).

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 (Brogaard and Gatzia 2016).

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 (Hofmann, Schultes, and Ratsch 1992).

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 (Wolbach, Miner, and Isbell 1962). Aktivní složkou je psilocin, který vzniká až defosforylací v našem trávicím traktu (Horita and Weber 1961). 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 (Hasler et al. 2004). Typická velikost dávky při ústním podání je ± 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 (Carhart-Harris et al. 2011;

Hasler et al. 2004). K rozpadu poloviny počátečního množství psilocinu v plazmě dojde při ústním podání po 2,5 hodinách, při intravenózním po 1,23 hodinách (Carhart-Harris et al. 2011).

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%. (Vollenweider et al. 1998; Vollenweider, Vontobel, et al. 1998). 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 (Nichols 2004; Jacobs 1987). Stimulace jednotlivých receptorů vykazuje různé dopady. Například agonistické působení na 5-HT_{1A} autoreceptor inhibuje aktivitu dorzálních rafeálních jader, je také částečně zodpovědný za lokomoční inhibici a elektroencefalografické změny (Pokorny et al. 2016). Psilocybin zvyšuje hladinu prolaktinu, v případě větších dávek také kortikotropin, tyreotropin a kortizol, jejichž hodnoty se zhruba po 5 hodinách vrací do normálu (Gouzoulis-Mayfrank et al. 1999).

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 (Bragazzi et al. 2018). 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 (rapid-eye movement) fázi spánku (Strassmann 2000).

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 (Borowsky et al. 2001). TAA receptory, jejichž ligandy jsou stopové aminy, jsou exprimovány jak v centrální tak periferní nervové soustavě. Jsou řazeny do kategorie receptorů spřažených s G-proteiny, 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 (Cichero et al. 2014). Kromě DMT regulují funkci TAAR také dopamin jakožto monoamin, případně amfetamin a další (Burchett and Hicks 2006). 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 (Szabo et al. 2016). Na základě zjištění interakce DMT se sigma-1 receptory Ede Frecska postavil studii dokazující schopnost DMT prodloužit životnost buněk v době hypoxie (Frecka et al. 2013). Testovány byly neurony, makrofágy a dendritické buňky potkanů. S množstvím DMT se prodlužovala životnost buněk až do 50 μM 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 (Frecka et al. 2013; Winkelman and Sessa 2019).

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 (Strassman et al. 1994). 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 (Riba et al. 2003).

2.3.2 Deriváty ergolinu

Nejznámějším zástupcem této skupiny je LSD, který byl poprvé uměle připraven alkalickou hydrolýzou 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 (Hoffman 1980).

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 (Hoffman 1980; Passie et al. 2008).

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-methylendioxy-N-metamfetamin) a látky odvozené, liší se však ve struktuře fenylového jádra, které je dimethylováno, což se pojí s jejich stimulačními vlastnostmi a zesilováním emocionálních prožitků, dle čeho si vysloužili název entaktogeny (Nichols 2004; Nichols et al. 1986).

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. Zkušené lidé popisují zážitky s meskalinem jako mírnější, empatictější, s tendencí sjednocovat svět (Abraham, Aldridge, and Gogia 1996; Wolbach, Miner, and Isbell 1962).

2.4 Disociativní drogy

2.4.1 Ketamin

Ketamin, N-methyl-d-aspartát, antagonist NMDA receptorů (Nichols et al. 1986). 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 (Maeng and Zarate 2007). 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 (Best, Bodenschatz, and Beran 2014). Byly popsány nejrůznější způsoby podávání (transmukosálně, sublinguálně, nasálně, rektálně,...) nicméně nejběžněji je ketamin administrován ústně, intravenózně či intramuskulárně (Reich and Silvey 1989). 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 (Andrade 2017). Dochází k elektrofyziologickému a funkčnímu oddělení limbického a thalamoneokortikálního systému, což vlastně přináší ketaminu jeho charakteristické disociativní vlastnosti (Reich and Silvey 1989).

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 (Hendricks et al. 2000; Sarosh and Michael 2007).

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 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) (Carskadon and Dement 2011).

3.1 Regulace spánku

Mozek prochází denně dvěma základními fyziologickými stavy – bděním a spánkem, jejichž přirozený přechod je regulován cirkadiánními a homeostatickými procesy (Borbely 1982). 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) 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 (Inouye and Shibata 1994). 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 (Gandhi et al. 2015). Proces S (homeostatický regulátor) vyjadřuje potřebu spánku (Borbely 1982). 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 pociťujeme buď potřebu spánku nebo bdění (Repository 2014). 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 (Holst and Landolt 2018).

3.1.1 Serotonergní regulace

Serotonin je produkován dorzálními rafeálními jádry, která dále obsahují dopaminergní, GABAergní, glutamatergní a neuropeptid-uvolňující neurony (Holst and Landolt 2018). Experimentálně bylo na myších modelech ukázáno, že knock-outováním receptorů 5-HT_{1A} a 5-HT_{1B} rapidně stoupla míra REM spánku (Boutrel, Franc, and Hamon 1999; Month and Monti 2012). Knock-outované 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} zvyšovaly dobu bdění a redukcii NREM spánku (Frank, Stryker, and Tecott 2002; Popa 2005). Transmise serotoninu obecně navozuje bdělý stav, inhibuje REM spánek a interferuje se SWS (Jouvet 1992).

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. Na modelech potkanů bylo ukázáno, že během REM fáze a bdělosti se jeho hladina výrazně zvyšuje, zatímco v NREM fázi klesá (John, Ramanathan, and Siegel 2008). 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 (pomalovlnná aktivita), a tím pádem i rychlostí poklesu koncentrace glutamátu (Dash et al. 2009).

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 využívající elektrických potenciálů k zachycení komunikace nervosvalových spojů, elektrookulografie 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. (Reilly and Lee 2010)

Při měření EEG aktivity mozku je pro člověka se zavřenými očima v bdělém stavu charakteristické vlnění alfa v rozpětí 8-13 Hz, pro bdělý stav s otevřenými očima rychlá desynchronizovaná aktivita zasahující do pásma beta s rozmezím 13-30 Hz. Pro náročné stresové úkony či intenzivní učení jsou charakteristické gama vlny dosahující frekvence 40-100 Hz. (Groppe et al. 2013)

Pro 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 (Dash et al. 2009). Frekvence nižší než 1 Hz nesou označení pomalé oscilace (SO). Pro SWS a N2 fázi jsou také typická spánková thalamokortikální vřetenka (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 (Mölle and Born 2011; Groppe et al. 2013).

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 vyskytující se při přechodech NREM do REM spánku nebo v průběhu samotné REM fáze (Month and Monti 2012).

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 a hromadění amyloidu beta (Selkoe 2001). I z vlastního pozorování lze vyvodit jeho 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 do dlouhodobé (Born, Rasch, and Gais 2008). Ačkoliv dříve byla považována za důležitější REM fáze, v současné době je pro konsolidaci paměti prokázána nezbytná role NREM fáze (Mölle and Born 2011). Většina neuromodulátorů a neurotransmiterů, které se účastní regulace spánku, se zároveň podílí i na neuroplastických paměťových procesech (Month and Monti 2012).

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 (M. G Frank, Issa, and Stryker 2001; Greb et al. 2018).

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 (Feld and Diekelmann 2015; Atherton, Dupret, and Mellor 2015). Konsolidace paměti je koordinována pomalými oscilacemi, jejichž pozitivní vliv na paměť byl experimentálně ověřen (Rasch and Born 2013).

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 kalmodulin kináza II a proteinkináza C, které dále fosforylují AMPA receptory a zároveň přidávají nové. Pro její dlouhotrvající efekt je nutná její stabilizace produkcí proteinů (Yuan, Kimberly, and Bai 2008).

Pozdní dlouhotrvající potenciace (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 (Feld and Diekelmann 2015).

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 (Mölle and Born 2011).

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 (Wagner et al. 2001; Gujar et al. 2011).

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 (Wagner et al. 2001; Genzel et al. 2015; Nishida et al. 2008).

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 (Hofmann, Schultes, and Ratsch 1992; Taylor, Maurer, and Tinklenberg 1970; Nichols 2016). Dalším aspektem, který byl ukázán více studiemi, je zkrácení REM spánku vlivem suprese aktivity serotonergního systému přes 5-HT_{1A} agonisty (Horner et al. 1997; J. Ch Gillin et al. 1994). Studie W. C. Duncana s ketaminem ukazuje také na zkrácení celkové doby REM spánku, nicméně také na snížení jeho fragmentace (Duncan Jr, Pettigrew, and Gillin 1979).

Jak bylo řečeno výše, spánek je jeden z nejdůležitějších procesů, které nám zaručují zdravé psychické i fyzické rozpoložení. Jeho dlouhodobé dysfunkce jsou spojovány mimo jiné s MDD (major depressive disorder) a BD (bipolar disorder) (J Christian Gillin et al. 1979). Konkrétně v těchto případech je zaznamenáván porušený spánkový cyklus, kratší NREM i REM fáze,

brzká doba probouzení a prodloužený čas usínání (Duncan Jr, Pettigrew, and Gillin 1979). Při klasické psychiatrické léčbě jsou pacientům podávána antidepresiva - např. SSRIs (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 (Hogg and Dalvi 2004). REM fázi však pozměňují ihned – prodlužují REM latenci, zatímco celkovou dobu REM spánku zkracují (Hicks et al. 2002). 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 (Zarate et al. 2006).

4.1 Neuroplasticita

Neuroplasticita, jakožto schopnost přestavby neurálních sítí je hlavním pojítkem mezi léčebným potenciálem psychedelik a procesy probíhajícími ve spánku (Greb et al. 2018; Greenberg and Dickson 2013). 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 (Praag, Kempermann, and Gage 1999), učením (Gould et al. 1999), či právě psychedeliky (Greb et al. 2018)), tak také negativně (např. užíváním alkoholu (Anstey et al. 2006), chronickým stresem (Cerqueira et al. 2007)). Míra neuroplasticity se liší jak mezi zdravými a duševně nemocnými jedinci (s depresí, schizofrenií,...), tak mezi jedinci zdravými a nelze její hodnotu přesně definovat. Procesy vedoucí k reorganizaci neurálních sítí lze rozdělit na krátkodobou a dlouhodobou potenciaci či depresi. Předchází-li presynaptická aktivita postsynaptické, případně probíhají zároveň, dochází k posílení synapsí. Je-li tomu naopak, synapse se oslabují (Mysliveček, Pretl, and Hrabovská 2009).

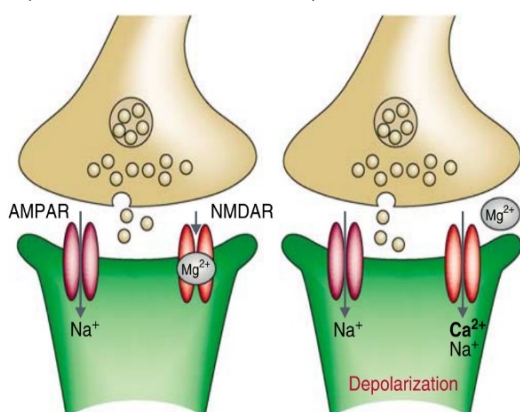
4.1.1 Synaptogeneze

Existuje více způsobů iniciace synaptické plasticity, nicméně pro tuto práci je nejdůležitější zmínit glutamátovou řízenou synaptogenezi, protože glutamát je výrazným pojítkem mezi modulací spánku a působením psychedelik (Citri and Malenka 2008).

Glutamát je hlavní neurotransmiter CNS účastníci 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,...) (Hawkins 2009). 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 (Danbolt 2001; Fonnum 1984)

Intracelulární vezikulární glutamátový transportér shromažďuje glutamát do váčků, spolu s Mg^{2+} ionty a za účasti ATP (adenosintrifosfát) (Naito and Ueda 1983). Uvolnění váčků do synaptické štěrby zvýší koncentraci extracelulárního glutamátu a je okamžitě zpětně vychytáván rodinami glutamátových transporterů. Jeho zpětný transport je založen na

Obr. č. 3 – LTP a LTD v hippocampu závislá na NMDA receptorech, převzato z: (Citri and Malenka 2008)



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 umístěných na presynaptických spojích ovlivňuje uvolňování neurotransmiteru (Citri and Malenka 2008).

4.1.1.1 Ionotropní glutamátové receptory

Glutamát uvolněný do synaptické štěrby se váže na AMPA a na NMDA receptory. Třetím typem ionotropních receptorů jsou kainátové 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 hořčičnými 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 (Citri and Malenka 2008). Obecně tedy aktivace NMDA zprostředkovává vznik nových synaptických spojů a přispívá k jejich

upevňování. Ketamin však NMDA blokuje a přesto dochází k zvýšení transkripce BDNF, pravděpodobná je rozdílná propustnost AMPA a NMDA kanálů. BDNF se později váže na TrkB receptor spouštějící signální dráhu mTOR (mammalian target of rapamycin)). AMPA receptory jsou regulovány fosforylací, významný je podíl fosforylace na dlouhodobé potenciaci. Kalmodulin kináza II je po zvýšení propustnosti NMDA kanálu aktivována Ca^{2+} a fosforylací způsobuje vkládání AMPARs na membránu a zvyšuje se tak afinita pro glutamát významná pro dlouhodobou potenciaci (Minichiello et al. 1999).

4.1.1.2 Metabotropní glutamátové receptory

Druhou základní rodinou glutamatergních receptorů jsou receptory metabotropní (mGluRs), jejich aktivita je tedy spřažena s G-proteiny. Ukazuje se, že jsou klíčové pro projevení halucinogenního efektu serotonergních psychedelik (Moreno et al. 2011) a že se působením na mGluR₁, mGluR_{2/3} and mGluR₅ může dostavovat anxiolytický efekt jak u zvířat, tak lidí. (Brodkin et al. 2002)(Klodzinska et al. 2004; Helton et al. 1998). mGluR_{2/3} se nachází v mnoha mozkových kompartmentech, včetně sensorického a retikulárního thalamu, hippocampu a prefrontálním kortexu (Wright et al. 2013). 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 (Moreno et al. 2011).

4.2 Klasická psychedelika, neuroplasticita a spánek

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 (Maeng and Zarate 2007).

V relativně nové studii pod vedením Toma Froesea (Froese, Leenen, and Palenicek 2018) 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 indukované synaptogenezi (Franz X. Vollenweider and Kometer 2010). T. Froese et al. experimentálně zkoumali závislost prostorové paměti na spánku a psychedelické stimulaci. Ukázali, že potkani, kteří byli vystaveni 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 potkani, kteří byli experimentu vystaveni v době, kdy normálně spí, vykazovali druhý den při prvním pokusu ještě horší výsledek než při posledním pokusu v den předchozí (Froese, Leenen, and Palenicek 2018).

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 nepocíťovali 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 polysomnografie odhaleny inhibice rychlých pohybů očí v REM fázi a zkracování jejich intervalů vzhledem k „normálnímu“ průběhu (Barbanoj et al. 2008).

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 (Y. Schmid and Liechti 2018).

V porovnání se SSRI antidepressivy mají psychedelika v podstatě obdobné účinky – serotoninová antidepressiva v dlouhodobém horizontu prodlužují REM latenci (dobu od usnutí k prvnímu REM spánku) a zkracují REM spánek. (Rijnbeek et al. 2003)

4.3 Ketamin, neuroplasticita a spánek.

Ketamin se stává v řadě ohledů látkou s velkým léčebným potenciálem. Dostává se do popředí jako antidepressivum s rychlým nástupem účinku i u mnoha jinak rezistentních pacientů. Zároveň upravuje spánkový proces, který s MDD a nebo také BD pravděpodobně souvisí (Diazgranados et al. 2010; Wallace et al. 2017). 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 (Bellet et al. 2011; Faraguna et al. 2008; Wallace et al. 2017). V řadě studií byl prokázán až neuvěřitelně rychlý účinek ketaminu co se týče synaptogeneze v prefrontálním kortexu. Expres neuroplastických genů (hlavně BDNF) je detekovatelná již v rámci desítek minut po požití (Diazgranados et al. 2010). 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 (Wallace et al. 2017; Greb et al. 2018).

Mechanismus účinku ketaminu je založen na uvolňování glutamátu v prefrontálním kortexu, po kterém následují další tři neméně důležité procesy. Upregulace AMPA receptorů, aktivace mTOR signální dráhy a zvýšení hladiny neurotrofního faktoru BDNF (Wallace et al. 2017). Hlavními aktivním metabolitem ketaminu, který spouští excitaci glutamátu je (2R,6R)-hydroxynorketamin (Zanos et al. 2016). 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 (activity-regulated cytoskeleton-associated protein), NGFI-A (nerve growth factor inducible A gene) a Homer (Vazdarjanova et al. 2002; Pinaud et al. 2002). Spuštěním mTOR signalizační dráhy je mimo jiné ovlivněna lokální syntéza proteinů, BDNF nevyjímaje. Vyšší hladina BDNF aktivuje tropomyosinový receptor s kinázovou aktivitou, který spouští dráhu vedoucí k dalším neurosynaptickým procesům, syntéze BDNF a dendritických trnů a celkové komplexitě neurálních okruhů (Minichiello et al. 1999; Greb et al. 2018).

Obecně se u pacientů, kteří reagují na léčbu antidepresivy, mění hladina BDNF, množství SWS a nálada. U pacientů s BD se však důsledky účinku ketaminu oproti pacientům s MDD liší (Duncan Jr, Pettigrew, and Gillin 1979). 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 (Wallace et al. 2019; Kupfer and Ehlers 1989; Selter et al. 2011)

Negativnější vlastností ketaminu je jeho relativně krátkodobý účinek. U pacientů se už po 7 dnech opět objevují klasické příznaky (Andrade 2017). 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 z dlouhodobého hlediska pozitivní změny, z důvodu malého množství studií zaznamenávajících vztah mezi spánkem a psychedeliky striktní závěry vyvodit nelze.

Glutamátem iniciovanou synaptogenezí přestavují neurální síť 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 potenciaálně využitelné. Podrobnější zkoumání vztahu mezi psychedeliky, spánkem a cirkadiálním rytmem by mohlo být případně jednou z cest, jak efekt psychedelik dlouhodobě prodloužit.

V Čechách probíhají snahy zlegalizovat 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

- Abraham, Henry David, Andrew M. Aldridge, and Prashant Gogia. 1996. "The Psychopharmacology of Hallucinogens." *Neuropsychopharmacology*, 285–98.
- Aghajanian, G. K., and G. J. Marek. 1997. "Serotonin Induces Excitatory Postsynaptic Potentials in Apical Dendrites of Neocortical Pyramidal Cells." *Neuropharmacology* 36 (4–5): 589–99. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(97\)00051-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(97)00051-8).
- Aghajanian, G, G. J Marek, and M. D Marek. 2002. "Serotonin and Hallucinogens." *Neuropsychopharmacology* 21 (2): 16S–23S. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(98\)00135-3](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(98)00135-3).
- Andrade, Chittaranjan. 2017. "Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency?" *Journal of Clinical Psychiatry* 78 (7): e852–57. <https://doi.org/10.4088/JCP.17f11738>.
- Anis, N. A., S. C. Berry, N. R. Burton, and D. Lodge. 1983. "The Dissociative Anaesthetics, Ketamine and Phencyclidine, Selectively Reduce Excitation of Central Mammalian Neurones by N-methyl-aspartate." *British Journal of Pharmacology* 79 (2): 565–75. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x>.
- Anstey, Kaarin J, Anthony F Jorm, Chantal Réglade-Meslin, Jerome Maller, Rajeev Kumar, Chwee von Sanden, Timothy D Windsor, Bryan Rodgers, Wei Wen, and Perminder Sachdev. 2006. "Weekly Alcohol Consumption, Brain Atrophy, and White Matter Hyperintensities in a Community-Based Sample Aged 60 to 64 Years." *Psychosomatic Medicine* 68 (5). https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2006/09000/Weekly_Alcohol_Consumption,_Brain_Atrophy,_and.20.aspx.
- Atherton, Laura A., David Dupret, and Jack R. Mellor. 2015. "Memory Trace Replay: The Shaping of Memory Consolidation by Neuromodulation." *Trends in Neurosciences* 38 (9): 560–70. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.07.004>.
- Barbanoj, Manel J., Jordi Riba, S. Clos, S. Giménez, E. Grasa, and S. Romero. 2008. "Daytime Ayahuasca Administration Modulates REM and Slow-Wave Sleep in Healthy Volunteers." *Psychopharmacology* 196 (2): 315–26. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0963-0>.
- Baumeister, David, Georgina Barnes, Giovanni Giaroli, and Derek Tracy. 2014. "Classical Hallucinogens as Antidepressants? A Review of Pharmacodynamics and Putative Clinical Roles." *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 4 (4): 156–69. <https://doi.org/10.1177/2045125314527985>.
- Beique, J.-C., M. Imad, L. Mladenovic, J. A. Gingrich, and R. Andrade. 2007. "Mechanism of the 5-Hydroxytryptamine 2A Receptor-Mediated Facilitation of Synaptic Activity in Prefrontal Cortex." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (23): 9870–75. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700436104>.
- Bellet, Marina M, Marquis P Vawter, Blynn G Bunney, William E Bunney, and Paolo Sassone-Corsi. 2011. "Ketamine Influences CLOCK:BMAL1 Function Leading to Altered Circadian Gene Expression." *PLOS ONE* 6 (8): e23982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023982>.
- Best, Wim, Caroline Bodenschatz, and David Beran. 2014. "Ketamine - Update Review Report," *World health organization*, no. November: 1–45.
- Borbely, A A. 1982. "Two Process Model of Sleep Regulation." *Human Neurobiology*, 195–204.
- Born, J, B Rasch, and S Gais. 2008. "Sleep to Remember." *The Neuroscientist* 12 (5): 410–24.

- Borowsky, B., N. Adham, K. A. Jones, R. Raddatz, R. Artymyshyn, K. L. Ogozalek, M. M. Durkin, et al. 2001. "Trace Amines: Identification of a Family of Mammalian G Protein-Coupled Receptors." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (16): 8966–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.151105198>.
- Boutrel, Benjamin, Bernard Franc, and Michel Hamon. 1999. "Key Role of 5-HT 1B Receptors in the Regulation of Paradoxical Sleep as Evidenced in 5-HT 1B Knock-Out Mice." *The Journal of Neuroscience* 19 (8): 3204–12.
- *Bragazzi, Nicola Luigi, Hicham Khabbache, Marco Perduca, Bruno Neri, Fabio Firenzuoli, Gabriele Penazzi, Mário Simões, Riccardo Zerbetto, and Tania Simona Re. 2018. "Para-Psychology, N, N-Dimethyltryptamine and the Pineal Gland." *Cosmos and History* 14 (2): 228–38.
- Brodkin, Jesse, Chris Busse, Stacey J Sukoff, and Mark A Varney. 2002. "Anxiolytic-like Activity of the MGLuR5 Antagonist MPEP: A Comparison with Diazepam and Buspirone." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 73 (2): 359–66. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00828-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00828-6).
- Brogaard, Berit, and Dimitria Electra Gatzia. 2016. *Psilocybin, Lysergic Acid Diethylamide, Mescaline, and Drug-Induced Synesthesia. Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. Vol. 2. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00083-2>.
- Burchett, Scott A., and T. Philip Hicks. 2006. "The Mysterious Trace Amines: Protean Neuromodulators of Synaptic Transmission in Mammalian Brain." *Progress in Neurobiology* 79 (5–6): 223–46. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.07.003>.
- Carhart-Harris, Robin L., Tim M. Williams, Ben Sessa, Robin J. Tyacke, Ann S. Rich, Amanda Feilding, and David J. Nutt. 2011. "The Administration of Psilocybin to Healthy, Hallucinogen-Experienced Volunteers in a Mock-Functional Magnetic Resonance Imaging Environment: A Preliminary Investigation of Tolerability." *Journal of Psychopharmacology* 25 (11): 1562–67. <https://doi.org/10.1177/0269881110367445>.
- *Carskadon, Mary A, and William C Dement. 2011. "Chapter 2 – Normal Human Sleep : An Overview." *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 16–26.
- Cerqueira, João J, François Mailliet, Osborne F X Almeida, Thérèse M Jay, and Nuno Sousa. 2007. "The Prefrontal Cortex as a Key Target of the Maladaptive Response to Stress." *The Journal of Neuroscience* 27 (11): 2781 LP-2787. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4372-06.2007>.
- Cichero, Elena, Stefano Espinoza, Silvia Franchini, Sara Guariento, Livio Brasili, Raul R. Gainetdinov, and Paola Fossa. 2014. "Further Insights into the Pharmacology of the Human Trace Amine-Associated Receptors: Discovery of Novel Ligands for Taar1 by a Virtual Screening Approach." *Chemical Biology and Drug Design* 84 (6): 712–20. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12367>.
- *Citri, Ami, and Robert C. Malenka. 2008. "Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms." *Neuropsychopharmacology Reviews* 33 (1): 18–41. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>.
- Danbolt, Niels C. 2001. "Glutamate Uptake." *Progress in Neurobiology* 65 (1): 1–105. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00067-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00067-8).
- Dash, Michael D., Christopher L. Douglas, Vladyslav V. Vyazovskiy, Chiara Cirelli, and Giulio Tononi. 2009. "Long-Term Homeostasis of Extracellular Glutamate in the Rat Cerebral Cortex across Sleep and Waking." *National Institutes of Health* 29 (3): 620–29. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5486-08.2009>. LONG-TERM.

- Dash, P. K., K. A. Karl, M. A. Colicos, R. Prywes, and E. R. Kandel. 2006. "CAMP Response Element-Binding Protein Is Activated by Ca²⁺/Calmodulin- as Well as CAMP-Dependent Protein Kinase." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88 (11): 5061–65. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.11.5061>.
- Diazgranados, N, L Ibrahim, N. E Brutsche, A Newberg, P Kronstein, S Khalife, W. A Kammerer, et al. 2010. "A Randomized Add-on Trial of an N-Methyl-D-Aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression Nancy." *Arch Gen Psychiatry* 67 (8): 793–802.
- Duncan Jr, WC, KD Pettigrew, and JC Gillin. 1979. "REM Architecture Changes in Bipolar and Unipolar Depression." *American Journal of Psychiatry* 136 (11): 1424–27. <https://doi.org/10.1176/ajp.136.11.1424>.
- Faraguna, Ugo, Vladyslav V Vyazovskiy, Aaron B Nelson, Giulio Tononi, and Chiara Cirelli. 2008. "A Causal Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Homeostatic Regulation of Sleep." *The Journal of Neuroscience* 28 (15): 4088 LP-4095. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5510-07.2008>.
- Feld, Gordon B., and Susanne Diekelmann. 2015. "Sleep Smart-Optimizing Sleep for Declarative Learning and Memory." *Frontiers in Psychology* 6 (MAY): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00622>.
- *Fonnum, Frode. 1984. "Glutamate : A Neurotransmitter in Mammalian Brain." *Journal of Neurochemistry* 42 (1).
- Frank, M. G, N. P Issa, and M. P Stryker. 2001. "Sleep Enhances Plasticity in the Developing Visual Cortex." *Neuron* 30: 275–87. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701391115>.
- Frank, Marcos G., Michael P. Stryker, and Laurence H. Tecott. 2002. "Sleep and Sleep Homeostasis in Mice Lacking the 5-HT_{2c} Receptor." *Neuropsychopharmacology* 27 (5): 869–73. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00353-6](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00353-6).
- Freska, Ede, Attila Szabo, Michael J. Winkelman, Luis E. Luna, and Dennis J. McKenna. 2013. "A Possibly Sigma-1 Receptor Mediated Role of Dimethyltryptamine in Tissue Protection, Regeneration, and Immunity." *Journal of Neural Transmission* 120 (9): 1295–1303. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1024-y>.
- Froese, Tom, Iwin Leenen, and Tomas Palenicek. 2018. "A Role for Enhanced Functions of Sleep in Psychedelic Therapy?" *Adaptive Behavior* 26 (3): 129–35. <https://doi.org/10.1177/1059712318762735>.
- Gandhi, Avni V., Eric A. Mosser, Grigorios Oikonomou, and David A. Prober. 2015. "Melatonin Is Required for the Circadian Regulation of Sleep." *Neuron* 85 (6): 1193–99. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.02.016>.
- *Genzel, L, V I Spoomaker, B N Konrad, and M Dresler. 2015. "Neurobiology of Learning and Memory The Role of Rapid Eye Movement Sleep for Amygdala-Related Memory Processing." *Neurobiology of Learning and Memory* 122: 110–21. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.01.008>.
- Gillin, J. Ch, W Jernajczyk, D. C Valladares-Neto, S Golshan, M Lardon, and M Stahl. 1994. "Inhibition of REM Sleep by Ipsapirone, A 5HT_{1A} Agonist, in Normal Volunteers." *Psychopharmacology* 116 (4): 433–36.
- Gillin, J Christian, Wallace Duncan, Karen D Pettigrew, Bernard L Frankel, and Frederick Snyder. 1979. "Successful Separation of Depressed, Normal, and Insomniac Subjects by EEG Sleep Data." *JAMA Psychiatry* 36 (1): 85–90. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780010091010>.
- Glennon, Richard A., Richard Young, John M. Jacyno, Mark Slusher, and John A. Rosecrans. 1983. "DOM-Stimulus Generalization to LSD and Other Hallucinogenic Indolealkylamines." *European Journal of Pharmacology* 86 (3–4): 453–59. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(83\)90196-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(83)90196-6).

- *Gorgoni, Maurizio, Aurora D Atri, Giulia Lauri, Paolo Maria Rossini, Fabio Ferlazzo, and Luigi De Gennaro. 2013. "Is Sleep Essential for Neural Plasticity in Humans , and How Does It Affect Motor and Cognitive Recovery?" *Hindawi* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/103949>
- Göthert, M. 1980. "Serotonin-Receptor-Mediated Modulation of Ca²⁺-Dependent 5-Hydroxytryptamine Release from Neurones of the Rat Brain Cortex." *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 314 (3): 223–30. <https://doi.org/10.1007/BF00498543>.
- Gould, Elizabeth, Anna Beylin, Patima Tanapat, Alison Reeves, and Tracey J Shors. 1999. "Learning Enhances Adult Neurogenesis in the Hippocampal Formation." *Nature Neuroscience* 2 (3): 260–65. <https://doi.org/10.1038/6365>.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., B. Thelen, E. Habermeyer, H. J. Kunert, K. A. Kovar, H. Lindenblatt, L. Hermle, et al. 1999. "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* 142 (1): 41–50. <https://doi.org/10.1007/s002130050860>.
- *Greb, Alexandra C., Sina Soltanzadeh Zarandi, Alexander Sood, Calvin Ly, Whitney C. Duim, A. Kimberley McAllister, Jonathan M. Wong, et al. 2018. "Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity." *Cell Reports* 23 (11): 3170–82. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>.
- Greenberg, Anastasia, and Clayton T Dickson. 2013. "NeuroImage Spontaneous and Electrically Modulated Spatiotemporal Dynamics of the Neocortical Slow Oscillation and Associated Local Fast Activity." *NeuroImage* 83: 782–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.034>.
- Groppe, David M, Stephan Bickel, Corey J Keller, Sanjay K Jain, Sean T Hwang, Cynthia Harden, and Ashesh D Mehta. 2013. "Dominant Frequencies of Resting Human Brain Activity as Measured by the Electrocorticogram." *NeuroImage* 79: 223–33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.044>.
- Gujar, Ninad, Steven Andrew McDonald, Masaki Nishida, and Matthew P. Walker. 2011. "A Role for Rem Sleep in Recalibrating the Sensitivity of the Human Brain to Specific Emotions." *Cerebral Cortex* 21 (1): 115–23. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq064>.
- Halpern, John H., and Harrison G. Pope. 1999. "Do Hallucinogens Cause Residual Neuropsychological Toxicity?" *Drug and Alcohol Dependence* 53 (3): 247–56. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(98\)00129-X](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(98)00129-X).
- Hasler, Felix, Ulrike Grimberg, Marco A. Benz, Theo Huber, and Franz X. Vollenweider. 2004. "Acute Psychological and Physiological Affects of Psilocybin in Healthy Humans: A Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Effect Study." *Psychopharmacology* 172 (2): 145–56. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>.
- Hawkins, Richard A. 2009. "The Blood-Brain Barrier and Glutamate." *The American Journal of Clinical Nutrition* 90 (3): 867S–874S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462BB>.
- Helton, David R, Joseph P Tizzano, James A Monn, Darryle D Schoepp, and Mary Jeanne Kallman. 1998. "Anxiolytic and Side-Effect Profile of LY354740: A Potent, Highly Selective, Orally Active Agonist for Group II Metabotropic Glutamate Receptors." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 284 (2): 651 LP-660. <http://jpet.aspetjournals.org/content/284/2/651.abstract>.
- Hendricks, Joan C, Stefanie M Finn, Karen A Panckeri, Jessica Chavkin, Julie A Williams, Amita Sehgal, and Allan I Pack. 2000. "Rest in *Drosophila* Is a Sleep-like State." *Neuron* 25: 129–38.

- Hery, Francis, Maxime Faudon, and Jean Pierre Ternaux. 1982. "In Vivo Release of Serotonin in Two Raphe Nuclei (Raphe Dorsalis and Magnus) of the Cat." *Brain Research Bulletin* 8 (2): 123–29. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90038-7](https://doi.org/10.1016/0361-9230(82)90038-7).
- Hicks, J. A, S. V Argyropoulos, A. S Rich, Jr Nash, C. J Bell, C Edwards, D. J Nutt, and S. J Wilson. 2002. "Randomised Controlled Study of Sleep after Nefazodone or Paroxetine Treatment in Out-Patients with Depression." *British Journal of Psychiatry* 180 (JUNE): 528–35. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1192/bjp.180.6.528>.
- Hoffman, Albert. 1980. *LSD: My Problem Child*. McGraw-Hill Book Company.
- Hofmann, A, R. E Schultes, and Ch Ratsch. 1992. *Plants of the Gods. Healing Ats Press*. <https://doi.org/10.5585/eccos.v4i2.319>.
- Hogg, Sandy, and Ashutosh Dalvi. 2004. "Acceleration of Onset of Action in Schedule-Induced Polydipsia: Combinations of SSRI and 5-HT1A and 5-HT1B Receptor Antagonists." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 77 (1): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2003.09.020>.
- Hollister, Leo E. 1965. "Nervous System Reactions to Drugs." *Annals of the New York Academy of Sciences* 123 (1): 342–53.
- Holst, Sebastian C., and Hans Peter Landolt. 2018. "Sleep-Wake Neurochemistry." *Sleep Medicine Clinics* 13 (2): 137–46. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.03.002>.
- HORITA, A, and L J WEBER. 1961. *The Enzymic Dephosphorylation and Oxidation of Psilocybin and Psilocin by Mammalian Tissue Homogenates. Biochemical Pharmacology*. Vol. 7. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90124-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90124-1).
- Horner, Richard L, Larry D Sanford, Douglas Annis, Allan I Pack, and Adrian R Morrison. 1997. "Serotonin at the Laterodorsal Tegmental Nucleus Suppresses Rapid-Eye-Movement Sleep in Freely Behaving Rats." *The Journal of Neuroscience* 17 (19): 7541–52.
- Inouye, Shin Ichi T., and Shigenobu Shibata. 1994. "Neurochemical Organization of Circadian Rhythm in the Suprachiasmatic Nucleus." *Neuroscience Research* 20 (2): 109–30. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90029-9).
- Jacobs, B. 1987. "How Hallucinogenic Drugs Work." *American Scientist* 75 (4): 386.
- John, Joshi, Lalini Ramanathan, and Jerome M. Siegel. 2008. "Rapid Changes in Glutamate Levels in the Posterior Hypothalamus across Sleep-Wake States in Freely Behaving Rats." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 295 (6): R2041–49. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90541.2008>.
- Johnson, MW, WA Richards, and RR Griffiths. 2008. "Human Hallucinogen Research." *Journal of Psychopharmacology* 22 (6): 603–20. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587.Human>.
- Jouvet, M. 1992. "From Amines to Sleep." *Ergeb. Physiol. Bioi Chem. Exp. Pharmakol.* 62.
- Karaki, Samah, Carine Becamel, Samy Murat, Clotilde Mannoury la Cour, Mark J. Millan, Laurent Prézeau, Joël Bockaert, Philippe Marin, and Franck Vandermoere. 2014. "Quantitative Phosphoproteomics Unravels Biased Phosphorylation of Serotonin 2A Receptor at Ser 280 by Hallucinogenic versus Nonhallucinogenic Agonists ." *Molecular & Cellular Proteomics* 13 (5): 1273–85. <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.036558>.
- Klodzinska, A, E Tatarczynska, K Stachowicz, and E Chojnacka-Wojcik. 2004. "The Anxiolytic-like Activity of Aida (1-Aminoindan-1,5- Dicarboxylic Acid), an Mglu 1 Receptor Antagonist." *Journal of Physiology and Pharmacology* 55 (1): 113–26.
- Kupfer, David J, and Cindy L Ehlers. 1989. "Two Roads to Rapid Eye Movement Latency." *JAMAPsychiatry* 46(10):945–48.<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810100087016>.

- *Kyzar, Evan J, Charles D Nichols, Raul R Gainetdinov, David E Nichols, and Allan V Kalueff. 2017. "Psychedelic Drugs in Biomedicine." *Trends in Pharmacological Sciences* 38 (11): 992–1005. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.08.003>.
- Leal, Graciano, Diogo Comprido, and Carlos B. Duarte. 2014. "BDNF-Induced Local Protein Synthesis and Synaptic Plasticity." *Neuropharmacology* 76 (PART C): 639–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.005>.
- Lerner, G., Marc Gelkopf, Irena Skladman, Igor Oyffe, Boris Finkel, Mircea Sigal, and Abraham Weizman. 2002. "Flashback and Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Clinical Aspects and Pharmacological Treatment Approach." *Journal of Psychiatry Related Science* 39 (2): 92–99.
- Lira, Alena, Rosalind Ang, Stuart C. Sealfon, Mingming Zhou, Qiang Zhou, Yongchao Ge, Maria Bradley-Moore, et al. 2007. "Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior." *Neuron* 53 (3): 439–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.008>.
- Lisman, John, Howard Schulman, and Hollis Cline. 2002. "The Molecular Basis of CaMKII Function in Synaptic and Behavioural Memory." *Nature Reviews Neuroscience* 3 (3): 175–90. <https://doi.org/10.1038/nrn753>.
- Liu, Rongjian, Thierry Jolas, and George Aghajanian. 2000. "Serotonin 5-HT₂ Receptors Activate Local GABA Inhibitory Inputs to Serotonergic Neurons of the Dorsal Raphe Nucleus." *Brain Research* 873: 34–45.
- Luke, David. 2011. "Discarnate Entities and Dimethyltryptamine (DMT): Psychopharmacology, Phenomenology and Ontology as That of N,N-Dimethyltryptamine (Styled N,N-DMT, or Simply DMT): A Notorious Cousin LSD, but One Which Is Found to Occur Naturally in Trac." *Journal of the Society for Psychical Research* 75 (902).
- *Maeng, Sungho, and Carlos A. Zarate. 2007. "The Role of Glutamate in Mood Disorders: Results from the Ketamine in Major Depression Study and the Presumed Cellular Mechanism Underlying Its Antidepressant Effects." *Current Psychiatry Reports* 9 (6): 467–74. <https://doi.org/10.1007/s11920-007-0063-1>.
- Matsumoto, Kinzo, Maho Mizowaki, Hiromitsu Takayama, Shin-Ichiro Sakai, Norio Aimi, and Hiroshi Watanabe. 1997. "Suppressive Effect of Mitragnine on the 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine-Induced Head-Twitch Response in Mice." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 57 (1): 319–23. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00314-0](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00314-0).
- McCabe, and O. Lee. 1977. "Psychedelic Drug Crises: Toxicity and Therapeutics." *Journal of Psychoactive Drugs* 9 (2): 107–21. <https://doi.org/10.1080/02791072.1977.10472036>.
- Michelsen, Kimmo A., Jos Prickaerts, and Harry W.M. Steinbusch. 2008. *The Dorsal Raphe Nucleus and Serotonin: Implications for Neuroplasticity Linked to Major Depression and Alzheimer's Disease. Progress in Brain Research*. Vol. 172. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00912-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00912-6).
- Minichiello, Liliana, Martin Korte, David Wolfé, Ralf Kühn, Klaus Unsicker, Vincenzo Cestari, Clelia Rossi-Arnaud, Hans-Peter Lipp, Tobias Bonhoeffer, and Rüdiger Klein. 1999. "Essential Role for TrkB Receptors in Hippocampus-Mediated Learning." *Neuron* 24 (2): 401–14. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80853-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80853-3).
- Mohaghaddam, Bitá, Barbara Adam, Anita Verma, and Darron Daly. 1997. "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." *Journal of Neuroscience* 17 (8): 2921–27.

- Möller, Matthias, and Jan Born. 2011. "Slow Oscillations Orchestrating Fast Oscillations and Memory Consolidation." *Progress in Brain Research* 193: 93–110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53839-0.00007-7>.
- *Month, Jaime M, and Daniel Monti. 2012. "Role of dorsal raphe nucleus serotonin 5HT1A receptor in the regulation of REM sleep." *Life Sciences* 66 (21): 1999–2012.
- Moreno, José L., Terrell Holloway, Laura Albizu, Stuart C. Sealton, and Javier González-Maeso. 2011. "Metabotropic Glutamate MGLu2 Receptor Is Necessary for the Pharmacological and Behavioral Effects Induced by Hallucinogenic 5-HT2A Receptor Agonists." *Neuroscience Letters* 493 (3): 76–79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.046>.
- Muthukumaraswamy, S. D., R. L. Carhart-Harris, R. J. Moran, M. J. Brookes, T. M. Williams, D. Errtizoe, B. Sessa, et al. 2013. "Broadband Cortical Desynchronization Underlies the Human Psychedelic State." *Journal of Neuroscience* 33 (38): 15171–83. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-13.2013>.
- Mysliveček, Jaromír, Martin Pretl, and Anna Hrabovská. 2009. "Rozdělení Receptorů." In *Základy Neurovědy*, 2nd ed., 56–60. Triton.
- Naito, S, and T Ueda. 1983. "Adenosine Triphosphate-Dependent Uptake of Glutamate into Protein I-Associated Synaptic Vesicles." *The Journal of Biological Chemistry* 258 (2): 696–99.
- Nichols, David E., Andrew J. Hoffman, Robert A. Oberlender, Peyton Jacob, and Alexander T. Shulgin. 1986. "Derivatives of L-(1,3-Benzodioxol-5-Yl)-2-Butanamine: Representatives of a Novel Therapeutic Class." *Journal of Medicinal Chemistry* 29 (10): 2009–15. <https://doi.org/10.1021/jm00160a035>.
- Nichols, David E. 2004. "Hallucinogens." *Pharmacology and Therapeutics* 101: 131–81. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418679-8.00017-4>.
- Nichols, David E, and Charles D Nichols. 2008. "Serotonin Receptors." *Chemical Reviews* 108 (5): 1614–41. <https://doi.org/10.1021/cr078224o>.
- Nishida, Masaki, Jori Pearsall, Randy L Buckner, and Matthew P Walker. 2008. "REM Sleep , Prefrontal Theta , and the Consolidation of Human Emotional Memory." *Creative Commons Attribution* 19. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn155>.
- *Passie, Torsten, John H Halpern, Dirk O Stichtenoth, Hinderk M Emrich, and Annelie Hintzen. 2008. "The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide: A Review." *CNS Neuroscience & Therapeutics* 14 (4): 295–314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>.
- Pinaud, R., L. A. Tremere, M. R. Penner, F. F. Hess, H. A. Robertson, and R. W. Currie. 2002. "Complexity of Sensory Environment Drives the Expression of Candidate-Plasticity Gene, Nerve Growth Factor Induced-A." *Neuroscience* 112 (3): 573–82. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00094-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00094-5).
- Pokorny, Thomas, Katrin H. Preller, Rainer Kraehenmann, and Franz X. Vollenweider. 2016. "Modulatory Effect of the 5-HT1A Agonist Bupropion and the Mixed Non-Hallucinogenic 5-HT1A/2A Agonist Ergotamine on Psilocybin-Induced Psychedelic Experience." *European Neuropsychopharmacology* 26 (4): 756–66. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.005>.
- Popa, D. 2005. "Contribution of 5-HT2 Receptor Subtypes to Sleep-Wakefulness and Respiratory Control, and Functional Adaptations in Knock-Out Mice Lacking 5-HT2A Receptors." *Journal of Neuroscience* 25 (49): 11231–38. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1724-05.2005>.
- Praag, Henriette van, Gerd Kempermann, and Fred H Gage. 1999. "Running Increases Cell Proliferation and Neurogenesis in the Adult Mouse Dentate Gyrus." *Nature Neuroscience* 2 (3): 266–70. <https://doi.org/10.1038/6368>.

- Quirk, Michael C. 2009. "A Defined Network of Fast-Spiking Interneurons in Orbitofrontal Cortex: Responses to Behavioral Contingencies and Ketamine Administration." *Frontiers in Systems Neuroscience* 3 (November): 1–13. <https://doi.org/10.3389/neuro.06.013.2009>.
- *Rasch, Björn, and Jan Born. 2013. "About Sleep's Role in Memory." *Physiological Reviews* 93 (2): 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>.
- Reich, David L., and George Silvey. 1989. "Ketamine: An Update on the First Twenty-Five Years of Clinical Experience." *Canadian Journal of Anaesthesia* 36 (2): 186–97. <https://doi.org/10.1007/BF03011442>.
- *Reilly, R. B., and T. C Lee. 2010. "Electrograms (ECG, EEG, EMG, EOG)." *Technology and Health Care* 18 (6): 443–58.
- Repository, Zurich Open. 2014. "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), Universit," 331–66.
- Riba, Jordi, Marta Valle, Gloria Urbano, Mercedes Yritia, Adlaida Morte, and Manel J. Barbanj. 2003. "Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 306 (1): 73–83. <https://doi.org/https://doi.org/10.1124/jpet.103.049882>.
- Rick, Strassman. 2000. *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.
- Rijnbeek, B, S J de Visser, K L Franson, A F Cohen, and J M A van Gerven. 2003. "REM Sleep Effects as a Biomarker for the Effects of Antidepressants in Healthy Volunteers." *Journal of Psychopharmacology* 17 (2): 196–203. <https://doi.org/10.1177/0269881103017002008>.
- Ritter, Stefanie L, and Randy A Hall. 2009. "Fine-Tuning of GPCR Activity by Receptor-Interacting Proteins." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10 (December): 819. <https://doi.org/10.1038/nrm2803>.
- Sandler, M, and G. P. Reynolds. 1976. "Does Phenylethylamine Cause Schizophrenia?" *The Lancet* 307 (7950): 70–71. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90156-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90156-2).
- Sarosh, J Motivala, and R Irwin Michael. 2007. "Sleep and Immunity: Cytokine Pathways Linking Sleep and Health Outcomes." *Current Directions in Psychological Science* 16 (1): 21–25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00468.x>.
- Schmeller, T, F Sporer, M Sauerwein, and M Wink. 1995. "Binding of Tropane Alkaloids to Nicotinic and Muscarinic Acetylcholine Receptors." *Pharmazie*.
- Schmid, C. L., K. M. Raehal, and L. M. Bohn. 2008. "Agonist-Directed Signaling of the Serotonin 2A Receptor Depends on -Arrestin-2 Interactions in Vivo." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (3): 1079–84. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708862105>.
- Schmid, Yasmin, and Matthias E. Liechti. 2018. "Long-Lasting Subjective Effects of LSD in Normal Subjects." *Psychopharmacology* 235 (2): 535–45. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3>.
- Selkoe, Dennis J. 2001. "Alzheimer ' s Disease : Genes , Proteins , and Therapy." *Psychological Reviews* 81 (2): 741–66.
- Selter, J, W. C Duncan, D Luckenbaugh, G Chen, and C Zarate. 2011. "Differential Slow Wave Sleep Response to Ketamine in MDD versus BP Disorder." *Abstracts of the Society for Neuroscience* 12 (16).

- Siegel, G. J, B. W Agranoff, R. W Albers, Alan Frazer, and Julie G Hensler. 1999. "Serotonin Receptors." In *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6th ed. Lippincott-Raven.
- Solursh, Lionel P, and Wilfrid R Clement. 1968. "Use of Diazepam in Hallucinogenic Drug Crises." *JAMA* 205 (9): 644–45. <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140350054015>.
- Strassman, Ruck J, Clifford R Qualls, Eberhard H Uhlenhuth, and Robert Kellner. 1994. "Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale." *JAMA Psychiatry* 51 (2): 98–108. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020022002>.
- Szabo, Attila, Attila Kovacs, Jordi Riba, Srdjan Djurovic, Eva Rajnavolgyi, and Ede Frecska. 2016. "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." *Frontiers in Neuroscience* 10 (SEP): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00423>.
- Taylor, Robert L, John I Maurer, and Jared R Tinklenberg. 1970. "Management of 'Bad Trips' in an Evolving Drug Scene." *JAMA* 213 (3): 422–25. <https://doi.org/10.1001/jama.1970.03170290018003>.
- *Tyls, Filip, Tomas Palenicek, and Jiri Horacek. 2016. "Neurobiology of the Effects of Psilocybin in Relation to Its Potential Therapeutic Targets." *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* 2 (April): 782–93. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00073-X>.
- Tylš, Filip, Tomáš Páleníček, and Jiří Horáček. 2014. "Psilocybin - Summary of Knowledge and New Perspectives." *European Neuropsychopharmacology* 24 (3): 342–56. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>.
- Vaidya, V A, G J Marek, G K Aghajanian, and R S Duman. 1997. "5-HT_{2A} Receptor-Mediated Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in the Hippocampus and the Neocortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (8): 2785–95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9092600>.
- Vazdarjanova, A, B. L McNaughton, C. A Barnes, P. F Worley, and J. F Guzowski. 2002. "Experience-Dependent Coincident Expression of the Effector Immediate-Early Genes Arc and Homer 1a in Hippocampal and Neocortical Neuronal Networks." *The Journal of Neuroscience* 22 (23): 10067–71. <http://books.google.com/books?id=KBASAAAAYAAJ>.
- Vollenweider, F. X., K. L. Leenders, C. Scharfetter, P. Maguire, O. Stadelmann, and J. Angst. 1997. "Positron Emission Tomography and Fluorodeoxyglucose Studies of Metabolic Hyperfrontality and Psychopathology in the Psilocybin Model of Psychosis." *Neuropsychopharmacology* 16 (5): 357–72.
- *Vollenweider, Franz X., and Michael Kometer. 2010. "The Neurobiology of Psychedelic Drugs: Implications for the Treatment of Mood Disorders." *Nature Reviews Neuroscience* 11 (9): 642–51. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>.
- Vollenweider, Franz X, and Mark A Geyer. 2001. "A Systems Model of Altered Consciousness: Integrating Natural and Drug-Induced Psychoses." *Brain Research Bulletin* 56 (5): 495–507.
- Vollenweider, Franz X, C A Margreet F I, Andreas Bäbler, Helen Vogel, and Daniel Hell. 1998. "Psilocybin Induces Psychosis in Humans via a Serotonin-2 Agonist Action." *NeuroReport* 9 (17): 3897–3902.
- Vollenweider, Franz X, Peter Vontobel, D Ph, Daniel Hell, and Klaus L Leenders. 1998. "5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man — A PET Study with [¹¹C] Raclopride." *Neuropsychopharmacology*, no. 98.

- Wagner, Ullrich, Steffen Gais, Jan Born, Clinical Neuroendocrinology, and D- Lu. 2001. "Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep." *Learning & Memory* 8: 112–19. <https://doi.org/10.1101/lm.36801.sleep>.
- *Wallace, C., Jr Duncan, D Elizabeth, C Ballard, and A. Zarate. 2017. "Ketamine-Induced Glutamatergic Mechanisms of Sleep and Wakefulness: Insights for Developing Novel Treatments for Disturbed Sleep and Mood." *Handbook of Experimental Pharmacology*, 22. <https://doi.org/10.1007/164>.
- *Wallace, C, Jr. Duncan, D Elizabeth, C Ballard, and A Zarate. 2019. "Ketamine-Induced Glutamatergic Mechanisms of Sleep and Wakefulness: Insights for Developing Novel Treatments for Disturbed Sleep and Mood." *Handbook of Experimental Pharmacology*, 23.
- Willins, David L., Ariel Y. Deutch, and Bryan L. Roth. 1997. "Serotonin 5-HT(2A) Receptors Are Expressed on Pyramidal Cells and Interneurons in the Rat Cortex." *Synapse* 27 (1): 79–82 [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199709\)27:1<79:AIDSYN8>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199709)27:1<79:AIDSYN8>3.0.CO;2-A)
- Winkelman, M J, and B Sessa. 2019. *Advances in Psychedelic Medicine: State-of-the-Art Therapeutic Applications*. ABC-CLIO. <https://books.google.cz/books?id=cR6JDwAAQBAJ>.
- Wolbach, A. B., E. J. Miner, and Harris Isbell. 1962. "Comparison of Psilocin with Psilocybin, Mescaline and LSD-25." *Psychopharmacologia* 3 (3): 219–23. <https://doi.org/10.1007/BF00412109>.
- Wright, Rebecca A., Bryan G. Johnson, Ce Zhang, Craig Salhoff, Ann E. Kingston, David O. Calligaro, James A. Monn, Darryle D. Schoepp, and Gerard J. Marek. 2013. "CNS Distribution of Metabotropic Glutamate 2 and 3 Receptors: Transgenic Mice and [3H]LY459477 Autoradiography." *Neuropharmacology* 66: 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.019>.
- Yuan, Lu, Christian Kimberly, and Lu Bai. 2008. "BDNF: A Key Regulator for Protein-Synthesis Dependent LTP and Long-Term Memory?" *Neurobiol. Learn Mem.* 89 (3): 312–23. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.182.doi>.
- Zanos, Panos, Ruin Moaddel, Patrick J. Morris, Polymnia Georgiou, Jonathan Fischell, Greg I. Elmer, Manickavasagam Alkondon, et al. 2016. "NMDAR Inhibition-Independent Antidepressant Actions of Ketamine Metabolites." *Nature* 533 (7604): 481–86. <https://doi.org/10.1038/nature17998>.
- Zarate, Carlos A., Jaskaran B. Singh, Paul J. Carlson, Nancy E. Brutsche, Rezvan Ameli, David A. Luckenbaugh, Dennis S. Charney, and Husseini K. Manji. 2006. "A Randomized Trial of an N-Methyl-D-Aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression." *Arch Gen Psychiatry* 63: 856–64. [https://doi.org/Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., ... Manji, H. K. \(2006\). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 63\(8\), 856. doi:10.1001/archpsyc.63.8.856](https://doi.org/Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., ... Manji, H. K. (2006). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. Archives of General Psychiatry, 63(8), 856. doi:10.1001/archpsyc.63.8.856).