

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Anastasia Popova

Kanabinoidy a percepce času
Cannabinoids and time perception

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: PhDr. RNDr. Tereza Nekovářová, Ph.D.

Konzultanti: Mgr. Kristýna Malenínská, Mgr. Čestmír Vejmla

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu a je totožná s elektronickou verzí vloženou do SIS.

V Praze, dne 14.08.2020

Anastasia Popova

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat mé školitelce, paní PhDr. RNDr. Tereze Nekovářové, Ph.D., za její vstřícný přístup a cenné rady. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Kristýně Malenínské za užitečné konzultace a Mgr. Čestmíru Vejmolovi za pomoc s částí týkající se kanabinoidů. Jsem také vděčná mé rodině a přátelům za trvalou podporu.

Abstrakt

Intervalové časování neboli vnímání času v rámci sekund až minut umožňuje různým živočichům včetně člověka odhadovat dobu trvání uplynulého času. Tento proces může být porušen v důsledku působení kanabinoidů a nejčastěji se projeví jako pocit, že se čas zpomaluje. V této práci budou popsány nejpoužívanější modely intervalového časování, neuroanatomické struktury a neurotransmitterové systémy (především dopaminergní, ale také glutamatergní a acetylcholinový) podílející se na daném procesu. Práce se zaměřuje na možné vysvětlení modulace intervalového časování kanabinoidy podle hlavních modelů a také na interakce mezi kanabinoidním a dopaminergním systémem.

Klíčová slova: intervalové časování, percepce času, kanabinoidy, dopamin

Abstract

Interval timing (i.e. the perception of time in the seconds-to-minutes range) allows various animal species including humans to estimate duration of elapsed time. This process can be disrupted by cannabinoids and most often it is subjectively perceived as time deceleration. This work will describe the main models of interval timing, neuroanatomical structures involved in this process, and the main neurotransmitters. The results of studies examining the effect of cannabinoid on the interval timing, possible explanations according to the particular models, and the interaction between the cannabinoid and dopaminergic systems will be described as well.

Keywords: interval timing, time perception, cannabinoids, dopamine

Obsah

1. Seznam použitých zkratk:	1
2. Úvod	2
3. Časování	3
3.1 Intervalové časování	4
3.2 Modely intervalového časování	5
3.2.1 Pacemaker-akumulátorový model	5
3.2.2 Striatal Beat Frequency model	7
3.2.3 Dual Klepsydra model	8
3.3 Neuroanatomické struktury	9
3.3.1 Prefrontální kortex	9
3.3.2 Bazální ganglia	9
3.3.3 Mozeček	11
3.4 Neurotransmitery v intervalovém časování	12
5. Kanabinoidy	14
5.1 Účinky na organismus	16
5.2 Mechanismus působení kanabinoidů	17
6. Modulace časování	18
6.1 Výzkum kanabinoidní modulace intervalového časování	18
6.2 Interakce mezi THC a dalšími neurotransmiterovými systémy	22
7. Závěr	26
8. Bibliografie:	27

1. Seznam použitých zkratk:

2-AG	2-arachidonoylglycerol
ACh	acetylcholin
CB ₁ R	kanabinoidní receptor typu 1
CB ₂ R	kanabinoidní receptor typu 2
CBD	kanabidiol
D1R	dopaminové receptory typu 1
D2R	dopaminové receptory typu 2
DA	dopamin
DLPFC	dorsolaterální prefrontální kortex (dorsolateral prefrontal cortex)
eCB	endogenní kanabinoidy
FI	fixed-interval procedure
GPe	vnější segment globus pallidus (globus pallidus external segment)
GPi	vnitřní segment globus pallidus (globus pallidus internal segment)
MSN	medium spiny neurons
PA model	pacemaker-akumulátorový model
pCB	fytokanabinoidy
PD	Parkinsonova nemoc (Parkinson's disease)
PFC	prefrontální kortex (prefrontal cortex)
PI	peak-interval procedure
rDLPFC	pravá hemisféra dorsolaterálního prefrontálního kortexu
SBF	striatal beat frequency model
SNc	substantia nigra pars compacta
SNr	substantia nigra pars reticulata
STN	subthalamické jádro (subthalamic nuclei)
THC	Δ^9 -tetrahydrokanabinol, tetrahydrokanabinol
VTA	ventrální tegmentální oblast (ventral tegmental area)

2. Úvod

Čas je nedílnou součástí života každého organismu. Ačkoliv neexistuje žádný speciální orgán podílející se na vnímání času, u různých živočichů včetně člověka se vyvinul smysl pro časovou percepci. Časová percepcie, která je také často nazývána intervalové časování, je vnímání času v rámci sekund až minut. Existuje několik modelů intervalového časování, které popisují, jak může mozek reprezentovat čas, tato práce se zaměří především na “Pacemaker-akumulátorový” model, “Striatální Beat Frequency” model a “klepsydraický” model.

Výzkum se také zaměřuje na neuroanatomické struktury a neurotransmitterové systémy nutné pro intervalové časování. Jedno z klíčových neuroanatomických propojení je podle dosavadních výzkumů kortikostriální okruh, tedy propojení mezi prefrontální kůrou a bazálními ganglii, zejména striatem. Z neurotransmitterových systémů se na intervalovém časování podílí dopaminergní systém, který je pravděpodobně spojen s rychlostí vnitřních hodin, glutamatergní, který interaguje s dopaminergním, a acetylcholinový, který je nutný pro pracovní paměť a pozornost, což jsou další procesy zapojené do vnímání času.

Kanabinoidy obsažené v marihuaně, často používané rekreační droze, jsou známy jako látky, které mají schopnost měnit vnímání času a vyvolávat pocit, že se čas zpomalil nebo úplně zastavil. Tato práce se tedy zaměří na ovlivnění intervalového časování kanabinoidy primárně u lidí, ale také u zvířat. Budou popsány a porovnány výsledky různých lidských studií a budou diskutovány hlavní vysvětlení změn v percepci času s ohledem na hlavní modely intervalového časování. Bude také probráno, jak interaguje kanabinoidní systém s dopaminergním a ostatními neurotransmitterovými systémy.

3. Časování

Různé živočišné druhy včetně lidí mají několik různých časových systémů, které lze rozlišit podle doby trvání: milisekundové, intervalové časování a cirkadiánní rytmy. Různé jsou jak struktury mozku, na kterých jednotlivý typ časování závisí, tak jejich funkce. Z těchto systémů je pod kognitivní kontrolou nejvíce intervalové časování, které se odehrává v rámci sekund až minut. Podílí se např. na optimální strategii hledání potravy (Bateson, 2003), uplatňuje se při odhadování doby trvání uplynulého času, čímž je umožněno správné načasování reakce. Výzkum vnímání času je ztížen tím, že se do něho zapojují některé další kognitivní procesy, jako jsou paměť a pozornost (Lustig et al., 2005; Polti et al., 2018), a také to, že nejsou jasně definované jednotlivé typy, překrývá se to např. i s milisekundovým časováním. Bylo navrženo několik různých modelů, které popisují, jak je čas v mozku reprezentován (Church, 1984; Matell & Meck, 2004), ale konkrétní neurofyziologický mechanismus stále není dobře znám.

Cirkadiánní a ultradiánní rytmy se pohybují v rozmezí několika hodin až desítek hodin. Cirkadiánní rytmy mají periodu kolem 24 hodin a jsou synchronizovány cyklem světlo-tma. Správné udržování rytmů je řízeno biologickými hodinami, které se nacházejí v suprachiasmatickém jádru v hypothalamu a regulují mnoho fyziologických a behaviorálních funkcí: metabolismus, cykly spánku a bdění (Hastings et al., 2007). Ultradiánní rytmy oscilují s mnohem kratší periodou, v savcích buňkách obvykle od 2 do 4 hodin (Isomura & Kageyama, 2014). Podílejí se například na regulaci sekrece inzulínu a glukózy, řídí uvolňování kortizolu (Holaday et al., 1977; Sturis et al., 1991).

Milisekundové časování operuje v rozmezí mikrosekund až milisekund a není uvědomované. Uplatňuje se zejména při řízení motorických pohybů, vnímání hudebních rytmů a také při produkci řeči (Grahn, 2012; Kotz & Schwartze, 2010). Narušení milisekundového časování může vést k porušení řeči a hlasitého čtení (Wolff, 2002). Tento typ časování závisí na mediální části mozečku (Buonomano & Karmarkar, 2002), která je propojena s prodlouženou míchou také se podílející na řízení pohybů (Middleton & Strick, 1994).

Toto ovšem není jediné možné rozdělení. Časování může být taky charakterizováno jako explicitní a implicitní, kognitivní a automatické.

Hlavní rozdíl mezi explicitním a implicitním časováním spočívá v primárním cíli úkolu: explicitní načasování je zapojeno vždy, když přímým požadavkem úkolu je odhadnutí času, jako např. v úloze na časovou diskriminaci nebo produkci. Naopak, při implicitním časování není požadováno odhadnutí času, ale přesto schopnost načasování je nutná pro správné provedení motorických pohybů. Implicitní časování je zkoumáno např. v úloze kontinuálního kreslení kruhu («continuous circle drawing») (Coull & Nobre, 2008; Zelaznik et al., 2002).

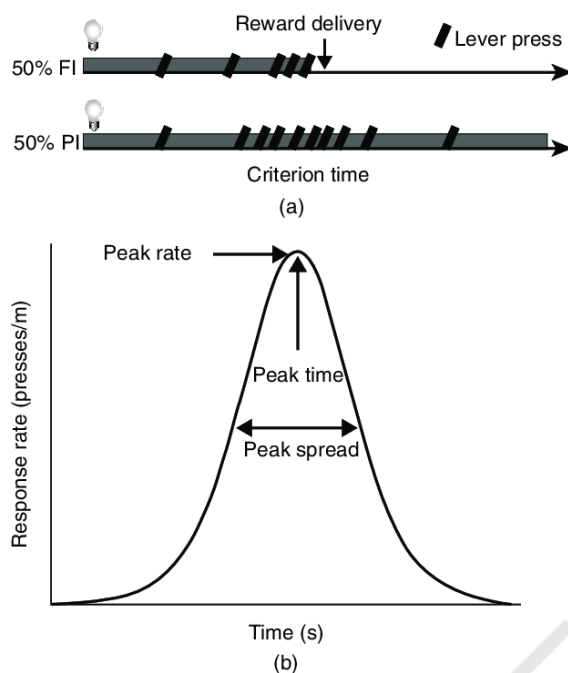
Rozdíl mezi «explicitním» a «implicitním» časováním se do jisté míry protíná s «kognitivně řízeným» vs «automatickým» časovým systémem. Automatický časovací systém se primárně podílí na kontinuálním měření předvídatelných subsekundových intervalů definovaných pohybem. Do automatického systému časování jsou zapojeny motorické a premotorické okruhy a není vyžadována modulace pozornosti. Druhý

systém je označován jako „kognitivně řízený“ a více se podílí na měření suprasekundových intervalů. Pro jeho fungování je významná prefrontální a parietální kůra podílející se na paměti a pozornosti (Lewis & Miall, 2003).

3.1 Intervalové časování

Intervalové časování je důležitým kognitivním procesem, který operuje v rámci sekund až minut. Při výzkumu intervalového časování bylo pozorováno, že odhady času jsou v průměru přesné, a že variabilita odhadů roste lineárně s délkou odhadovaných intervalů (skalární charakteristika), tj. časování kratších intervalů je přesnější, než delších (Gibbon, 1977). Skalární vlastnost odráží Weberův zákon, který pozorujeme u různých druhů živočichů včetně člověka v různých sensorických systémech. Daný zákon říká, že schopnost vnímat změny ve velikosti podnětu je přímo úměrná velikosti podnětu. Například v místnosti, kde se mluví nahlas, člověk bude muset mluvit hlasitěji, aby byl slyšet, zatímco v tiché místnosti nemusí zvyšovat hlas. Weberův zákon platí pro různé sensorické systémy, ale funguje pouze v případě, že vlastnost může být změřena: platí například, pro velikost, hmotnost a vzdálenost, neplatí pro orientaci a polohu (Smeets & Brenner, 2008).

Výzkum intervalového časování se obvykle provádí pomocí následujících úkolů: a) estimace (subjekt odhaduje dobu trvání určitého intervalu (např. 10 s)); b) produkce (experimentátor řekne, který časový interval subjekt musí vytvořit, ale nepředstaví tento interval); c) reprodukce (experimentátor představuje časový interval a žádá subjekt, aby tento interval reprodukoval). Tyto úkoly se provádějí pomocí různých experimentálních úloh. V peak-interval proceduře (PI) se zkoumá schopnost přesně zapamatovat určitý časový interval, (např. 20 s), ale není zde žádná zpětná vazba nebo odměna. Participant se tento interval naučí během tréninku, kdy dostávají odměnu nebo zpětnou vazbu, a během pokusu tak budou reagovat v naučený okamžik. V jedné variantě této úlohy – PI procedury s mezerami – je interval přerušen krátkou mezerou (signál, světelný nebo zvukový, je vypnut a po nějaké době zapnut znovu), což je nutné pro zjištění, není-li narušená krátkodobá paměť, kde se ukládá informace o aktuálně představeném časovém intervalu. Fixed-interval procedura (FI) se liší tím, že po odpovědi ve správný čas subjekty dostávají odměnu nebo zpětnou vazbu. Typickým výsledkem je distribuce odpovědí kolem správné doby trvání. V úloze na časovou estimaci interval může být podhodnocen či nadhodnocen, v úloze na časovou produkci nebo reprodukci je možná podceněná produkce nebo nadprodukce, přičemž podhodnocení obvykle koreluje s nadprodukcí a naopak – nadhodnocení s podceněnou produkcí, nestává se to ale vždy. Na grafu se nadhodnocení a podceněná produkce projevuje jako posun doleva, podhodnocení a nadprodukce jako posun doprava. V další z úloh zvané bisection task se participant naučí referenční „krátké“ a „dlouhé“ intervaly, které budou následně uloženy do referenční paměti. Následně během úkolu participant porovnávají testové stimuly s „krátkými“ a „dlouhými“ intervaly uloženými v dlouhodobé paměti a kategorizují je jako krátké, či jako dlouhé (Yin et al., 2017).



Obrázek 1 Schematický diagram PI procedury. Nahoře je schematicky ukázáno, jak probíhá FI a PI procedura. Graf znázorňuje distribuci odpovědí z PI a FI procedur, které mají Gaussovské rozložení. Převzato z Yin et al., 2017.

V dnešní době existuje několik základních modelů vysvětlujících princip intervalového časování, ale úplný model vnímání času, který by byl biologicky věrohodný, kompatibilní s experimentálními údaji a byl by použitelný v různých časových intervalech, ještě není přesně znám. V této práci budou popsány 3 modely – Pacemaker-akumulátorový, Striatal Beat Frequency model (SBF) a Dual Klepsydra model.

3.2 Modely intervalového časování

3.2.1 Pacemaker-akumulátorový model

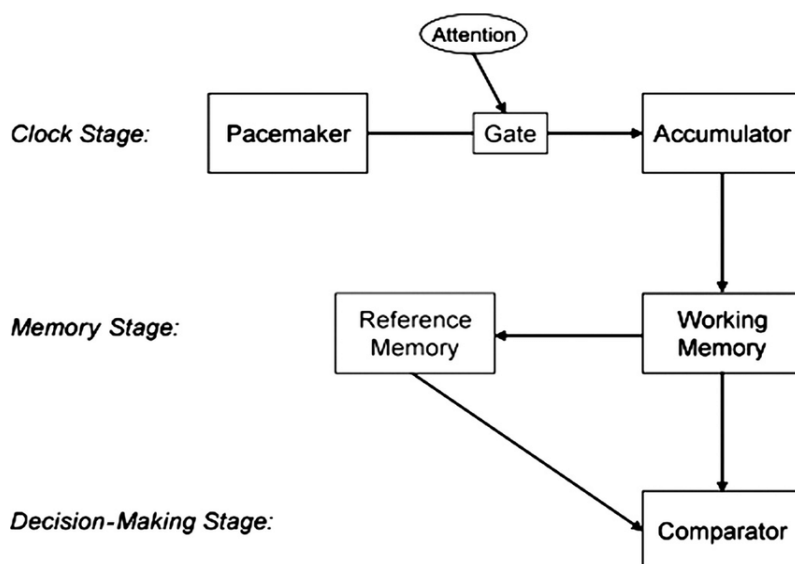
Pacemaker-akumulátorový model je jedním z nejpoužívanějších teoretických modelů intervalového časování. Byl navržen Treismanem v roce 1963 a po 20 letech znovuobjeven jako Scalar expectancy theory (Church, 1984; Gibbon, 1977; Treisman, 1963).

PA model obsahuje 3 oddělené fáze: fázi hodin, paměti a rozhodnutí. Základní složky hodinové fáze jsou pacemaker, přepínač a akumulátor, paměťovou fází tvoří pracovní a referenční paměť, a rozhodovací pak komparátor. Schematické zobrazení daného modelu je uvedeno níže na obrázku 2. Pacemaker fungující jako vnitřní hodiny produkuje řadu pulzů v přibližně stejných intervalech, ale frekvence pulzů není stálá a může být ovlivněna různými faktory, jako jsou drogy, stres apod. Změna frekvence pulzů může ovlivnit rychlost vnitřních hodin, a čas v tomto případě bude tedy vnímán jako pomalejší nebo rychlejší.

Produkové pulzy se ukládají do akumulátoru, který se zapíná a vypíná přepínačem představujícím změnu pozornosti, a informace dále postupuje do pracovní paměti. Paměťová složka se dělí na 2 typy, a kromě pracovní paměti (krátkodobé) do intervalového časování je také zapojen referenční typ (dlouhodobý) (Church, 1984).

Pro jasnější vysvětlení mechanismu pacemaker-akumulátorového modelu je možné využít příklad s úlohou na časovou estimaci. V době, kdy začne signál, že subjekt má začít sledovat délku intervalu, dojde ke změně pozornosti a otevření přepínače, což umožní pulzům přejít do akumulátoru. Informace o aktuálně odhadnutém intervalu se dále ukládá do pracovní paměti a pomocí komparátoru se stále porovnává s informacemi uloženými v referenční paměti. V případě, že hodnoty jsou podobné, následuje odpověď. Získání odměny nebo zpětné vazby umožní ukládání informace do dlouhodobé paměti a v následujících pokusech je tato hodnota dále využívána (Church, 1984).

Roli pacemakeru pravděpodobně plní substantia nigra pars compacta (SNc), struktura bazálních ganglií, ze které vychází velké množství dopaminergních projekcí. Předpokládá se, že akumulátorem, kde se ukládají produkované dopaminové pulzy, je striatum, hlavní vstupní jádro přijímající dopaminergní projekce ze SNc. Na pozornosti a paměťových procesech se podílí prefrontální kortex (Goldman-Rakic, 2011, 1996). Tyto struktury budou podrobně popsány v následující kapitole o neuroanatomických strukturách podílejících se na intervalovém časování.



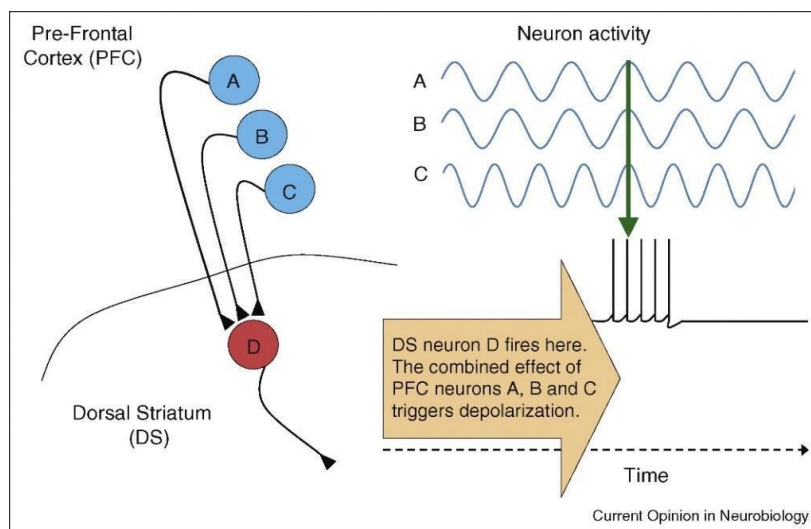
Obrázek 2 Pacemaker akumulátorový model. Převzato z Wencil et al., 2010.

3.2.2 Striatal Beat Frequency model

«Striatal beat frequency» model byl navržen Matellem a Meckem a vychází z beat frequency modelu (Miall, 1989). Na základě výsledků různých studií, které prokázaly, že do procesu intervalového časování je zapojen hlavně kortikostriální okruh, tedy propojení mezi prefrontálním kortexem a bazálními ganglii, navrhli model, jehož hlavním principem je detekce koincidenční oscilační aktivity neuronů prefrontálního kortexu striatálními neurony.

Neurony prefrontálního kortexu (PFC) oscilují s frekvencí 5-15 Hz a projikují do populace striatálních trnových neuronů (medium spiny neurons (MSN)) představujících až 95 % všech neuronů ve striatu. MSN stále porovnávají aktuální vzorce oscilací se vzorci detekovanými dříve během odměny (Buhusi & Meck, 2005). Odhaduje se, že jeden MSN přijímá kolem 10000 až 30000 vstupů od neuronů PFC. Detekce koincidenční aktivity ve striatu vede k identifikaci určitého vzorce oscilačního rytmu a umožňuje ho odlišit od šumu, který je představován rytmy neuronů oscilujících s jinými frekvencemi. Čím více detektorů je, tím větší je pravděpodobnost odhalení koincidenční aktivity (Matell & Meck, 2004).

Za hlavní neurotransmiter účastnící se intervalového časování je považován dopamin, přičemž má několik funkcí v závislosti na rychlosti uvolňování. Rychlejší fázické uvolňování z ventrální tegmentální oblasti (ventral tegmental area, VTA) do PFC slouží jako «startovací výstřel» («start gun») a vede k synchronizaci kortikálních oscilací a resetování membránových potenciálů MSN, čímž je označován počátek intervalu (Buhusi & Meck, 2005). Naproti tomu tonické uvolňování dopaminu je většinou spojováno s modulací rychlosti vnitřních hodin změnou frekvencí kortikálních oscilací. V době odměny nebo zpětné vazby dochází k pulzu dopaminu, což může vést k posílení těch kortikostriálních synapsí, které jsou aktivní ve stejný okamžik (Matell & Meck, 2004).

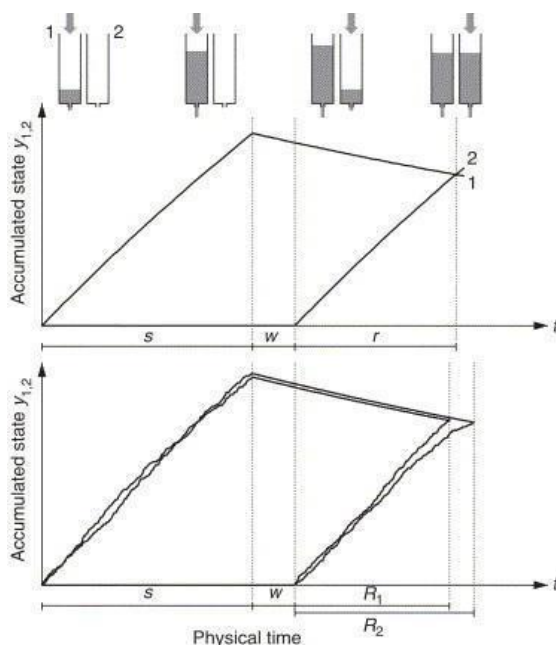


Obrázek 3 «Striatal Beat Frequency» model. Vlevo jsou ukázány neurony PFC projikující na neurony dorsálního striata. Vpravo je zobrazena koincidenční neuronální aktivita neuronů PFC. Převzato z Matell & Meck, 2004.

3.2.3 Dual Klepsydra model

Klepsydraický model byl navržen Jiřím Wackermannem v roce 2006 (Wackermann & Ehm, 2006). Klepsydry neboli vodní hodiny se dříve používaly k měření časového intervalu. Čas se měřil takovým způsobem, že se válcová nádoba naplňovala vodou, která postupně vytékala otvorem ve spodní části zařízení. V kontextu modelu intervalového časování je klepsydra interpretována jako ohraničená neurální struktura akumulující vzruchy, která se následně vrací do základního stavu. Klepsydraický model označujeme jako duální kvůli tomu, že pracuje se dvěma systémy – systémem přítoku a systémem odtoku.

Existují dvě varianty modelu – deterministická a stochastická. Deterministický model je založen na myšlence, že přítoky jsou konstantní, a je charakterizován jenom dvěma parametry – koeficientem odtoku a poměrem přítoku. V úloze na časovou reprodukci se klepsydra 1 naplňuje během prezentace určitého intervalu, a pak se postupně začíná vracet do základního stavu. Naplnění klepsydry 2, ke kterému dochází během reprodukční fáze, se zastaví ve chvíli, kdy se stav obou klepsyder stane stejným. Vzhledem k tomu, že experimentální data ukazují na značnou variabilitu odpovědi pro stejný interval, byl navržen stochastický model, který pracuje ne s konstantními přítoky, ale se stochastickými, a je charakterizován více proměnnými. Daná varianta duálního klepsydraického modelu je více kompatibilní s experimentálními údaji, a proto realističtější (Wackermann & Ehm, 2006).



Obrázek 4 Dual Klepsydra model. Horní graf prezentuje deterministický model, dolní – stochastický. Převzato z Wackermann & Ehm, 2006.

3.3 Neuroanatomické struktury

3.3.1 Prefrontální kortex

Jak naznačují současné modely intervalového časování, existuje těsné propojení mezi časováním v suprasekundových intervalech a dalšími kognitivními funkcemi – pracovní pamětí a pozorností. Na těchto funkcích se podílí PFC, který může být považován za „centrum osobnosti“, protože má nezastupitelnou roli ve vyšších kognitivních funkcích: ventromediální prefrontální kortex je zodpovědný za abstraktní myšlení, motivaci a učení (Dumontheil, 2014); dorsolaterální prefrontální kortex (DLPFC) se hlavně podílí na pracovní paměti a pozornosti (Goldman-Rakic, 2011, 1996). Poškození PFC může také způsobovat dramatické změny v osobnosti člověka (Macmillan, 2000).

Macar et al. použili pozitronovou emisní tomografii k prozkoumání neurální podstaty časového zpracování. Získaný výsledek ukázal, že vzorec aktivace zahrnoval kromě kortikostriatálního okruhu hlavně oblasti, které se podílí na pozornosti, jako je pravá hemisféra DLPFC (right dorsolateral prefrontal cortex, rDLPFC). Role rDLPFC v intervalovém časování byla také zkoumána v úloze na časovou reprodukci. Autoři použili transkraniální magnetickou stimulaci a dále porovnali aktivace rDLPFC v časování krátkého (500 ms) a dlouhého (2 s) intervalu. Výsledky ukázaly, že aktivace rDLPFC byla zaznamenána pouze při časování delších intervalů, a nikoliv kratších (Jones et al., 2004; Mangels et al., 1998; Yin et al., 2019).

V současné době není dokonce jasné, jak přesně PFC přispívá k procesu vnímání času. SBF model předpokládá, že oscilace kortikálních neuronů mají roli v kódování časového intervalu. Také je známo, že se PFC podílí na pracovní paměti a pozornosti, dalších procesech nutných pro správný odhad délky intervalu (Godefroy & Rousseaux, 1996; Lewis & Miall, 2006). Kombinace těchto předpokladů a poznatků naznačuje, že PFC pravděpodobně plní několik rolí najednou například i díky svému propojení s bazálními ganglii.

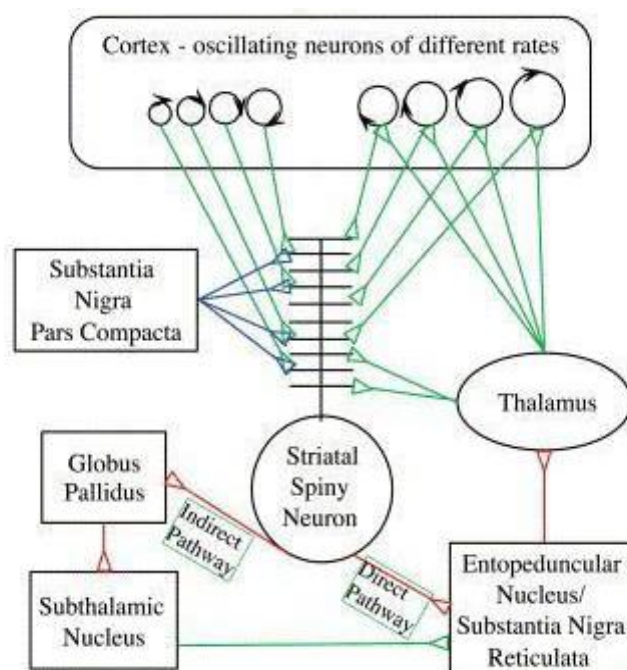
3.3.2 Bazální ganglia

Bazální ganglia jsou tvořena pěti subkortikálními jádry: globus pallidus, caudate, putamen, substantia nigra a subthalamické jádro (STN). Jednou z prvních objevených funkcí bazálních ganglií byla funkce motorická. Poškození těchto mozkových oblastí způsobuje dobře popsané změny motorických funkcí, jako je chorea, dystonie, akineze (Bhatia & Marsden, 1994). Později bylo navrženo, že pravděpodobně existují další čtyři obvody uspořádané paralelně s motorickým: okulomotorický, dorsolaterální prefrontální, laterální orbitofrontální a přední cingulární (Alexander, 1986). Tato hypotéza byla podpořena výsledky dalších studií (Haber, 2003; Hoover & Strick, 1999; Middleton, 2002). Velká variabilita dysfunkcí vznikajících poškozením BG je způsobena tím, že každý z těchto obvodů končí v samostatné části čelního laloku. V důsledku toho se předpokládalo, že bazální ganglia mají schopnost

ovlivňovat nejen motorickou kontrolu, ale také různé kognitivní funkce jako je učení, paměť (Houk & Wise, 1991; Leisman & Melillo, 2013) a intervalové časování (Jones et al., 2008; Lustig et al., 2005)

K přenosu informací dochází prostřednictvím kortiko-striato-thalamických smyček. Striatum je částí bazálních ganglií a sestává ze dvou subkortikálních struktur – dorsální (nucleus caudatus a putamen) a ventrální (nucleus accumbens). Intervalového časování se účastní hlavně dorsální striatum, které je hlavním vstupním jádrem. Striatum je díky nejvyšší hustotě dopaminových receptorů v mozku hlavním cílem dopaminergních projekcí. Míří do něj také rozsáhlé glutamatergní projekce z kůry a thalamu. Substantia nigra se dělí na dva segmenty – pars compacta a pars reticulata (SNr/endopedunkulární jádro). SNc sestává hlavně z dopaminergních neuronů na rozdíl od SNr, kde se nacházejí GABAergní neurony. Globus pallidus se také dělí na dva funkčně odlišné segmenty – vnitřní (GPi, interna) a vnější (GPe, externa). Hlavní výstupní jádra bazálních ganglií jsou GPi a SNr (Utter & Basso, 2008).

Existují dvě dráhy vedoucí ze striata – přímá a nepřímá. Většina trnových neuronů striatonigrální dráhy exprimuje dynorfin a substanci P na rozdíl od neuronů striatopallidální dráhy vylučujících enkefalin (Gerfen et al., 1991; Gerfen & Young, 1988). Přímá (striatonigrální) je složena z GABAergních striatálních neuronů (MSN), které exprimují převážně dopaminové receptory D1 (D1Rs) a promítají monosynapticky ze striata do STN a SNr. Naproti tomu nepřímá (striatopallidální) cesta exprimuje převážně dopaminové receptory D2 (D2Rs) a promítá se ze striata do GPe, který poté předává informaci do STN a do SNr. Informace z endopedunkulárního jádra se předává do thalamu pomocí GABAergních projekcí. Kortex také dostává četné glutamatergní vstupy z thalamu (Albin et al., 1989).



Obrázek 5 Na obrázku je znázorněn tok informací skrz kortiko-striato-thalamo-kortikální smyčku. Šipky označují směr toku informací. Červené šipky jsou GABAergní, zelené šipky glutamatergní, modré šipky dopaminergní. Převzato z Matell & Meck, 2004.

Úloha bazálních ganglií v časování suprasekundových intervalů byla podpořena výsledky výzkumu zabývajícím se souvislostí mezi Parkinsonovou chorobou (PD) a narušením vnímání časových intervalů (Giacomo et al., 2007; Pastor et al., 1992). Parkinsonova choroba je neurodegenerativní porucha vznikající v důsledku dysfunkce bazálních ganglií, během které dochází k degeneraci substantia nigra pars compacta a následnému snížení počtu dopaminergních neuronů, což vede ke snížení hladiny dopaminu ve striatu přijímajícího četné vstupy z SNc. Mezi některé příznaky charakterizující PD patří poruchy pracovní paměti (Farina et al., 2000) a deficit pozornosti (Allcock et al., 2009). Bylo objeveno, že pacienti s PD mají zhoršenou schopnost posoudit dobu trvání časového intervalu (Giacomo et al., 2007; Pastor et al., 1992). Stejně výsledky byly získány ve studiích zkoumajících schopnost intervalového načasování u lidí postižených Huntingtonovou chorobou, která je taky charakterizována porušením funkčnosti BG (Beste et al., 2007; Paulsen et al., 2004).

3.3.3 Mozeček

Cerebellum neboli mozeček je další struktura uplatňující se v percepci času. Jak již bylo zmíněno na začátku, mozeček se primárně podílí na vnímání času v subsekundových intervalech, které nejsou uvědomované. Anatomická stavba mozečku zahrnuje dvě hemisféry, které jsou propojeny pomocí červu (*vermis cerebelli*) (Voogd & Glickstein, 1998). Mozeček je důležitou strukturou pro vykonávání motorických funkcí, plánování a provádění pohybu (Paulin, 1993). Později ale bylo objeveno, že díky četným propojením mozečku s dalšími částmi mozku, jako jsou bazální ganglia (Bostan & Strick, 2010) a PFC (Middleton & Strick, 2001), je mozeček funkčně zapojen i do kognitivních funkcí. Mezi něž patří například učení a paměť (Desmond & Fiez, 1998; Timmann et al., 2010).

Bylo zjištěno, že pro motorické funkce je významná hlavně střední oblast mozečku, pro vnitřní hodiny jsou důležitější naopak laterální části (Ivry et al., 1988), což je v souladu s anatomickými rozdíly těchto dvou oblastí – laterální části mozečku promítají do DLPFC, střední část je spojena s míchou (Smith et al., 2003). Na tomto základě se předpokládá, že střední oblast mozečku prostřednictvím svých přímých spojení s motorickým systémem zprostředkovává motorické aspekty časování, zatímco laterální části propojené s PFC zprostředkovávají kognitivní aspekty. V poslední době se potvrdilo, že se mozeček účastní i procesu časové percepcie v rámci sekund (Ohmae et al., 2017; Petter et al., 2016).

3.4 Neurotransmitery v intervalovém časování

Hlavním neurotransmiterem zapojeným do intervalového časování je dopamin. Jedním z dokladů důležitosti dopaminu pro intervalové časování je zhoršení schopnosti vnímat čas v rámci sekund až minut, které vzniká v důsledku některých poruch souvisejících s patologickou dopaminergní dysfunkcí.

Například pacienti s PD, při které dochází k dysfunkci bazálních ganglií a značnému snížení hladin dopaminu v SNc a striatu, vykazují patrné deficity v přesnosti v úkolech na časovou reprodukci (Koch et al., 2007; Pastor et al., 1992). Podávání levodopy, prekursoru dopaminu, zmírňuje některé projevy PD, včetně chyb v úkolech na časovou reprodukci, což potvrzuje, že dopamin má nezastupitelnou roli v intervalovém časování (Malapani et al., 1998).

Dalším důkazem jsou výsledky farmakologických studií, které ukázaly, že podávání DA agonistů způsobuje proporcionální posun časování doleva (interval je nadhodnocen), zatímco DA antagonisté produkují proporcionální posuny doprava (interval je podhodnocen). Obecně je známo, že DA agonisté (např. metamfetamin a kokain) zvyšují rychlost vnitřních hodin a způsobují proporcionální posuny doleva (Cheng et al., 2006; Heilbronner & Meck, 2014), zatímco DA antagonisté, jako jsou haloperidol a rakloprid, snižují rychlost hodin a vyvolávají proporcionální posuny doprava (Buhusi & Meck, 2002; Drew et al., 2003; MacDonald & Meck, 2006).

Nedávná studie se zabývala výzkumem intervalového časování při akutní depleci prekursorů dopaminu – fenylalaninu nebo tyrosinu, která způsobuje snížené uvolňování striatálního DA. Bylo zjištěno, že deplece prekursorů dopaminu vede k větší variabilitě odpovědi (menší přesnosti) v úkolu časové estimace (interval může být hodnocen jako kratší, delší nebo stejný) u lidí (Coull et al., 2012)

Dopaminové receptory také ovlivňují schopnost hodnotit interval. Jak již bylo zmíněno, ze SNc vycházejí dopaminergní projekce projikující do striata. Klasifikace populací striatálních neuronů (MSN) se obvykle provádí na základě typu exprimovaného dopaminového receptoru. Existují dvě hlavní třídy: D1-podobné receptory (DRD1 a DRD5) a D2-podobné receptory (DRD2, DRD3 a DRD4). MSN exprimující D1 receptory tvoří přímou striatonigrální dráhu, MSN exprimující D2 receptory tvoří nepřímou striatopallidální dráhu (Vallone, 2000).

Ukázalo se, že pro intervalové časování u zvířat a lidí jsou kritické D2R (Rammsayer, 1993; Ward et al., 2009), ale v posledních letech bylo zjištěno, že D1R v mediálním PFC se také podílejí na intervalovém časování (Parker & Narayanan, 2014, 2015). V některých studiích byla testována hypotéza, že neurony exprimující D1R v laterálních oblastech mozečku jsou nutné pro měření intervalu v suprasekundovém rozsahu. Výsledky ukázaly, že blokování D1R v laterálních oblastech mozečku zhoršuje schopnost intervalového časování bez výrazného ovlivnění motorického časování (Heskje et al., 2019; Kim & Narayanan, 2019).

Chyby v intervalovém časování také mohou být vyvolány delecí genu dopaminového transportéru vyčítávajícího dopamin ze synaptické štěrbin. V případě delecí daného genu dochází ke zvýšení hladin extracelulárního dopaminu, což vede k nesprávnému hodnocení intervalů (Meck et al., 2012).

Dalším důležitým neurotransmiterem je glutamát, který interaguje s dopaminem. Glutamátergní vstupy z PFC a thalamu a dopamin ze SNc a VTA konvergují na MSNs dorsálního striata (Matell & Meck, 2004). Na úrovni striata může dopamin presynapticky regulovat glutamátergní systém a tím způsobem řídit lokální uvolňování glutamátu. Jak je známo, nejvíce důležité pro intervalové časování jsou dopaminové receptory D2, které jsou zapojeny do nepřímé striatopallidální dráhy a mají inhibiční účinek, takže přes D2R uvolňování glutamátu může být inhibováno.

Role samotného glutamátu a jeho interakcí s DA v intervalovém časování jsou dobře viditelné na příkladech studie, kde kokain (nepřímý agonista dopaminových receptorů) a ketamin (nekompetitivní antagonist ionotropních glutamátových receptorů NMDA) byly podány společně. Kokain, jako DA agonista, vyvolává posuny doleva, ale po prodlouženém tréninku v proceduře PI byl tento efekt blokován. Otázkou bylo, jak bude daný efekt ovlivněn společným podáním kokainu a ketaminu. Bylo pozorováno, že v daném případě kokain začne znovu vyvolávat posuny doleva, což vysvětluje podpůrnou funkci ketaminu, která je zprostředkována právě interakcemi mezi DA a glutamátem (Cheng et al., 2007). Tato myšlenka může být podpořena zjištěním, že vysoké dávky ketaminu mohou zvýšit hladiny DA v PFC (Moghaddam et al., 1997).

Kromě dopaminu a glutamátu jsou do intervalového časování zapojeny další neurotransmitery, jako je například acetylcholin, který působí na rychlost ukládání časových intervalů do paměti (Oprisan & Buhusi, 2011). Kromě paměťových procesů je acetylcholin také zodpovědný za pozornost, jak naznačují studie lézí bazálních ganglií, nebo studie s poškozením kortikálního cholinergního systému (Baxter & Chiba, 1999; McGaughy & Sarter, 1998).

Změny v intervalovém časování v důsledku ovlivnění procesů paměti byly prozkoumány pomocí agonistů a antagonistů acetylcholinových receptorů. Fysostigmin, který inhibuje acetylcholinesterázu (enzym štěpící acetylcholin (ACh)), vede ke zvýšení množství ACh v synapsích a vyvolává posun v časování doleva. Atropin naopak inhibuje acetylcholinové receptory, což vede ke snížení hladin ACh a způsobuje posun v časování doprava (Meck & Church, 1987). Byly také prozkoumány účinky silného inhibitoru cholinové acetyltransferázy BW813U na intervalové časování u dospělých (10 měsíců) a starých (30 měsíců) potkanů. Cholinová acetyltransferáza je enzym podílející se na syntéze acetylcholinu, takže jeho inhibice vede ke snížení hladin ACh.

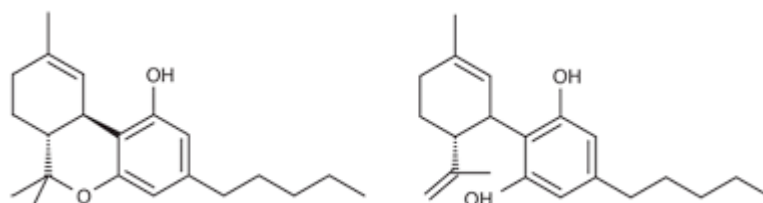
V proceduře peak-interval (PI) dospělí potkani odpovídali včas, ale staří odpovídali později, což je v souladu s výsledky předchozích studií a vysvětluje se změnou informace o intervalu uložené do referenční paměti v souvislosti s věkem (Lejeune et al., 1998; Lustig, 2003). V proceduře PI s 5s mezerou kontrolní potkani obou věkových skupin sčítali trvání signálu před a za mezerou, zatímco potkani, kterým byl podán BW813U, sčítali jen signál objevující se po mezeře, což naznačuje dysfunkci pracovní paměti vyvolanou léčivem. Společně tyto výsledky ukázaly, že jak pracovní, tak referenční paměť jsou závislé na ACh (Meck, 2006).

5. Kanabinoidy

Kanabinoidy se nacházejí hlavně v rostlině *Cannabis sativa*, která je původem pravděpodobně z centrální Asie (Čína a Indie). Kanabis je široce znám jako rekreační droga. Nejpoužívanější produkty jsou marihuana, hašiš a hašišový olej. V současné době je kanabis jednou z nejčastěji zneužívaných drog ve světě – získaná data naznačují, že přibližně 4 % celosvětové populace užívá konopí (Hall & Degenhardt, 2009). V listech a pupenech kanabisu bylo dosud identifikováno 538 sloučenin, z nichž více než 120 látek patří do skupiny fytoKANABINOIDŮ, tedy KANABINOIDŮ vyskytujících se v přírodě. Kanabis je znám již dlouhou dobu: zpočátku se z kanabisu vyráběly rybářské sítě a textil (Li, 1973), později se začal používat k léčbě únavy, pocitů bolesti (Emboden, 1981).

Podle svého původu se všechny kanabinoidy dělí do tří skupin: fytoKANABINOIDY (pCB) nacházející se v přírodě; endokanabinoidy produkované endogenně (eCB); a syntetické kanabinoidy vytvořené uměle a používající se buď jako lék, nebo jako rekreační droga. Sloučeniny ze všech tří skupin kanabinoidů jsou lipofilní molekuly zprostředkovávající efekt hlavně přes kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂ (Fišar, 2009).

FytoKANABINOIDY jsou terpenofenolickými deriváty a podle postranního řetězce se dělí do 10 hlavních tříd: kanabigeroly, kanabichromeny, kanabidioly, tetrahydrokanabinoly, kanabinoly atd (Hanuš et al., 2016). Nejdůležitější a nejlépe prozkoumané sloučeniny z hlediska účinku na CNS jsou Δ^9 -tetrahydrokanabinol (Δ^9 -THC, THC) a kanabidiol (CBD). Vzhledem k tomu, že se práce zaměřuje na ovlivnění časové percepce kanabinoidy, ze skupiny fytoKANABINOIDŮ bude popsán především THC, hlavní psychoaktivní složka kanabisu, která může ovlivňovat vnímání času. Ačkoliv CBD nemá psychotropní aktivitu (ElSohly et al., 2017), je schopen modulovat účinek THC: bylo zjištěno, že CBD může působit jako anxiolytikum a antagonizovat negativní účinky THC občas vznikající při rekreačním použití (Schier et al., 2012), takže účinky konkrétního vzorku závisí na poměru koncentrací těchto dvou kanabinoidů. Vzorky obsahující velké množství CBD tak mají menší riziko vyvolat neklidnost a paranoiu.



Vlevo je Δ^9 -tetrahydrokanabinol, vpravo je kanabidiol

Na základě poměru koncentrací THC a CBD může být provedena klasifikace rostlin. Existují tři různé chemotypy. Chemotyp I (narkotický) je charakterizován větším množstvím THC než CBD; intermediální chemotyp II má stejné množství obou kanabinoidů; a chemotyp III (vláknitý) obsahuje CBD jako hlavní fytoKANABINOIDNÍ sloučeninu (ElSohly et al., 2017).

Syntetické kanabinoidy se používají buď jako lék, nebo jako rekreační droga. V některých zemích jsou léky na základě kanabinoidů registrovány ke zmírnění pocitu bolesti, léčbě nevolnosti a zvracení (Berman

et al., 2004; Lane et al., 1991). Obecným názvem «Spice» nebo «K2» je označována droga obsahující syntetické analogy THC, která je prodávána jako alternativa marihuany. JWH018, běžná složka «K2», je silným agonistou CB₁ R, a tak je mnohem nebezpečnější ve srovnání s fytokanabinoidy (Atwood et al., 2010). Způsobuje mnoho závažných nepříznivých účinků, jako jsou např. poruchy srdečního rytmu, křeče, psychóza, paranoia a depersonalizace (Vandrey et al., 2012). Bylo také pozorováno, že «Spice» vyvolává závislost a abstinenční příznaky (Zimmermann et al., 2009).

Endokanabinoidní systém zahrnuje endogenní kanabinoidy, enzymy potřebné pro jejich produkci a degradaci a kanabinoidní receptory, přes které je zprostředkován účinek. Podílí se na regulaci mnoha funkcí: chuť k jídlu, metabolismus a imunita. V 90. letech byly objeveny kanabinoidní receptory dvou typů – CB₁ a CB₂, následně byly nalezeny endokanabinoidy, které na ně působí, konkrétně 2-arachidonoylglycerol (2-AG) a arachidonylethanolamid (anandamid) (Devane et al., 1988, 1992; Mechoulam et al., 1995). Tyto látky mají odlišnou afinitu ke kanabinoidním receptorům: anandamid se váže na oba receptory, ale afinita k CB₂ R je přibližně čtyřikrát menší než k CB₁ R (Felder et al., 1995), oproti tomu 2-AG má téměř stejně silnou afinitu k oběma receptorům. Podávání anandamidu potkanům produkuje charakteristickou tetradu účinků, která zahrnuje antinocicepci, hypotermii, hypomobilitu a katalepsii (Calignano et al., 1998; Crawley et al., 1993; Smith et al., 1994).

CBD mohou být získány z různých částí kanabisu, ale největší množství je přítomné v pryskyřici vylučované z trichomů samičích rostlin, zatímco samčí rostliny téměř nemají trichomy, a tak produkují mnohem méně psychoaktivních molekul.

5.1 Účinky na organismus

Klasifikace účinku způsobených kanabinoidy může být provedena podle doby trvání (krátkodobé nebo dlouhodobé), a také podle vnímání těchto účinků (subjektivní nebo objektivní). Mezi krátkodobé účinky vznikající hned po kouření nebo perorálním užití produktů vyrobených z kanabису patří zvýšení srdeční frekvence a pulsu, zarudnutí očí, sucho v ústech a zvýšení chuti k jídlu.

Dalším účinkem je změna některých kognitivních funkcí. Bylo prokázáno, že THC narušuje pracovní paměť (Tinklenberg et al., 1970), snižuje pozornost, přičemž jen u příležitostných uživatelů kanabису, ale ne u chronických, a mění některé další funkce (Hart et al., 2001; Morrison et al., 2009).

Subjektivní události zahrnují zlepšení smyslů, emoční změny, iluze a halucinace zahrnující pocit štěstí (Hollister, 1986). Některé z těchto subjektivních zkušeností jsou důležité motivy k užívání kanabису: ve studii provedené v roce 2007 kolem 25 % subjektů uvedlo pocit štěstí a euforii jako primární motiv a více než 50 % jako jeden z hlavních. Další důvody jsou: relaxace, snížení stresu, lepší vnímání hudby (Lee et al., 2007). Kouření marihuany ovlivňuje časovou percepci, přičemž většina uživatelů cítí subjektivní zpomalení času (Atakan et al., 2012).

Psychoaktivní účinky produktů vyrobených z kanabису závisí na mnoha faktorech: na přijaté dávce, způsobu podání, předchozí zkušenosti uživatele, jeho očekávání, náladě a sociálním prostředí, ve kterém se kanabis používá (Ruiz, 2005). Kromě toho potenciální psychoaktivní vlastnosti konopí musí být posuzovány nejen na základě obsahu THC, ale také na koncentracích dalších přítomných látek, které mohou modulovat účinek THC (Schier et al., 2012). Psychoaktivní účinky konopí se vyskytují okamžitě po kouření, dosahují nejvyšší úrovně přibližně po 30 minutách a trvají několik hodin. Po perorálním požití se vyskytují za 30-90 minut a přetrvávají po dobu 4-12 hodin (Grotenhermen, 2003).

Chronické užívání kanabису je definováno jako téměř každodenní užití po dobu několika let. Stávající literatura o dlouhodobých účincích na mozek poskytuje nekonzistentní obraz: bylo zaznamenáno snížení objemu šedé hmoty v oblastech bohatých na CB₁ R, ale není jasné, zda tyto změny ovlivňují relevantní mozkové funkce nebo ne (Battistella et al., 2014). Co se týče kognitivních funkcí, jako jsou pracovní paměť a pozornost, které se mění při použití konopných produktů, tak pravděpodobně nejsou ovlivněny dlouhodobě (Lyons et al., 2004; Verdejo-García et al., 2005).

5.2 Mechanismus působení kanabinoidů

Mechanismus účinku kanabinoidů je zprostředkován hlavně přes kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂. Na molekulární úrovni Δ^9 -THC působí jako částečný agonista CB₁ receptoru. Existuje několik mechanismů působení kanabinoidů – inhibice adenylátcyklázy zprostředkovaná G proteinem, blokování napětově závislých vápníkových kanálů, aktivace napětově závislých draslíkových kanálů a MAP-kinázová kaskáda (mitogenem aktivovaná proteinkináza) (Howlett & Fleming, 1984). Aktivace MAP-kinázové kaskády vede k fosforylaci signálních proteinů, které ve fosforylovaném stavu mohou aktivovat transkripci nutných genů (Bouaboula et al., 1995).

Důležité je také to, že se kanabinoidy účastní regulace uvolňování jiných neurotransmiterů. Ukázalo se, že kanabinoidy jsou schopné inhibovat uvolňování glutamátu (Shen et al., 1996) a acetylcholinu (Gifford et al., 1997) a tímto způsobem modulovat relevantní funkce.

Kanabinoidní receptory byly popsány u mnoha druhů včetně člověka, opic, prasat, psů a potkanů, ale nikoliv u hmyzu. Oba typy receptorů patří do velké nadrodiny receptorů spřažených s G-proteiny.

Ačkoliv aminokyselinová sekvence CB₁ a CB₂ receptorů je ze 44 % podobná, CB₁R a CB₂R se podílejí na odlišných funkcích a nacházejí se v různých orgánech a tkáních organismů (Munro et al., 1993). CB₂R se nacházejí hlavně v orgánech podílejících se na imunitě: exprese transkriptů CB₂R byla detekována ve slezině, mandlích, thymu a žírných buňkách. Působením na CB₂R endokanabinoidy modulují imunitní odpověď a mají jak protizánětlivé, tak i prozánětlivé účinky (Berdyshev, 2000).

V roce 1988 byly objeveny CB₁ receptory, které jsou jedním z nejhojnějších typu receptorů v CNS (Devane et al., 1988). Zvláště vysoké koncentrace exprese receptoru CB₁ byla detekována v neokortexu, hipokampu, bazálních gangliích, mozečku a mozgovém kmeni, tedy ve strukturách zodpovědných za řadu klíčových funkcí, jako jsou nálada, motorická koordinace, paměť a poznání (Svíženská et al., 2008). CB₁R se nacházejí také na periferních nervových zakončeních a některých dalších místech, jako je varle, oko, vaskulární endotel a slezina. Studie elektronové mikroskopie ukázaly, že se receptory CB₁ vyskytují převážně na presynaptických zakončeních (Katona et al., 1999; Marsicano & Lutz, 1999), ale byly také nalezeny na postsynaptických strukturách a gliích (Rodríguez et al., 2001).

6. Modulace časování

Čas může být různě definován z hlediska «objektivního» a subjektivního. Z fyzického hlediska je čas určen fyzickými ukazateli, jako je východ slunce a západ slunce, z osobního hlediska je čas udáván subjektivním odhadem plynutí času. Intervalové časování se obvykle značně neliší od «objektivního» času, ale také není stálé a může se měnit v závislosti na různých faktorech. Modulace intervalového časování je také možná v důsledku ovlivnění dalších procesů – paměti a pozornosti (Church, 1984).

Jak již bylo zmíněno dříve, zkreslení intervalového časování bylo zaznamenáno při nemocech jako jsou Huntingtonova (Beste et al., 2007) a Parkinsonova choroba (Giacomo et al., 2007; Jones et al., 2008). Některé léky a drogy jsou také schopné modulovat intervalové časování působením na určité oblasti mozku, které jsou nutné pro správné časování, a interakcí s neurotransmitery zapojenými do intervalového časování. Na vnímání času v rámci sekund až minut se podílí hlavně dopaminový neurotransmiterový systém, a jeho modulace kanabinoidy většinou mění schopnost správně hodnotit dobu trvání určitého intervalu (Buhusi, 2003; Meck et al., 2008).

Zkreslení intervalového časování se většinou projevuje tak, že je určitý časový interval vnímán jako kratší nebo delší, a to se obvykle vysvětluje změnou rychlostí vnitřních hodin. Např. když je určitý interval vnímán jako delší, znamená to, že se vnitřní hodiny zrychlují. Zrychlení vnitřních hodin způsobuje proporcionální posuny doleva (nadhodnocení intervalu) a je dobře známým účinkem DA agonistů, např. metamfetaminu a kokainu (Cheng et al., 2006; Heilbronner & Meck, 2014). Je také možný opačný případ, kdy se časování posune doprava a určitý interval se vnímá jako kratší (interval je podhodnocen). Vysvětluje se to zpomalením vnitřních hodin vyvolaným DA antagonisty (např. haloperidolem a raklopidem) (Buhusi & Meck, 2002; Drew et al., 2003; MacDonald & Meck, 2006), ale změna rychlosti vnitřních hodin není jediným možným vysvětlením. Další možné příčiny jsou změna pozornosti nebo pracovní paměti.

Tato práce je zaměřena na modulaci intervalového časování kanabinoidy, což bylo zkoumáno jak na animálních modelech, tak v humánních studiích. Samotní uživatelé kanabису uvádějí, že čas je pomalejší, nebo se úplně zastaví, když jsou pod vlivem marihuany (Tart, 1970).

6.1 Výzkum kanabinoidní modulace intervalového časování

Agonisté CB_1 R, např. THC a WIN55,212-2, mění intervalové časování a většinou vyvolávají pocit, že se čas zpomaluje (Hicks et al., 1984; McDonald et al., 2003; Tinklenberg et al., 1972). Tento efekt byl pozorován při rekreačním užívání kanabису a následně byl zkoumán v různých časových úlohách. Nejčastějším výsledkem různých studií bylo nadhodnocení času a podceněná produkce. K výzkumu kanabinoidní modulace se obvykle používají výše zmíněné sloučeniny jako agonisté kanabinoidních receptorů a rimonabant a SR141716A jako antagonisté.

Kanabinoidní modulační časové percepce byla primárně zkoumána na lidech. Při provádění experimentů a pro následnou interpretaci získaných výsledků je třeba brát v úvahu následující faktory: způsob podání, počet subjektů, charakteristiku skupiny (pohlaví, věk, frekvence užívání kanabису), použitou časovou úlohu, dávku kanabinoidů a některé další, jako je např. délku trvání intervalu, protože každý z těchto faktorů může značně ovlivnit výsledky. Na základě výše uvedených údajů byla sestavena tabulka zahrnující různé studie zkoumající kanabinoidní modulační časové percepce.

Tabulka 1 Studie zkoumající ovlivnění časové percepce kanabinoidy

Článek	Charakteristika skupiny	Dávka	Způsob podání	Časová úloha	Behaviorální efekt
Weil et al., 1969	n=17 (naivní vs chroničtí), muži, 21-26 let	Placebo 4,5 mg 18 mg	Inhalace	Estimace času (5 min)	Nadhodnocení
Carlin et al., 1972	n=120 Pravidelní uživatelé 21 až 32 let	Placebo 7,5 mg 15 mg	Inhalace	Estimace času	Nadhodnocení
Perez-Reyes et al., 1991	n=4 (1 muž a 3 ženy) Příležitostní (1-10 krát)	0,4 mg / kg marihuany obsahující 2,57 % THC	Inhalace	Estimace času	Nadhodnocení času bylo zablokováno indometacinem
Lieving et al., 2006	n=6 (4 muži a 2 ženy) 22–34 let Příležitostní	Placebo 2,2 % THC 3,89 % THC	Inhalace	Estimace času Bisection task (2 a 4 s)	Nadhodnocení
Anderson et al., 2010	n=70 (35 mužů a 35 žen); 18-31 let Příležitostní	Placebo 2,9 % THC	Inhalace	Estimace času (10 min interval)	Nadhodnocení
Sewell et al., 2013	n=44 Naivní vs chroničtí	0,015 až 0,05 mg/ kg	Intravenózně	Estimace času Produkce času	Nadhodnocení Podceněná produkce
Chait, 1990	n=12 regulární	Placebo 2,1 % THC	Inhalace	Produkce (30 s, 60 s, 120 s)	Podceněná produkce
Tinklenberg et al., 1972	n=15 příležitostní	Placebo 0,35 mg/kg	Perorálně	Produkce (30 s, 60 s, 120 s)	Podceněná produkce
Tinklenberg et al., 1976	n=12 (muži)	Placebo 0,7 mg/kg	Perorálně	Produkce (30 s, 60 s, 120 s)	Podceněná produkce
McDonald et al., 2003	n=37 (19 mužů a 18 žen), 18-45 let Nejméně 10 krát za život	Placebo 7,5 15 mg	Inhalace	Reprodukce několika intervalů	Nadměrná produkce (2 a 4 s) při dávce 15 mg
Meyer et al., 1971	n=12 (muži) 6 příležitostní vs 6 chroničtí	Placebo 250 mg 0,9 % marihuany	Inhalace	Produkce (60 s)	Podceněná produkce, skalární vlastnost
Weinstein et al., 2008	n=14 (10 mužů a 4 ženy) 27 let Pravidelní	13 mg 17 mg	Inhalace	Odhadnutí času příjezdu blížícího se automobilu	Žádný efekt

Jak je vidět z tabulky, ve většině studií bylo zaznamenáno nadhodnocení času a podceněná produkce. Nejčastěji byly studie prováděny v malých skupinách sestávajících ze zdravých účastníků, obvykle mužského pohlaví. Způsob podání byl obvykle inhalační nebo perorální, přičemž tyto způsoby podání mají velkou farmakokinetickou individuální variabilitu a perorální podání je charakterizováno pomalejším nástupem účinku (Grotenhermen, 2003). Jenom jedna studie se pokusila snížit farmakokinetickou variabilitu podáním kanabinoidů intravenózně, ale výsledek byl v souladu s nejčastějšími nálezy v předchozích studiích. Nejčastějším problémem bylo zapojení do výzkumu pravidelných uživatelů kanabisu, jejichž časový systém může být adaptován na časté působení kanabinoidů. To může probíhat přes down-regulaci, která nakonec vede ke snížení exprese kanabinoidních receptorů v důsledku jejich zvýšené aktivace kanabinoidy (Hirvonen et al., 2012; Villares, 2007). Např. ve studiích s pravidelnými uživateli, kde byl odhadován časový interval, nebyl zaznamenán žádný efekt. Autoři předpokládají, že tento výsledek může souviset s tím, že mezi kouřením marihuany a samotnou úlohou bylo přibližně 85 min (Weinstein et al., 2008). To ovšem může být vysvětleno i samotnou úlohou, protože byl odhadován čas příjezdu blížícího se automobilu, kde kromě odhadu času byla také nutná schopnost odhadnout vzdálenost. V případě, že tato funkce nebyla poškozena, je možné, že se participanti nesoustředili na samotné plynutí času, ale použili nějaké zapamatované hodnoty času přiblížení automobilů z určité vzdálenosti z dlouhodobé paměti, která nebyla porušena, a tak odpověděli správně. Hodnoty mohly být získány během života, kde participanti musejí např., umět posoudit vztah vzdálenosti blížícího se automobilu k času jeho příjezdu, aby stihli přejít silnici. Jedna studie, která se primárně zaměřila na zkoumání intervalového časování u chronických uživatelů, došla k závěru, že účinek THC na intervalové časování je zmírněn nebo vůbec chybí u chronických uživatelů kanabisu (Sewell et al., 2013).

Zajímavé výsledky a jejich následná interpretace byly získány ve studii, která použila úlohu na časovou reprodukci v několika intervalech (intervaly 2, 4, 8, 16 nebo 32 s). Na rozdíl od obecně způsobené podceněné produkce, v této studii způsobila dávka 15 mg THC subjektům významně nadměrnou reprodukci časových intervalů 2 s a 4 s. Autoři se pokusili vysvětlit tento jev tím, že intervaly použité v této úloze byly relativně krátké a vzhledem k tomu, že THC ovlivňuje také motorické funkce (Ramaekers et al., 2006), schopnost přesné kontroly motorických pohybů mohla být narušena a mezerník mohl být přidržen déle, než bylo potřeba, což vedlo k výrazně delším časovým reprodukcím v nejkratších intervalech (McDonald et al., 2003). Na rozdíl od této studie, byly v ostatních použity mnohem delší intervaly, např. 30 až 60 s, takže není možné porovnat výsledky mezi sebou. Pro správnou interpretaci výsledku je nutné provést další studie na produkci stejně krátkých časových intervalů stejnou metodikou.

Mnohem méně je animálních studií zaměřených na výzkum intervalového časování za působení kanabinoidních agonistů. U primátů THC způsoboval nadhodnocení času a podceněnou produkci (Conrad et al., 1972; Schulze et al., 1988). U potkanů byly získány různé výsledky. V jedné studii byla zkoumána časová estimace v proceduře peak-interval. Potkani byli trénováni k rozlišování 30 s a následně byli otestováni po intraperitoneálním podání WIN55,212-2, THC a SR141716A. Kanabinoidní agonisté

snížily čas odpovědi, kanabinoidní antagonisté ho naopak zvýšily, což znamená, že WIN55,212-2 a THC způsobily nadhodnocení intervalu a SR141716A způsobil podhodnocení (Han & Robinson, 2001). Tento výsledek je v souladu s obecným uvažováním, že DA agonisté způsobují proporcionální posuny doleva v časování a DA antagonisté doprava.

Některé studie však nepodporují zjištění, že kanabinoidy způsobují nadhodnocení a podceněnou produkci. Další studie na potkanech měřila citlivost na čas pomocí Weberové frakce (Weber fraction, WF), přičemž vysoká citlivost odpovídá nízké hodnotě WF, a naopak (Crystal, Maxwell, & Hohmann, 2003). Také byla měřena PSE (point of subjective equality) – hodnota, jejíž snížení signalizuje zvýšení rychlosti vnitřních hodin a naopak – zvýšení naznačuje snížení rychlosti vnitřních hodin. Ve dvou experimentech lišících se jen dobou trvání zvukového stimulu (2 a 8 s vs 4 a 16 s) po podání WIN55,212-2 bylo pozorováno zvýšení WF závislé na dávce, tj. snížení citlivosti na čas (v exp.1. 3 mg / kg vyvolalo přibližně 51% zvýšení WF, v exp.2. 2,2 a 3 mg / kg způsobily přibližně 102 a 135% zvýšení WF) bez ovlivnění PSE, tj. bez změny rychlosti vnitřních hodin. Dané výsledky nepodporují hypotézu, že dopaminergní sloučeniny ovlivňují rychlost vnitřních hodin, ale ukazují spíše na změnu pozornosti (Crystal et al., 2003).

6.2 Interakce mezi THC a dalšími neurotransmitterovými systémy

Samotná informace o tom, jak kanabinoidy ovlivňují intervalové časování, není dostačující, zejména v případech nekonzistentních nálezů, takže otázkou pro další výzkum je, jakou fázi časování kanabinoidy přesně ovlivňují – fázi hodin, paměti nebo rozhodovací fázi (vycházíme-li z PA modelu) (Church, 1984; Gibbon, 1977). Velice důležitá je také pozornost, která se účastní intervalového časování a je také ovlivněna kanabinoidy (Hart et al., 2001; Polti et al., 2018). Všechny tyto fáze mohou být nezávisle ovlivněny.

Jak již bylo zmíněno několikrát, obecně se účinky kanabinoidů na intervalové časování vysvětlují ovlivněním rychlosti vnitřních hodin, konkrétně jejich zrychlením. Tento nesoulad mezi rychlostí vnitřních hodin a rychlostí «objektivního» času vyvolává pocit, že se fyzický čas zpomalil. Např. subjekt pod vlivem kanabinoidů musí odhadovat určitý časový interval (např. 30 s), ale vnímá daný interval jako 40 s, což se stává právě v důsledku zrychlení vnitřních hodin, takže fyzický čas ve srovnání s vnitřními hodinami je vnímán jako pomalejší a subjekt je nakloněn k nadhodnocení intervalu a podceněné produkci.

I přesto, že účinky kanabinoidů v mozku jsou zprostředkovány hlavně přes CB₁R (Howlett et al., 1988), mohou být zajištěny některé další efekty, což se vysvětluje tím, že v mozku jsou mezi sebou propojeny různé neurotransmitterové systémy, které se navzájem mohou ovlivňovat. Vzhledem k tomu, že zkreslení vnímání času je dobře známým efektem kanabisu, tak je logické, že kanabis ovlivňuje stejné neurotransmitterové systémy, které se účastní intervalového časování, tedy hlavně dopaminergní a glutamátergní. V animálních studiích zaměřených na interakci amfetaminu, který zvyšuje uvolňování dopaminu, a THC, bylo pozorováno, že v závislosti na dávce THC byly behaviorální účinky amfetaminu zesíleny nebo antagonizovány, a to vedlo k závěru, že THC pravděpodobně interaguje s dopaminergním systémem. Autoři nevysvětlují příčiny opačných účinků (Garriott et al., 1967; Howes & Osgood, 1974).

Obecně se uvažují, že kanabinoidní agonisté vyvolávají excitaci dopaminergních neuronů a zvýšené uvolňování dopaminu. To bylo podpořeno výsledky různých studií, které zkoumaly vliv kanabinoidních agonistů na uvolňování dopaminu. Studie *in vitro* na hlodavčích buňkách s použitím radioaktivně značeného dopaminu v synaptosomech zjistily, že aplikace THC způsobila jak zvýšení syntézy dopaminu, tak jeho zvýšené uvolňování (Bloom & Dewey, 1978; Howes & Osgood, 1974). Bylo také odhaleno, že dopaminergní neurony VTA byly excitovány více než dopaminergní neurony SNc, což by podle SBF modelu mohlo znamenat, že dopaminergní neurony z VTA promítající na neurony PFC mají větší roli v resetování membránových vlastností a synchronizaci kortikálních oscilací (French et al., 1997).

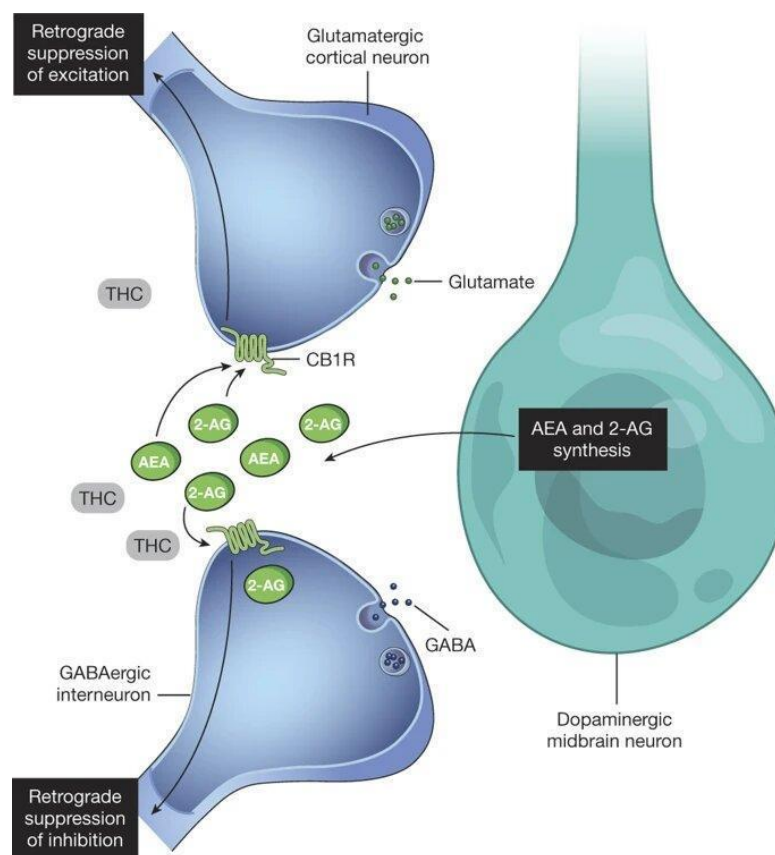
Interakce kanabinoidů s dopaminergním systémem je umožněna díky anatomické lokalizaci kanabinoidních receptorů. Nejvyšší hustoty CB₁R v mozku potkanů byly detekovány v SN/VTA, globus pallidus, ventrálním a dorsálním striatu, PFC (Herkenham et al., 1991; Tsou et al., 1998), tedy ve strukturách, které jsou zapojeny do intervalového časování (Jones et al., 2008; Lustig et al., 2005; Yin et al., 2019). Těsná blízkost CB₁R a dopaminergního systému umožňuje kanabinoidům modulovat

uvolňování dopaminu a tím zasahovat do různých funkcí kontrolovaných tímto neurotransmitterovým systémem, včetně intervalového časování.

Ačkoliv většinou bylo zkoumáno působení fytoKANABINOIDŮ na intervalové časování, velice důležitý je i samotný endokanabinoidní systém, který má četné propojení s dopaminergním, GABAergním (Ong & MacKie, 1999) a glutamatergním systémem (Van Der Stelt & Di Marzo, 2003). Vzhledem k tomu, že fytoKANABINOIDY a syntetické KANABINOIDY působí na ty samé KANABINOIDNÍ RECEPTORY jako endokanabinoidy, tak mohou modulovat stejné neurotransmitterové systémy, které jsou propojeny s endokanabinoidním systémem. Dále na příkladu daného systému budou probrány možné mechanismy modulace uvolňování dopaminu.

Modulace uvolňování dopaminu KANABINOIDY pravděpodobně neprobíhá přímo, protože dopaminergní neurony obsahují jen málo CB₁R (Seutin, 2005). Endogenní KANABINOIDY působí mechanismem retrogradní signalizace a podílejí se na inhibici přenosu excitačních a inhibičních signálů (Kano et al., 2009; Ohno-Shosaku & Kano, 2014). Endokanabinoidy (např. 2-AG) jsou syntetizovány v dopaminergních neuronech a po uvolnění působí retrogradně na CB₁R nacházející se na blízkých glutamatergních a GABAergních terminálech neuronů. Uvolňování dopaminu v bazálních gangliích je závislé na glutamatergních kortikálních neuronech a GABAergních interneuronech, které jsou regulovány endokanabinoidy působícími na CB₁R. Působení endokanabinoidů na CB₁R na GABAergních interneuronech vyvolává retrogradní supresi inhibice (Lecca et al., 2012), na glutamatergních neuronech – retrogradní supresi excitace (Marinelli et al., 2007). Endokanabinoidy tak jemně modulují excitační a inhibiční signalizace a THC tento systém narušuje.

Působení THC pravděpodobně posunuje rovnováhu více směrem k supresi GABAergních inhibičních interneuronů než k supresi aktivačních glutamatergních neuronů (Fernández-Ruiz, 2008), což se vysvětluje tím, že GABAergní interneurony obsahují mnohem více CB₁R než glutamatergní, a tak jsou k supresi citlivější (Devane et al., 1988). Inhibice GABAergních interneuronů v tomto případě vede k disinhibici uvolňování dopaminu z dopaminergních neuronů, a ty začínají uvolňovat více dopaminu, což bylo pozorováno v různých studiích (Bloom & Dewey, 1978; Howes & Osgood, 1974). Toto je způsob, kterým THC pravděpodobně přispívá ke změnám v intervalovém časování.



Obrázek 6 Interakce mezi kanabinoidním a dopaminergním systémem. Převzato z Bloomfield et al., 2016

I když působení samotných endokanabinoidů na časovou percepci téměř nebylo zkoumáno, nová studie z roku 2020 se zaměřila na ovlivnění intervalového časování endokanabinoidy (Everett et al., 2020). Pro posouzení, jak k intervalovému časování přispívají 2-AG a anandamid, byly jejich endogenní hladiny selektivně zvýšeny inhibicí jejich příslušných degradačních enzymů, MAGL a FAAH. Podání inhibitorů MAGL JZL184, ale nikoli inhibitoru FAAH URB597, urychlilo u myši průběh časové odezvy, podobné účinky byly získány po podání agonistů CB_1R – THC a WIN,55,212-2. Tato data dále podporují představu, že agonisté kanabinoidních receptorů jsou schopni modulovat uvolňování dopaminu a tím ovlivňovat intervalové časování. Anandamid na toto žádný vliv neměl (Everett et al., 2020).

Působení endokanabinoidů na uvolňování dopaminu probíhá výše popsaným způsobem přes supresi inhibičních GABAergních interneuronů, ale existuje i další specifický mechanismus. Kromě CB_1R , endokanabinoidy mohou působit i na excitační receptory TRPV1, které jsou považovány za ionotropní kanabinoidní receptory, a takovým způsobem zvyšovat rychlost uvolňování dopaminu. Fytokanabinoidy působí hlavně na TRPV2, ohledně kterých je velice málo informací, a nemají vliv na TRPV1, takže se daný způsob modulace rychlosti uvolňování dopaminu uplatňuje zejména u endokanabinoidů (Muller et al., 2019).

Tyto receptory jsou hojné na glutamatergických terminálech (Marinelli et al., 2007) a jejich aktivace vede k aktivaci excitačních glutamatergických neuronů, což má za následek nadměrnou aktivaci dopaminergních neuronů a zvýšení uvolňování dopaminu. Další možností je i přímé působení kanabinoidů na TRPV1 receptory, které se také nacházejí na samotných dopaminergních neuronech (Mezey et al., 2000).

Vzhledem ke zmíněným modelům intervalového časování, jsou výše popsané mechanismy zvýšení uvolňování dopaminu v souladu (1) s pozorovanými proporcionálními posuny doleva po podání DA agonistů a (2) s předpokládanou rolí dopaminu. Podle PA modelu pulz dopaminu kóduje dobu trvání časového intervalu a zrychlení pulzu je spojováno se zrychlením vnitřních hodin.

Co se konkrétně SBF modelu týče, má dopamin dvě hlavní funkce v závislosti na způsobu uvolňování. S rychlostí hodin je většinou spojováno pomalejší tonické uvolňování, které moduluje oscilaci kortikostriálních neuronů. Vzhledem k často pozorovanému účinku agonistů dopaminových receptorů na intervalové časování a SBF modelu, podle kterého je rychlost hodin určena rychlostí oscilací neuronů PFC, DA agonisté pravděpodobně ovlivňují frekvenci kortikálních oscilátorů. Provedené simulace s použitím biofyzikálně realistických ML kortikálních neuronů oscilujících s frekvencí 8 až 12 Hz podpořily tuto myšlenku a zjistily, že DA agonisté způsobují změnu kortikálních oscilací a vyvolávají posuny doleva (Oprisan & Buhusi, 2011). Podrobnější mechanismy modulace kortikálních oscilací DA agonisty nebo THC však nejsou známy a vyžadují další výzkum.

Jak již bylo zmíněno, změna rychlosti hodin není jediným možným vysvětlením. Je možné, že kanabinoidy ovlivňují další procesy zapojené do intervalového časování – pozornost nebo pracovní paměť. Výsledky některých studií, kde nebyl pozorován žádný efekt, nebo naopak nadprodukce a podhodnocení intervalu, nepodporují hypotézu o zrychlení vnitřních hodin a ukazují spíše na modulaci pozornosti. K tomuto výsledku došla výše popsaná studie na potkanech (Crystal et al., 2003), kde byla pozorována změna citlivosti na čas bez proporcionálního posunu doprava nebo doleva, a také některé další studie, včetně těch, kde se používaly další agonisté dopaminergních receptorů – amfetamin, quinpirol a metamfetamin (Buhusi & Meck, 2002; Santi et al., 1995; Stanford & Santi, 1998). Vzhledem k tomu, že kanabinoidní agonisté mění pozornost, je možné, že se právě tím vysvětluje absence proporcionálních posunů doleva nebo doprava zároveň se zhoršením citlivosti na čas.

Pozornostní přepínač představující změnu pozornosti je zodpovědný za oba procesy – jak za zahájení procesu časování intervalu v době, kdy bude signalizován začátek intervalu, tak i za zastavení časování v nepřítomnosti signálu. Jedním ze způsobů, jak by kanabinoidy mohly ovlivnit pozornostní složku intervalového časování, je modulace otevírání a zavírání pozornostního přepínače (Lejeune, 1998; Zakay, 2000). Podporou daného názoru může být skutečnost, že kanabinoidy zhoršují pozornost (Lyons et al., 2004; Verdejo-García et al., 2005). Tento proces může být modulován jak dopaminem, tak acetylcholinem (Levin & Simon, 1998; Noudoost & Moore, 2011), přičemž dopaminergní systém je schopen modulovat uvolňování ACh v PFC a hipokampu. Výsledky studií však byly nejednoznačné: některé studie uvedly, že nízké dávky THC způsobují zvýšení uvolňování ACh (Pisanu et al., 2006; Verrico et al., 2003), jiné prokázaly, že kanabinoidy snižují uvolňování. To může být vysvětleno působením na různé dopaminové receptory (Carta et al., 1998; Gessa et al., 1998). Zatímco agonisté D2 snižují hipokampální ACh, aktivace receptoru D1 zvyšuje cholinergní aktivitu. Acetylcholin také úzce souvisí s pracovní pamětí, kterou zase ovlivňuje THC (Lyons et al., 2004; Verdejo-García et al., 2005), takže je možné, že změny v intervalovém časování po použití kanabису souvisejí s paměťovou složkou.

7. Závěr

Cílem práce bylo popsat kanabinoidní modulaci intervalového časování, výsledky studií zkoumajících tento jev a předložit vysvětlení výsledků s ohledem na hlavní modely intervalového časování a existující poznatky o interakcích mezi kanabinoidním a dopaminergním systémem. Práce shrnuje informace o nejpoužívanějších modelech intervalového časování, hlavních mozkových drahách a neurotransmiterových systémech nutných pro vnímání času v rámci sekund až minut. Existují však četné problémy týkající se modelů intervalového časování. Např. Pacemaker-akumulátorový model popisuje akumulátor, který neomezeně akumuluje vzruchy, což neodpovídá fyziologii bazálních ganglií. Dual Klepsydra model neuvádí konkrétní mozkové struktury, které mají roli klepsyder. Není tak zcela jasná neurofyziologická podstata intervalového časování.

V současné době se modulace intervalového časování kanabinoidy vysvětluje zvýšením uvolňování dopaminu, jehož rychlost je spojena s rychlostí vnitřních hodin. Zvýšená rychlost vnitřních hodin tak vyvolává pocit, že se «objektivní» čas zpomaluje, což obvykle uvádějí rekreační uživatelé kanabisu. Přestože je toto vysvětlení nejpoužívanější, existují také některé další. Někteří autoři ukazují na změnu pozornosti, která také může vést k častým chybám v časových úlohách. Problémem je to, že při výzkumu je těžké oddělit různé kognitivní složky, jako jsou např. pozornost a paměť, od samotného mechanismu vnitřních hodin. Závěrem lze říci, že existující modely intervalového časování by měly být zdokonaleny a že toto téma vyžaduje další výzkum pro odhalení molekulární podstaty a podrobnější vysvětlení s ohledem na modely intervalového časování.

8. Bibliografie:

- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X)
- Alexander, G. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.9.1.357>
- Allcock, L. M., Rowan, E. N., Steen, I. N., Wesnes, K., Kenny, R. A., & Burn, D. J. (2009). Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.03.010>
- Anderson, B. M., Rizzo, M., Block, R. I., Pearlson, G. D., & O'Leary, D. S. (2010). Sex, drugs, and cognition: Effects of marijuana. *Journal of Psychoactive Drugs*. <https://doi.org/10.1080/02791072.2010.10400704>
- Atakan, Z., Morrison, P., G. Bossong, M., Martin-Santos, R., & A. Crippa, J. (2012). The Effect of Cannabis on Perception of Time: A Critical Review. *Current Pharmaceutical Design*. <https://doi.org/10.2174/138161212802884852>
- Atwood, B. K., Huffman, J., Straiker, A., & MacKie, K. (2010). JWH018, a common constituent of "Spice" herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00582.x>
- Bateson, M. (2003). Interval timing and optimal foraging. In *Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing*. <https://doi.org/10.1201/9780203009574.ch5>
- Battistella, G., Fornari, E., Annoni, J. M., Chtioui, H., Dao, K., Fabritius, M., ... Giroud, C. (2014). Long-term effects of cannabis on brain structure. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.67>
- Baxter, M. G., & Chiba, A. A. (1999). Cognitive functions of the basal forebrain. *Current Opinion in Neurobiology*. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(99\)80024-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)80024-5)
- Berdyshev, E. V. (2000). Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chemistry and Physics of Lipids*. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(00\)00195-X](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(00)00195-X)
- Berman, J. S., Symonds, C., & Birch, R. (2004). Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: Results of a randomised controlled trial. *Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.013>
- Beste, C., Saft, C., Andrich, J., Müller, T., Gold, R., & Falkenstein, M. (2007). Time processing in Huntington's disease: A group-control study. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001263>
- Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.859>
- Bloom, A. S., & Dewey, W. L. (1978). A comparison of some pharmacological actions of morphine and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the mouse. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/BF00426745>
- Bloomfield, M. A. P., Ashok, A. H., Volkow, N. D., & Howes, O. D. (2016). The effects of δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature20153>
- Bostan, A. C., & Strick, P. L. (2010). The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9143-9>
- Bouaboula, M., Poinot-Chazel, C., Bourrie, B., Canat, X., Calandra, B., Rinaldi-Carmona, M., ... Casellas, P. (1995). Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochemical Journal*. <https://doi.org/10.1042/bj3120637>
- Buhusi, C. V. (2003). Dopaminergic mechanisms of interval timing and attention. In *Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing*. <https://doi.org/10.1201/9780203009574.ch12>
- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2002). Differential effects of methamphetamine and haloperidol on the control of an internal clock. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.116.2.291>

- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn1764>
- Buonomano, D. V., & Karmarkar, U. R. (2002). How do we tell time? *Neuroscientist*. <https://doi.org/10.1177/107385840200800109>
- Calignano, A., La Rana, G., Giuffrida, A., & Piomelli, D. (1998). Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/28393>
- Carlin, A. S., Bakker, C. B., Halpern, L., & Post, R. D. (1972). Social facilitation of marijuana intoxication: Impact of social set and pharmacological activity. *Journal of Abnormal Psychology*. <https://doi.org/10.1037/h0033317>
- Carta, G., Nava, F., & Gessa, G. L. (1998). Inhibition of hippocampal acetylcholine release after acute and repeated $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Research*. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00738-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00738-0)
- Chait, L. D. (1990). Subjective and behavioral effects of marijuana the morning after smoking. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/BF02244601>
- Cheng, R. K., Ali, Y. M., & Meck, W. H. (2007). Ketamine “unlocks” the reduced clock-speed effects of cocaine following extended training: Evidence for dopamine-glutamate interactions in timing and time perception. *Neurobiology of Learning and Memory*. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.005>
- Cheng, R. K., MacDonald, C. J., & Meck, W. H. (2006). Differential effects of cocaine and ketamine on time estimation: Implications for neurobiological models of interval timing. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.07.019>
- Church, R. M. (1984). Properties of the Internal Clock. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23459.x>
- Conrad, D. G., Elsmore, T. F., & Sodetz, F. J. (1972). $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol: Dose-related effects on timing behavior in chimpanzee. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.175.4021.547>
- Coull, Jennifer T., Hwang, H. J., Leyton, M., & Dagher, A. (2012). Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1258-12.2012>
- Coull, JT T., & Nobre, A. C. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011>
- Crawley, J. N., Corwin, R. L., Robinson, J. K., Felder, C. C., Devane, W. A., & Axelrod, J. (1993). Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90230-Q](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90230-Q)
- Crystal, J. D., Maxwell, K. W., & Hohmann, A. G. (2003). Cannabinoid modulation of sensitivity to time. *Behavioural Brain Research*. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(03\)00062-7](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00062-7)
- Desmond, J. E., & Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: Language, learning and memory. *Trends in Cognitive Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01211-X](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01211-X)
- Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*.
- Devane, William A., Hanuš, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
- Drew, M. R., Fairhurst, S., Malapani, C., Horvitz, J. C., & Balsam, P. D. (2003). Effects of dopamine antagonists on the timing of two intervals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00036-4](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00036-4)
- ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1

- Emboden, W. (1981). Marihuana. The First Twelve Thousand Years . Ernest L. Abel . *The Quarterly Review of Biology*. <https://doi.org/10.1086/412553>
- Everett, T. J., Gomez, D. M., Hamilton, L. R., & Oleson, E. B. (2020). Endocannabinoid modulation of dopamine release during reward seeking, interval timing, and avoidance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110031>
- Farina, E., Gattellaro, G., Pomati, S., Magni, E., Perretti, A., Cannatà, A. P., ... Mariani, C. (2000). Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.00066.x>
- Felder, C. C., Joyce, K. E., Briley, E. M., Mansouri, J., Mackie, K., Blond, O., ... Mitchell, R. L. (1995). Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Molecular Pharmacology*.
- Fišar, Z. (2009). Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Current Drug Abuse Reviews*. <https://doi.org/10.2174/1874473710902010051>
- French, E. D., Dillon, K., & Wu, X. (1997). Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *NeuroReport*. <https://doi.org/10.1097/00001756-199702100-00014>
- Garriott, J. C., King, L. J., Forney, R. B., & Hughes, F. W. (1967). Effects of some tetrahydrocannabinols on hexobarbital sleeping time and amp amphetamine induced hyperactivity in mice. *Life Sciences*. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(67\)90232-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(67)90232-9)
- Gerdeman, G. L., & Fernández-Ruiz, J. (2008). The endocannabinoid system in the physiology and pathology of the basal ganglia. In *Cannabinoids and the Brain*. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74349-3_21
- Gerfen, C. R., McGinty, J. F., & Young, W. S. (1991). Dopamine differentially regulates dynorphin, substance P, and enkephalin expression in striatal neurons: In situ hybridization histochemical analysis. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.11-04-01016.1991>
- Gerfen, Charles R., & Scott Young, W. (1988). Distribution of striatonigral and striatopallidal peptidergic neurons in both patch and matrix compartments: an in situ hybridization histochemistry and fluorescent retrograde tracing study. *Brain Research*. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91217-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91217-6)
- Gessa, G. L., Casu, M. A., Carta, G., & Mascia, M. S. (1998). Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR 141716A. *European Journal of Pharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(98\)00486-5](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00486-5)
- Giacomo, K., Alberto, C., Livia, B., Antonella, P., Ilaria, G., Sara, T., ... Carlo, C. (2007). Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*.
- Gibbon, J. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279>
- Gifford, A. N., Samiian, L., Gatley, S. J., & Ashby, C. R. (1997). Examination of the effect of the cannabinoid receptor agonist, CP 55,940, on electrically evoked transmitter release from rat brain slices. *European Journal of Pharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(97\)00082-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)00082-4)
- Godefroy, O., & Rousseaux, M. (1996). Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain and Cognition*. <https://doi.org/10.1006/brcg.1996.0010>
- Grahn, J. A. (2012). Neural Mechanisms of Rhythm Perception: Current Findings and Future Perspectives. *Topics in Cognitive Science*. <https://doi.org/10.1111/j.1756-8765.2012.01213.x>
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.10.003>
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61037-0)
- Han, C. J., & Robinson, J. K. (2001). Cannabinoid modulation of time estimation in the rat. *Behavioral*

- Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.115.1.243>
- Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliatela-Scafati, O., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: A unified critical inventory. *Natural Product Reports*. <https://doi.org/10.1039/c6np00074f>
- Hart, C. L., Van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00273-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00273-1)
- Hastings, M., O'Neill, J. S., & Maywood, E. S. (2007). Circadian clocks: Regulators of endocrine and metabolic rhythms. *Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0378>
- Heilbronner, S. R., & Meck, W. H. (2014). Dissociations between interval timing and intertemporal choice following administration of fluoxetine, cocaine, or methamphetamine. *Behavioural Processes*. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2013.09.013>
- Herkenham, M., Lynn, A. B., de Costa, B. R., & Richfield, E. K. (1991). Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. *Brain Research*. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90970-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90970-7)
- Heskje, J., Heslin, K., De Corte, B. J., Walsh, K. P., Kim, Y., Han, S., ... Parker, K. L. (2019). Cerebellar D1DR-expressing neurons modulate the frontal cortex during timing tasks. *Neurobiology of Learning and Memory*. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107067>
- Hicks, R. E., Gualtieri, C. T., Mayo, J. P., & Perez-Reyes, M. (1984). Cannabis, atropine, and temporal information processing. *Neuropsychobiology*. <https://doi.org/10.1159/000118144>
- Hirvonen, J., Goodwin, R. S., Li, C. T., Terry, G. E., Zoghbi, S. S., Morse, C., ... Innis, R. B. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB 1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.82>
- Holaday, J. W., Martinez, H. M., & Natelson, B. H. (1977). Synchronized ultradian cortisol rhythms in monkeys: Persistence during corticotropin infusion. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.197603>
- Hollister, L. E. (1986). Health aspects of cannabis. *Pharmacological Reviews*. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(87\)90030-4](https://doi.org/10.1016/0378-8741(87)90030-4)
- Hoover, J. E., & Strick, P. L. (1999). The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-04-01446.1999>
- Houk, J. C., & Wise, S. P. (1991). Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*. <https://doi.org/7620294>
- Howes, J., & Osgood, P. (1974). The effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the uptake and release of 14C-dopamine from crude striatal synaptosomal preparations. *Neuropharmacology*. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(74\)90060-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(74)90060-4)
- Howlett, A. C., & Fleming, R. M. (1984). Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membrane. *Molecular Pharmacology*.
- Isomura, A., & Kageyama, R. (2014). Ultradian oscillations and pulses: Coordinating cellular responses and cell fate decisions. *Development (Cambridge)*. <https://doi.org/10.1242/dev.104497>
- Ivry, R. B., Keele, S. W., & Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research*. <https://doi.org/10.1007/BF00279670>
- Jones, C. R. G., Malone, T. J. L., Dirnberger, G., Edwards, M., & Jahanshahi, M. (2008). Basal ganglia, dopamine and temporal processing: Performance on three timing tasks on and off medication in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.02.121>
- Jones, C. R. G., Rosenkranz, K., Rothwell, J. C., & Jahanshahi, M. (2004). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in time reproduction: An investigation with repetitive transcranial

- magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-1912-3>
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>
- Katona, I., Sperl agh, B., Sik, A., K afalvi, A., Vizi, E. S., Mackie, K., & Freund, T. F. (1999). Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-11-04544.1999>
- Kim, Y. C., & Narayanan, N. S. (2019). Prefrontal D1 Dopamine-Receptor Neurons and Delta Resonance in Interval Timing. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy083>
- Kotz, S. A., & Schwartz, M. (2010). Cortical speech processing unplugged: A timely subcortico-cortical framework. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.06.005>
- Lane, M., Vogel, C. L., Ferguson, J., Krasnow, S., Saiers, J. L., Hamm, J., ... Plasse, T. (1991). Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Journal of Pain and Symptom Management*. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(91\)90026-Z](https://doi.org/10.1016/0885-3924(91)90026-Z)
- Lecca, S., Melis, M., Luchicchi, A., Muntoni, A. L., & Pistis, M. (2012). Inhibitory inputs from rostromedial tegmental neurons regulate spontaneous activity of midbrain dopamine cells and their responses to drugs of abuse. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.302>
- Lee, C. M., Neighbors, C., & Woods, B. A. (2007). Marijuana motives: Young adults' reasons for using marijuana. *Addictive Behaviors*. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.09.010>
- Leisman, G., & Melillo, R. (2013). The basal ganglia: Motor and cognitive relationships in a clinical neurobehavioral context. *Reviews in the Neurosciences*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2012-0067>
- Lejeune, H. (1998). Switching or gating? The attentional challenge in cognitive models of psychological time. *Behavioural Processes*. [https://doi.org/10.1016/S0376-6357\(98\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S0376-6357(98)00045-X)
- Lejeune, H., Ferrara, A., Soffi , M., Bronchart, M., & Wearden, J. H. (1998). Peak Procedure Performance in Young Adult and Aged Rats: Acquisition and Adaptation to a Changing Temporal Criterion. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B: Comparative and Physiological Psychology*. <https://doi.org/10.1080/713932681>
- Levin, E. D., & Simon, B. B. (1998). Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s002130050667>
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: Evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00036-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00036-9)
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2006). Remembering the time: a continuous clock. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.006>
- Li, H. L. (1973). An archaeological and historical account of cannabis in China. *Economic Botany*. <https://doi.org/10.1007/BF02862859>
- Lieving, L. M., Lane, S. D., Cherek, D. R., & Tcheremissine, O. V. (2006). Effects of marijuana on temporal discriminations in humans. *Behavioural Pharmacology*. <https://doi.org/10.1097/01.fbp.0000197458.08892.fc>
- Lustig, C. (2003). Grandfather's clock: Attention and interval timing in older adults. In *Functional and Neural Mechanisms of Interval Timing*.
- Lustig, C., Matell, M. S., & Meck, W. H. (2005). Not "just" a coincidence: Frontal-striatal interactions in working memory and interval timing. *Memory*. <https://doi.org/10.1080/09658210344000404>
- Lyons, M. J., Bar, J. L., Panizzon, M. S., Toomey, R., Eisen, S., Xian, H., & Tsuang, M. T. (2004). Neuropsychological consequences of regular marijuana use: A twin study. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291704002260>

- Macar, F., Lejeune, H., Bonnet, M., Ferrara, A., Pouthas, V., Vidal, F., & Maquet, P. (2002). Activation of the supplementary motor area and of attentional networks during temporal processing. *Experimental Brain Research*. <https://doi.org/10.1007/s00221-001-0953-0>
- MacDonald, C. J., & Meck, W. H. (2006). Interaction of raclopride and preparatory interval effects on simple reaction time performance. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.004>
- Malapani, C., Rakitin, B., Levy, R., Meck, W. H., Deweer, B., Dubois, B., & Gibbon, J. (1998). Coupled temporal memories in Parkinson's disease: A dopamine-related dysfunction. *Journal of Cognitive Neuroscience*. <https://doi.org/10.1162/089892998562762>
- Mangels, J. A., Ivry, R. B., & Shimizu, N. (1998). Dissociable contributions of the prefrontal and neocerebellar cortex to time perception. *Cognitive Brain Research*. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(98\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(98)00005-6)
- Marinelli, S., Di Marzo, V., Florenzano, F., Fezza, F., Viscomi, M. T., Van Der Stelt, M., ... Mercuri, N. B. (2007). N-arachidonoyl-dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301118>
- Marsicano, G., & Lutz, B. (1999). Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00847.x>
- Matell, M. S., & Meck, W. H. (2004). Cortico-striatal circuits and interval timing: Coincidence detection of oscillatory processes. *Cognitive Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.012>
- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J. B., & De Wit, H. (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300176>
- McGaughy, J., & Sarter, M. (1998). Sustained attention performance in rats with intracortical infusions of 192 IgG-saporin-induced cortical cholinergic deafferentation: Effects of physostigmine and FG 7142. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.112.6.1519>
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., ... Vogel, Z. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00109-D](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-D)
- Meck, W. H. (2006). Temporal memory in mature and aged rats is sensitive to choline acetyltransferase inhibition. *Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.047>
- Meck, W. H., Cheng, R. K., MacDonald, C. J., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Evik, M. Ö. (2012). Gene-dose dependent effects of methamphetamine on interval timing in dopamine-transporter knockout mice. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.042>
- Meck, W. H., & Church, R. M. (1987). Cholinergic Modulation of the Content of Temporal Memory. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.101.4.457>
- Meck, W. H., Penney, T. B., & Pouthas, V. (2008). Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.002>
- Meyer, R. E., Pillard, R. C., Shapiro, L. M., & Mirin, S. M. (1971). Administration of marijuana to heavy and casual marijuana users. *The American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.128.2.198>
- Mezey, É., Tóth, Z. E., Cortright, D. N., Arzubi, M. K., Krause, J. E., Elde, R., ... Szallasi, A. (2000). Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3655>
- Middleton, F. A. (2002). Basal-ganglia "Projections" to the Prefrontal Cortex of the Primate. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.9.926>
- Middleton, Frank A., & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia

- involvement in higher cognitive function. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.7939688>
- Middleton, Frank A., & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-02-00700.2001>
- Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., & Daly, D. (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*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-08-02921.1997>
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., ... Murray, R. M. (2009). The acute effects of synthetic intravenous 9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005522>
- Muller, C., Morales, P., & Reggio, P. H. (2019). Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00487>
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/365061a0>
- Noudoost, B., & Moore, T. (2011). The role of neuromodulators in selective attention. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.006>
- Ohmae, S., Kunitatsu, JunOhmae, S., Kunitatsu, J., & Tanaka, M. (2017). C. roles in self-timing for sub-and supra-second intervals. *J. of N.* <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2221-16.2017>, & Tanaka, M. (2017). Cerebellar roles in self-timing for sub- and supra-second intervals. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2221-16.2017>
- Ohno-Shosaku, T., & Kano, M. (2014). Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.03.017>
- Ong, W. Y., & MacKie, K. (1999). A light and electron microscopic study of the CB1 cannabinoid receptor in primate brain. *Neuroscience*. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(99\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00025-1)
- Oprisan, S. A., & Buhusi, C. V. (2011). Modeling pharmacological clock and memory patterns of interval timing in a striatal beat-frequency model with realistic, noisy neurons. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00052>
- Parker, K. L., Chen, K. H., Kingyon, J. R., Cavanagh, J. F., & Narayanan, N. S. (2014). D1-dependent 4 Hz oscillations and ramping activity in rodent medial frontal cortex during interval timing. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2772-14.2014>
- Parker, K. L., Ruggiero, R. N., & Narayanan, N. S. (2015). Infusion of D1 dopamine receptor agonist into medial frontal cortex disrupts neural correlates of interval timing. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00294>
- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., & Obeso, J. A. (1992). Time estimation and reproduction is abnormal in parkinson's disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/115.1.211>
- Paulin, M. G. (1993). The role of the cerebellum in motor control and perception. *Brain, Behavior and Evolution*. <https://doi.org/10.1159/000113822>
- Paulsen, J. S., Zimelman, J. L., Hinton, S. C., Langbehn, D. R., Leveroni, C. L., Benjamin, M. L., ... Rao, S. M. (2004). fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's disease. *American Journal of Neuroradiology*.
- Perez-Reyes, M., Burstein, S. H., White, W. R., McDonald, S. A., & Hicks, R. E. (1991). Antagonism of marijuana effects by indomethacin in humans. *Life Sciences*. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(91\)90465-N](https://doi.org/10.1016/0024-3205(91)90465-N)
- Petter, E. A., Lusk, N. A., Hesslow, G., & Meck, W. H. (2016). Interactive roles of the cerebellum and striatum in sub-second and supra-second timing: Support for an initiation, continuation, adjustment, and termination (ICAT) model of temporal processing. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.015>
- Pisanu, A., Acquas, E., Fenu, S., & Di Chiara, G. (2006). Modulation of $\Delta 9$ -THC-induced increase of

- cortical and hippocampal acetylcholine release by μ opioid and D1 dopamine receptors. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.11.023>
- Polti, I., Martin, B., & Van Wassenhove, V. (2018). The effect of attention and working memory on the estimation of elapsed time. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25119-y>
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., Van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301068>
- Rammsayer, T. H. (1993). On dopaminergic modulation of temporal information processing. *Biological Psychology*. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(93\)90018-4](https://doi.org/10.1016/0301-0511(93)90018-4)
- Rodríguez, J. J., Mackie, K., & Pickel, V. M. (2001). Ultrastructural localization of the CB1 cannabinoid receptor in μ -opioid receptor patches of the rat caudate putamen nucleus. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-03-00823.2001>
- Ruiz, P. (2005). Cannabis Use and Dependence: Public Health and Public Policy. *Addictive Disorders & Their Treatment*. <https://doi.org/10.1097/00132576-200503000-00007>
- Santi, A., Weise, L., & Kuiper, D. (1995). Amphetamine and memory for event duration in rats and pigeons: Disruption of attention to temporal samples rather than changes in the speed of the internal clock. *Psychobiology*. <https://doi.org/10.3758/BF03332026>
- Schier, A. R. de M., Ribeiro, N. P. de O., e Silva, A. C. de O., Hallak, J. E. C., Crippa, J. A. S., Nardi, A. E., & Zuardi, A. W. (2012). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462012000500008>
- Schulze, G. E., McMillan, D. E., Bailey, J. R., Scallet, A., Ali, S. F., Slikker, W., & Paule, M. G. (1988). Acute effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys as measured by performance in a battery of complex operant tests. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- Seutin, V. (2005). Dopaminergic neurones: Much more than dopamine? *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706328>
- Sewell, R. A., Schnakenberg, A., Elander, J., Radhakrishnan, R., Williams, A., Skosnik, P. D., ... D'Souza, D. C. (2013). Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2915-6>
- Shen, M., Piser, T. M., Seybold, V. S., & Thayer, S. A. (1996). Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.16-14-04322.1996>
- Smeets, J. B. J., & Brenner, E. (2008). Grasping Weber's law. *Current Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.10.008>
- Smith, A., Taylor, E., Lidzba, K., & Rubia, K. (2003). A right hemispheric frontocerebellar network for time discrimination of several hundreds of milliseconds. *NeuroImage*. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00337-9](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00337-9)
- Smith, P. B., Compton, D. R., Welch, S. P., Razdan, R. K., Mechoulam, R., & Martin, B. R. (1994). The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.
- Stanford, L., & Santi, A. (1998). The dopamine D2 agonist quinpirole disrupts attention to temporal signals without selectively altering the speed of the internal clock. *Psychobiology*. <https://doi.org/10.3758/BF03330614>
- Sturis, J., Polonsky, K. S., Mosekilde, E., & Van Cauter, E. (1991). Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.260.5.e801>
- Svíženská, I., Dubový, P., & Šulcová, A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures - A short review. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.05.010>

- Tart, C. T. (1970). Marijuana intoxication: Common experiences. *Nature*.
<https://doi.org/10.1038/226701a0>
- Timmann, D., Drepper, J., Frings, M., Maschke, M., Richter, S., Gerwig, M., & Kolb, F. P. (2010). The human cerebellum contributes to motor, emotional and cognitive associative learning. A review. *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.06.009>
- Tinklenberg, J. R., Melges, F. T., Hollister, L. E., & Gillespie, H. K. (1970). Marijuana and immediate memory. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/2261171b0>
- Tinklenberg, Jared R., Kopell, B. S., Melges, F. T., & Hollister, L. E. (1972). Marijuana and Alcohol: Time Production and Memory Functions. *Archives of General Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1972.01750300074013>
- Tinklenberg, Jared R., Roth, W. T., & Kopell, B. S. (1976). Marijuana and ethanol: Differential effects on time perception, heart rate, and subjective response. *Psychopharmacology*.
<https://doi.org/10.1007/BF00426830>
- Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the "internal clock". *Psychological Monographs*. <https://doi.org/10.1037/h0093864>
- Tsou, K., Brown, S., Sañudo-Peña, M. C., Mackie, K., & Walker, J. M. (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00436-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00436-3)
- Utter, A. A., & Basso, M. A. (2008). The basal ganglia: An overview of circuits and function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.11.003>
- Vallone, D., Picetti, R., & Borrelli, E. (2000). Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00063-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00063-9)
- Van Der Stelt, M., & Di Marzo, V. (2003). The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: Implications for neurological and psychiatric disorders. *European Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.101>
- Vandrey, R., Dunn, K. E., Fry, J. A., & Girling, E. R. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and Alcohol Dependence*.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.011>
- Verdejo-García, A. J., López-Torrecillas, F., Aguilar De Arcos, F., & Pérez-García, M. (2005). Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: A multiple regression analysis. *Addictive Behaviors*.
<https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.04.015>
- Verrico, C. D., Jentsch, J. D., Dazzi, L., & Roth, R. H. (2003). Systemic, but not local, administration of cannabinoid CB1 receptor agonists modulate prefrontal cortical acetylcholine efflux in the rat. *Synapse*. <https://doi.org/10.1002/syn.10202>
- Vicario, C. M., Rappo, G., Pepi, A., Pavan, A., & Martino, D. (2012). Temporal abnormalities in children with developmental dyscalculia. *Developmental Neuropsychology*.
<https://doi.org/10.1080/87565641.2012.702827>
- Villares, J. (2007). Chronic use of marijuana decreases cannabinoid receptor binding and mRNA expression in the human brain. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.012>
- Voogd, J., & Glickstein, M. (1998). The anatomy of the cerebellum. *Trends in Neurosciences*.
[https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01318-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01318-6)
- Wackermann, J., & Ehm, W. (2006). The dual klepsidra model of internal time representation and time reproduction. *Journal of Theoretical Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.08.024>
- Ward, R. D., Kellendonk, C., Simpson, E. H., Lipatova, O., Drew, M. R., Fairhurst, S., ... Balsam, P. D. (2009). Impaired Timing Precision Produced by Striatal D2 Receptor Overexpression Is Mediated by Cognitive and Motivational Deficits. *Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1037/a0016503>
- Weil, A. T., Zinberg, N. E., & Nelsen, J. M. (1969). Clinical and psychological effects of marijuana in

- man. *Substance Use and Misuse*. <https://doi.org/10.3109/10826086909062025>
- Weinstein, A., Brickner, O., Lerman, H., Gremland, M., Bloch, M., Lester, H., ... Even-Sapir, E. (2008). A study investigating the acute dose-response effects of 13 mg and 17 mg Δ 9- tetrahydrocannabinol on cognitive-motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/0269881108088194>
- Wencil, E. B., Coslett, H. B., Aguirre, G. K., & Chatterjee, A. (2010). Carving the clock at its component joints: Neural bases for interval timing. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.00029.2009>
- Wolff, P. H. (2002). Timing precision and rhythm in developmental dyslexia. *Reading and Writing*. <https://doi.org/10.1023/A:1013880723925>
- Yin, B., Lusk, N. A., & Meck, W. H. (2017). Interval-timing Protocols and Their Relevancy to the Study of Temporal Cognition and Neurobehavioral Genetics. In *Handbook of Neurobehavioral Genetics and Phenotyping*. <https://doi.org/10.1002/9781118540770.ch8>
- Yin, H. Z., Cheng, M., & Li, D. (2019). The right dorsolateral prefrontal cortex is essential in seconds range timing, but not in milliseconds range timing: An investigation with transcranial direct current stimulation. *Brain and Cognition*. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2019.05.006>
- Zakay, D. (2000). Gating or switching? Gating is a better model of prospective timing (a response to "switching or gating?" by Lejeune). *Behavioural Processes*. [https://doi.org/10.1016/S0376-6357\(00\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S0376-6357(00)00141-8)
- Zelaznik, H. N., Spencer, R. M. C., & Ivry, R. B. (2002). Dissociation of explicit and implicit timing in repetitive tapping and drawing movements. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.28.3.575>
- Zimmermann, U. S., Winkelmann, P. R., Pilhatsch, M., Nees, J. A., Spanagel, R., & Schulz, K. (2009). Withdrawal Phenomena and Dependence Syndrome After the Consumption of „Spice Gold“. *Deutsches Aertzblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0464>