

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program:

Molekulární biologie a biochemie organismů



Michaela Kalivodová

Vliv NMDA antagonistů na neuroplasticitu jako biologický fenomén
Impact of NMDA antagonists on neuroplasticity as a biological phenomenon

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Karel Valeš, PhD.

Praha 2023

Prohlášení:

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

V Praze dne

.....

Poděkování:

Poděkování patří hlavně mému školiteli RNDr. Karlu Valešovi, PhD., za vedení mé práce, za čas, trpělivost a odborné rady. Dále bych chtěla poděkovat mým blízkým za podporu při psaní této bakalářské práce.

Abstrakt

Neuroplasticita je zásadní biologický fenomén, který nás provází po celou dobu našeho života, jak ve zdraví, tak v nemoci. Její studium nám umožňuje pochopit závažná neurodegenerativní onemocnění, remodelaci nervového systému po poškození, nebo zefektivnit naše počínání v dnešním světě. Tato práce se v první kapitole bude zabývat neuroplasticitou ve fyziologickém stavu, kde bude popsán vývoj nervové soustavy, učení a paměť, různé typy neuroplasticity a možnosti jejího ovlivnění nejen NMDA antagonisty, ale i jinými způsoby. Následující kapitola se zabývá rolí neuroplasticity v nemoci, jejímu poškození v neuropsychiatrických chorobách. Budou popsány hlavně ty nejběžnější, kterými jsou deprese, schizofrenie, Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba. V další části práce bude rozebrána NMDA molekulární biologie zahrnující strukturu, aktivaci a excitotoxicitu NMDA receptoru, jako velice odlišného receptoru oproti jiným. Následně budou blíže popsáni vybraní NMDA antagonisté kompetitivní, nekompetitivní, unkompetitivní, dále agonisté glycinu a jiné vybrané přirozené modulatory NMDA receptoru. Na závěr této práce budou představeny molekulární a buněčné mechanismy BDNF a mTOR dráhy, jejichž znalost je podkladem pro další chápání dějů spojených s vývojem, růstem a celkovou remodelací nervové soustavy.

Klíčová slova: Neuroplasticita, synapse, synaptická plasticita, NMDA, NMDA antagonisté

Abstract

Neuroplasticity is a fundamental biological phenomenon that accompanies us throughout our lives, both in health and illness. By studying neuroplasticity, we can understand serious neurodegenerative diseases, help remodel the nervous system after damage, or make our actions more efficient in today's world. The first chapter of this thesis will discuss neuroplasticity in the physiological state, describing the development of nervous system, learning and memory, different types of neuroplasticity, and other ways to modify neurogenesis. The following chapter deals with the role of neuroplasticity in disease, its impairment in neuropsychiatric diseases. The most common ones will be described, such as depression, schizophrenia, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The next part of the thesis will discuss the molecular biology of NMDA receptor including structure, activation and excitotoxicity of the NMDA receptor, which is distinct from other receptors. Subsequently, selected NMDA antagonists competitive, non-competitive, uncompetitive, as well as glycine agonists and other selected natural modulators of the NMDA receptor will be described. Finally, this thesis will present the molecular and cellular mechanisms of the BDNF and mTOR pathways, knowledge of which provides a basis for further understanding of events associated with development, growth, and overall remodeling of the nervous system.

Key words: Neuroplasticity, synapse, synaptic plasticity, NMDA, NMDA antagonists

Obsah

Seznam zkratk	6
Úvod	7
1. Neuroplasticita	8
2. Role neuroplasticity ve zdraví	8
2.1 Vývoj nervové soustavy	8
2.2 Učení a paměť	9
2.3 Neuroplasticita ve vztahu k paměti	9
2.3.1 Anatomická a funkční plasticita	10
2.3.2 Molekulární a synaptická plasticita	10
2.4 Možnosti pozitivního ovlivnění neuroplasticity	13
3. Role neuroplasticity v nemoci	13
3.1 Poškození neuroplasticity v neuropsychiatrických chorobách	13
3.1.1 Deprese	14
3.1.2 Schizofrenie	16
3.1.3 Alzheimerova choroba	18
3.1.4 Parkinsonova choroba	18
4. Molekulární biologie NMDA receptorů	20
4.1 Struktura NMDA receptoru	20
4.2 Aktivace NMDA receptoru	21
4.3 Excitotoxicita NMDA receptoru	22
5. Rozdělení NMDA antagonistů a mechanismus jejich účinku na NMDA receptor	22
5.1 Kompetitivní	23
5.2 Nekompetitivní	23
5.2.1 Ketamin	23
5.2.2 Dizocilpin	24
5.2.3 Fencyklydin	25
5.3 Unkompetitivní	25
5.4 Antagonisté glycinu	26
5.5 Přirozené modulatory receptoru	26
6. Molekulární a buněčné mechanismy	27
6.1 BDNF	27
6.2 mTOR	28
7. Závěr	29
Seznam literatury	30

Seznam zkratek

NMDA	N-metyl-D-aspartát	PFC	prefrontální kortex
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4- isoxazolepropionová kyselina	TrkB	tropomyosin receptor kináza B
CNS	centrální nervová soustava	CaMK	kalmodulin-dependentní protein kináza
MDD	depresivní porucha (major depressive disorder)	EAAT	excitační aminokyselinový transportér
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder)	CREB	cAMP responzivní element-vážíci protein (cAMP response element- binding protein)
CMP	cévní mozková příhoda	ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
LTP	dlouhodobá potenciace (long term potentiation)	RNS	reaktivní formy dusíku (reactive nitrogen species)
STP	serin/threoninová fosfatáza	CGS 19755	cis-4-fosfonometyl-2-piperidinová karboxylová kyselina
LTD	dlouhodobá deprese (long term depression)	CPP	4-(3-fosfonomethyl)-2-piperazin- karboxylová kyselina
BDNF	mozkový neurotrofický faktor (brain derived neurotrophic factor)	PCP	1-(1-fenylcyklohexyl) piperidin
PTSD	posttraumatická stresová porucha (posttraumatic stress disorder)	ASD	poruchy autistického spektra (autism spectrum disorder)
LSD	diethylamid kyseliny lysergové	DEE	vývojová a epileptická encefalopatie (developmental and epileptic encephalopathy)
DMT	N,N-dimetyltryptamin	L-701,324	7-chloro-4-hydroxy-3-(3- fenoxy)fenyl-2(1H) chinolon
MADRS	škála Montgomeryho a Asbergové pro posuzování deprese	TNF	faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor)
mTOR	savčí cíl rapamycinu (mammalian target of rapamycin)		
CUS	chronický nepředvídatelný stres (chronic unpredictable stress)		
EPSP	excitační post-synaptický potenciál		

Úvod

Neuroplasticita je schopnost reorganizace neuronů, neuronálních drah až celých neuronálních struktur, kdy se mění kvalita a kvantita neuronů. Představuje fundamentální schopnost nervové soustavy měnit používané konstrukty myšlení a chování umožňující vědomou i nevědomou adaptaci na nové podmínky. Studium této oblasti umožňuje bližší pochopení fyziologie nervové soustavy, remodelace po poškození nebo také patofyziologie neuropsychiatrických chorob. Neuroplasticita je umožněna díky NMDA receptorům, které pokud fungují za fyziologických podmínek, umožňují dlouhodobé posilování synapsí, a tak zprostředkovávají schopnost učení a paměti (Alkadhi 2021). Pokud je fyziologická homeostáze narušena, mohou být NMDA receptory nadměrně aktivovány, což vede k jejich poškození. NMDA receptory jsou ionotropní receptory závislé na depolarizaci membrány neuronu a jsou aktivovány glutamátem a glycinem. Tyto receptory jsou lokalizovány, mimo jiné, hlavně postsynapticky (Paoletti, Bellone, a Zhou 2013). Nadměrná aktivace NMDA receptoru neboli excitotoxicita, vede k rozvoji mnoha neuropsychiatrických chorob. Neuropsychiatrické choroby jsou u dnešní populace velice diskutovaným problémem, který tíží nemalý počet lidí. Mezi nejčastější patří schizofrenie, depresivní porucha (MDD), porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) a bipolární porucha (Bray a O'Donovan 2018). Negativnímu ovlivnění neuroplasticity, způsobenému excitotoxicitou, lze zabránit nebo jej alespoň potlačit použitím NMDA antagonistů. NMDA antagonisté se váží na NMDA receptor, ale nespouští jeho biologickou odpověď, tím zabrání jeho nadměrné aktivaci a případným negativním účinkům na neurony (Quan et al. 2023). V posledních desítkách let věda udělala obrovský pokrok ve výzkumu neuroplasticity a neuropsychiatrických onemocnění, přesto je nutné dále věnovat této oblasti velkou pozornost.

1. Neuroplasticita

Neuroplasticita je vrozená schopnost nervové soustavy se měnit v průběhu vývoje, kde je klíčovým neurobiologickým fenoménem pro zdravý vývoj, učení a paměť. Probíhá po celý život, ať už na úrovni jednotlivých synapsí, jako synaptická plasticita nebo na úrovni celých struktur (Piniella a Zafrá 2023). Synaptická plasticita je častější a rychlejší než tvorba nových struktur (Sagi et al. 2012). Neuroplasticita působí nejen jako krátkodobé oslabování a posilování již existujících synapsí, ale také skrze dlouhodobé neuronální spoje jako LTP, která pak tvoří dlouhotrvající neuronální spojení (Alkadhi 2021).

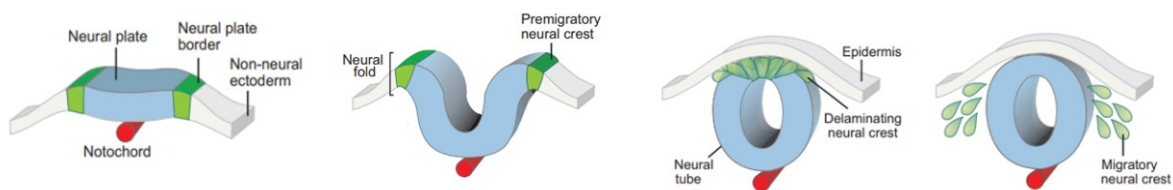
Po narození má mozek výrazný nadbytek neuronů a synapsí. Aby centrální nervová soustava fungovala efektivně, je nutná reorganizace neuronálních drah jejich oslabováním nebo posilováním. Elektrochemická změna potenciálu, jako spouštěč, iniciuje tvorbu nových neuronových spojení s jinými neurony, nebo může posilovat dosavadní spoje. Dále probíhá neurogeneze, což je proces, při kterém se vytvářejí úplně nové neurony z neurálních kmenových buněk. Tyto buňky dávají vzniknout neuronálním a gliovým progenitorovým buňkám, které se diferencují v neurony, astrocyty, oligodendrocyty a v ostatní buňky jim podobným (Santos et al. 2022). Neurogeneze je nejsilnější při vývoji embrya, ale v určité míře nás provází po celý život (Rivers 2014). Neuroplasticita je komplexní proces daný přeskupováním neuronálních drah, kdy se kvalita i kvantita jednotlivých neuronů mění v závislosti na potřebách organismu.

2. Role neuroplasticity ve zdraví

2.1 Vývoj nervové soustavy

Při vývoji nervové soustavy získává každý neuron svou identitu genetickými, epigenetickými vlivy a vlivy prostředí. Záleží na mnoha faktorech, na původu buňky, vzájemných indukčních a trofických interakcích mezi buňkami, naváděcích mechanismech pro migraci a růst, a specifickém vzájemném rozpoznávání buněk. Vývoj naznačený na obrázku č. 1 začíná tvorbou neurální ploténky na dorzální straně z vnějšího zárodečného listu (ektodermu). Ektoderm tloustne a vzniká neurální ploténka. Okraje ploténky se zvedají, tloustnou, tvoří se neurální rýha, která klesá, neurální záhyby splývají a uprostřed vzniká neurální trubice. Během neurulace (tvorby nervové trubice), vzniká neurální lišta, která dává základ mnoha typům buněk a různým tkáním. Kmenové buňky neurální lišty produkují neurony a glie nervového systému, sekreční buňky endokrinního systému (Serbedzija, Bronner-Fraser, a Fraser 1994) a sakrální buňky neurální lišty přispívající k tvorbě a vývoji neuronů a glií enterického nervového systému (Le Douarin, Calloni, a Dupin 2008). Neurony vzniklé buněčným dělením na tomto místě migrují a vytváří šedou hmotu CNS (Nicholls 2013), některé z nich podstoupí reprogramační proces

obsahující pluripotenční faktor Oct4 k rozšíření jejich diferenciačního potenciálu (Zalc et al. 2021). Z neurální trubice vznikají tři mozkové váčky: proencefalon (přední mozek), mezencefalon (střední mozek) a rombencefalon (zadní mozek). Ontogenezi dělíme na prenatalní stádium a postnatalní stádium, kde se na konci prenatalního stádia u člověka okolo 6. – 8. měsíce objevuje schopnost učení (Mysliveček 2009). U laboratorní myši je prenatalní stádium dlouhé přibližně 21 dní, tudíž se schopnost učení začíná objevovat kolem druhého týdne (Souza et al. 2023).



Obrázek č. 1: Neurální vývoj tvořící populaci multipotentních buněk. Vývoj neuronální lišty (neural crest) začíná ve stadiu gastruly. Okraje neurální ploténky se zvedají a specifikuji okraje, ploténka se uzavírá, vytváří neurální trubici. Buňky neurální lišty se specifikuji a odlučují se od neurální trubice. Tyto buňky migrují a dávají vzniknout odlišným typům buněk (mezenchymální, neuronální, sekreční, pigmentové) (Simões-Costa a Bronner 2015).

2.2 Učení a paměť

Učení je komplexní proces změny chování, či myšlení v důsledku působení vnějších podnětů. Organismy se chovají na základě vzorců vyfiltrovaných mozkiem. Tyto vzorce tak umožňují rychlejší reakce a efektivnější fungování. Vzorce mohou být vrozené nebo mohou vznikat na základě zkušeností jedince. Zkušenost působí jako podklad pro učení a paměť, ty jsou neoddelitelně spojeny. Učení jako proces způsobující změnu chování na základě předchozích zkušeností může být charakterizován jako postupné vytváření paměťové stopy opakováním podnětů. Paměť je schopnost ukládat, uchovávat a vybavovat si informace z nabytých zkušeností (Mysliveček 2009). Na učení a paměť má velký vliv spánek, hlavně REM fáze, ve které probíhá hlavní konsolidace paměťové stopy (Parisi et al. 2010). Během konsolidace paměťové stopy se reaktivují nově kódované paměťové reprezentace, které následně umožňují dlouhodobé změny v paměti (Carbone et al. 2021).

2.3 Neuroplasticita ve vztahu k paměti

Neuroplasticita umožňuje vývoj, modifikaci a účelné používání struktur a funkcí mozku v reakci na prostředí. Nejenže probíhá ve chvíli, kdy se setkáváme s novou situací a tím tedy mozek získává novou informaci, ale i ve fázi konsolidace paměťové stopy. V krátkodobém horizontu synaptické plasticity se mění síla a perzistence synapsí v minutách až hodinách po procesu učení. Po dobu dnů až týdnů se

dotvářejí vzpomínky a integrují se do již stávajících neuronálních sítí (Stee a Peigneux 2021). Neuroplastické změny nejprve probíhají na molekulární úrovni, ty vedou k pozměnění anatomie a morfologie struktury, což nutně souvisí se změnou funkce. Neuroplasticitu můžeme dělit různými způsoby, zde bude dělena na anatomickou a funkční, a molekulární a synaptickou. Všechny spolu ale nutně souvisí, navzájem se prolínají a doplňují.

2.3.1 Anatomická a funkční plasticita

Anatomická a funkční neuroplasticita jsou pevně provázány, navzájem koexistují a ovlivňují se. Při poškození CNS například cévní mozkovou příhodou (CMP) jsou postiženy mozkové funkce, poruchou prokrvení mozku. CMP ischemického původu často vede k hemoragické transformaci, neurony umírají a anatomická architektura oblastí mozku se mění (Spronk et al. 2021). Postihnuté oblasti odumřelých buněk musí být nejprve autofágií recyklovány, kdy správně regulovaná autofágie může působit neuroprotektivně (Rezabakhsh et al. 2022). Dále nastupuje snaha o reparaci neuronálních drah s cílem obnovit funkci poškozených částí (Menzies et al. 2015). Funkční využití struktury začíná změnou na molekulární úrovni, která se projeví změnou funkce celé struktury. Projevem změny funkce nějaké struktury může být například osvojení si nové dovednosti.

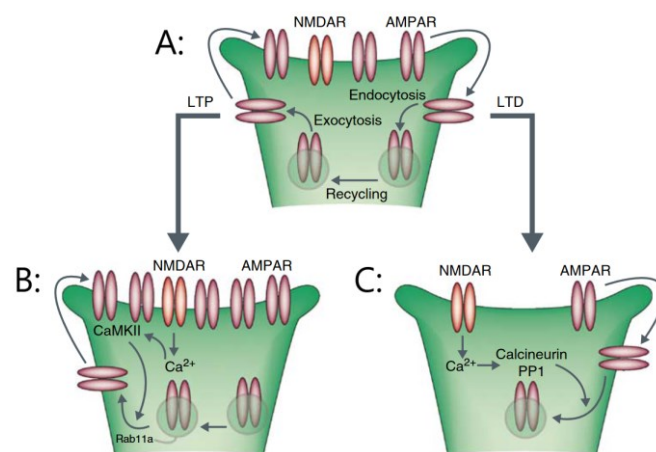
2.3.2 Molekulární a synaptická plasticita

Synaptická plasticita je elektro-biochemickými procesy podmíněná modifikace morfologie synapsí neuronů, která umožňuje proces učení a paměti. Všechny změny začínají na molekulární úrovni, ty umožňují existenci synaptické plasticitě. Základní molekulární mechanismy neuroplasticity zahrnují mnoho specifických komplementů, jako jsou enzymy, receptory, strukturní proteiny a jiné, všechny tyto spolupracující komplementy interagují skrze signální a metabolické procesy ústící v neuroplasticitu (Gulyaeva 2017). Pro správné fungování neuronů je také důležitá funkce mikroglíí, které napomáhají udržovat homeostázu v centrálním nervovém systému (Marinelli et al. 2019). Plasticita synapsí je proměnlivá, její indukce může vést k pozitivnímu nebo negativnímu ovlivnění neuroplasticity a v průběhu života je různě aktivní. Pozitivní ovlivnění synaptické neuroplasticity zahrnuje zvýšení kvality jednotlivých neuronů v přenosech informací. Synaptická plasticita může být regulována na presynaptické straně změnou množství vylitého neurotransmiteru do synaptické štěrbiny nebo změnami na postsynaptické membráně up-regulací nebo down-regulací receptorů pro příslušný neuropřenašeč, jak je vyznačeno na obrázku č. 2 (Kessels a Malinow 2009). Nejdůležitějším signálním poslem u neuroplasticity je Ca^{2+} , který slouží k depolarizaci membrány a synaptické aktivitě neuronů (Burgoyne a Haynes 2012). Dalšími důležitými modulátory ovlivňující neuroplasticitu jsou například hořčík, zinek, vodíkové kationty, neurotrofiny a jiné (Gatto 2020). Neopomenutelným mediátorem v mechanismu neuroplasticity je neurotrofin BDNF, který zvyšuje neuroplasticitu skrze synaptogenezi,

neurogenezi a dlouhodobou potenciací. Zvýšené hladiny tohoto neurotrofinu jsou pozorovány i v důsledku zvýšení koncentrace laktátu po intenzivní fyzické zátěži, což může vysvětlovat pozitivní vliv fyzické aktivity na neuroplasticitu (Müller et al. 2020).

Negativní neuroplasticita vykazuje jako hlavní patologický fenotyp neurodegenerativních onemocnění přítomnost intraneurálních agregátů nesprávně složených proteinů (Jamshed et al. 2019) nebo poruchy v různých částech mechanismu neurotransmiterové signalizace. Důvodem hromadění proteinů a následné neurodegenerativní změny mohou být mutace, jako například u Huntingtonovy choroby (Kumar et al. 2023), ale u většiny onemocnění je etiologie neznámá. Důležitou roli ve zdraví neuronů má autofágie. Ukazuje se, že autofágie je prevencí proti mnoha chronickým onemocněním, jako je diabetes, onemocnění srdce a neurodegenerativní onemocnění tím, že recykluje poškozený materiál organel a proteinů. Indukce zvýšené autofágie může mít i protistárnoucí efekty (Jamshed et al. 2019).

Při synaptické plasticitě hrají NMDA receptory hlavní roli, jelikož jsou zapojeny v indukci dlouhodobé potenciace (LTP) a dlouhodobé deprese (LTD). Opakované dráždění synapsí může vyvolat krátkodobé změny a také změny přetrvávající hodiny až dny. Pro dlouhodobou potenciaci je třeba aktivace genové exprese pro syntézu nových proteinů a formaci nových synaptických spojů. Krátkodobá potenciace vyžaduje post-translační modifikace již existujících proteinů (Kandel 2001). Na aktivitě závislá synaptická plasticita je proměnlivá, kdy akční potenciál může vyvolat buď zesílení výlevu neuropřenašeče, jeho potlačení nebo může dojít ke kombinaci těchto jevů. Těmito procesy se účinnost propojení neuronů zesiluje nebo zeslabuje a je nutná určitá fyziologická rovnováha (Nicholls 2013).



Obrázek č. 2: Trafficking model NMDA a AMPA receptorů. **A:** Basální stav, receptory cyklují z postsynaptické membrány a intracelulárního prostředí. Receptory jsou endocytovány do endosomů, kde jsou recyklovány, znovu sestaveny a exocytovány zpět na membránu. **B:** Při indukci LTP je zvýšená exocytóza receptorů a receptory jsou na membráně stabilnější. Jejich stabilita je zprostředkována

procesy řízené vápníkem zahrnující kalmodulin-dependentní protein kinázu CaMKII a fúzi recyklačních endozomů. C: Při indukci LTD je zvýšená endocytóza receptorů, procesy jsou závislé na vápníku spolu s proteinovými fosfatázami. Receptory jsou zadržovány v buňce a pravděpodobně i degradovány (Citri a Malenka 2008).

2.3.2.1 Dlouhodobá potenciace

Dlouhodobá potenciace (LTP) je na aktivitě závislá synaptická plasticita umožňující trvalé zvýšení synaptické síly, ke které dochází opakovanou stimulací synapsí (Mattson et al. 2018). Je hlavním mechanismem umožňující učení a paměť. Pro LTP je zásadní zvýšená koncentrace vápenatých iontů v postsynaptickém zakončení, což umožňuje doplňování dalších receptorů a zvyšování jejich citlivosti, jak je vidět na obrázku č. 2 (Nicholls 2013). LTP je přítomna ve většině excitačních synapsí v centrálním nervovém systému a periferním nervovém systému. Je umožněna dlouhodobým posílením synapsí aktivací ionotropních glutamátových NMDA receptorů, jejichž aktivita je indukována akčním potenciálem a příslušným molekulárním mechanismem pro aktivaci receptoru (Alkadhi 2021). LTP je dlouhotrvající zvýšená synaptická činnost, která následuje po určitých typech tetanických elektrických stimulů. Déletrvající salvy akčních potenciálů vyvolávají posttetanickou potenciaci PTP, což způsobuje zvýšené uvolňování neurotransmiteru po dobu desítek minut. Intracelulární koncentrace vápníku v presynaptickém zakončení musí být při těchto dějích dostatečně zvýšená (Nicholls 2013). Posttetanická potenciace, je proces začínající na kináze nezávislé fázi (kinase-independent stage STP) trvající méně než hodinu, kterou následují 3 fáze LTP, které vyžadují fosforylaci proteinů, syntézu proteinů už existujících mRNAs a genovou transkripci. Tyto fáze probíhají na obou stranách synapse, pre-synapticky i post-synapticky, ale v rozdílných mírách. Na jedné straně, kde převažují tyto mechanismy se zvyšuje uvolňování neurotransmiteru a na druhé se zvyšuje počet iontových kanálů potřebných pro synaptickou transmissi. Takto se zvyšuje synaptická efektivita. Výsledky této studie naznačují, že při LTP v hipokampálním dentálním gyru, kde byl mechanismus pozorován, je výhodnější a používanější strategií modifikace stávajících excitačních synapsí než tvorba zcela nových (Desmond a Levy 1990). Jedním z důležitých regulátorů v synaptické regulaci a funkci je p38 MAPK. P38 MAPK kináza má zvýšenou expresi v oblastech mozku důležitých pro učení a paměť, kde fosforyluje různé proteiny podílející se na regulaci dlouhodobé potenciace i dlouhodobé deprese. Tato kináza je také spojena se zánětlivými procesy a patofyziologií Alzheimerovy choroby, což z ní dělá další potenciální terapeutický cíl (Falcicchia et al. 2020).

2.3.2.2 Dlouhodobá deprese

Dlouhotrvající deprese (LTD) je na aktivitě závislá snížená účinnost synaptické síly. Vzniká v důsledku poklesu koncentrace vápníku na postsynaptickém zakončení, což vede ke snížení počtu a senzitivity postsynaptických receptorů, ukázáno na obrázku č. 2. LTP a LTD zahrnují i mechanismy odehrávající se

presynapticky (Nicholls 2013). Celkové množství Ca^{2+} vstupující do postsynaptického neuronu v průběhu tetanické potenciace a časový průběh zvýšení hladiny Ca^{2+} hrají hlavní roli v determinaci následujícího molekulárního mechanismu určující směr a velikost změn na synapsi (Aroniadou a Teyler 1991). Vzpomínky jsou formovány v hipokampu vytvářením souborů silně propojených neuronů procesem dlouhodobé synaptické plasticity, jak LTP, tak LTD. Indukce LTD závisí na výsledku změny rovnováhy excitační a inhibiční konvergence (Palacios-Filardo a Mellor 2019).

2.4 Možnosti pozitivního ovlivnění neuroplasticity

Zde popisovaná neuroplasticita je především zapříčiněná NMDA antagonisty skrze modulaci glutamerního systému. Další možností zvýšení neuroplasticity jsou antidepresiva modulující neurotransmiterovou transmissi, které zvyšují koncentrační hladiny BDNF (Vaidya et al. 1999). Existují ale i jiné způsoby, jak pozitivně ovlivnit neuroplasticitu. Například fyzická aktivita má pozitivní efekty na plasticitu neuronů, studuje se hlavně po poškození částí mozku, jako je u cévní mozkové příhody, jelikož je zde lépe pozorovatelná (Yamaguchi et al. 2023). Také meditace má dlouhou tradici a dnes i věda předpokládá její pozitivní vliv na psychologické i neuroplastické změny v mozku lidí, kteří ji praktikují. U těchto lidí je ve studiích pozorováno snížení deprese a úzkosti (Lynn a Basso 2023). Dále je nutno zmínit i farmaka, například některá nootropika zvyšující kognitivní funkce mohou ovlivňovat prokrvení mozku a v důsledku toho mohou mít i vliv na neuroplasticitu a ochranu před excitotoxicitou (Malík a Tlustoš 2023).

Dále je nutno zmínit farmaka ze skupiny psychedelik, mezi které se řadí například ketamin, psilocybin (Griffiths et al. 2016), LSD (Hutten et al. 2021) a DMT (Kelley et al. 2022). Tyto látky vykazují antidepresivní a anxiolytické účinky. Mnoho odborníků se snaží některé z těchto látek plně využít při různých neuropsychiatrických onemocněních jako je deprese, PTSD nebo v paliativní péči či při léčbě závislostí (VanderZwaag et al. 2023). Výše zmíněné látky mohou mít, při správném použití, dlouhotrvající efekty na depresi, úzkosti a adikci skrze rychlou a trvající indukci neuroplasticity (Calder a Hasler 2023).

3. Role neuroplasticity v nemoci

3.1 Poškození neuroplasticity v neuropsychiatrických chorobách

Etiologie většiny neuropsychiatrických onemocnění je neznámá. Zodpovědná může být jak genetika a epigenetika, tak vlivy prostředí. U těchto onemocnění jsou vždy poškozené neuronální dráhy (Prasansuklab, Brimson, a Tencomnao 2020). Mechanismus každého onemocnění je jedinečný. Za depresi je zodpovědná dysfunkce neuronálních sítí. Hlavně snížená konektivita ve frontoparietální

části mozku, změněná konektivita mezi neuronovými drahami zapojenými do kognitivní kontroly a drahami zpracovávající emoce, které souvisí s regulací nálady (Kaiser et al. 2015).

U většiny neuropsychiatrických onemocnění jsou pozorovány změny v glutamerní transmissi, která je většinou poškozena excitotoxicitou, neboli nadměrnou stimulací glutamerního systému, která poškozuje neurony (Kulkarni et al. 2018). U Alzheimerovy choroby jde, mimo jiné, o hromadění intraneurálních agregátů poškozených proteinů, nebo u Parkinsonovy choroby o snížení dopaminerní transmise. Všechny neuropsychiatrické onemocnění spojuje degenerace neurálních sítí. S dnešním stylem života, kdy stres hraje velkou roli, budou tyto onemocnění stále rozšířenější (Radley et al. 2008).

3.1.1 Deprese

Deprese (neboli MDD v angličtině jako: Major depressive disorder), je velice časté onemocnění v populaci, které značně narušuje roli člověka ve společnosti (Kessler et al. 2003). Okolo 280 milionů lidí celosvětově trpí depresí (World Health Organization 2023b) a 1.5 milionu lidí ročně spáchá sebevraždu (Collins et al. 2011). Většina antidepresiv funguje na základě modulace monoaminového neurotransmitterového systému, jejichž účinnost není zcela uspokojivá a v mnoha případech jejich mechanismus není plně znám. Proto se věda snaží najít nová antidepresiva. Zobrazovacími metodami *post mortem* byly zjištěny změny v glutamerní signalizaci v patofyziologii u MDD. Což je jeden z důvodů, proč je snaha zkoumat a klinicky využít NMDA antagonisty na modulaci glutamerního systému při léčbě deprese (Murrrough et al. 2013).

Ketamin, jeden ze zástupců NMDA antagonistů, indukuje procesy vedoucí skrze ovlivnění NMDA receptorů a AMPA receptorů k aktivaci mTOR dráhy, která následně vede ke zvýšenému množství synaptických signálních proteinů, zvýšení počtu a funkce nových trnů synapsí v prefrontálním kortexu. Proto případná blokáda mTOR signalizace úplně blokuje ketaminem indukovanou synaptogenezi u pacientů trpících depresí. Tyto efekty ketaminu fungují opačně než synaptický deficit způsobený stresem, a tak působí antidepresivně (Li et al. 2010). Antidepresivní účinky ketaminu nastupují velice rychle, v rámci desítek minut po podání, tím se značně liší od ostatních dostupných antidepresiv, jejichž efekt nastupuje v rámci týdnů až měsíců (Horacek et al. 2010). Tento rychlý efekt můžeme využít v krizových situacích u pacientů se sebevražednými sklony, nebo u pacientů s depresí než začnou působit antidepresiva modulující monoaminový neurotransmitterový systém (Meha, Suhas, a Rao 2023).

V klinických studiích je účinek aktivní látky porovnáván s účinkem na kontrolní skupině lidí, která dostává placebo. Pacienti nesmí vědět, jestli dostávají testovanou aktivní látku, či placebo. Toho je velmi náročné metodicky docílit, pokud má aktivní látka znatelné psychomimetické účinky, jako má ketamin. V preklinických studiích na animálních modelech, nebo buněčných kulturách toto omezení

není, jelikož daný organismus nebo buněčná kultura nic neočekává, na rozdíl od lidí, kteří jsou s výzkumem dobře seznámeni. V klinických studiích je nutné navrhnout placebo tak, aby připomínalo účinky aktivní látky, proto v následně zmíněné studii bylo jako placebo použito midazolam. Midazolam je také psychoaktivním farmakem, ale postrádá psychomimetické a disociativní účinky. Nemá tak silné antidepresivní účinky, také působí na GABA systém a v některých znacích může částečně připomínat účinky ketaminu. V této studii při podání ketaminu jako NMDA antagonisty s disociativními a psychomimetickými účinky v subanestetické dávce, je pozorován rychlý antidepresivní efekt, měřeno pomocí MADRS stupnice. Antidepresivní efekt nastoupil hned po podání a výrazně převyšoval antidepresivní efekt midazolamu, bohužel po sedmi dnech od infuze farmak se statisticky signifikantní rozdíl mezi ketaminem a midazolamem ztrácel (Murrough et al. 2013).

Obdobná situace nastává u chronického stresu CUS, který přispívá k patofyziologii deprese snížením exprese synaptických proteinů, počtu synaptických trnů a frekvence a amplitudy excitačních postsynaptických potenciálů EPSP v pyramidových neuronech V. vrstvy v PFC. Tyto děje jsou zvráceny ketaminem (Li et al. 2011).

Ketamin, jako NMDA antagonist a aktivující mTOR dráhu, vede k modulaci synapsí i v prefrontálním kortexu hlodavců. Výsledky studie poukazují na opačné efekty ketaminu oproti synaptickému deficitu kvůli stresu, což vysvětluje rychlý antidepresivní efekt ketaminu (Li et al. 2010). Antidepresivní mechanismus ketaminu funguje v rámci inhibice NMDA receptorů a stimulace AMPA receptorů. V této studii potvrdili rychlý trvalý antidepresivní efekt nízké dávky ketaminu u animálního modelu deprese u hlodavce Wistar-Kyoto. Po podání ketaminu byly zjištěny vyšší hladiny NMDA a AMPA receptorů v hipokampu, což může přispívat k behaviorálním efektům ketaminu. Redukce NMDA receptorů a zvýšení počtu AMPA receptorů představuje potenciální terapeutické benefity při léčbě deprese (Tizabi et al. 2012).

BDNF je protein vázající se na TrkB receptor a nízko-afinní neurotrofinový receptor p75. Řídí různé intracelulární dráhy ovlivňující vývoj a funkci nervového systému (Patapoutian a Reichardt 2001). Mnoho zdrojů uvádí, že BDNF hraje důležitou roli v patofyziologickém mechanismu deprese. Tento protein se podílí na správném růstu, vývoji a plasticitě neuronálních drah a plasticitě glutamerních a GABAerních synapsí. Tím moduluje neuronální diferenciaci a serotonerní a dopaminerní transmise (Colucci-D'Amato, Speranza, a Volpicelli 2020). Přestože hlavním cílem léčby deprese byla dlouhou dobu modulace monoaminového neurotransmitterového systému, dnes je snaha o modulaci glutamerního systému NMDA antagonisty. Už víme, že různá antidepresiva zvyšují hladiny BDNF mRNA, vedoucí ke zvýšení hladiny BDNF proteinů. Různá antidepresiva tyto hladiny zvyšují jiným způsobem indukci různých promotorů. Zvyšování BDNF při léčbě antidepresivy má pozitivní efekty na

plasticitu nervového systému, jako například zvýšenou hipokampální neurogenезi a indukci nových neuronálních spojení (Vaidya et al. 1999).

Studie se shodují na tom, že strukturní a funkční deficity způsobeny dlouhodobým stresem, který by mohl přispívat k patofyziologii deprese, mohou být zvráceny podáním NMDA antagonistů a jejich nepřímým působením na mTOR dráhu. Pro léčbu deprese se dnes používá ketaminem asistovaná terapie, kdy je součástí intoxikace ketaminem taky psychoterapie, která pomáhá udržet antidepresivní účinky ketaminu déle (Mathai, Mora, a Garcia-Romeu 2022).

3.1.2 Schizofrenie

Další chorobou, kde hraje neuroplasticita významnou roli je schizofrenie. Schizofrenie je komplexní chronické onemocnění s nejasnou etiologií, které postihuje až jedno procento světové populace. Schizofrenie je charakteristická psychózou, při které jsou časté paranoidní halucinace, a hlavně sluchové halucinace. Sluchové halucinace jsou specifické právě pro schizofrenii a účinky NMDA antagonistů, na rozdíl od jiných látek, včetně amfetaminů. Schizofrenie se vyznačuje pozitivními, negativními a kognitivními symptomy. Pozitivní symptomy přidávají k repertoáru chování a negativní odebírají (Anon 1994). Zvýšené poškození buněk apoptózou a změny ve funkci glutamerního NMDA receptoru, v brzkém vývoji nervové soustavy, jsou rozhodující pro rozvoj nemoci později v adolescenci nebo v brzké dospělosti (Bubeníková-Valešová et al. 2008).

Po zjištění že, symptomy u pacientů se schizofrenií jsou velmi podobné stavům zdravých lidí po intoxikaci NMDA antagonisty se pozornost začala ubírat na glutamerní teorii schizofrenie. Tato teorie tvrdí, že psychopatologický fenomén schizofrenie je způsoben abnormalitami glutamerní neurotransmise. Hyperaktivní glutamerní stav neuronů v různých částech mozku, hlavně v prefrontálním kortexu (PFC) nejspíše způsobuje psychotické, kognitivní a emoční projevy schizofrenie (Krystal et al. 2003). U schizofrenie je pozorován jak hypoaktivní, tak hyperaktivní stav v PFC u pacientů. Pacienti s první psychotickou epizodou vykazují hyperaktivitu PFC a pacienti s dlouhotrvající léčbou antipsychotiky vykazují hypoaktivitu PFC a dlouhotrvající blokádu dopaminové transmise (Paz et al. 2008). Patofyziologické změny v důsledku dlouhodobé expozice antipsychotiky mohou být způsobeny down-regulací neurotrofických faktorů, hlavně narušením signálních kaskád, které jsou podstatné pro aktivaci D1 receptorů (Anon 1996). Poslední studie ukazují, že NMDA hypofunkce se vyskytuje v parvalbumin-pozitivních GABAerních neuronech, se změněnými NMDA-asociovanými proteiny, jako je neuregulin, 7nAChR a serinová racemáza. K hypofunkci NMDA receptorů GABAerních neuronů může vést i oxidační stres, kyselina kynureninová a hypoxie v časném postnatálním období (Nakazawa a Sapkota 2020). Maturované deficitní GABA neurony mají redukováný výlev a excitabilitu, což vede k disinhibici pyramidálních neuronů. Kortikální disinhibice

neuronů působící excitotoxicky vede k homeostatické down-regulaci NMDA receptorů v pyramidových neuronech v prodromálním stádiu onemocnění (Nakazawa, Jeevakumar, a Nakao 2017).

Podle této teorie je schizofrenie způsobena hlavně hypofunkcí glutamerního NMDA receptoru, proto jeho modulátory mohou mít terapeutický potenciál v její léčbě. NMDA antagonisté zvyšují aktivitu striatálního dopaminerního systému, což je doprovázeno pozitivními příznaky psychózy. Tyto pozitivní příznaky schizofrenie vysvětluje model amfetamin-indukované dopaminerní hyperaktivity. Účinky NMDA antagonistů ketaminu a fencyklidinu se dost podobají pozitivním i negativním příznakům schizofrenie. Ze studií vyplývá že za schizofrenii je zodpovědná dopaminová hyperaktivita a dysregulace NMDA receptorů (Singh a Singh 2011). Adjuvantní léčba schizofrenie NMDA antagonisty vykazuje u pacientů zlepšení v testu kognitivních funkcí a podporuje úbytek hmotnosti. Tento úbytek hmotnosti je žádoucí, jelikož hlavně antipsychotika druhé generace jsou spojena s nárůstem hmotnosti a přispívají k rozvoji kardiometabolického rizika (Kishi a Iwata 2013).

Existuje ještě jeden případ, kdy se mohou vyskytnout sluchové halucinace, typické pro intoxikaci NMDA antagonisty a schizofrenii, a to je anti-NMDA receptorová encefalitida. Toto autoimunitní onemocnění je charakteristické pozitivitou protilátek proti NMDA receptorům a psychiatrickými příznaky podobnými schizofrenii (Sandweiss et al. 2023). Autoimunitní reakce proti NMDA receptorům je v polovině případů paraneoplastickým projevem nádoru. Prevalence onemocnění je vyšší u žen a v mladším věku (Dalmau et al. 2008). Toto onemocnění s neznámou etiologií s letálním potenciálem vede v mnoha případech, při správně vedené terapii, k vyléčení. Při diagnostice je bohužel toto onemocnění často zaměňováno za schizofrenii nebo případně za jiné onemocnění (Valis et al. 2015). Anti-NMDA receptorová encefalopatie je dalším dokladem pro hypo-glutamerní teorii způsobující psychózu (Sandweiss et al. 2023).

Ve vědě je diskutována glutamatergní teorie schizofrenie, která představuje hypo-glutamerní a hyper-glutamerní stav. Hypo-glutamerní stav na základě inhibice NMDA receptorů způsobuje psychózu u zdravých jedinců, tím je vysvětlována psychóza u schizofrenie (Piniella a Zafra 2023). Naopak hyper-glutamerní stav, kdy je NMDA receptor nadměru aktivován působí excitotoxicky, čímž je neuron poškozen. Studie se shodují, že schizofrenie je spojena se strukturálními abnormalitami v mozku, postihující šedou i bílou hmotu. Některé zdroje tvrdí že, mediální temporální lalok není progresivně postižen (Olabi et al. 2011) jiné zdroje naopak tvrdí, že u nikdy neléčených lidí se schizofrenii je pozorován zrychlený pokles tloušťky prefrontální a temporální kůry, což ukazuje na neuroprogresivní procesy v této oblasti. Podmíněné kortikální ztenčení seperiorní parientální kůry a striatální volumetrické abnormality naznačují odlišné patologické procesy v této oblasti (Zhang et al. 2015). Tyto

lišící se informace mohou být způsobeny heterogenitou mezi studii a svědčí o komplikovanosti tohoto onemocnění.

3.1.3 Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba je neurodegenerativní onemocnění provázené zhoršením kognitivních schopností spojené s poruchou paměti, behaviorálními a psychiatrickými příznaky. Při této nemoci odumírají neuronální buňky, interneurální neurofibrilární spleti obsahují abnormálně fosforylovaný tau protein, extracelulární amyloidní plaky obsahují peptid amyloid β nebo presenilin, což všechno vede k anatomickému i funkčnímu poškození (Tariot et al. 2004). Problém excitotoxicity vlivem nadměrné stimulace NMDA receptoru úzce souvisí s touto chorobou. Ve studiích byl prokázán pozitivní vliv NMDA antagonistů, hlavně memantinu, na průběh nemoci (Barry et al. 2003; Tariot et al. 2004). Léčba memantinem, jako NMDA antagonistou, zpomaluje zhoršování nemoci ve středně těžké až těžké fázi, pro které není dostupná jiná léčba. Léčba by byla neúspěšnější hlavně při použití v prvních stádiích onemocnění, bohužel se ale používá až v pokročilejších stádiích (Barry et al. 2003). Také D-cykloserin jako parciální agonista nasedající na glycinové místo NMDA receptoru vykazuje pozitivní efekt na paměť, pravděpodobně zvyšuje neurogenezi (Goetghebeur, Wesnes, a Targum 2019), ale nezlepšuje kognitivní schopnosti (Tsai, Falk, a Gunther 1998).

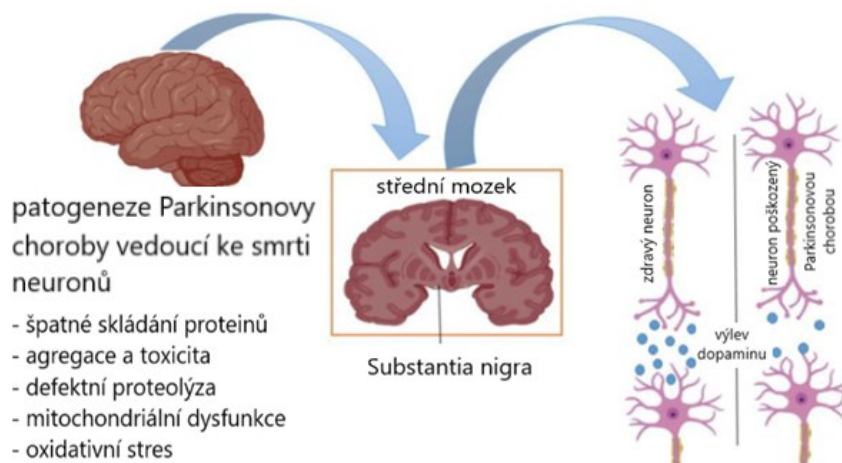
Více než 55 milionů lidí celosvětově trpí demencí, z toho 60-70 % je zapříčiněno Alzheimerovou chorobou (World Health Organization 2023a). V roce 2003 byl memantin schválen pro léčbu středně těžké až těžké formy nemoci a je dostupný ve více jak 40 zemích světa (Tariot et al. 2004). Budoucí výzkum by se měl zaměřit na rozsáhlejší a dlouhodobější klinické studie, aby byla funkce NMDA receptorů u Alzheimerovy choroby plně objasněna.

3.1.4 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba je progresivní neurodegenerativní onemocnění způsobené degenerací nigrostriálních dopaminergních neuronů. Degenerace těchto neuronů vede ke snížené produkci dopaminu ve ventrální tegmentální oblasti a substantia nigra v mozku, jak je vyznačeno na obrázku č. 3 (Singh et al. 2015). Toto onemocnění je druhým nejčastěji vyskytujícím se onemocněním v souvislosti se stárnutím, hned po Alzheimerově chorobě. Příznaky onemocnění mohou být motorické, nemotorické nebo smíšené, kdy je většinou přítomna rigidita, tremor a bradykinese (De Pablo-Fernández et al. 2019). Parkinsonismus je možné rozdělit na primární a sekundární, u primárního parkinsonismu není příčina onemocnění známá. Sekundární parkinsonismus neboli Parkinsonův syndrom, je většinou způsoben nežádoucími účinky léků, například typickými antipsychotiky nebo léky na cerebrovaskulární onemocnění, kdy po vysazení léků syndrom odezní (Nirale, Paul, a Yadav 2020).

Memantin, jako NMDA antagonist, může zpomalit rychlost progresu Parkinsonovy choroby, kdy stabilizuje kognitivní i motorické funkce. Tento efekt je významný hlavně u pacientů s hyperhomocysteinémií, která se vyskytuje ve více než 70 % případů v pozdních stádiích. U mnoha pacientů s tímto onemocněním se rozvine i demence. Účinnost memantinu může být způsobena metabolickým účinkem látky, který se rozvíjí u homocysteinémie prostřednictvím NMDA receptorů (Litvinenko et al. 2010).

V následující studii byl použit pro léčbu Parkinsonovy choroby flupirtidin, neopioidní analgetikum, jako selektivní neuronální agonista draselných kanálů s NMDA antagonistickými a GABA modulujícími vlastnostmi. Při použití tohoto farmaka nebyl prokázán příznivý účinek na abnormální posturální reakce u Parkinsonovy choroby, které jsou částečně zodpovědné za poruchy rovnováhy (Putzki et al. 2002). Také při použití MK-0657, selektivního NMDA antagonisty, nebylo pozorováno zlepšení motorických funkcí pacientů s tímto onemocněním (Addy et al. 2009). Při použití amantadinu zároveň s levodopou (L-DOPA - prekurzor dopaminu), amantadin nezlepšil motorické funkce. Tento výsledek podporuje teorii, kdy zvýšená činnost NMDA receptorů přispívá k patogenezi levodopa-asociovaných motorických komplikací (L. V. Metman et al. 1998). Přestože některé studie, kde byli samostatně použiti NMDA antagonisté, neprokazují převratně pozitivní výsledky, tak se mnoho studií shoduje, že látky inhibující glutamerní transmissi skrze NMDA receptory mohou zmírnit dyskinezi spojenou s levodopou (L. V. Metman et al. 1998; V. L. Metman et al. 1998).



Obrázek č. 3: Patofyziologie Parkinsonovy choroby. Jedná se o nesprávné skládání proteinů, jejich agregaci a toxicitu, defektní proteolýzu, mitochondriální dysfunkci a oxidační stres. Tyto faktory vedou k progresivní degradaci dopaminergních neuronů v substantia nigra středního mozku (Nirale et al. 2020).

4. Molekulární biologie NMDA receptorů

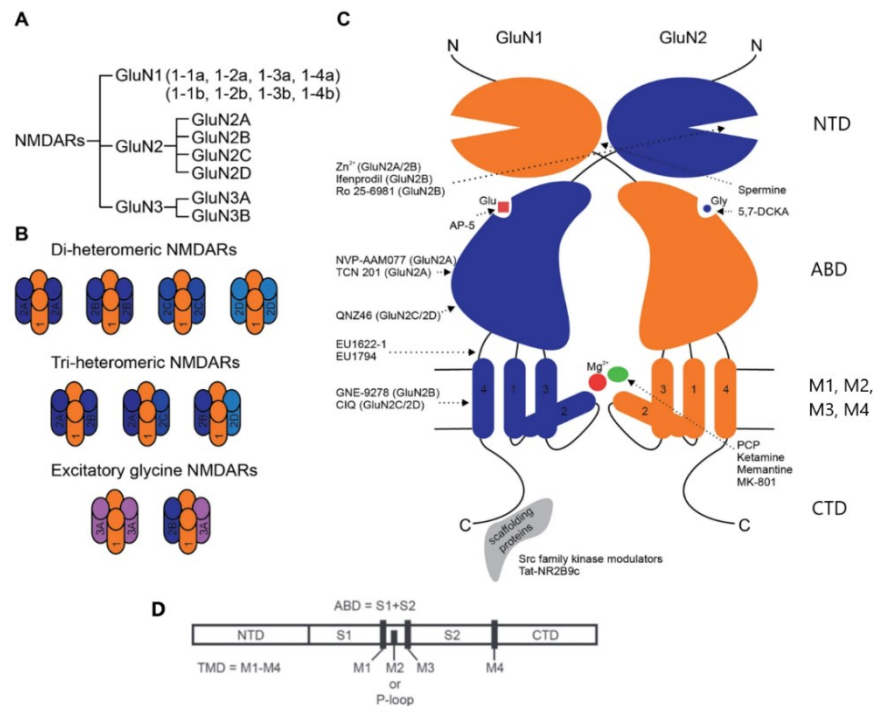
Glutamát je hlavní excitační neurotransmitter v CNS savců, váže se na ionotropní a metabotropní receptory. Metabotropní receptory jsou spřaženy s G-proteiny, dělí se do 8 rodin a jsou rozděleny do tří skupin podle sekvenční homologie, druhého posla a farmakologie: skupina I (mGluR1 a 5), skupina II (mGluR2 a 3) a skupina III (mGluR4, 6, 7, 8). Ionotropní receptory, ligandem otevírané kanály, jsou tři a jmenují se podle agonisty, kterými byly původně selektivně aktivovány: N-methyl-D-aspartát (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazolepropionová kyselina (AMPA) a 2-carboxy-3-carboxymethyl-4-isopropenylpyrrolidine (kainát) (Kew a Kemp 2005). AMPA a kainátové receptory se kvůli své odlišnosti od NMDA receptorů někdy nazývají non-NMDA receptory. Metabotropní a ionotropní NMDA receptory jsou hlavními regulátory synaptické plasticity a ostatních dlouhodobých změn v neuronech. NMDA receptory se vyskytují v hipokampu, v mozkové kůře, mozečku, také na gliích, sensorických gangliových buňkách a endokrinních orgánech. Vyskytují se hlavně postsynapticky (Petralia, Yokotani, a Wenthold 1994).

4.1 Struktura NMDA receptoru

Nativní NMDA receptory tvoří mnoho subpopulací, které se liší funkčními vlastnostmi. Receptor je heterotetramer, většinou obsahuje dvě podjednotky GluN1 a dvě GluN2, výjimečně podjednotku GluN3 místo jiné. Membránové domény M1-M4 se střídají okolo iontového kanálu propouštějící Na^+ , Ca^{2+} a K^+ ionty (Lü et al. 2017). Podjednotka GluN1 je kódována jediným genem GRIN1 a posttranskripčními úpravami vzniká až 8 variant (Paoletti 2011). GluN2 podjednotka je kódována čtyřmi geny a GluN3 podjednotka je kódována dvěma geny, jak je vidět na obrázku č. 3 A (Vyklícky et al. 2014). Genomové varianty spojené s dysfunkcí NMDA receptorů se podílejí na různých neuropsychiatrických poruchách. Dysfunkce NMDA receptorů může být způsobena změnami ve kterémkoliv z genů, který kóduje podjednotky receptoru. Změny spojené s onemocněním byly identifikovány hlavně na genu GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C-D a GRIN3A-B (XiangWei, Jiang, a Yuan 2018). Genetické výzkumy ukazují na biologickou souvislost stovek rizikových lokusů s neuropsychiatrickými poruchami, kdy většina z nich se vyskytuje v intronech (nekódující části), ale jejich přesná genetická příčina nebyla pevně potvrzena (Barešić et al. 2020). Existence mnoha různých podjednotek umožňuje vysokou variabilitu NMDA receptorů.

Aminokyselinový řetězec tvořící NMDA receptor má N konec lokalizovaný extracelulárně. Řetězec tvoří velkou globulární svorkovitou doménu NTD, která se podílí na sestavování podjednotky a doménu ABD vázající agonistu, jako je vidět na obrázku č. 3 C. C konec je lokalizován intracelulárně, jeho délka se liší podle podjednotky, podílí se na ukotvení a připojení k signálním komplexům (Paoletti 2011). Receptor je uchycen v membráně neuronu třemi transmembránovými doménami M1, M3 a M4 a membránovou

smyčkou M2, která určuje propustnost iontového kanálu (Dingledine et al. 1999, b.r.). NMDA receptor je složený ze dvou GluN1 podjednotek, které jsou nezbytné pro jeho funkci a dvou GluN2 podjednotek, které modifikují vodivost a kinetiku proudu kanálu. Podjednotka GluN1 váže glycin, GluN2 váže glutamát (Qiu et al. 2009).



Obrázek č. 3: Molekulární architektura NMDA receptoru. **NTD**: N terminální doména, **ABD**: Doména vážící agonistu. **CTD**: C terminální doména. **M1, M2, M3, M4**: Membránové domény. **A**: Posttranskripční modifikace NMDA podjednotek. **B**: Varianty kompozice NMDA podjednotek. **C**: Struktura a farmakologie NMDA receptoru. (Zhang et al. 2022) **D**: Doménová organizace podjednotky (Paoletti 2011).

4.2 Aktivace NMDA receptoru

NMDA receptor je na depolarizaci závislý receptor vyžadující, kromě změny membránového potenciálu i navázání dvou různých agonistů. Aktivace klasického NMDA receptoru (bez GluN3 podjednotky) vyžaduje přítomnost dvou molekul glutamátu a dvou molekul glycinu (Chatterton et al. 2002; Paoletti 2011). Dále je nutno odblokovat kanál obsazený Mg^{2+} iontem změnou napětí na membráně. NMDA receptory, na rozdíl od AMPA receptorů, jsou vysoce závislé na depolarizaci membrány, bez níž nemůže dojít k jejich aktivaci (Marwick et al. 2019). Po nasednutí obou agonistů a odblokování kanálu se receptor stává vysoce propustný pro Ca^{2+} a Na^{+} ionty. Na rozdíl od AMPA a kainátových receptorů mají NMDA receptory pomalou aktivační a deaktivační kinetiku (Paoletti 2011). Signál ve formě zvyšující se

intracelulární koncentrace Ca^{2+} spouští LTP, která vede k dlouhodobému synaptickému posílení. Aktivace LTP probíhá s pomocí CaMKII, která je autofosforylována (Cook, Rumian, a Bayer 2022).

Glutamát je vychytáván z extracelulárního prostoru vysoko-afinním excitačním aminokyselinovým transportérem EAAT, který se nachází na sousedních gliích nebo neuronech. Umožňuje tak normální funkci glutamerní transmise a předchází excitotoxicitě (O'Shea 2002). Udržuje tak homeostázu, jejíž narušení přispívá k rozvoji neurodegenerativních poruch jako je Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, epilepsie, Huntingtonova choroba a mnoho dalších (Cross et al. 1987; Cross, Slater, a Reynolds 1986). Po vychytání glutamátu přenašečem, je glutamát glutamin-syntetázou přeměněn na glutamin a transportován přes extracelulární prostor zpět do neuronu a přeměněn glutaminázou na glutamát (Deutschenbaur et al. 2016).

4.3 Excitotoxicita NMDA receptoru

Excitotoxicita je komplexní proces nadměrné stimulace NMDA receptoru glutamátem, který vede k degeneraci buňky. Je primárním mechanismem mnoha různých neurodegenerativních onemocnění. Lokalizace NMDA receptoru z velké části předurčuje typ odpovědi na stimul. NMDA receptory lokalizované přímo na synapsi, fungují hlavně skrze nukleární Ca^{2+} neuroprotektivní signalizaci. Zvýšená intracelulární koncentrace Ca^{2+} umožní aktivaci nukleární CaMKIV a transkripčního faktoru cyklického-AMP vázajícího proteinu CREB (Chawla et al. 1998). Stimulace NMDA receptorů extrasynapticky indukuje signalizaci vedoucí k buněčnému poškození. Dysregulace v rovnováze těchto signalizačních odpovědí ústí v neuronální degeneraci jako je akutní ischemie nebo Huntingtonova choroba (Hardingham a Bading 2010). Signální dráha excitotoxicity začíná zvýšeným výlevem glutamátu do synaptické štěrby a následnou nadměrnou stimulací NMDA receptoru. Hlavním mediátorem mezi dějem na synapsi a jádrem je Ca^{2+} . Aktivace NMDA receptorů indukuje influx Ca^{2+} , který způsobí vylití dalších zdrojů Ca^{2+} z intracelulárních kompartmentů. Hladina vápníku spouští různé buněčné procesy, jako je například signální dráha pro reaktivní formy kyslíku ROS, reaktivní formy dusíku RNS, mitochondriální dysfunkce, poruchy metabolismu, aktivace nekrózy a apoptózy (Choi 2020).

5. Rozdělení NMDA antagonistů a mechanismus jejich účinku na NMDA receptor

NMDA antagonisté jsou látky inhibující aktivitu NMDA receptoru. Řadí se do skupiny disociativních anestetik a mnoho z nich má psychomimetické účinky (Tarrés-Gatius et al. 2020). NMDA antagonisty lze dělit několika způsoby. Zde budou rozdělení podle typu antagonismu, kterým blokují NMDA receptor na kompetitivní, nekompetitivní a unkompetitivní. Kompetitivní skupina NMDA antagonistů

kompetuje o místo s agonistou, zatímco nekompetitivní antagonisté mají svoje místo (Palmer a Bonner 2007). Unkompetitivní antagonismus je závislý na aktivaci receptoru a je většinou používán jako synonymum pro use-dependentní antagonismus (Özgün et al. 2019).

5.1 Kompetitivní

Kompetitivní antagonisté se váží na místo na receptoru, kde se váže agonista. Antagonista může mít vysokou afinitu k receptoru, ale má vždy nulovou vnitřní aktivitu. Také záleží na afinitě antagonisty k receptoru a přítomné koncentraci antagonisty a agonisty (Jespersen et al. 2014).

Nejvýznamnějšími kompetitivními selektivními antagonisty NMDA receptoru jsou CGS 19755 a CPP. Oba antagonisté se vážou na místo agonisty glutamátu, čímž snižují pravděpodobnost k aktivaci receptoru. Tímto mechanismem tak předcházejí přílišnému influxu vápníku do ischemických neuronů (Boast et al. 1988). Obě farmaka prokázala schopnost snížení ischemického mozkového poškození a s ním asociovanou hypermotilitu. V této studii měl antagonist CGS19755 vyšší protektivitu než CPP, když byl podáván za delší časový úsek po ischemii. Mechanismus redukce ischemického mozkového poškození CGS19755 a CPP je skrze NMDA antagonismus (Boast et al. 1988), který zde způsobuje snížení excitotoxického efektu excitačních aminokyselin uvolněných v důsledku ischemie. Přestože v mnoha studiích byly pozorovány benefity kompetitivních NMDA antagonistů, pořád jsou zde určité pochyby ohledně jejich efektivity a bezpečnosti. V novějších studiích naznačují, že nynější evidence dat nepodporuje užití CGS19755 u pacientů při léčbě kognitivních deficitů vzniklých v důsledku post-traumatického poškození mozku (Khormali et al. 2022). Obě látky ale představují možnost efektivní terapie minimálně v léčbě akutní cerebrální ischemie (Grotta et al. 1990) (Hagberg et al. 1985).

5.2 Nekompetitivní

Nekompetitivní antagonisté se váží na odlišné místo jako agonisté a mají nulovou vnitřní aktivitu. Jejich mechanismus účinku spočívá v blokaci NMDA receptoru skrze své vlastní místo na receptoru. V tomto případě nekompetitivního antagonismu nezáleží na přítomné koncentraci agonisty, agonista a antagonist si nekompetují o jedno místo na receptoru (McQueen 2010).

Kromě níže zmíněných nekompetitivních antagonistů NMDA receptoru jich do této skupiny patří mnohem více, jako je například dextrorphan, etoxadrol, dioxadrol, levoxadrol, CNS1102 a jiné (Domino 1992).

5.2.1 Ketamin

Ketamin je arylcykloalkylamin existující jako S (+) a R (-) isomer a jeho hlavní mechanismus účinku je antagonismus NMDA receptoru (Li a Vlissides 2016). Mimo jiné má anestetické, sedativní, analgetické, neuroprotektivní, protizánětlivé a antidepressivní účinky. Hlavně jeho anestetické a analgetické účinky

jsou i dnes využívány v pediatrii (Simonini et al. 2022) a také ve veterinářství (Prihatiningsih, Sudisma, a Pemayun 2022). Roku 1965 byla publikována první studie na jeho anestetické účinky na lidech (Domino, Chodoff, a Corssen 1965). Ketamin byl používán jako anestetikum ve válkách, kdy v nepříznivých podmínkách umožňoval operace bez řízené plicní ventilace, jelikož netlumí dechové centrum, jako jiná anestetika (Mercer 2009). Další studie potvrdila, že při operaci s použitím ketaminu se snižuje výskyt PTSD, než u operace bez využití ketaminu (McGhee et al. 2008).

Dnes je ketamin studován hlavně pro jeho rychle působící antidepressivní účinky, ale jeho používání je značně omezeno psychomimetickými vedlejšími efekty, riskem ke zneužívání a nízkou orální biodostupností. Metabolit ketaminu 2R,6R-hydroxynorketamin vykazuje dobrou orální biodostupnost a zároveň nezpůsobuje nepříznivé behaviorální efekty a riziko zneužívání u hlodavců (Highland et al. 2019). Tento stereoisomer by měl mít stejné antidepressivní efekty jako ketamin (Aguilar-Valles et al. 2021), ale existují i studie, které s tímto nesouhlasí a tvrdí opak (Yokoyama et al. 2020). Ve studiích na lidech byly pozorovány vyšší hladiny ketaminu a norketaminu v plasmě u mužů, než u žen, zatímco hladiny při použití 2R,6R a 2S,6S-hydroxynorketaminu se nelišily (Highland et al. 2022).

Ketamin použitý v sub-anestetické dávce prokazuje rychlý antidepressivní efekt u pacientů s depresí. Na molekulární úrovni umožňuje rozsáhlou reorganizaci neuronálních drah. Jeho rapidní antidepressivní účinek je spojen se syntézou BDNF *de novo* v PFC (Belloch et al. 2023). Výsledky ukazují zvýšenou funkční konektivitu mezi pravým laterálním PFC a subgenuálním anteriorním cingulárním kortexem (sgACC) (Gärtner et al. 2019).

5.2.2 Dizocilpin

Dalším nekompetitivním NMDA antagonistou je dizocilpin neboli MK-801. Jeho předpokládaný mechanismus účinku funguje opět na inhibici NMDA receptoru skrze své vlastní místo, čímž je schopen snížit neurotoxicitu vyvolanou vysokým výlevem glutamátu v některých oblastech mozku. Vykazuje antikonvulzivní, analgetické a anestetické účinky (Kovacic a Somanathan 2010). Jeho účinná dávka, předcházející neurodegeneraci v některých oblastech, může indukovat poškození v jiných. Studie prokázala jeho toxické účinky na retrosplenální kortex ve vyšších jednorázových dávkách. Jasný důkaz ireverzibilního neuronálního poškození byl pozorován 4 dny po intravenózním podání. Další značně poškozenou oblastí po retrosplenálním kortexu byly pyriformní kortex a amygdala. Postižené oblasti neurotoxicitou MK-801 jsou oblasti známé svým podílem na epileptických záchvatech limbického systému. To naznačuje, že by podobnými neurodegenerativními mechanismy, jako probíhají při epilepsii, mohly působit tyto látky jako je MK-801 (Horváth, Czopf, a Buzsáki 1997). MK-801 a fencyklidin zvyšují metabolismus glukózy v mnoha oblastech mozku a indukují cytoplasmatické

vakuoly, heat shock proteiny a nekrozu buněk neuronů v posteriorním cingulátu a retrosplenálním kortexu hlodavců (Willis a Ray 2007).

5.2.3 Fencyklydin

Fencyklidin (PCP) byl synteticky vytvořen v 50. letech 20. století pro jeho anestetické a sedativní účinky. Bohužel vykazuje silné psychotické efekty a vysoké riziko závislosti. Fencyklidin má mnoho různých účinků: inhibuje influx iontů skrze NMDA receptor jeho antagonismem, zvyšuje glutamerní transmissi non-NMDA receptorů, inhibuje GABAerní výlev, snižuje vychytávání dopaminu a noradrenalinu, zvyšuje hladiny dopaminu a noradrenalinu stimulací tyrosin hydroxylázy (Bey a Patel 2007). Některé zdroje tvrdí, že v případě podání fencyklidinu pacientovi se schizofrenií, není pozorováno zlepšení, jeho stav se na dny až týdny zhorší (Ban, Lohrenz, a Lehmann 1961). Jiné naopak tvrdí, že PCP se nezdá být psychomimetikem nebo schizofrenomimetikem přímo, i když jeho příznaky připomínají příznaky schizofrenie (Ban et al. 1961). Právě v 80. letech 20. století byla navržena teorie NMDA receptorové hypofunkce při použití NMDA antagonistů jako model schizofrenie (Anis et al. 1983) a dnešní studie používají fencyklidin u hlodavců jako model psychózy a schizofrenie (Brown et al. 2023). Použití PCP jako model schizofrenie podporuje teorii schizofrenie jako dysregulaci glutamerního systému.

5.3 Unkompetitivní

Unkompetitivní antagonisté mají vazebné místo v iontovém kanálu receptoru, proto mají schopnost inhibovat receptor pouze v aktivovaném stavu. Antagonista tak nekompetuje o místo s agonistou, ale váže se jinam (Neely a Lingle 1986). Unkompetitivní antagonisté tolik neovlivňují fyziologicky fungující neurotransmisi přičemž ji blokují v místech, kde je tato fyziologická homeostáze vychýlena ve směru nadměrné aktivace receptorů (Kikuchi 2020). Afinita k receptoru antagonisty roste s vyšší pravděpodobností aktivace receptoru. Nízkoafinní, unkompetitivní NMDA antagonisté vykazují neuroprotektivní účinky, a naopak od kompetitivních a nekompetitivních antagonistů, působí méně vedlejších účinků. Nekompetitivní antagonisté neovlivňují tolik motoriku a jiné behaviorální funkce, jako je stereotypie nebo hyperlokomoce (Parsons et al. 1995).

Mezi unkompetitivní antagonisty patří například fenyl-cyklopentylamine (PPA), který je strukturou podobný fencyklidinu, cykloheptamin (ADCI) strukturou podobný dizocilpinu (Grant et al. 1996) nebo AR-R15696AR. U AR-R15696AR unkompetitivního NMDA antagonisty se studuje hlavně jeho S enantiomer, kvůli jeho větší potenci na iontový kanál oproti R antiomeru. Tento antagonistá vykazuje neuroprotektivní účinky při studiu akutní cévní mozkové příhody. Jeho benefity udává jeho farmakokinetický profil, bezpečnost, jednoduchý metabolismus a jeho efektivita na animálních modelech cévní mozkové příhody, epilepsie a nervového poškození. U unkompetitivních antagonistů je jejich důležitou vlastností, zda jsou vysoko-afinní či nízko-afinní. Tento rozdíl udává regionální

aktivitu NMDA podjednotky, odlišnou odezvu na excitační aminokyselinu, kinetiku blokování a odblokování receptoru antagonistou a míru zachycování antagonisty v místě kanálu mezi impulsy excitačních aminokyselin (Palmer et al. 1999).

Dalším unkompetitivním NMDA antagonistou je memantin, který je schválený pro léčbu Alzheimerovy choroby a na poruchu autistického spektra (ASD) a ADHD v pediatrii (Bouhadoun et al. 2021). Jeho pozitivní účinek byl prokázán i na léčbu vývojové a epileptické encefalopatie DEE a Alzheimerovy choroby (Schiller et al. 2023). Inhibice NMDA receptoru memantinem moduluje mitochondriální ROS v důsledku hypoxie, apoptózy a nadměrného množství Ca^{2+} a předchází tak onemocněním s těmito drahami spojenými (Yildizhan a Naziroğlu 2023).

Dále za unkompetitivní NMDA antagonisty můžeme považovat neuroaktivní steroidy, jako je například pregnalonon sulfát a jeho analogy pregnanolon glutamát a pregnanolon argininát. Tyto látky představují potenciální neuroprotektivní účinky a mohly by být využity v léčbě neurodegenerativních poruch (Malayev, Gibbs, a Farb 2002).

5.4 Antagonisté glycinu

Antagonisté glycinového místa NMDA receptoru jsou speciálními antagonisty glycinu vázající se na glycin_B neboli strychnin-insenzitivní místo (Parsons 2001). Název strychnin-insenzitivní místo indukuje odlišnost od běžných glycinových ionotropních receptorů, které jsou na strychnin senzitivní. Mezi tento typ antagonistů patří L-701,324, který vykazuje snížení úzkostných stavů u podmíněného i nepodmíněného chování v konfliktních situacích. Tento agonista prochází hematoencefalickou bariérou na rozdíl od dalších antagonistů glycinu, kyseliny 7-chlorokynurenové a 5,7-dichlorokynurenové, které už procházejí obtížněji (Kotlinska a Liljequist 1998). Tyto dvě kyseliny jsou exogenními deriváty kyseliny kynureninové. Antagonisté glycinového místa NMDA receptoru tak vykazují další potenciální cíl výzkumu inhibitorů NMDA receptorů.

5.5 Přirozené modulátory receptoru

NMDA receptor je ovlivňován svými endogenními modulátory. Mezi tyto modulátory patří například hořčík, zinek, spermidin, kynureninová kyselina, pregnenolon sulfát nebo také H^+ . Jedněmi z hlavních jsou hořčík a zinek, jejichž nedostatek může vést k funkční NMDA hyperaktivitě. Tyto dva modulátory působí na receptor inhibičně. Hořčík hraje roli v otevírání a zavírání kanálu, jeho omezení je spojeno se sníženou hladinou amygdala-hypotalamických proteinů GluN1-obsahujících NMDA komplexu (Ghafari et al. 2015). Hořčík i zinek jsou spojeny s patofyziologií deprese a projevy sebevražedného chování. U lidí, kteří spáchali sebevraždu byly zjištěny *post mortem* nízké koncentrace hořčíku. Tato studie také ukazuje sníženou potenci zinku a hořčíku inhibovat vazbu MK-801 na NMDA receptor v hipokampu u

obětí sebevraždy (Sowa-Kučma et al. 2013). Dále je možnost využít hořčík jeho přidáním do ketaminové infuze při operacích, v této zmíněné studii se jednalo o operaci rakoviny prsu. Ketaminová infuze obohacená o hořčík zlepšuje intra-operativní a post-operativní analgezii, což umožňuje nižší použití opioidních analgetik (Hassan a Mahran 2023).

Zinek se podílí na modulaci neuronální excitability a synaptické plasticitě. Akumuluje se v synaptických váčcích v některých glutamerních neuronech v předním mozku a je přímým inhibitorem NMDA-senzitivních glutamátových receptorů dvěma mechanismy. Jednak se váže s vysokou afinitou na N-terminální doménu GluN2A podjednotky, čímž snižuje pravděpodobnost otevírání NMDA kanálu. Jednak se váže s nižší afinitou na póry a blokuje tak NMDA kanál, tato vazba je závislá na membránovém napětí (Amico-Ruvio et al. 2011).

NMDA receptor je výjimečný svým duálním charakterem, kdy vyžaduje pro svou aktivitu navázání ligandů a zároveň depolarizaci membrány (Dingledine et al. 1999). Depolarizace membrány zajistí odblokování extracelulárního i případně intracelulárního (Johnson a Ascher 1990) Mg^{2+} z kanálu, který se stává propustným. Koncentrace hořčíku extracelulárně je velmi podobná jeho koncentraci intracelulárně, ionty z obou prostředí jsou schopny blokovat NMDA kanál při normálním fyziologickém fungování receptoru (Alvarez-Leefmans et al. 1986).

6. Molekulární a buněčné mechanismy

NMDA receptor je na napětí závislý receptor, vyžaduje 2 typy agonistů a po aktivaci umožňuje propouštění určitých iontů skrz cytoplazmatickou membránu neuronu. Receptor se zapojuje do mnoho buněčných kaskád a signálních drah. Nejprozkoumanější signální kaskády jsou spojeny s neurotrofickým faktorem BDNF a mTOR kinázou, které jsou popsány dále (Khamsing et al. 2021).

6.1 BDNF

Neurotrofický faktor BDNF (anglicky brain-derived neurotrophic factor) je protein sloužící jako trofický a sensorický signál, zajišťující přežití a růst neuronů. Umožňuje plasticitu glutamerních a GABAerních synapsí a skrze modulaci neuronální diferenciací ovlivňuje serotonergní a dopaminergní neurotransmisí. Je kódovaný BDNF genem a je jedním z proteinů rodiny neurotrofických proteinů (Colucci-D'Amato et al. 2020). Existují čtyři savčí neurotrofiny NGF, BDNF, NT-3 a NT-4. Všechny jsou schopné vázat a aktivovat minimálně jeden TrkB receptor z receptorů tyrosin kinázy, čímž aktivují různé intracelulární signální kaskády ovlivňující vývoj a funkci nervového systému. Dále mohou vázat a aktivovat receptor p75 z TNF rodiny (Patapoutian a Reichardt 2001). Hlavní regulátorem transkripce

BDNF genu, po TrkB signální kaskádě, je transkripční faktor CREB (Esvald et al. 2020). BDNF zvyšuje neurogenezi, při zvýšení BDNF aktivity se zvyšuje počet neuronů v čichovém (olfaktorickém) bulbu, ve striatu, septu a thalamu (Benraiss et al. 2001). BDNF působí jako autokrinní i parakrinní faktor na pre-synaptické i post-synaptické straně synapse a je podmínkou v synaptické aktivitě tvořící dlouhotrvající vzpomínky. Slouží jako mediátor mezi funkční a strukturální plasticitou v CNS (Colucci-D'Amato et al. 2020).

BDNF hraje důležitou roli v různých neurodegenerativních onemocněních. Zvyšující se hladina koncentrace proteinu i jeho mRNA má antidepresivní efekty. Antidepresiva regulují hladiny mRNA BDNF místně-specifickým ovlivňováním čtyř BDNF promotorů a využíváním různých signálních mechanismů BDNF transkriptů (Dias 2003). Byl zjištěn pokles BDNF mRNA vedoucí k zeslabení BDNF/TrkB signální dráhy ve frontálním kortexu a hipokampu u pacientů s Alzheimerovou chorobou (Ferrer et al. 1999). BDNF má také efekty na přežívání a morfologii dopaminergních neuronů, které při jeho nedostatku umírají a způsobují tak Parkinsonovu chorobu (Howells et al. 2000). Výsledky studií tak poukazují na důležitost BDNF ve vývoji, fyziologii a patologii nervové soustavy, vedoucí k jeho možnému terapeutickému využití při léčbě neurodegenerativních onemocnění.

6.2 mTOR

Zkratka mTOR vychází z anglického názvu mammalian target of rapamycin, jelikož rapamycin a jeho analogy inhibují tento protein. mTOR je evolučně velmi konzervovaná savčí serin-threoninová kináza, která patří do rodiny fosfatidylinositol-3-kináz. Tato kináza je schopna tvořit komplexy s ostatními proteiny, a tak tvořit multi-proteinové komplexy. U savců je to komplex mTORC1 a mTORC2, který je insenzitivní k rapamycinu. mTOR dráha bývá často dysregulována u pacientů s rakovinou, proto jsou rapamycinové deriváty, jako inhibitory mTOR dráhy, testovány jako nádorová terapeutika (Guertin a Sabatini 2007). mTOR signální dráha je složena z intracelulárních i extracelulárních pochodů a funguje jako regulátor buněčného metabolismu, růstu, proliferace a přežití. Dysregulace této dráhy je pozorována u rakoviny (Gordon et al. 2023) a cukrovky typu 2 (Laplante a Sabatini 2009).

Signalizace mTOR dráhy je narušena u pacientů i animálních modelů s depresí. Studiemi *post mortem* u pacientů s depresí byl zjištěn deficit postsynaptických proteinů v PFC, hlavně NMDA receptorových podjednotek NR2A a NR2B, metabotropních receptorových podjednotek mGluR5 a proteinů postsynaptické density. mTOR reguluje skrze iniciaci translace ribozomálního proteinu S6 kinázy (p70S6K) a eukaryotické iniciace eIF4E a eIF4B faktorů. V této studii byly tyto hladiny měřeny v PFC u 24 lidí, polovina z nich měla depresi a polovina byla zdravá. Pacienti s depresí měli výrazně sníženou expresi proteinů v mTOR p70S6K, eIF4E a jeho verze fosforylované na serinu p-eIF4E, oproti zdravým kontrolám. U eIF4E a p-eIF4E nebyly pozorovány rozdíly mezi zdravými jedinci a pacienty s depresí.

Tato studie poukazuje na mTOR-depedentní iniciaci translace u pacientů s depresí skrze p70S6K/elf4B dráhu a představuje asociaci mezi molekulární patologií a dysregulací mTOR dráhy u deprese, kdy zvrácení těchto dějů působí antidepresivně (Jernigan et al. 2011).

Tato důležitá signální dráha úzce souvisí s funkcí NMDA receptorů. Dráha je aktivována NMDA antagonistou ketaminem. Ketamin aktivuje mTORC1 dráhu spolu s inhibiční fosforylací GSK-3 (Liu et al. 2013). Ketamin vykazuje rapidní a robustní antidepresivní efekty, které jsou pravděpodobně způsobeny aktivací komplexu mTORC1. Další studie by měly objasnit mechanismus antidepresivního efektu a jeho stability, také spolu s rolí autofágie v léčbě depresivní poruchy (Abdallah et al. 2020).

7. Závěr

NMDA receptory hrají zásadní roli v modulaci neuroplasticity, což je biologický fenomén spojený s adaptací mozku na nové podněty s učením, s paměťovými procesy a s celkovým efektivním pohybem ve světě. Glutamát funguje jako hlavní excitační neurotransmitter v mozku, hlavním inhibičním neurotransmiterem je GABA, rovnováha mezi excitačním a inhibičním systémem nám umožňuje fyziologickou homeostázi CNS. Přestože glutamát umožňuje regulaci neuroplasticity, jeho přílišná neurotransmise poškozuje neurony, způsobuje stahování dendritů a ztrátu dendritických trnů. Tento fakt tak limituje počet glutamerních receptorů a látky redukující glutamerní neurotransmisi tak chrání neurony a jejich správnou funkci.

NMDA receptory jsou spojeny s různými neurodegenerativními onemocněními jako je MDD, schizofrenie, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba či jiné. Jednotlivé neurodegenerativní onemocnění jsou svými mechanismy zcela jedinečné, sdílí ale vždy poškození neuronálních drah. Použití NMDA antagonistů naznačuje slibnou terapii neurodegenerativních onemocnění, je třeba ale přesně znát konkrétní onemocnění a konkrétní stav léčeného pacienta. V posledních letech věda velmi pokročila v oblasti neuroplasticity, kdy je snaha využít různé modulační NMDA receptorů k terapii těchto onemocnění. Další výzkum by měl identifikovat, objasnit a porovnat závažnost vedlejších efektů NMDA antagonistů vůči jejich benefitům. Je otázkou, jestli psychomimetické efekty některých účinných NMDA antagonistů musí být odstraněny, a tak by látky byly dostupnější pro větší počet pacientů, nebo tyto efekty mají nějakou důležitou funkci v antidepresivním efektu.

Studium NMDA antagonistů, neurodegenerativních onemocnění a celkově neuroplasticity s tím spojené, přináší mnoho nových poznatků o fungování mozku, nervové soustavy a našeho metabolismu. Tento směr vědy, zajímající se o mozek, myšlení a vědomí považuji za velmi zajímavý a užitečný v mnoha směrech, přece jenom nám pomáhá pochopit, jak my sami fungujeme.

Seznam literatury

- Abdallah, Chadi G., Lynnette A. Averill, Ralitz Gueorgueva, Selin Goktas, Prerana Purohit, Mohini Ranganathan, Mohamed Sherif, Kyung-Heup Ahn, Deepak Cyril D'Souza, Richard Formica, Steven M. Southwick, Ronald S. Duman, Gerard Sanacora, a John H. Krystal. 2020. „Modulation of the Antidepressant Effects of Ketamine by the MTORC1 Inhibitor Rapamycin". *Neuropsychopharmacology* 45(6):990–97. doi: 10.1038/s41386-020-0644-9.
- Addy, Carol, Chris Assaid, David Hreniuk, Mark Stroh, Yang Xu, W. Joseph Herring, Aaron Ellenbogen, H. A. Jinnah, Louis Kirby, Mark T. Leibowitz, R. Malcolm Stewart, Daniel Tarsy, James Tetrud, S. Aubrey Stoch, Keith Gottesdiener, a John Wagner. 2009. „Single-Dose Administration of MK-0657, an NR2B-Selective NMDA Antagonist, Does Not Result in Clinically Meaningful Improvement in Motor Function in Patients With Moderate Parkinson's Disease". *The Journal of Clinical Pharmacology* 49(7):856–64. doi: 10.1177/0091270009336735.
- Aguilar-Valles, Argel, Danilo De Gregorio, Edna Matta-Camacho, Mohammad J. Eslamizade, Abdessattar Khlaifia, Agnieszka Skaleka, Martha Lopez-Canul, Angelica Torres-Berrio, Sara Bermudez, Gareth M. Rurak, Stephanie Simard, Natalina Salmaso, Gabriella Gobbi, Jean-Claude Lacaille, a Nahum Sonenberg. 2021. „Antidepressant Actions of Ketamine Engage Cell-Specific Translation via EIF4E". *Nature* 590(7845):315–19. doi: 10.1038/s41586-020-03047-0.
- Alkadhi, Karim A. 2021. „NMDA Receptor-Independent LTP in Mammalian Nervous System". *Progress in Neurobiology* 200:101986. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101986.
- Alvarez-Leefmans, F. J., S. M. Gamiño, F. Giraldez, a H. González-Serratos. 1986. „Intracellular Free Magnesium in Frog Skeletal Muscle Fibres Measured with Ion-Selective Micro-Electrodes." *The Journal of Physiology* 378(1):461–83. doi: 10.1113/jphysiol.1986.sp016230.
- Amico-Ruvio, Stacy A., Swetha E. Murthy, Thomas P. Smith, a Gabriela K. Popescu. 2011. „Zinc Effects on NMDA Receptor Gating Kinetics". *Biophysical Journal* 100(8):1910–18. doi: 10.1016/j.bpj.2011.02.042.
- Anis, N. A., S. C. Berry, N. R. Burton, a D. Lodge. 1983. „The Dissociative Anaesthetics, Ketamine and Phencyclidine, Selectively Reduce Excitation of Central Mammalian Neurones by N-Methyl-Aspartate". *British Journal of Pharmacology* 79(2):565–75. doi: 10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x.
- Anon. 1994. „One Hundred Years of Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Outcome Literature". *American Journal of Psychiatry* 151(10):1409–16. doi: 10.1176/ajp.151.10.1409.
- Anon. 1996. „Dopamine Receptor Binding Predicts Clinical and Pharmacological Potencies of Antischizophrenic Drugs". *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 8(2):223–26. doi: 10.1176/jnp.8.2.223.
- Aroniadou, Vassiliki A., a Timothy J. Teyler. 1991. „The Role of NMDA Receptors in Long-Term Potentiation (LTP) and Depression (LTD) in Rat Visual Cortex". *Brain Research* 562(1):136–43. doi: 10.1016/0006-8993(91)91197-9.
- Ban, T. A., J. J. Lohrenz, a H. E. Lehmann. 1961. „Observations on the Action of Sernyl — A New Psychotropic Drug". *Canadian Psychiatric Association Journal* 6(3):150–57. doi: 10.1177/070674376100600307.

- Barešić, Anja, Alexander Jolyon Nash, Tarik Dahoun, Oliver Howes, a Boris Lenhard. 2020. „Understanding the Genetics of Neuropsychiatric Disorders: The Potential Role of Genomic Regulatory Blocks". *Molecular Psychiatry* 25(1):6–18. doi: 10.1038/s41380-019-0518-x.
- Barry, Reisberg, Doody Rachele, Stöffler Albrecht, Schmitt Frederick, Ferris Steven, a Möbius Hans Jörg. 2003. „Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease". *N Engl J Med*.
- Belloch, Francisco de Borja, María Cortés-Erice, Etienne Herzog, Xiao Min Zhang, Teresa Díaz-Perdigon, Elena Puerta, a Rosa M. Tordera. 2023. „Fast Antidepressant Action of Ketamine in Mouse Models Requires Normal VGLUT1 Levels from Prefrontal Cortex Neurons". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 121:110640. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110640.
- Benraiss, Abdellatif, Eva Chmielnicki, Kim Lerner, Dongyon Roh, a Steven A. Goldman. 2001. „Adenoviral Brain-Derived Neurotrophic Factor Induces Both Neostriatal and Olfactory Neuronal Recruitment from Endogenous Progenitor Cells in the Adult Forebrain". *The Journal of Neuroscience* 21(17):6718–31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-17-06718.2001.
- Bey, Tareg, a Anar Patel. 2007. „Phencyclidine Intoxication and Adverse Effects: A Clinical and Pharmacological Review of an Illicit Drug".
- Boast, Carl A., Susan C. Gerhardt, Gary Pastor, John Lehmann, Pierre E. Etienne, a Jeffrey M. Liebman. 1988. „The N-Methyl-d-Aspartate Antagonists CGS 19755 and CPP Reduce Ischemic Brain Damage in Gerbils". *Brain Research* 442(2):345–48. doi: 10.1016/0006-8993(88)91522-3.
- Bouhadoun, Sarah, Chantal Poulin, Saoussen Berrahmoune, a Kenneth A. Myers. 2021. „A Retrospective Analysis of Memantine Use in a Pediatric Neurology Clinic". *Brain and Development* 43(10):997–1003. doi: 10.1016/j.braindev.2021.05.012.
- Bray, Nicholas J., a Michael C. O'Donovan. 2018. „The Genetics of Neuropsychiatric Disorders". *Brain and Neuroscience Advances* 2:239821281879927. doi: 10.1177/2398212818799271.
- Brown, Jessica, Ben Grayson, Joanna C. Neill, Michael Harte, Mark J. Wall, a Richard T. Ngomba. 2023. „Oscillatory Deficits in the Sub-Chronic PCP Rat Model for Schizophrenia Are Reversed by MGLu5 Receptor-Positive Allosteric Modulators VU0409551 and VU0360172". *Cells* 12(6):919. doi: 10.3390/cells12060919.
- Bubeníková-Valešová, Věra, Jiří Horáček, Monika Vrajová, a Cyril Höschl. 2008. „Models of Schizophrenia in Humans and Animals Based on Inhibition of NMDA Receptors". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 32(5):1014–23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.03.012.
- Burgoyne, Robert D., a Lee P. Haynes. 2012. „Understanding the Physiological Roles of the Neuronal Calcium Sensor Proteins". *Molecular Brain* 5(1):2. doi: 10.1186/1756-6606-5-2.
- Calder, Abigail E., a Gregor Hasler. 2023. „Towards an Understanding of Psychedelic-Induced Neuroplasticity". *Neuropsychopharmacology* 48(1):104–12. doi: 10.1038/s41386-022-01389-z.
- Carbone, Julia, Carlos Bibián, Patrick Reischl, Jan Born, Cecilia Forcato, a Susanne Diekelmann. 2021. „The Effect of Zolpidem on Targeted Memory Reactivation during Sleep". *Learning & Memory* 28(9):307–18. doi: 10.1101/lm.052787.120.

- Citri, Ami, a Robert C. Malenka. 2008. „Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms". *Neuropsychopharmacology* 33(1):18–41. doi: 10.1038/sj.npp.1301559.
- Collins, Pamela Y., Vikram Patel, Sarah S. Joestl, Dana March, Thomas R. Insel, Abdallah S. Daar, Isabel A. Bordin, E. Jane Costello, Maureen Durkin, Christopher Fairburn, Roger I. Glass, Wayne Hall, Yueqin Huang, Steven E. Hyman, Kay Jamison, Sylvia Kaaya, Shitij Kapur, Arthur Kleinman, Adesola Ogunniyi, Angel Otero-Ojeda, Mu-Ming Poo, Vijayalakshmi Ravindranath, Barbara J. Sahakian, Shekhar Saxena, Peter A. Singer, Dan J. Stein, Warwick Anderson, Muhammad A. Dhansay, Wendy Ewart, Anthony Phillips, Susan Shurin, a Mark Walport. 2011. „Grand Challenges in Global Mental Health". *Nature* 475(7354):27–30. doi: 10.1038/475027a.
- Colucci-D'Amato, Luca, Luisa Speranza, a Floriana Volpicelli. 2020. „Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer". *International Journal of Molecular Sciences* 21(20):7777. doi: 10.3390/ijms21207777.
- Cook, Sarah G., Nicole L. Rumian, a K. Ulrich Bayer. 2022. „CaMKII T286 Phosphorylation Has Distinct Essential Functions in Three Forms of Long-Term Plasticity". *Journal of Biological Chemistry* 298(9):102299. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102299.
- Cross, A. J., P. Slater, M. Simpson, C. Royston, J. F. W. Deakin, R. H. Perry, a E. K. Perry. 1987. „Sodium Dependent D-[3H]Aspartate Binding in Cerebral Cortex in Patients with Alzheimer's and Parkinson's Diseases". *Neuroscience Letters* 79(1–2):213–17. doi: 10.1016/0304-3940(87)90699-9.
- Cross, Alan J., Paul Slater, a Gavin P. Reynolds. 1986. „Reduced High-Affinity Glutamate Uptake Sites in the Brains of Patients with Huntington's Disease". *Neuroscience Letters* 67(2):198–202. doi: 10.1016/0304-3940(86)90397-6.
- Dalmau, Josep, Amy J. Gleichman, Ethan G. Hughes, Jeffrey E. Rossi, Xiaoyu Peng, Meizan Lai, Scott K. Dessain, Myrna R. Rosenfeld, Rita Balice-Gordon, a David R. Lynch. 2008. „Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Series and Analysis of the Effects of Antibodies". *The Lancet Neurology* 7(12):1091–98. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- De Pablo-Fernández, Eduardo, Andrew J. Lees, Janice L. Holton, a Thomas T. Warner. 2019. „Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease". *JAMA Neurology* 76(4):470. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4377.
- Desmond, Nancy L., a William B. Levy. 1990. „Morphological Correlates of Long-Term Potentiation Imply the Modification of Existing Synapses, Not Synaptogenesis, in the Hippocampal Dentate Gyrus". *Synapse* 5(2):139–43. doi: 10.1002/syn.890050208.
- Deutschenbaur, Lorenz, Johannes Beck, Anna Kiyhankhadiv, Markus Mühlhauser, Stefan Borgwardt, Marc Walter, Gregor Hasler, Daniel Sollberger, a Undine E. Lang. 2016. „Role of Calcium, Glutamate and NMDA in Major Depression and Therapeutic Application". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 64:325–33. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.015.
- Dias, B. 2003. „Differential Regulation of Brain Derived Neurotrophic Factor Transcripts by Antidepressant Treatments in the Adult Rat Brain". *Neuropharmacology* 45(4):553–63. doi: 10.1016/S0028-3908(03)00198-9.

- Dingledine, R., K. Borges, D. Bowie, a S. F. Traynelis. 1999. „The Glutamate Receptor Ion Channels". *Pharmacological Reviews* 51(1):7–61.
- Dingledine, Raymond, Karin Borges, Derek Bowie, a Stephen F. Traynelis. b.r. „The Glutamate Receptor Ion Channels".
- Domino, Edward F. 1992. „Chemical Dissociation of Human Awareness: Focus on Non-Competitive NMDA Receptor Antagonists". *Journal of Psychopharmacology* 6(3):418–24. doi: 10.1177/026988119200600312.
- Domino, Edward F., Peter Chodoff, a Guenter Corssen. 1965. „Pharmacologic Effects of CI-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man". *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 6(3):279–91. doi: 10.1002/cpt196563279.
- Esvald, Eli-Eelika, Jürgen Tuvikene, Alex Sirp, Sudarshan Patil, Clive R. Bramham, a Tõnis Timmusk. 2020. „CREB Family Transcription Factors Are Major Mediators of BDNF Transcriptional Autoregulation in Cortical Neurons". *The Journal of Neuroscience* 40(7):1405–26. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0367-19.2019.
- Falcicchia, Chiara, Francesca Tozzi, Ottavio Arancio, Daniel Martin Watterson, a Nicola Origlia. 2020. „Involvement of P38 MAPK in Synaptic Function and Dysfunction". *International Journal of Molecular Sciences* 21(16):5624. doi: 10.3390/ijms21165624.
- Ferrer, Isidro, Conxita Marín, Ma Jesús Rey, Teresa Ribalta, Esther Goutan, Rosa Blanco, Eduard Tolosa, a Eulalia Martí. 1999. „BDNF and Full-Length and Truncated TrkB Expression in Alzheimer Disease. Implications in Therapeutic Strategies": *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 58(7):729–39. doi: 10.1097/00005072-199907000-00007.
- Gärtner, Matti, Sabine Aust, Malek Bajbouj, Yan Fan, Katja Wingefeld, Christian Otte, Isabella Heuser-Collier, Heinz Böker, Josef Hättenschwiler, Erich Seifritz, Simone Grimm, a Milan Scheidegger. 2019. „Functional Connectivity between Prefrontal Cortex and Subgenual Cingulate Predicts Antidepressant Effects of Ketamine". *European Neuropsychopharmacology* 29(4):501–8. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.02.008.
- Gatto, Rodolfo Gabriel. 2020. „Molecular and Microstructural Biomarkers of Neuroplasticity in Neurodegenerative Disorders through Preclinical and Diffusion Magnetic Resonance Imaging Studies". *Journal of Integrative Neuroscience* 19(3):571. doi: 10.31083/j.jin.2020.03.165.
- Ghafari, Maryam, Nigel Whittle, András G. Miklósi, Caroline Kotlowsky, Claudia Schmuckermair, Johannes Berger, Keiryn L. Bennett, Nicolas Singewald, a Gert Lubec. 2015. „Dietary Magnesium Restriction Reduces Amygdala–Hypothalamic GluN1 Receptor Complex Levels in Mice". *Brain Structure and Function* 220(4):2209–21. doi: 10.1007/s00429-014-0779-8.
- Goetghebeur, Pascal J. D., Keith A. Wesnes, a Steven D. Targum. 2019. „D-Cycloserine Improves Difficult Discriminations in a Pattern Separation Task in Alzheimer’s Disease Patients with Dementia". *Journal of Alzheimer’s Disease* 69(2):377–83. doi: 10.3233/JAD-181094.
- Gordon, Erlinda M., Nicole L. Angel, Nadezhda Omelchenko, Victoria S. Chua-Alcala, Ania Moradkhani, Doris Quon, a Steven Wong. 2023. „A Phase I/II Investigation of Safety and Efficacy of Nivolumab and Nab -Sirolimus in Patients With a Variety of Tumors With Genetic Mutations in the MTOR Pathway". *Anticancer Research* 43(5):1993–2002. doi: 10.21873/anticancer.16360.

- Grant, Kathleen A., Giancarlo Colombo, Julia Grant, a Michael A. Rogawski. 1996. „Dizocilpine-like Discriminative Stimulus Effects of Low-Affinity Uncompetitive NMDA Antagonists". *Neuropharmacology* 35(12):1709–19. doi: 10.1016/S0028-3908(96)00147-5.
- Griffiths, Roland R., Matthew W. Johnson, Michael A. Carducci, Annie Umbricht, William A. Richards, Brian D. Richards, Mary P. Cosimano, a Margaret A. Klinedinst. 2016. „Psilocybin Produces Substantial and Sustained Decreases in Depression and Anxiety in Patients with Life-Threatening Cancer: A Randomized Double-Blind Trial". *Journal of Psychopharmacology* 30(12):1181–97. doi: 10.1177/0269881116675513.
- Grotta, J. C., C. M. Picone, P. T. Ostrow, R. A. Strong, R. M. Earls, L. P. Yao, H. M. Rhoades, a J. R. Dedman. 1990. „CGS-19755, A Competitive NMDA Receptor Antagonist, Reduces Calcium-Calmodulin Binding and Improves Outcome after Global Cerebral Ischemia". *Annals of Neurology* 27(6):612–19. doi: 10.1002/ana.410270605.
- Guertin, David A., a David M. Sabatini. 2007. „Defining the Role of MTOR in Cancer". *Cancer Cell* 12(1):9–22. doi: 10.1016/j.ccr.2007.05.008.
- Gulyaeva, N. V. 2017. „Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe". *Biochemistry (Moscow)* 82(3):237–42. doi: 10.1134/S0006297917030014.
- Hagberg, Henrik, Anders Lehmann, Mats Sandberg, Britta Nyström, Ingemar Jacobson, a Anders Hamberger. 1985. „Ischemia-Induced Shift of Inhibitory and Excitatory Amino Acids from Intra- to Extracellular Compartments". *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 5(3):413–19. doi: 10.1038/jcbfm.1985.56.
- Hardingham, Giles E., a Hilmar Bading. 2010. „Synaptic versus Extrasynaptic NMDA Receptor Signalling: Implications for Neurodegenerative Disorders". *Nature Reviews Neuroscience* 11(10):682–96. doi: 10.1038/nrn2911.
- Hassan, Mohamed Elsayed, a Essam Mahran. 2023. „Effect of Magnesium Sulfate with Ketamine Infusions on Intraoperative and Postoperative Analgesia in Cancer Breast Surgeries: A Randomized Double-Blind Trial". *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 73(2):165–70. doi: 10.1016/j.bjane.2021.07.015.
- Highland, Jaclyn N., Cristan A. Farmer, Panos Zanos, Jacqueline Lovett, Carlos A. Zarate, Ruin Moaddel, a Todd D. Gould. 2022. „Sex-Dependent Metabolism of Ketamine and (2R,6R)-Hydroxynorketamine in Mice and Humans". *Journal of Psychopharmacology* 36(2):170–82. doi: 10.1177/02698811211064922.
- Highland, Jaclyn N., Patrick J. Morris, Panos Zanos, Jacqueline Lovett, Soumita Ghosh, Amy Q. Wang, Carlos A. Zarate, Craig J. Thomas, Ruin Moaddel, a Todd D. Gould. 2019. „Mouse, Rat, and Dog Bioavailability and Mouse Oral Antidepressant Efficacy of (2R,6R)-Hydroxynorketamine". *Journal of Psychopharmacology* 33(1):12–24. doi: 10.1177/0269881118812095.
- Horacek, J., M. Brunovsky, T. Novak, B. Tislerova, T. Palenicek, V. Bubenikova-Valesova, F. Spaniel, J. Koprivova, P. Mohr, M. Balikova, a C. Hoschl. 2010. „Subanesthetic Dose of Ketamine Decreases Prefrontal Theta Cordance in Healthy Volunteers: Implications for Antidepressant Effect". *Psychological Medicine* 40(9):1443–51. doi: 10.1017/S0033291709991619.
- Horváth, Zsolt C., János Czopf, a György Buzsáki. 1997. „MK-801-Induced Neuronal Damage in Rats". *Brain Research* 753(2):181–95. doi: 10.1016/S0006-8993(96)01290-5.

- Howells, D. W., M. J. Porritt, J. Y. F. Wong, P. E. Batchelor, R. Kalnins, A. J. Hughes, a G. A. Donnan. 2000. „Reduced BDNF mRNA Expression in the Parkinson’s Disease Substantia Nigra". *Experimental Neurology* 166(1):127–35. doi: 10.1006/exnr.2000.7483.
- Hutten, Nadia R. P. W., Natasha L. Mason, Patrick C. Dolder, Eef L. Theunissen, Friederike Holze, Matthias E. Liechti, Nimmy Varghese, Anne Eckert, Amanda Feilding, Johannes G. Ramaekers, a Kim P. C. Kuypers. 2021. „Low Doses of LSD Acutely Increase BDNF Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers". *ACS Pharmacology & Translational Science* 4(2):461–66. doi: 10.1021/acspsci.0c00099.
- Chatterton, Jon E., Marc Awobuluyi, Louis S. Premkumar, Hiroto Takahashi, Maria Talantova, Yeonsook Shin, Jiankun Cui, Shichun Tu, Kevin A. Sevarino, Nobuki Nakanishi, Gang Tong, Stuart A. Lipton, a Dongxian Zhang. 2002. „Excitatory Glycine Receptors Containing the NR3 Family of NMDA Receptor Subunits". *Nature* 415(6873):793–98. doi: 10.1038/nature715.
- Chawla, Sangeeta, Giles E. Hardingham, David R. Quinn, a Hilmar Bading. 1998. „CBP: A Signal-Regulated Transcriptional Coactivator Controlled by Nuclear Calcium and CaM Kinase IV". *Science, New Series* 281(5382):1505–9.
- Choi, Dennis W. 2020. „Excitotoxicity: Still Hammering the Ischemic Brain in 2020". *Frontiers in Neuroscience* 14:579953. doi: 10.3389/fnins.2020.579953.
- Jamshed, Humaira, Robbie Beyl, Deborah Della Manna, Eddy Yang, Eric Ravussin, a Courtney Peterson. 2019. „Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans". *Nutrients* 11(6):1234. doi: 10.3390/nu11061234.
- Jernigan, Courtney S., Dharmendra B. Goswami, Mark C. Austin, Abiye H. Iyo, Agata Chandran, Craig A. Stockmeier, a Beata Karolewicz. 2011. „The MTOR Signaling Pathway in the Prefrontal Cortex Is Compromised in Major Depressive Disorder". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35(7):1774–79. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.05.010.
- Jespersen, Annie, Nami Tajima, Gabriela Fernandez-Cuervo, Ethel C. Garnier-Amblard, a Hiro Furukawa. 2014. „Structural Insights into Competitive Antagonism in NMDA Receptors". *Neuron* 81(2):366–78. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.033.
- Johnson, J. W., a P. Ascher. 1990. „Voltage-Dependent Block by Intracellular Mg²⁺ of N-Methyl-D-Aspartate-Activated Channels". *Biophysical Journal* 57(5):1085–90. doi: 10.1016/S0006-3495(90)82626-6.
- Kaiser, Roselinde H., Jessica R. Andrews-Hanna, Tor D. Wager, a Diego A. Pizzagalli. 2015. „Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity". *JAMA Psychiatry* 72(6):603. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0071.
- Kandel, Eric R. 2001. „The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses". *Science* 294(5544):1030–38. doi: 10.1126/science.1067020.
- Kelley, D. Parker, Katy Venable, Aspasia Destouni, Gerald Billac, Philip Ebenezer, Krisztian Stadler, Charles Nichols, Steven Barker, a Joseph Francis. 2022. „Pharmahuasca and DMT Rescue ROS Production and Differentially Expressed Genes Observed after Predator and Psychosocial

- Stress: Relevance to Human PTSD". *ACS Chemical Neuroscience* 13(2):257–74. doi: 10.1021/acscemneuro.1c00660.
- Kessels, Helmut W., a Roberto Malinow. 2009. „Synaptic AMPA Receptor Plasticity and Behavior". *Neuron* 61(3):340–50. doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.015.
- Kessler, Ronald C., Patricia Berglund, Olga Demler, Robert Jin, Doreen Koretz, Kathleen R. Merikangas, A. John Rush, Ellen E. Walters, a Philip S. Wang. 2003. „The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)". *JAMA* 289(23):3095. doi: 10.1001/jama.289.23.3095.
- Kew, James N. C., a John A. Kemp. 2005. „Ionotropic and Metabotropic Glutamate Receptor Structure and Pharmacology". *Psychopharmacology* 179(1):4–29. doi: 10.1007/s00213-005-2200-z.
- Khamsing, Dany, Solène Lebrun, Isabelle Fanget, Nathanaël Larochette, Christophe Tourain, Vincent de Sars, Maia Brunstein, Martin Oheim, Damien Carrel, François Darchen, a Claire Desnos. 2021. „A Role for BDNF- and NMDAR-Induced Lysosomal Recruitment of MTORC1 in the Regulation of Neuronal MTORC1 Activity". *Molecular Brain* 14(1):112. doi: 10.1186/s13041-021-00820-8.
- Khormali, Moein, Sama Heidari, Sana Ahmadi, Melika Arab Bafrani, Vali Baigi, a Mahdi Sharif-Alhoseini. 2022. „N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists in Improving Cognitive Deficits Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review". *Brain Injury* 36(9):1071–88. doi: 10.1080/02699052.2022.2109749.
- Kikuchi, Tetsuro. 2020. „Is Memantine Effective as an NMDA Receptor Antagonist in Adjunctive Therapy for Schizophrenia?" *Biomolecules* 10(8):1134. doi: 10.3390/biom10081134.
- Kishi, Taro, a Nakao Iwata. 2013. „NMDA Receptor Antagonists Interventions in Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials". *Journal of Psychiatric Research* 47(9):1143–49. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.013.
- Kotlinska, Jolanta, a S. Liljequist. 1998. „A Characterization of Anxiolytic-like Actions Induced by the Novel NMDA/Glycine Site Antagonist, L-701,324". *Psychopharmacology* 135(2):175–81. doi: 10.1007/s002130050499.
- Kovacic, Peter, a Ratnasamy Somanathan. 2010. „Clinical Physiology and Mechanism of Dizocilpine (MK-801): Electron Transfer, Radicals, Redox Metabolites and Bioactivity". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 3(1):13–22. doi: 10.4161/oxim.3.1.10028.
- Krystal, John H., D. Cyril D'Souza, Daniel Mathalon, Edward Perry, Aysenil Belger, a Ralph Hoffman. 2003. „NMDA Receptor Antagonist Effects, Cortical Glutamatergic Function, and Schizophrenia: Toward a Paradigm Shift in Medication Development". *Psychopharmacology* 169(3–4):215–33. doi: 10.1007/s00213-003-1582-z.
- Kulkarni, Jayashri, Natalie Thomas, Abdul-Rahman Hudaib, Emorfia Gavriliadis, Jasmin Grigg, Raelene Tan, Jacinta Cheng, Amelia Arnold, a Caroline Gurvich. 2018. „Effect of the Glutamate NMDA Receptor Antagonist Memantine as Adjunctive Treatment in Borderline Personality Disorder: An Exploratory, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial". *CNS Drugs* 32(2):179–87. doi: 10.1007/s40263-018-0506-8.

- Kumar, Dhiraj, Gulam Mustafa Hasan, Asimul Islam, a Md. Imtaiyaz Hassan. 2023. „Therapeutic Targeting of Huntington’s Disease: Molecular and Clinical Approaches". *Biochemical and Biophysical Research Communications* 655:18–24. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.02.075.
- Laplante, Mathieu, a David M. Sabatini. 2009. „mTOR Signaling at a Glance". *Journal of Cell Science* 122(20):3589–94. doi: 10.1242/jcs.051011.
- Le Douarin, Nicole M., Giordano W. Calloni, a Elisabeth Dupin. 2008. „The Stem Cells of the Neural Crest". *Cell Cycle* 7(8):1013–19. doi: 10.4161/cc.7.8.5641.
- Li, Linda, a Phillip E. Vlisides. 2016. „Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind". *Frontiers in Human Neuroscience* 10. doi: 10.3389/fnhum.2016.00612.
- Li, Nanxin, Boyoung Lee, Rong-Jian Liu, Mounira Banasr, Jason M. Dwyer, Masaaki Iwata, Xiao-Yuan Li, George Aghajanian, a Ronald S. Duman. 2010. „mTOR-Dependent Synapse Formation Underlies the Rapid Antidepressant Effects of NMDA Antagonists". *Science* 329(5994):959–64. doi: 10.1126/science.1190287.
- Li, Nanxin, Rong-Jian Liu, Jason M. Dwyer, Mounira Banasr, Boyoung Lee, Hyeon Son, Xiao-Yuan Li, George Aghajanian, a Ronald S. Duman. 2011. „Glutamate N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists Rapidly Reverse Behavioral and Synaptic Deficits Caused by Chronic Stress Exposure". *Biological Psychiatry* 69(8):754–61. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.12.015.
- Litvinenko, I. V., M. M. Odinak, V. I. Mogil’ naya, a S. V. Perstnev. 2010. „Use of Memantine (Akatinol) for the Correction of Cognitive Impairments in Parkinson’s Disease Complicated by Dementia". *Neuroscience and Behavioral Physiology* 40(2):149–55. doi: 10.1007/s11055-009-9244-1.
- Liu, Rong-Jian, Manabu Fuchikami, Jason M. Dwyer, Ashley E. Lepack, Ronald S. Duman, a George K. Aghajanian. 2013. „GSK-3 Inhibition Potentiates the Synaptogenic and Antidepressant-Like Effects of Subthreshold Doses of Ketamine". *Neuropsychopharmacology* 38(11):2268–77. doi: 10.1038/npp.2013.128.
- Lü, Wei, Juan Du, April Goehring, a Eric Gouaux. 2017. „Cryo-EM Structures of the Triheteromeric NMDA Receptor and Its Allosteric Modulation". *Science* 355(6331):eaal3729. doi: 10.1126/science.aal3729.
- Lynn, Sarah, a Julia C. Basso. 2023. „Effects of a Neuroscience-Based Mindfulness Meditation Program on Psychological Health: Pilot Randomized Controlled Trial". *JMIR Formative Research* 7:e40135. doi: 10.2196/40135.
- Malayev, Andrew, Terrell T. Gibbs, a David H. Farb. 2002. „Inhibition of the NMDA Response by Pregnenolone Sulphate Reveals Subtype Selective Modulation of NMDA Receptors by Sulphated Steroids: Subtype Selective NMDA Receptor Modulation by Steroids". *British Journal of Pharmacology* 135(4):901–9. doi: 10.1038/sj.bjp.0704543.
- Malík, Matěj, a Pavel Tlustoš. 2023. „Nootropic Herbs, Shrubs, and Trees as Potential Cognitive Enhancers". *Plants* 12(6):1364. doi: 10.3390/plants12061364.
- Marinelli, Silvia, Bernadette Basilico, Maria Cristina Marrone, a Davide Ragozzino. 2019. „Microglia-Neuron Crosstalk: Signaling Mechanism and Control of Synaptic Transmission". *Seminars in Cell & Developmental Biology* 94:138–51. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.017.

- Marwick, Katie F. M., Paul A. Skehel, Giles E. Hardingham, a David J. A. Wyllie. 2019. „The Human NMDA Receptor GluN2A^{N615K} Variant Influences Channel Blocker Potency". *Pharmacology Research & Perspectives* 7(4). doi: 10.1002/prp2.495.
- Mathai, David S., Victoria Mora, a Albert Garcia-Romeu. 2022. „Toward Synergies of Ketamine and Psychotherapy". *Frontiers in Psychology* 13:868103. doi: 10.3389/fpsyg.2022.868103.
- Mattson, Mark P., Keelin Moehl, Nathaniel Ghena, Maggie Schmaedick, a Aiwu Cheng. 2018. „Intermittent Metabolic Switching, Neuroplasticity and Brain Health". *Nature Reviews Neuroscience* 19(2):81–94. doi: 10.1038/nrn.2017.156.
- McGhee, Laura L., Christopher V. Maani, Thomas H. Garza, Kathryn M. Gaylord, a Ian H. Black. 2008. „The Correlation Between Ketamine and Posttraumatic Stress Disorder in Burned Service Members". *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care* 64(2):S195–99. doi: 10.1097/TA.0b013e318160ba1d.
- McQueen, Charlene A. 2010. *Comprehensive Toxicology*. 2nd ed. Oxford: Elsevier.
- Meha, Sharma, Satish Suhas, a Naren P. Rao. 2023. „Successful Use of Ketamine to Treat Severe Depression with Suicidality Post-COVID-19 – A Case Report". *Psychiatry Research Case Reports* 2(1):100100. doi: 10.1016/j.psycr.2022.100100.
- Menzies, F. M., M. Garcia-Arencibia, S. Imarisio, N. C. O’Sullivan, T. Ricketts, B. A. Kent, M. V. Rao, W. Lam, Z. W. Green-Thompson, R. A. Nixon, L. M. Saksida, T. J. Bussey, C. J. O’Kane, a D. C. Rubinsztein. 2015. „Calpain Inhibition Mediates Autophagy-Dependent Protection against Polyglutamine Toxicity". *Cell Death & Differentiation* 22(3):433–44. doi: 10.1038/cdd.2014.151.
- Mercer, S. J. 2009. „‘The Drug of War’ – a Historical Review of the Use of Ketamine in Military Conflicts". *Journal of The Royal Naval Medical Service* 95(3):145–50. doi: 10.1136/jrnms-95-145.
- Metman, L. V., P. Del Dotto, P. van den Munckhof, J. Fang, M. M. Mouradian, a T. N. Chase. 1998. „Amantadine as Treatment for Dyskinesias and Motor Fluctuations in Parkinson’s Disease". *Neurology* 50(5):1323–26. doi: 10.1212/WNL.50.5.1323.
- Metman, V. L., D. P. Dotto, R. Natte, P. van den Munckhof, a T. N. Chase. 1998. „Dextromethorphan Improves Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson’s Disease". *Neurology* 51(1):203–6. doi: 10.1212/WNL.51.1.203.
- Müller, Patrick, Yves Duderstadt, Volkmar Lessmann, a Notger G. Müller. 2020. „Lactate and BDNF: Key Mediators of Exercise Induced Neuroplasticity?" *Journal of Clinical Medicine* 9(4):1136. doi: 10.3390/jcm9041136.
- Murrough, James W., Dan V. Iosifescu, Lee C. Chang, Rayan K. Al Jurdi, Charles E. Green, Andrew M. Perez, Syed Iqbal, Sarah Pillemer, Alexandra Foulkes, Asim Shah, Dennis S. Charney, a Sanjay J. Mathew. 2013. „Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial". *American Journal of Psychiatry* 170(10):1134–42. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13030392.
- Mysliveček, Jaromír. 2009. *Základy neurovědy*. 2., rozš. a přeprac. vyd. Praha: Triton.

- Nakazawa, Kazu, Vivek Jeevakumar, a Kazuhito Nakao. 2017. „Spatial and Temporal Boundaries of NMDA Receptor Hypofunction Leading to Schizophrenia". *Npj Schizophrenia* 3(1):7. doi: 10.1038/s41537-016-0003-3.
- Nakazawa, Kazu, a Kiran Sapkota. 2020. „The Origin of NMDA Receptor Hypofunction in Schizophrenia". *Pharmacology & Therapeutics* 205:107426. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107426.
- Neely, A., a C. J. Lingle. 1986. „Trapping of an Open-Channel Blocker at the Frog Neuromuscular Acetylcholine Channel". *Biophysical Journal* 50(5):981–86. doi: 10.1016/S0006-3495(86)83538-X.
- Nicholls, John G. 2013. *Od neuronu k mozku*. Vyd. 1. Praha: Academia.
- Nirale, Prabhuti, Ankita Paul, a Khushwant S. Yadav. 2020. „Nanoemulsions for Targeting the Neurodegenerative Diseases: Alzheimer’s, Parkinson’s and Prion’s". *Life Sciences* 245:117394. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117394.
- Olabi, Bayanne, Ian Ellison-Wright, Andrew M. McIntosh, Stephen J. Wood, Ed Bullmore, a Stephen M. Lawrie. 2011. „Are There Progressive Brain Changes in Schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies". *Biological Psychiatry* 70(1):88–96. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.032.
- O’Shea, Rd. 2002. „Roles and Regulation of Glutamate Transporters in the Central Nervous System". *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 29(11):1018–23. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03770.x.
- Özgün, Alp, Ana Marote, Leo A. Behie, António Salgado, a Bora Garipcan. 2019. „Extremely Low Frequency Magnetic Field Induces Human Neuronal Differentiation through NMDA Receptor Activation". *Journal of Neural Transmission* 126(10):1281–90. doi: 10.1007/s00702-019-02045-5.
- Palacios-Filardo, Jon, a Jack R. Mellor. 2019. „Neuromodulation of Hippocampal Long-Term Synaptic Plasticity". *Current Opinion in Neurobiology* 54:37–43. doi: 10.1016/j.conb.2018.08.009.
- Palmer, Gene C., Edward F. Cregan, Paul Bialobok, Simon G. Sydserff, Thomas J. Hudzik, a Dennis J. McCARTHY. 1999. „The Low-Affinity, Use-Dependent NMDA Receptor Antagonist AR-R 15896AR: An Update of Progress in Stroke". *Annals of the New York Academy of Sciences* 890(1 NEUROPROTECTI):406–20. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08020.x.
- Palmer, Trevor, a Philip L. R. Bonner. 2007. *Enzymes: biochemistry, biotechnology and clinical chemistry*. 2nd ed. Chichester: Horwood.
- Paoletti, Pierre. 2011. „Molecular Basis of NMDA Receptor Functional Diversity: NMDA Receptor Functional Diversity". *European Journal of Neuroscience* 33(8):1351–65. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07628.x.
- Paoletti, Pierre, Camilla Bellone, a Qiang Zhou. 2013. „NMDA Receptor Subunit Diversity: Impact on Receptor Properties, Synaptic Plasticity and Disease". *Nature Reviews Neuroscience* 14(6):383–400. doi: 10.1038/nrn3504.
- Parisi, Pasquale, Oliviero Bruni, Maria Pia Villa, Alberto Verrotti, Silvia Miano, Anna Luchetti, a Paolo Curatolo. 2010. „The Relationship between Sleep and Epilepsy: The Effect on Cognitive

- Functioning in Children: Review". *Developmental Medicine & Child Neurology* 52(9):805–10. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03662.x.
- Parsons, C. G., G. Quack, I. Bresink, L. Baran, E. Przegalinski, W. Kostowski, P. Krzascik, S. Hartmann, a W. Danysz. 1995. „Comparison of the Potency, Kinetics and Voltage-Dependency of a Series of Uncompetitive NMDA Receptor Antagonists in Vitro with Anticonvulsive and Motor Impairment Activity in Vivo". *Neuropharmacology* 34(10):1239–58. doi: 10.1016/0028-3908(95)00092-K.
- Parsons, Chris G. 2001. „NMDA Receptors as Targets for Drug Action in Neuropathic Pain". *European Journal of Pharmacology* 429(1–3):71–78. doi: 10.1016/S0014-2999(01)01307-3.
- Patapoutian, Ardem, a Louis F. Reichardt. 2001. „Trk Receptors: Mediators of Neurotrophin Action". *Current Opinion in Neurobiology* 11(3):272–80. doi: 10.1016/S0959-4388(00)00208-7.
- Paz, Rodrigo D., Sonia Tardito, Marco Atzori, a Kuei Y. Tseng. 2008. „Glutamatergic Dysfunction in Schizophrenia: From Basic Neuroscience to Clinical Psychopharmacology". *European Neuropsychopharmacology* 18(11):773–86. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.06.005.
- Petralia, Rs, N. Yokotani, a Rj Wenthold. 1994. „Light and Electron Microscope Distribution of the NMDA Receptor Subunit NMDAR1 in the Rat Nervous System Using a Selective Anti-Peptide Antibody". *The Journal of Neuroscience* 14(2):667–96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.14-02-00667.1994.
- Piniella, Dolores, a Francisco Zafra. 2023. „Functional Crosstalk of the Glycine Transporter GlyT1 and NMDA Receptors". *Neuropharmacology* 232:109514. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109514.
- Prasansuklab, Anchalee, James M. Brimson, a Tewin Tencomnao. 2020. „Potential Thai Medicinal Plants for Neurodegenerative Diseases: A Review Focusing on the Anti-Glutamate Toxicity Effect". *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 10(3):301–8. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.03.003.
- Prihatiningsih, Nur Liliana Putri, I. Gusti Ngurah Sudisma, a I. Gusti Agung Gde Putra Pelayun. 2022. „Respon Analgesia, Sedasi, dan Relaksasi Anestesi Ketamin dan Propofol dengan Premedikasi Xilasin pada Sapi Bali". *Buletin Veteriner Udayana* 511. doi: 10.24843/bulvet.2022.v14.i05.p10.
- Putzki, Norman, Matthias Maschke, Johannes Drepper, Hans-Chr. Diener, a Dagmar Timmann. 2002. „Effect of Functional NMDA-Antagonist Flupirtine on Automatic Postural Responses in Parkinson's Disease". *Journal of Neurology* 249(7):824–28. doi: 10.1007/s00415-002-0727-z.
- Qiu, Shuang, Xiao-min Zhang, Jing-yuan Cao, Wei Yang, Ying-gang Yan, Ling Shan, Jie Zheng, a Jian-hong Luo. 2009. „An Endoplasmic Reticulum Retention Signal Located in the Extracellular Amino-Terminal Domain of the NR2A Subunit of N-Methyl-d-Aspartate Receptors". *Journal of Biological Chemistry* 284(30):20285–98. doi: 10.1074/jbc.M109.004960.
- Quan, Jishun, Huali Yang, Fengyun Qin, Yeli He, Jiao Liu, Ying Zhao, Chao Ma, a Maosheng Cheng. 2023. „Discovery of Novel Tryptamine Derivatives as GluN2B Subunit-Containing NMDA Receptor Antagonists via Pharmacophore-Merging Strategy with Orally Available Therapeutic Effect of Cerebral Ischemia". *European Journal of Medicinal Chemistry* 253:115318. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115318.

- Radley, Jason J., Anne B. Rocher, Alfredo Rodriguez, Douglas B. Ehlenberger, Mark Dammann, Bruce S. McEwen, John H. Morrison, Susan L. Wearne, a Patrick R. Hof. 2008. „Repeated Stress Alters Dendritic Spine Morphology in the Rat Medial Prefrontal Cortex". *The Journal of Comparative Neurology* 507(1):1141–50. doi: 10.1002/cne.21588.
- Rezabakhsh, Aysa, Nafiseh Vahed, Hossein Hosseiniard, Reza Rahbarghazi, Fatemeh Salehnia, Yalda Sadeghpour, a Sarvin Sanaie. 2022. „Dichotomous Effects of Autophagy on Infarct Volume in Experimental Permanent/Transient Ischemic Stroke Model: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Journal of Integrative Neuroscience* 21(1):011. doi: 10.31083/j.jin2101011.
- Rivers, Clarence T. 2014. *Neuroplasticity: Brain Training Unleashed*.
- Sagi, Yaniv, Ido Tavor, Shir Hofstetter, Shimrit Tzur-Moryosef, Tamar Blumenfeld-Katzir, a Yaniv Assaf. 2012. „Learning in the Fast Lane: New Insights into Neuroplasticity". *Neuron* 73(6):1195–1203. doi: 10.1016/j.neuron.2012.01.025.
- Sandweiss, Alexander J., Varun Kannan, Nilesh K. Desai, Stephen F. Kralik, Eyal Muscal, a Kristen S. Fisher. 2023. „Arterial Spin Labeling Changes Parallel Asymmetric Perisylvian and Periolandic Symptoms in 3 Pediatric Cases of Anti-NMDAR Encephalitis". *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 10(4):e200119. doi: 10.1212/NXI.000000000200119.
- Santos, Anderson K., Katia N. Gomes, Ricardo C. Parreira, Sérgio Scalzo, Mauro C. X. Pinto, Helton C. Santiago, Alexander Birbrair, Ulrich Sack, Henning Ulrich, a Rodrigo R. Resende. 2022. „Mouse Neural Stem Cell Differentiation and Human Adipose Mesenchymal Stem Cell Transdifferentiation Into Neuron- and Oligodendrocyte-like Cells With Myelination Potential". *Stem Cell Reviews and Reports* 18(2):732–51. doi: 10.1007/s12015-021-10218-7.
- Serbedzija, G. N., M. Bronner-Fraser, a S. E. Fraser. 1994. „Developmental Potential of Trunk Neural Crest Cells in the Mouse". *Development* 120(7):1709–18. doi: 10.1242/dev.120.7.1709.
- Schiller, Katharina, Saoussen Berrahmoune, Christelle Dassi, Isabelle Corriveau, Taghreed A. Ayash, Bradley Osterman, Chantal Poulin, Michael I. Shevell, Elisabeth Simard-Tremblay, Guillaume Sébire, a Kenneth A. Myers. 2023. „Randomized Placebo-Controlled Crossover Trial of Memantine in Children with Epileptic Encephalopathy". *Brain* 146(3):873–79. doi: 10.1093/brain/awac380.
- Simões-Costa, Marcos, a Marianne E. Bronner. 2015. „Establishing Neural Crest Identity: A Gene Regulatory Recipe". *Development* 142(2):242–57. doi: 10.1242/dev.105445.
- Simonini, Alessandro, Etrusca Brogi, Marco Cascella, a Alessandro Vittori. 2022. „Advantages of Ketamine in Pediatric Anesthesia". *Open Medicine* 17(1):1134–47. doi: 10.1515/med-2022-0509.
- Singh, Devendra, Himani Kapahi, Muzamil Rashid, Atish Prakash, Abu Bakar Abdul Majeed, a Neeraj Mishra. 2015. „Recent Prospective of Surface Engineered Nanoparticles in the Management of Neurodegenerative Disorders". *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 1–12. doi: 10.3109/21691401.2015.1029622.
- Singh, Surendra P., a Vidhi Singh. 2011. „Meta-Analysis of the Efficacy of Adjunctive NMDA Receptor Modulators in Chronic Schizophrenia". *CNS Drugs* 25(10):859–85. doi: 10.2165/11586650-000000000-00000.

- Souza, Maysa Rocha, Evelyn Caroline Barbosa Brito, Linne Stephane Furtado, Vinícius Soares Barco, Larissa Lopes da Cruz, Rafaienne Queiroz Moraes-Souza, Gean Charles Monteiro, Giuseppina Pace Pereira Lima, Débora Cristina Damasceno, a Gustavo Tadeu Volpato. 2023. „Maternal-Fetal Toxicity of Strychnos Pseudoquina Extract Treatment during Pregnancy". *Journal of Ethnopharmacology* 311:116459. doi: 10.1016/j.jep.2023.116459.
- Sowa-Kućma, Magdalena, Bernadeta Szewczyk, Krystyna Sadlik, Wojciech Piekoszewski, Franciszek Trela, Włodzimierz Opoka, Ewa Poleszak, Andrzej Pilc, a Gabriel Nowak. 2013. „Zinc, Magnesium and NMDA Receptor Alterations in the Hippocampus of Suicide Victims". *Journal of Affective Disorders* 151(3):924–31. doi: 10.1016/j.jad.2013.08.009.
- Spronk, Elena, Gina Sykes, Sarina Falcione, Danielle Munsterman, Twinkle Joy, Joseph Kamtchum-Tatuene, a Glen C. Jickling. 2021. „Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation". *Frontiers in Neurology* 12:661955. doi: 10.3389/fneur.2021.661955.
- Stee, Whitney, a Philippe Peigneux. 2021. „Post-Learning Micro- and Macro-Structural Neuroplasticity Changes with Time and Sleep". *Biochemical Pharmacology* 191:114369. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114369.
- Tariot, Pierre N., Martin R. Farlow, George T. Grossberg, Stephen M. Graham, Scott McDonald, Ivan Gergel, a for the Memantine Study Group. 2004. „Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial". *JAMA* 291(3):317. doi: 10.1001/jama.291.3.317.
- Tarrés-Gatius, Mireia, Lluís Miquel-Rio, Leticia Campa, Francesc Artigas, a Anna Castañé. 2020. „Involvement of NMDA Receptors Containing the GluN2C Subunit in the Psychotomimetic and Antidepressant-like Effects of Ketamine". *Translational Psychiatry* 10(1):427. doi: 10.1038/s41398-020-01110-y.
- Tizabi, Y., B. H. Bhatti, K. F. Manaye, J. R. Das, a L. Akinfiresoye. 2012. „Antidepressant-like Effects of Low Ketamine Dose Is Associated with Increased Hippocampal AMPA/NMDA Receptor Density Ratio in Female Wistar–Kyoto Rats". *Neuroscience* 213:72–80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.052.
- Tsai, Guochuan E., William E. Falk, a Jeanette Gunther. 1998. „A Preliminary Study of D-Cycloserine Treatment in Alzheimer's Disease". 10(2).
- Vaidya, V. A., J. A. Siuciak, F. Du, a R. S. Duman. 1999. „Hippocampal Mossy Fiber Sprouting Induced by Chronic Electroconvulsive Seizures". *Neuroscience* 89(1):157–66. doi: 10.1016/S0306-4522(98)00289-9.
- Valis, Martin, Jiri Masopust, Ctirad Andrys, Jan Bazant, Oldrich Vysata, a Kamil Kuca. 2015. „Anti-NMDA Receptor Antibodies in Patients With a First Episode of Schizophrenia". *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 619. doi: 10.2147/NDT.S80746.
- VanderZwaag, Jared, Torin Halvorson, Kira Dolhan, Eva Šimončíčová, Benneth Ben-Azu, a Marie-Ève Tremblay. 2023. „The Missing Piece? A Case for Microglia's Prominent Role in the Therapeutic Action of Anesthetics, Ketamine, and Psychedelics". *Neurochemical Research* 48(4):1129–66. doi: 10.1007/s11064-022-03772-0.
- Vyklicky, V., M. Korinek, T. Smejkalova, A. Balik, B. Krausova, M. Kaniakova, K. Lichnerova, J. Cerny, J. Krusek, I. Dittert, M. Horak, a L. Vyklicky. 2014. „Structure, Function, and Pharmacology of

- NMDA Receptor Channels". *Physiological Research* S191–203. doi: 10.33549/physiolres.932678.
- Willis, Colin L., a David E. Ray. 2007. „Antioxidants Attenuate MK-801-Induced Cortical Neurotoxicity in the Rat". *NeuroToxicology* 28(1):161–67. doi: 10.1016/j.neuro.2006.10.007.
- World Health Organization. 2023a. *Dementia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- World Health Organization. 2023b. *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- XiangWei, Wenshu, Yuwu Jiang, a Hongjie Yuan. 2018. „De Novo Mutations and Rare Variants Occurring in NMDA Receptors". *Current Opinion in Physiology* 2:27–35. doi: 10.1016/j.cophys.2017.12.013.
- Yamaguchi, Natsumi, Toshinori Sawano, Jin Nakatani, Akiko Nakano-Doi, Takayuki Nakagomi, Tomohiro Matsuyama, a Hidekazu Tanaka. 2023. „Voluntary Running Exercise Modifies Astrocytic Population and Features in the Peri-Infarct Cortex". *IBRO Neuroscience Reports* 14:253–63. doi: 10.1016/j.ibneur.2023.02.004.
- Yıldızhan, Kenan, a Mustafa Nazıroğlu. 2023. „NMDA Receptor Activation Stimulates Hypoxia-Induced TRPM2 Channel Activation, Mitochondrial Oxidative Stress, and Apoptosis in Neuronal Cell Line: Modular Role of Memantine". *Brain Research* 1803:148232. doi: 10.1016/j.brainres.2023.148232.
- Yokoyama, Rei, Momoko Higuchi, Wataru Tanabe, Shinji Tsukada, Megumi Naito, Takumi Yamaguchi, Lu Chen, Atsushi Kasai, Kaoru Seiriki, Takanobu Nakazawa, Shinsaku Nakagawa, Kenji Hashimoto, Hitoshi Hashimoto, a Yukio Ago. 2020. „(S)-Norketamine and (2S,6S)-Hydroxynorketamine Exert Potent Antidepressant-like Effects in a Chronic Corticosterone-Induced Mouse Model of Depression". *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 191:172876. doi: 10.1016/j.pbb.2020.172876.
- Zalc, Antoine, Rahul Sinha, Gunsagar S. Gulati, Daniel J. Wesche, Patrycja Daszczuk, Tomek Swigut, Irving L. Weissman, a Joanna Wysocka. 2021. „Reactivation of the Pluripotency Program Precedes Formation of the Cranial Neural Crest". *Science* 371(6529):eabb4776. doi: 10.1126/science.abb4776.
- Zhang, Wenbo, P. Joel Ross, James Ellis, a Michael W. Salter. 2022. „Targeting NMDA Receptors in Neuropsychiatric Disorders by Drug Screening on Human Neurons Derived from Pluripotent Stem Cells". *Translational Psychiatry* 12(1):243. doi: 10.1038/s41398-022-02010-z.
- Zhang, Wenjing, Wei Deng, Li Yao, Yuan Xiao, Fei Li, Jieke Liu, John A. Sweeney, Su Lui, a Qiyong Gong. 2015. „Brain Structural Abnormalities in a Group of Never-Medicated Patients With Long-Term Schizophrenia". *American Journal of Psychiatry* 172(10):995–1003. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14091108.