

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Speciální chemicko-biologické obory
Molekulární biologie a biochemie organismů



Čestmír Vejmla

PSYCHEDELIKA A MECHANISMY JEJICH PŮSOBENÍ NA CNS

PSYCHEDELICS AND MECHANISMS OF THEIR EFFECT ON THE CNS

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha 2014

Prohlášení autora práce

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracoval samostatně a uvedl veškeré použité informační zdroje. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného či stejného akademického titulu.

V Praze, 10. 5. 2014

.....
Čestmír Vejmla

Poděkování

Touto cestou děkuji svému školiteli doc. RNDr. Jířímu Novotnému, DSc. za čas mně a této práci věnovaný a svým rodičům za podporu jak při psaní této práce, tak při studiu na vysoké škole.

Abstrakt

Psychedelika představují skupinu psychotropně působících látek, které navozují charakteristické kognitivní, percepční a emoční příznaky. Jsou reprezentována jednoduchými indolaminy (např. psilocybin a DMT), ergolinovými deriváty (LSD) a některými substituovanými fenylethylaminy (meskalin). Tato práce se systematickým přístupem k problému snaží charakterizovat podstatu fyziologických účinků psychedelik na mozek. Po obecné charakteristice halucinogenů jako takových, mezi které psychedelika spadají, je první část zaměřena na společné psychické a fyziologické účinky a riziky s nimi spojenými. Následuje farmakologická charakteristika vybraných zástupců s ohledem především na jejich původ, způsoby užití, účinky, distribuci a metabolizaci v organismu. Velká část je věnována popisu fungování receptorů spřažených s G-proteiny. Ústřední je pak část poslední, která popisuje mechanismy působení psychedelik jak na úrovni buněk, tak na úrovni různých struktur mozku.

Klíčová slova: psychedelika; LSD; DMT; psilocybin; meskalin; serotoninové receptory; mozek

Abstract

Psychedelics represent the group of psychotropics, which induce characteristic cognitive, perceptual and emotional symptoms. They are represented by simple indolamines (psilocybin or DMT), ergoline derivatives (LSD), and substituted phenylethylamines (mescaline). This work with a systematic approach to the problem attempts to characterize the underlying basis of physiological effects of psychedelics in brain. After the general characterization of hallucinogens, among which psychedelics belong to, the first part is focused on the common psychological and physiological actions and risks associated with them. Follows the pharmacological characterization of selected representatives especially with regard to their origin, ways of administration, effects, distribution and metabolization in body. A large part is devoted to the description of G-protein-coupled receptors functioning. The principal part is the last one, which describes mechanisms of action of psychedelics at the cellular level such as well as in different brain regions.

Keywords: psychedelics; LSD; DMT; psilocybin; mescaline; serotonin receptors; brain

Seznam zkratek

5-HT	5-hydroxytryptamin – serotonin	GRKs	GPCR kinasy
AC	adenylátcyklasa	GTP	guanosintrifosfát
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolpropionová kyselina	HTR	head-twitching response – škubavé pohyby hlavou
AP	akční potenciál	IP3	inositol-1,4,5-trisfosfát
ATP	adenosintrifosfát	IPSP	inhibiční postsynaptický potenciál
cAMP	cyklický adenosin-3',5'-monofosfát	LC	locus coeruleus
CNS	centrální nervová soustava	LD ₅₀	letální dávka – dávka, při které zahyne 50 % testovaných živočichů do 24 hodin od expozice (mg/kg)
CSTC	kortiko-striato-thalamo-kortikální	LSD	N,N-diethylamid kyseliny lysergové
DA	dopamin	mPFC	mediální prefrontální kůra
DAG	diacylglycerol	MRN	mediální rafeální jádra
DMT	N,N-Dimethyltryptamin	NE	norepinefrin = noradrenalin
DOB	2,5-dimethoxy-4-bromoamfetamin	NMDA	N-methyl-D-aspartát
DOI	2,5-dimethoxy-4-iodo-amfetamin	PDE	fosfodiesterasa
DOM	4-methyl-2,5-dimethoxyamfetamin	PFC	prefrontální kůra
DRN	dorsální rafeální jádra	PIP2	fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát
DTX	α -dendrotoxin	PKA	proteinkinasa A
ED ₅₀	efektivní dávka – dávka, po které lze zaznamenat specifické efekty u 50 % testovaných živočichů (mg/kg)	PKC	proteinkinasa C
EKG	elektrokardiogram	PLA ₂	fosfolipasa A ₂
EPR	elektronová paramagnetická rezonance	PLC	fosfolipasa C
EPSP	excitační postsynaptický potenciál	PSD-95	postsynaptic density protein 95
GABA	kyselina γ -aminomáselná	TM	transmembránový
GDP	guanosindifosfát	VTA	ventrální tegmentální oblast
GEF	guanine nucleotide exchange factor – faktor pro výměnu guaninových nukleotidů		
GIRKs	G protein-coupled inwardly- rectifying potassium channels – rektifikační draselné kanály spřažené s G-proteinem		
GLU	glutamát		
GPCRs	Receptory spřažené s G-proteiny		

Obsah

1.	Úvod.....	5
2.	Obecná charakteristika halucinogenů	6
2.1	Disociační drogy	6
2.2	Delirogeny.....	7
2.3	Psychedelika	7
2.3.1	Společné psychické účinky.....	7
2.3.2	Rizika.....	8
2.3.3	Společné fyziologické účinky.....	9
3.	Farmakologická charakteristika vybraných psychedelik	10
3.1	Indolaminy/tryptaminy.....	10
	Psilocybin.....	11
	DMT	11
3.2	Ergolinové deriváty.....	12
	LSD	12
3.3	Fenylethylaminy	13
	Meskalin.....	13
4.	Receptory spřažené s G-proteiny – GPCRs	14
4.1	Signalizace heterotrimerními G-proteiny.....	14
4.1.1	Aktivace.....	15
4.1.2	Terminace.....	18
4.1.3	Regulace	18
5.	Mechanismy působení na CNS	19
5.1	Role 5-HT ₂ receptorů.....	19
5.2	Role 5-HT _{2A} receptorů	20
5.2.1	Distribuce	20
5.2.2	Vliv na postsynaptické potenciály	21
5.2.3	Vliv na uvolňování kortikálního glutamátu.....	23
5.2.4	Působení v locus coeruleus.....	25
5.2.5	Role dopaminergního systému	25
6.	Vědomí jako funkce kortiko-striato-thalamo-kortikálních okruhů	26
6.1	Rezonance v thalamokortikálních sítích	26
6.1.1	Depolarizace a oscilace membránových potenciálů.....	27
6.1.2	Neokortikální γ oscilace	28
7.	Shrnutí.....	29
8.	Závěr	32
9.	Seznam literatury	33
	Internetové zdroje.....	41

1. Úvod

Psychedelika jsou psychoaktivní látky, které silně mění vnímání, náladu a řadu dalších kognitivních procesů. Jsou netoxické a nevyvolávají závislost. Jejich původ předchází psané historii, využívány byly již ranými kulturami v různých sociokulturních a rituálních kontextech. Moderní historie těchto látek započala v roce 1943, kdy Albert Hoffman poprvé zakusil silný potenciál jím vytvořeného LSD alterovat mysl. V roce 1948 byl objeven serotonin a výzkum se záhy zaměřil na možnost, že LSD a jiná psychedelika sdílejí serotonergní základ působení.

Do dnešní doby však tyto látky, v popředí s LSD, získaly nemalý historicko-kulturní význam. V rané fázi výzkumů probíhalo nemedicínské zkoumání souběžně s lékařskými výzkumy, na počátku šedesátých let, kdy se především ve Spojených státech užívání LSD jako senzační omamné drogy s epidemickou rychlostí rozšířilo do všech sociálních tříd, je velkou měrou zastínilo.

„Je samozřejmé, že látka s takovými fantastickými účinky na duševní vnímání a takovými prožitky vnějšího i vnitřního světa může vyvolat též zájem nevědeckých kruhů, ale nemohl jsem předpokládat, že LSD se svou nepředvídatelnou zlověstností, hlubokými účinky a s tak rozdílnými vlastnostmi od ostatních rekreačních drog, může někdy nalézt světově rozšířenou podporu zneužívání jako omamné látky“ (A. Hofmann, *LSD – Mé nezvedené dítě* [1]). Přesun LSD z lékařství a psychiatrie na drogovou scénu byl zahájen a urychlen publikováním obrovského množství článků popisujících bizarní prožitky při LSD sezeních snad ve všech aktuálních denících i časopisech. Na jeho popularizaci se podílel především Dr. Timothy Leary, známý jako apoštol LSD.

Tato skutečnost byla předurčena shodou okolností. „Objev LSD se uskutečnil v čas, kdy lidé hledaly pomocné východisko z utrpení, které jim činil moderní způsob bytí. Není žádným překvapením, že to byly právě Spojené státy, ve kterých poprvé začal koloběh zneužívání. Byl zapříčiněn hlubokým sociologickým kontextem: materialismem, odcizením přírodě industrializací a nárůstem urbanizace, nedostatkem sebeuplatnění v profesním mechanickém zaměstnání, mdlým pracovním prostředím, nudou a bezúčelným bohatstvím, přesycenou společností a nedostatkem víry, výchovy a smysluplného filozofického základu života. Úplně stejné důvody zapříčinily vznik a rozmach hnutí hippies, které šlo ruku v ruce s vlnou zneužívání LSD.“ Publicita okolo LSD dosáhla vrcholu v rozmezí let 1964 až 1966. S nárůstem zneužívání drogovou scénou vzrůstal i výskyt hororových tripů, intoxikací způsobujících stavy dezorientace a paniky, často provázených nehodami [1].

Odpověď ze strany „establishmentu“ přišla záhy: federální zákaz LSD a příbuzných drog byl prvním návrhem zákona, který prezident Johnson v roce 1967 předložil. Od té doby patří LSD a ostatní psychedelika do první kategorie kontrolovaných látek, které by měly splňovat následující: 1) látka má vysoký potenciál zneužívání, 2) látka nemá v současné době přijatelné lékařské využití ve Spojených státech, 3) Neexistuje dostatek přijatelných opatření pro využívání látky pod lékařským dohledem (Schedule I; dle U.S. Department of Justice – Drug Enforcement Administration [2]). V roce 1977 uveřejnila organizace National Institute on Drug Abuse výsledky svého průzkumu s odhadem, že k dané době vyzkoušelo LSD nebo jiné silné psychedelikum celkem asi 10 milionů Američanů

(6 % populace) [3]. V současnosti je to 10,7 %. V ČR byla k roku 2008 celoživotní prevalence¹ v obecné populaci (15-64 let) u LSD 5,6 %, u psilocybinových hub pak 8,7 %. Ve srovnání se státy EU je celoživotní prevalence ČR na vrcholu žebříčku spolu s VB. V důsledku nedostupnosti drog před rokem 1989 však stále dochází k nárůstu aktuálního užívání, ve kterém pětkrát převyšujeme průměr EU [4].

Cílem této práce je podrobně pojednat o psychedelických látkách, jak jen charakter bakalářské práce umožňuje, se zaměřením na mechanismy, jakými interagují s centrálním nervovým systémem.

2. Obecná charakteristika halucinogenů

Halucinogeny (dříve fantastika) jsou skupina psychoaktivních drog formálně se dělících do tří skupin: disociační drogy, delirogeny a psychedelika. Společným jmenovatelem halucinogenů jsou změny vnímání, myšlení, emocí a vědomí. Na rozdíl však od jiných psychoaktivních látek, jako jsou stimulanty a opiáty, tyto látky pouze nezesilují známé stavy mysli, ale vedou spíše ke zkušenostem kvalitativně odlišným od běžného vědomí. Kritéria L. E. Hollistera z roku 1964 pro zařazení látek mezi halucinogeny jsou následující: 1) v poměru k jiným účinkům, změny v myšlení, vnímání a nálady by měly převládat; 2) intelektuální, nebo poruchy paměti by měly být minimální; 3) otupělost, narkóza, nebo nadměrná stimulace by neměly být integrálním účinkem; 4) vedlejší účinky autonomního nervového systému by měly být minimální; 5) sklon k závislosti by se neměl vyskytovat [5].

2.1 Disociační drogy

Způsobují analgezií, amnézií a katalepsií v anestetických dávkách [6]. Vytváří také pocit oddělení od okolního prostředí, a tento stav byl označen jako disociativní anestezie (odtud častý název disociativní anestetika), protože pacientovi se oddělení od svého prostředí zdá skutečné [7]. Disociativní symptomy zahrnují narušení nebo rozčlenění integrovaných funkcí vědomí, paměti, identity a vnímání [8]. Disociace smyslových vjemů může způsobit derealizaci, vnímání vnějšího světa jako sen, nebo nerealitu. Mezi další disociativní zážitky patří odosobnění – pocit oddělení od vlastního těla, pocit sledování sebe sama bez aktivní sebekontroly, či nerozpoznání sebe sama v zrcadle při vědomí, že se jedná o stejnou osobu [9]. Primární disociační drogy dosahují svého účinku blokováním NMDA receptorů (antagonisté²), a zahrnují ketamin, fencyklidin (PCP), dextromethorfan (DXM) a oxid dusný [10]. Nicméně, disociace je také pozoruhodně typická i pro salvinorin A (účinná látka Šalvěje divotvorné (*Salvia divinorum*)) – potentního agonisty κ -opioidních receptorů [11].

¹ Demografický ukazatel, v tomto případě počtu uživatelů k celkovému počtu obyvatel.

² Agonista je ligand, který se váže na receptor a mění jeho stav vedoucí k biologické odpovědi. Konvenční agonisté zvyšují aktivitu receptoru. Úplní agonisté stimulují maximální schopnost odpovědi systému; partiální agonisté nedosahují maximální odezvy kapacity systému. Označení úplný/částečný agonista je závislé na systému, úplný agonista pro jednu tkáň může být částečným agonistou pro jinou. Inverzní agonisté snižují konstitutivní biologickou odpověď. Non-endogenní agonista se může vázat i na jiné místo než přirozená látka.

Antagonista je látka vázající se na stejný receptor jako přirozená látka, čímž blokuje její působení. Vazba antagonisty/agonisty se vzájemně vylučuje a to buď proto, že kompetují o stejné vazebné místo, nebo jsou v kombinaci prostorově sousedících a překrývajících se vazebných míst [74].

2.2 Delirogeny

Jak jejich název napovídá, vyvolávají v uživateli stav deliria, který se vyznačuje extrémní zmateností a neschopností ovládat vlastní jednání. Jejich subjektivní účinky jsou podobné deliriu v extrémních stádiích horečky. Zahrnuty v této skupině jsou takové rostliny jako Rulík zlomocný (*Atropa Belladonna*), Durman obecný (*Datura stramonium*), Blín černý (*Hyoscyamus niger*), Mandragora (*Mandragora officinarum*), Muškátový oříšek (*Myristica fragrans*), jakož i řada léků, pokud jsou užity ve velmi vysokých dávkách, jako je např. difenhydramin (Benadryl) a jeho blízký příbuzný dimenhydrinát (Dramamine). Jejich účinek spočívá v antagonistickém působení na acetylcholinové receptory [12, 13].

2.3 Psychedelika

Slovo psychedelický (ze starořeckého ψυχή [psychê] – mysl, duše, dech + δηλος [dêlos] – zjevit, ukázat, odhalit; tedy duši/myśl odhalující) bylo vytvořeno, aby vyjádřilo myšlenku o látce, která projevuje skryté, ale reálné aspekty mysli. První, kdo toto slovo použil, byl v roce 1956 britský psychiatr Humphry Osmond, aby tak naznačil mystický a vizionářský potenciál LSD a meskalinu. Slovo ho napadlo, když rozmlouval se spisovatelem Aldousem Huxleym o zkušenosti s meskalinem: „Huxley nabyl přesvědčení, že navozené stavy změněného vědomí jsou vlastně mystické stavy a že drogy vytvářejí bránu k širšímu a pravdivějšímu uchopení reality.“ Toto tvrzení rozvedl v roce 1954 ve své slavné knize Brány vnímání. Název přejal z pera básníka W. Blakea: „Kdyby byly brány vnímání očištěny, všechno by se člověku jevílo takové, jaké skutečně je, nekonečné.“ Používalo bylo také slovo psychotomimetický (imitující psychózu), zejména v raných stádiích výzkumu, kdy se tyto látky jevíly jako vhodné pro psychiatrickou praxi (umělé navození psychózy), či entheogen (boha obsahující) – termín vytvořený antropology a etnobotaniky vyjadřující zjištění, že látky figurují v šamanských a náboženských rituálech mnoha kultur již po tisíce let. Moderní historie halucinogenů začíná v roce 1943, kdy A. Hoffman izoloval námelový alkaloid diethylamid kyseliny lysergové (LSD) a rozpoznal jeho silný potenciál alterovat mysl. Objev LSD zvýšil v následujících letech zájem o další psychedelicky působící substance (především psilocybin a meskalin) a odstartoval éru intenzivního výzkumu [14].

2.3.1 Společné psychické účinky

Smyslové vnímání se pod vlivem psychedelik stává obzvláště brilantní a intenzivní. Normálně nepovšimnuté aspekty okolí upoutávají pozornost, běžné objekty jsou vnímány, jako kdyby byly viděny poprvé, a získávají nové hloubky významu. Estetické vjemy jsou značně zesílené: barvy se zdají intenzivnější, textury bohatší, kontury ostřejší, hudba emocionálně hlubší, prostorové uspořádání objektů dává větší smysl. Lidé si mohou být vědomější vlastních orgánů, nebo jinak vnímat a cítit části těla. Hloubka vnímání je často zvýšená a perspektivně zkreslená, neživé objekty nabývají vlastních projevů, a běžně dochází k tzv. synestezii (slyšení barev, vidění zvuků, atp.). Čas se může zdát výrazně zpomalený, jak si stále více probíhajících událostí žádá pozornost, nebo se může zastavit úplně,

v prostoru věčné přítomnosti. Se zavřenými očima se zjevují neuvěřitelně živé obrazy: nejprve geometrické tvary a pak krajiny, budovy, živé bytosti a symbolické předměty.

Emocionální účinky bývají ještě hlubší než percepční. Droga příjemce neobvykle zcitliví na tváře, gesta a malé změny v okolním prostředí. Jako vše na poli vnímání nabírá neobvyklý význam, pocity se stávají zveličenými: láska, vděčnost, radost, soucit, chtíč, hněv, bolest, hrůza, zoufalství, nebo osamělost mohou být ohromující, nebo dva zdánlivě neslučitelné pocity mohou být zakoušeny současně. Je možné cítit buď neobvyklou otevřenost a blízkost k druhým, nebo přehnaný odstup, v jehož důsledku se mohou jevit jako groteskní loutky nebo roboti. Mimořádné pocity mohou vyvolat strach ze ztráty kontroly, paranoiu a paniku, nebo způsobit euforii a blaženost.

Krátkodobá paměť je obvykle narušena, ale zapomenuté události z dávné minulosti mohou být uvolněny z nevědomí a znovu prožity. Společně bývají introspektivní reflexe s hlubokými, někdy i bolestnými vhledy do sebe sama, do povahy lidstva, nebo vesmíru; často se zážitek zdá více skutečný, nebo podstatnější než běžný život. Mohou také nastat hluboké změny ve vnímání sebe sama: ego se může oddělit od těla (disociace) nebo se může rozpustit hranice mezi vlastní osobností a okolním světem.

Při vyšších dávkách se může intoxikovaný ve znovuprožívání svých vzpomínek navrátit do dětství nebo sám sebe promítnout do řady snových obrazů před svými zavřenými víčky a stát se tak hrdinou symbolických dramát. Děje, osoby a obrazy v tomto snovém světě, nebo dokonce ve světě vnějším, se mohou stát tak intenzivně věrnými a metaforicky reprezentativními, že na sebe berou charakter symbolů, mýtů a alegorií. Ztráta osobnosti může vyústit v prožitek smrti a znovuzrození doprovázený patřičnými pocity úzkosti a radosti se strhující intenzitou. V některých případech je vyvrcholením mystická extáze, v níž se ve zdánlivě nekonečném okamžiku zdají být veškeré spory smířené, všechny otázky zodpovězené, všechny chťiče irelevantní nebo uspokojené a veškerá existence je zahrnuta v jediném prožitku, ve kterém se zdá být neomezená, věčná a nepopsatelná [15].

Nositel prožitku však není samotná farmakologická vlastnost molekuly, ale podstatně záleží na okolnostech, které intoxikaci předcházejí a následně ji doprovázejí. Výsledný efekt je tedy modifikací vnějších informačních obsahů (setting – situace, prostředí) a intrapsychických obsahů jedince (set – nálada, očekávání), které s působením látky interferují. Často dochází k amplifikaci předcházející nálady [16].

2.3.2. Rizika

Smrtelné dávky pro lidi nejsou známy, nicméně extrapolací z nižších savců lze předpokládat, že dávka letální by měla být minimálně 100krát vyšší než dávka účinná (poměr LD_{50}/ED_{50}) [1, 17]. Nebyla zaregistrována neurotoxicita, organické poškození mozku, ani specifické známky toxicity na izolovaných orgánech [16, 18]. Mutagenost LSD také nebyla spolehlivě prokázána [19]. Ačkoliv bylo zaznamenáno pouze několik případů přímého úmrtí užitím psychedelik (předávkováním) [20, 21], je známo množství nehod se smrtelnými následky způsobených nepředvídatelností psychických účinků látky [1]. Mezi nejčastější akutní nepříznivé účinky rozšířeného stavu vědomí patří stav všeobecně známý jako „bad trip,“ který je charakterizován náhlou úzkostí, strachem, panikou, dysforií či paranoiou. Projevy se

mohou pohybovat v rozsahu od pocitů vágní úzkosti a odcizení, po hluboce znepokojující stavy neutuchajícího teroru, úplného uvěznění nebo kosmické zkázy [19]. Podle Timothy Learyho je každý bad trip způsoben strachem ze ztráty ega (sebeidentity) a je stupňován snahou si ho udržet [22]. Panika se může vystupňovat do sebevražedných tendencí. Další smrtelné případy byly zaznamenány v případě, kdy byl dotyčný přesvědčen o svých nadlidských schopnostech, například o schopnosti létat [23–25]. U predisponovaných jedinců může ve vzácných případech také dojít k rozvinutí psychózy, či schizofrenie [26, 27].

Jedním z dalších nežádoucích důsledků užívání psychedelik je jev pojmenovaný „flashback.“ Jedná se o znovuprožití jednoho či více z percepčních jevů látkou vyvolaných po jejím odeznění, čili v absenci látky, v nedefinovaném čase. Odborně je tento jev nazýván hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) – porucha přetrvávající po expozici halucinogenem, většinou vizuální: geometrické halucinace, falešné vnímání pohybu v periferiích zorného pole, záblesky barev, intenzivnější barvy, stopy snímků pohybujících se objektů, pozitivní po-obrazy, hala kolem objektů, makropsie a mikropsie. V důsledku toho může dojít také ke klinicky významným úzkostem nebo zhoršení schopnosti působení v sociálních, pracovních či jiných oblastech [28].

Halpern a Pope v roce 1999 [29] analyzovali zveřejněné zprávy o nežádoucích účincích a negativních dlouhodobých následcích užívání halucinogenů a došli závěru, že pokud jde o opakované užívání psychedelických drog, výsledky jsou kontroverzní. Pokud se ale jakékoli dlouhodobě nepříznivé účinky vyskytly, byly sotva patrné, či nesignifikantní. Mělo by být ovšem poznamenáno, že tyto závěry byly učiněny ze vzorku klinických výzkumů. Naopak, četné studie ukazují významné dlouhodobé pozitivní změny v osobním životě spojené s užitím psychedelik. Většina z dotazovaných uvádí tuto zkušenost jako svůj nejvýznamnější osobní zážitek vůbec. Zaznamenány jsou pozitivní změny v pohledu na svět, subjektivních hodnotách, vnímání osobních problémů, vztahu k vlastnímu tělu, ostatním lidem a přírodě, estetickém vnímání a postoji ke změněným stavům vědomí [19, 30, 31].

2.3.3. Společné fyziologické účinky

Z fyziologického hlediska způsobují všechny halucinogenní látky v lidském těle kvalitativně obdobné reakce. Dochází k signifikantnímu zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence. EKG a tělesná teplota zůstávají většinou nepozměněny. Ovlivňován je průměr zornice, snižuje se práh šlachových reflexů [32]. V extrémních případech mohou vyvolat třes, nauzeu, závratě, slabost, ospalost, zívání, parestézii, rozmazané vidění, nevolnost a zvracení [33]. V důsledku down-regulace receptorů (5-HT_{2A}; viz 4.1.3 – regulace) zapojených do drah působení dochází k budování tolerance [34]. Subjektivně stejně silného účinku může být podáním totožné dávky dosaženo nejdříve po 5 dnech. V případě kombinování psychedelik dochází i k tzv. křížové (cross)-toleranci [35]. Vzhledem k tomu, že kromě LSD nemají vybrané látky schopnost ovlivňovat dopaminergní centrum (tzv. centrum odměn), a postrádají afinitu buď přímo k dopaminovým (DA) receptorům, nebo k receptorům vyčytávajícím dopamin, nevyvolávají závislost [36]. LSD má přímou afinitu k D1 i k D2 podtypům dopaminových receptorů. Důvodem, proč ani LSD není spojeno s výrazným rizikem závislosti, je převaha dopaminergního působení v kortexu

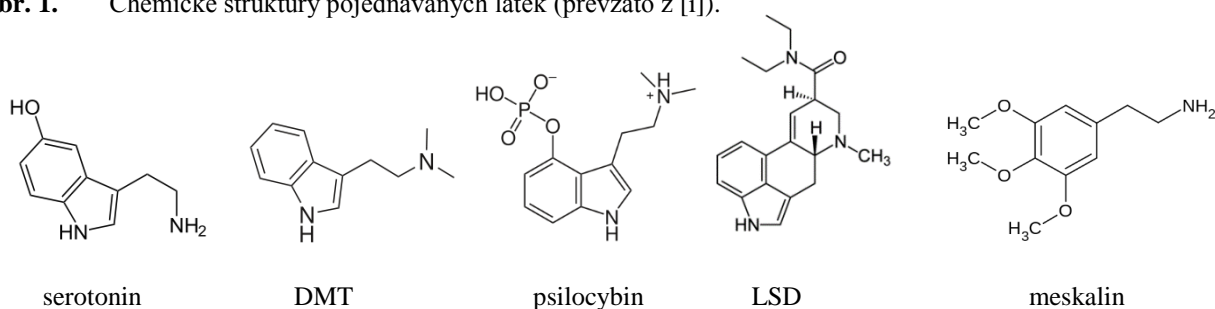
a malá interakce s dopaminergními receptory v limbických strukturách, resp. nucleus accumbens [37]. Bylo potvrzeno, že podání psychedelik vede ke zvýšení aktivity mozku ve frontálním kortexu, a to jak v exekutivních oblastech dorzolaterálních, tak i mediofrontálních (včetně předního cingula). Zvyšují rovněž aktivitu řady dalších s frontálním kortexem propojených oblastí bazálních ganglií, thalamu a neokortexu [38]. Typický prožitek rozplývání hranic je spojený se zvýšením metabolismu fronto-parietálního kortexu, striata a okcipitálního kortexu. Nepříjemný strach z rozpadu je spojený se zvýšenou aktivitou thalamu [39]. Co se týče elektrické aktivity CNS, dochází k poklesu mozkových vln delta a alfa v oblasti temporo-parieto-okcipitálního spojení a vln théta v temporomediální kůře a frontálních oblastech [40, 41]. V pásmech vyšších frekvencí naopak dochází ke zvýšení amplitudy (především mezi 36–44 Hz, tendence ke zvyšování je patrná již od hranice 14 Hz) [42].³

3. Farmakologická charakteristika vybraných psychedelik

3.1 Indolaminy/tryptaminy

Jedná se o látky s indolovým jádrem, které jsou svou molekulární strukturou velmi podobné serotoninu⁴ (5-hydroxytryptaminu, 5-HT; obr. 1.). Mezi indolová psychedelika řadíme např. přírodní látku psilocybin, dimethyltryptamin (DMT), 5-methoxy-DMT (5-MeO-DMT; obsaženo i v jedu ropuchy *Bufo Alvarius*), 5-methoxy-diisopropyltryptamin (5-MeO-DIPT), α -methyltryptamin (AMT), 5-methoxy- α -methyltryptamin (5-MeO-AMT) a α -ethyltryptamin (AET). Poslední tři látky jsou velmi silnými psychedeliky s dlouhým účinkem, které mají současně významnou aktivitu inhibitorů monoaminoxidas. Indolové jádro sdílí také látka zvaná bufotenin (N,N-dimethylserotonin), ta však nemá psychedelické účinky [43, 44].

Obr. 1. Chemické struktury pojednávaných látek (převzato z [i]).



³ Delta [$<3,5$ Hz] – hluboký spánek v bdělosti patologické; théta [3,5–7,5 Hz] – kreativita, usínání; alfa [8–13 Hz] – (relaxace, zavřené oči); beta [14–18 Hz] – koncentrace, logicko-analytické myšlení, neklid; gama [>30 Hz] – extrémní koncentrace, hluboká meditace.

⁴ Serotonin je jednou z nejstarších signálních molekul. Vyskytuje se již v jednobuněčných eukaryotech, jako je např. Paramecium a Tetrahymena, kde moduluje jejich pohyb a růst. V důsledku takto dlouhého evolučního vývoje hraje serotonin roli v mnoha fyziologických funkcích: vývoj, kardiovaskulární, gastrointestinální a endokrinní funkce, smyslové vnímání, chování jako je agrese, chuť k jídlu, sex, spánek, nálada, kognice a paměť. Většina serotoninu se u savců nachází ve střevech (produkován enterochromaffiními buňkami) a krevních destičkách. Teprve později bylo zjištěno, že se nachází i v centrálním nervovém systému, kde má řadu velmi důležitých funkcí. U savců vzniká „mozkový“ serotonin ve specializovaných seskupeních buněk – rafeálních jádrech, nacházejících se v retikulární formaci mozkového kmene [110].

Psilocybin

Systematickým názvem O-fosforyl-4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamin (obr. 1.), je obsažen v řadě halucinogenních hub (např. rody *Psilocybe*, *Copelandia*, *Panaeolus*, *Conocybe*) [45]. Po požití je střevní sliznicí absorbováno kolem 50 % celkového množství. Aktivně psychedelicky působící psilocin vzniká z psilocybinu, jeho fosfátového esteru, až po ingestci, kdy je na něj alkalickou fosfatázou defosforylován [46]. Psilocin je dále glukuronován plasmatickým enzymem glukuronosyltransferasou (UDP) na psilocin-O-glukuronid a v této formě z 80 % vyloučen z těla [47]. Kromě výše popsané metabolické dráhy psilocin sám podléhá oxidativnímu metabolismu. Dále prochází demethylací a deaminací na 4-hydroxyindol-3-yl-acetaldehyd a následnou oxidací (pravděpodobně jaterní aldehyddehydrogenasou a monoaminoxidasou) je přeměněn na kyselinu 4-hydroxyindol-3-octovou a 4-hydroxytryptofol [45]. Tyto vedlejší metabolity (asi 4 % psilocinu se degraduje tímto způsobem), mohou být detekovány také in vivo v lidské plasmě [48]. Třetí možná cesta je oxidace psilocinu hydroxyindoloxidasou na produkt O-chinonové nebo iminochinonové struktury [49]. V lidském těle lze psilocybin i psilocin detekovat v krevní plasmě 20–40 min po perorálním podání, maximální hodnoty psilocinu je dosaženo mezi 80–105 minutami a detekovat ho lze ještě 6 hodin. Poločas rozpadu psilocinu v plasmě je 2,5 h po perorálním požití, 1,23 h po intravenózním [50]. Osmdesát procent psilocinu v plasmě se nachází v konjugované formě. Obě látky lze detekovat v lidské moči, nemodifikované (z 3–10 %) a především konjugované s kyselinou glukuronovou. Většina se vyloučí během 3 hodin, do 24 hodin úplně ($\pm 65\%$ je vyloučeno močí, dalších 15–20 % žlučí a stolicí) [46]. Z hlediska účinnosti je psilocybin 45krát méně účinný než LSD a 66krát účinnější než meskalin [51]. Typická dávka (orálně) je $\pm 0,2$ mg/kg, psychedelické efekty se dostávají po 15 mg (koncentrace v plasmě 4–6 ng/ml). Účinek nastupuje během 20–40 min a trvá 4–6 h. Intravenózní aplikací stav nastupuje do dvou minut, s vrcholem po pěti minutách a trvá kolem dvaceti minut. V porovnání s LSD a meskalinem je dle výpovědí psilocybinová zkušenost vlídnější – méně atakuje psychiku člověka a nemá tendenci ho izolovat, spíše naopak, má sklon vytvářet vztahy mezi lidmi a vtahovat je do komunikace [14].

DMT

N,N-Dimethyltryptamin (syst. názvem 2-(1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethylethanamin; obr. 1.) je přírodním alkaloidem řady rostlin, jako je např. *Banisteriopsis rusbyana*, *Psychotria Viridis*, *Mimosa* a dalších. Na rozdíl od psilocybinu je inaktivní při perorálním podání a musí být aplikován buďto kouřením nebo injekčně. Typická dávka je $\pm 0,6$ mg/kg, odpovídá koncentraci v plasmě 12–15 ng/ml [52]. Účinek nastupuje v řádu desítek vteřin a trvá desítky minut [44]. DMT v perorální aplikaci je aktivní pouze při současném užití s inhibitory monoaminoxidasy – u původních obyvatel Amazonie například harminem či harmalinem, beta-karbolinovými alkaloidy z liány *Banisteriopsis caapi* v halucinogenním nápoji zvaném Ayahuasca [53]. Účinek pak nastupuje po dvaceti minutách, kulminuje po 1,5 h a trvá 4–6 h [54]. Ze studie triciem značeného DMT byly metabolity vznikající v játrech identifikovány jako kyselina indolactová (IAA), DMT-NO, N-methyltryptamine (NMT), 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin (2-MTHBC), tryptamin (TA) a 1,2,3,4-tetrahydro- β -karbolin (THBC) [55].

Ingesce způsobuje silnější a spirituálnější prožitky než ostatní psychedelika, člověk upadá do halucinačního světa vizí, časté jsou odkazy na setkání s inteligentními bytostmi [56]. V roce 2011 byl ověřen endobiogenní původ DMT v lidském těle (prokázáním výskytu amin-N-methyltransferasy v epifyze, sítnicových gangliových neuronech a míše – enzymu, který je s velkou pravděpodobností s biosyntézou DMT spojen) [57, 58]. Předpokládá se, že vyplavování DMT se zvyšuje v mimořádných okamžicích našeho života, např. při narození, umírání, meditaci, spirituálních prožitcích atd. [56].

3.2 Ergolinové deriváty

Jsou reprezentovány především tartrátem N,N-diethylamidu kyseliny lysergové (LSD). S předchozí skupinou sdílí LSD indolové jádro. Se skupinou následující však sdílí také jádro fenylethylaminové (viz obr. 1). Dalšími psychedelickými ergoliny jsou například LSA (lysergamid) obsažený v rostlině Povijnice fialková (*Ipomoea violacea*) či v rostlině Havajská lesní růže (*Argyreia nervosa*), dále pak např. syntetické ETH-LAD (N,N-diethylnorlysergamid, 6-ethyl) či AL-LAD (6-norlysergamid, 6-allyl-N,N-diethyl) a různé další deriváty, přičemž téměř žádný z těchto derivátů nedosahuje psychedelické potence LSD. Samotná kyselina lysergová také postrádá psychedelickou aktivitu [14, 44].

LSD

Námel je produkt houby (*Claviceps purpurea*), která parazituje na žitu a v menší míře na jiných druzích obilnin a divokých trav. V roce 1938 z něj Albert Hofmann poprvé izoloval pětadvacátý derivát sloučenin kyseliny lysergové v sérii: diethylamid kyseliny lysergové, zkráceně LSD-25 (systematickým názvem (6aR, 9R)-N, N-diethyl-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo-[4,3-fg]-chinolin-9-karboxamid) a v roce 1943 poprvé zakusil jeho psychický účinek. Jedná se tedy o semisyntetickou sloučeninu. Primární způsob podání je orálně, ale může být inhalováno, injektováno, nebo transdermálně vstřebáno. Při orálním užití je téměř veškerá účinná látka absorbována sliznicí, účinky se dostavují během 30 minut, stav kulminuje po 1,5–2,5 h a může trvat po dobu 8 až 12, i více hodin [1]. Intenzita a délka působení je závislá na dávce. Psychicky zaznamatelná dávka může být již nad 20 µg, za dávku přiměřenou se považuje 75–125 µg, silné dávky přes 200 µg způsobují především prožitky niterných zjevení. Hranice 500 µg by mohla být považována za pomyslnou hranici saturace, za níž jsou rozdíly zanedbatelné [14]. Po dávce 160 µg byla naměřena hodnota plasmatické koncentrace $\pm 9 \mu\text{g/L}$ [59]. Poločas rozpadu LSD v lidské plasmě byl vypočítán na 175 min [60]. Koncentrace zjištěná v mozku je nižší než v kterémkoli jiném orgánu – pouze kolem 0,01 % aplikované dávky a i tehdy je jen několik málo minut aktivní. Koncentrace v orgánech dosahuje vrcholných hodnot po pouhých 10–15 minutách, a poté velmi rychle klesá. Kolem 80 % LSD se z oběhu vylučuje žlučí a stolicí a jen 8 % se objevuje v moči [61]. Metabolizace probíhá v játrech především hydroxylací a glukuronidací na metabolity typu 13 - a 14-hydroxy-LSD, jejich konjugáty kyseliny glukuronové, 2-oxo-LSD, DE-ethyl-LSD, 2-oxo-3-hydroxy-LSD a 2-oxo-2,3-dihydro-LSD [62, 63]. Po dvou hodinách je přítomno jen 1–10 % nezměněného LSD. Psychické účinky tedy dosahují vrcholu v době, kdy již většina látky z hlavních orgánů, včetně mozku, zmizela, ačkoliv nepatrné měřitelné množství zůstává v krvi a mozku ještě asi osm hodin [14].

3.3 Fenylethylaminy

Jsou látky s chemickou strukturou podobnou stimulanciím amfetaminu a metamfetaminu. Nejznámějším fenylethylaminovým psychedelikem je meskalin. Meskalin má relativně nízký psychedelický potenciál a byla syntetizována řada výrazně účinnějších substituovaných fenylethylaminů, jako je DOM (4-methyl-2,5-dimethoxyamfetamin), DOB (2,5-dimethoxy-4-bromoamfetamin), DOI (2,5-dimethoxy-4-iodo-amfetamin), 2C-B (4-bromo-2,5-dimethoxyfenethylamin), 2C-I (4-iodo-2,5-dimethoxyfenethylamin), TMA (3,4,5-tri-methoxyamfetamin) či TMA-2 (2,4,5-trimethoxyamfetamin). Od fenylethylaminových psychedelik je rovněž potřeba odlišit skupinu látek, jejichž hlavními zástupci jsou MDMA (3,4-methylendioxyamfetamin) a příbuzné látky jako MDE (3,4-methylendioxyethylamfetamin), MBDB (N-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine), MDA (3,4-methyl-endioxyamfetamin) a některé další. Pro odlišnosti ve struktuře molekuly (dimethylace fenylového jádra) a v klinickém efektu (dominuje emocionální působení a posílení pocitu empatie) je dnes řazena tato skupina samostatně pod název entaktogeny, tedy látky zesilující prožívání [17, 43].

Meskalin

Systematickým názvem 2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)ethanamin (obr. 1.), je alkaloid přirozeně se vyskytující v kaktusech zvaných Peyotl (*Lophophora williamsii*), San Pedro (*Echinopsis pachanoi*) a Peruánská pochodeň (*Echinopsis peruviana*), a také v množství jiných členů rodu *Cactaceae*. Svůj domorodý původ má užívání těchto rostlin v Mexiku a jižních částech Severní Ameriky [14]. Radiokarbonová metoda datování archeologických vzorků vynesla důkazy o tom, že domorodci této látky využívají k rituálním účelům již po 5700 let [64]. Nejčastěji se meskalin požívá orální cestou, halucinogenní účinky se dostávají s dávkou 5 mg/kg. Látka se, stejně jako LSD, velmi rychle a účinně vstřebává. Nástup účinku je od 30 minut do 2 hodin a hladiny koncentrace v krvi dochází vrcholu 2 hodiny po požití. Doba trvání účinku se obvykle pohybuje v rozmezí 6–12 hodin, ale může trvat až 14 hodin [65]. Hematoencefalickou bariérou pronikají pouze asi 2 % dávky, kolem 60 % meskalinu se vylučuje v nezměněné formě do 24 hodin močí (do 6 h 20–50 %), zbytek je vyloučen ve formě metabolitů. Většinová metabolizace probíhá v játrech oxidací postranních řetězců monoaminoxidasou v produkty jako kyselina 3,4,5-trimethoxyfenyloctová či 3,4,5-trimethoxybenzoová kyselina [66]. Menšina pak podléhá dealkylaci etherových skupin na fenoly. V dřívější studii izolované sloučeniny zahrnovaly: 3,4-dimethoxy-5-hydroxyfenethylamin; 3,5-dimethoxy-4-hydroxy-isomer a kyselinu 3,4-dihydroxy-5-methoxyfenyloctovou [67]. Pavouci sledovaní při pokusech působení toxicity na jejich snovací aktivitu vytvářeli pod vlivem LSD pavučiny dokonalejší, pravidelnější a ucelenější, zatímco po meskalinu byli jejich výtvoři abstraktnější a nepravidelnější. Přesto lidé při pokusech se zavázanýma očima tyto dvě látky schopni rozlišit nejsou. Zkušenosti uživatelé považují meskalin za „laskavější a zemitější“ než LSD, na které pohlížejí jako na „intelektuálnější.“ Také, na rozdíl od LSD, vyvolává pocity empatie a sounáležitosti [14].

4. Receptory spřažené s G-proteiny – GPCRs

Ačkoliv se LSD ani meskalin, na rozdíl od psilocybinu a DMT, nejeví jako serotoninu podobné, prokazatelně uplatňují své psychedelické schopnosti společnou cestou – prostřednictvím serotoninových receptorů, a to zejména skupiny 5-HT_{2A}, protože kompetitivní antagonisté 5-HT₂, jako je např. ketanserin nebo pirenperon, blokují psychedelickou aktivitu [68, 69] a u myši s knockoutovaným genem pro 5-HT_{2A} receptory se vytrácí head-twitching response (HTR) – škubavé pohyby hlavou charakteristické pro psychedelika [70, 71]. S výjimkou 5-HT₃ receptoru, který je ligandem vrátkovaný iontový kanál a v dráze působení psychedelik se neuplatňuje, transdukuje všechny ostatní serotoninové receptory svůj signál prostřednictvím G-proteinů.

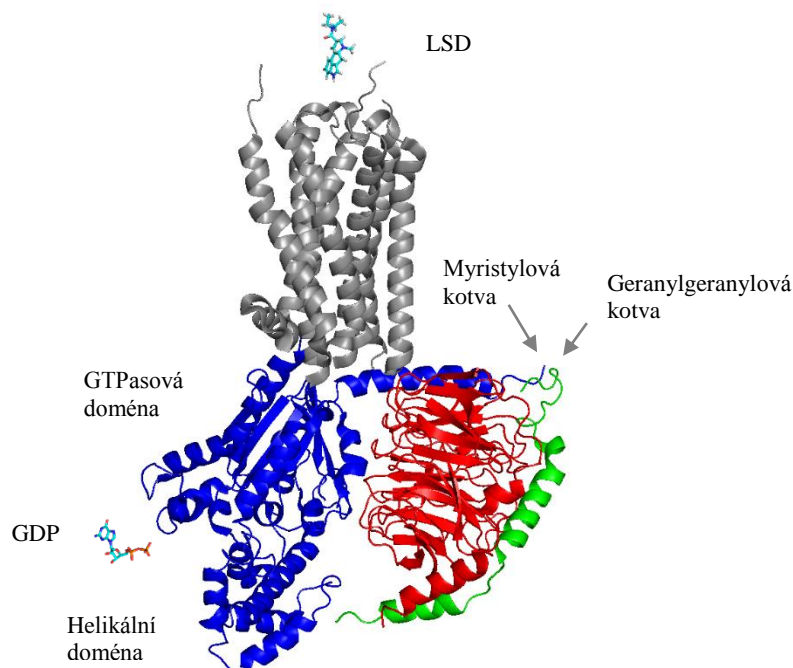
Z neuronálního hlediska jsou považovány za receptory metabotropní, tedy, na rozdíl od receptorů ionotropních, jež působí přímo jako iontové kanály regulované ligandem (neurotransmitterem uvolněným presynaptickou buňkou), tyto ovlivňují iontové kanály a pumpy nepřímo, a to prostřednictvím membránových nebo cytoplasmatických druhých posílů, které často ovlivňují i jiné intracelulární cíle. Na mnoha synapsích CNS probíhá přenos výhradně těmito nepřímými mechanismy [72].

G-protein vázané receptory (GPCRs), také známy jako sedmkrát membránou procházející (7TM), představují největší rodinu buněčných povrchových proteinů podílejících se na přenosu signálu. GPCRs jsou aktivovány externím signálem ve formě ligandu. Ten vyvolává konformační změnu receptoru a tím intracelulární transdukcí signálu prostřednictvím G-proteinu a druhých posílů. GPCRs se nacházejí pouze u eukaryot, včetně kvasinek, rostlin a choanoflagellat [73]. Prostředkují odpovědi na nesmírně rozmanité extracelulární signální molekuly: biogenní aminy, puriny a deriváty nukleových kyselin, lipidy, peptidy, proteiny, organické odoranty a feromony, tastanty, ionty, protony a v případě rhodopsinu dokonce i na fotony. Stejně tak různorodé jsou i modulované fyziologické procesy: neurotransmise, sekrece, buněčný metabolismus, diferenciací růstu, zánětlivé a imunitní odpovědi a detekce chuti a zápachu [74]. V projektu lidského genomu bylo identifikováno více než 800 genů pro receptory ($\pm 2\%$ genomu) patřících do rodiny GPCRs (většina z nich s dosud neznámým ligandem) [75]. Všechny GPCRs se skládají ze sedmi transmembránových domén dlouhých 25 až 30 aminokyselin s poměrně vysokým stupněm hydrofobnosti vytvářejících tzv. α šroubovice, které prostupují plasmatickou membránou proti směru hodinových ručiček (viz obr. 2.) [74].

4.1 Signalizace heterotrimerními G-proteiny

G-proteiny, jejichž název je odvozen od vazby na guaninové nukleotidy, jsou heterotrimery složené z 3 podjednotek α , β a γ ; β a γ jsou spolu pevně spojeny a mohou se považovat za jeden funkční celek. Pro každou podjednotku jsou známy rozmanité formy (alespoň 28 různých α , 5 β a 13 γ), přičemž α podjednotka se vždy skládá ze dvou domén: GTPasové a alfa-helikální. Vzhledem k tomu, že vlastnosti signální transdukcí možných kombinací $\beta\gamma$ se od sebe radikálně neliší, jsou tyto třídy děleny a definovány na základě homologie primární sekvence α podjednotek [76]. Savčí γ podjednotky jsou modifikovány 20-uhlíkovou geranylgeranyl skupinou připojenou přes thioesterovou vazbu k cysteinu na

čtvrtém místě od C konce, v případě γ_1 a γ_{11} 15-uhlíkovou farnesylovou skupinou [77]. Většina α podjednotek (vyjímaje α_t) je S-palmitoylována thioesterovou vazbou k internálnímu cysteinu (reverzibilně) [78], nebo myristylována amidovou vazbou k N-terminálnímu glycinu [79, 80]. Tyto lipofilní kotvy uvazují podjednotky k cytoplasmatické membráně, zabraňují jejich disociaci a usnadňují setkání s cílovými efektory; viz obr. 2.



Obr. 2. Struktura 5-HT_{2B} receptoru (šedě) ve spřažení s G proteinem (modře α podjednotka, červeně β , zeleně γ); s molekulou LSD a GDP (data převzata z [ii, iii], vytvořeno v programu Pymol).

4.1.1 Aktivace

Studie elektronové paramagnetické rezonance (EPR) poskytují důkazy o tom, že fotoaktivace rhodopsinu zahrnuje rotaci a naklopení TM6 jednotky vzhledem k TM3. Z toho by se dalo usuzovat na podobné mechanismy i pro ostatní členy skupiny A (Rhodopsin-like) [81]. Další studie naznačují, že receptory jsou s G-proteiny ve skutečnosti před-vázané a jiné předpokládají zvýšení afinity po navázání ligandu [82, 83]. V každém případě navázání agonisty přepne receptor do aktivního stavu a způsobí konformační změnu, která umožní, aby fungoval jako faktor pro výměnu guaninových nukleotidů (guanine nucleotide exchange factor – GEF). Tím katalyzuje uvolnění guanosindifosfátu (GDP) z α podjednotky, který je za fyziologických podmínek ihned nahrazen guanosintrifosfátem (GTP; buňka zachovává poměr GTP:GDP 10:1). Výměna nukleotidů snižuje afinitu α podjednotky k $\beta\gamma$ komplexu a způsobuje disociaci heterotrimeru do G_{α} -GTP a $G_{\beta\gamma}$ komplexů. Oba komplexy však, díky lipofilním ukotvením, putují pouze po plasmatické membráně [84]. Signální dráhy se dají rozdělit na tři typy:

1) Signalizace G_{α} -GTP podjednotkou

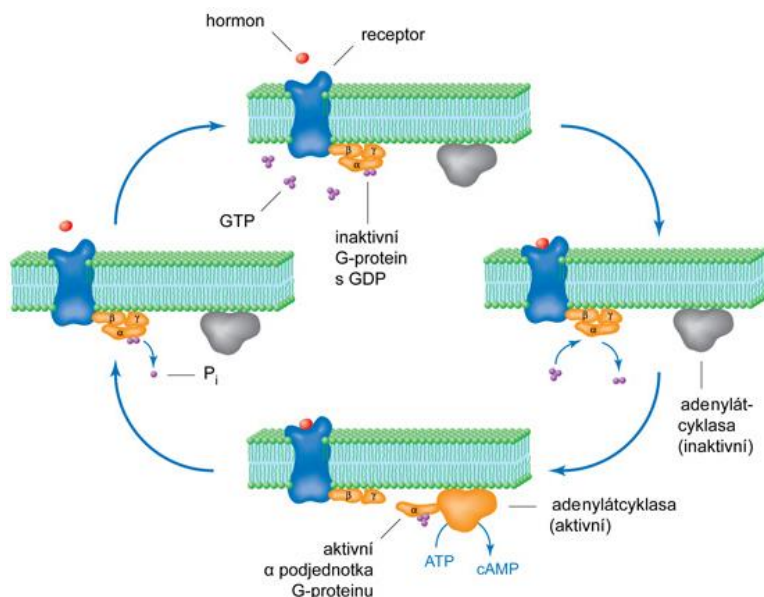
G_{α} -GTP podjednotka aktivuje, nebo inhibuje efektorové proteiny, jako jsou adenylát cyklasy 1–9, fosfolipasy A2 a $C_{\beta 1-4}$, fosfodiesterasy (PDE) a iontové kanály. Tato aktivace vede k produkci druhých posílů, jako je cyklický adenosin-3',5'-monofosfát (cAMP), diacylglycerol (DAG), nebo k modulaci inositol-1,4,5-trisfosfátu (IP3).

Efektorová dráha G_{ai} a G_{os} – cAMP

Adenylátcyklasa (AC) je membránový protein zapojený do klíčových regulačních rolí všech buněk. I přes obrovskou polyfyleticitu (6 rozdílných genově nesouvisejících rodin bez strukturních homologií) všechny katalyzují konverzi adenosintrifosfátu (ATP) na 3',5'-cyklický AMP [85]; viz obr. 3. Normální koncentrace cAMP v buňce je $\pm 10^{-7}$ M, ale činností AC může během několika vteřin stoupnout až dvacetkrát. Vzápětí je rapidně odbouráván cAMP fosfodiesterasou, která ho hydrolyzuje na 5'-monofosfát [86].

Ačkoliv cAMP může sám o sobě otvírat určité iontové kanály, většinový efekt je zprostředkován cAMP dependentní proteinkinásou A (PKA), která v neaktivním stavu sestává ze dvou katalytických a dvou regulačních podjednotek. Navázáním dvou cAMP na každou regulační podjednotku dochází k jejich disociaci a katalytické jednotky fosforylují (na serinu/threoninu) vybrané cílové proteiny a iontové kanály, čímž modulují jejich aktivitu. Výsledným efektem může být exprese daných genů, buněčná sekrece, membránová propustnost, atd. [87].

Obr. 3. Regulace a funkce adenylátcyklasy (převzato z [202]).



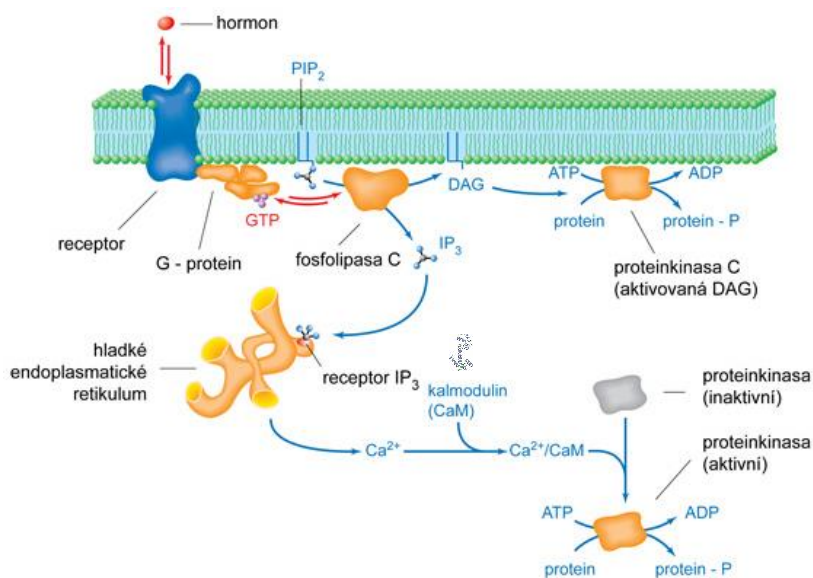
Efektorová dráha G_{aq} – PIP2

Aktivovaná fosfoinositid specifická fosfolipasa C (v současné době existuje 13 známých izoform klasifikovaných do šesti rodin: $PLC_{\beta,\gamma,\delta,\epsilon,\zeta,\eta}$ [88]) generuje dva druhé posly: inositol-1,4,5-trisfosfát (IP3) a diacylglycerol (DAG) z fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu (PIP2), který je v malém množství zastoupen ve vnitřní lipidové vrstvě plasmatické membrány. IP3 difunduje cytoplasmou, váže se na IP3 receptor Ca^{2+} iontového kanálu endoplasmatického retikula, a mobilizuje v něm uložené zásoby vápníku, viz obr. 4. Ca^{2+} je rychle pumpován ven z buňky a IP3 je de/fosforylován na IP2/IP4, čímž je signál ukončen. DAG zůstává v membráně a potencuje dvě signální dráhy. V první může dát jeho štěpení diacylglycerollipasou [89] vzniknout arachidonové kyselině. Ta může buď přímo, nebo nepřímo (aktivací proteinkinasy C [90]) modulovat funkci iontových kanálů [91, 92], sama funguje jako posel, nebo je použita k syntéze jiných lipidových poslů zvaných eikosanoidy. Eikosanoidy zahrnující prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany a leukotrieny zprostředkovávají

široké spektrum fyziologických účinků (zánětlivé odpovědi, pocity bolesti, regulace krevního tlaku, cyklu spánku a bdění, indukce srážení krve, děložní stahy atd.) [93, 94]. Druhá, významnější dráha, mobilizuje proteinkinasy C (PKC, jelikož je Ca^{2+} dependentní), která putuje k membráně v důsledku zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} . Tam je aktivována kombinací Ca^{2+} , DAG a záporně nabitého membránového fosfolipidu fosfatidylserinu. Principy, jakými dále předává svůj signál, jsou stejné jako u PKA, ale s jinými cílovými proteiny [95]. Zvýšení cytosolického Ca^{2+} vyvolává další transdukcí signálu Ca^{2+} dependentními kinasami a v případě 5-HT₂ receptorů také fosfolipasou A₂. Prostředníkem aktivace takovýchto kinas je protein zvaný kalmodulin (CaM; vápníkem modulovaný), fungující jako víceúčelový Ca^{2+} receptor. Skládá se pouze z jednoho řetězce se čtyřmi vazebnými místy pro Ca^{2+} . Po navázání všech čtyř se stává aktivním a konformační změnou po navázání na vybrané proteiny moduluje jejich aktivitu. S některými proteiny dokonce tvoří permanentní komplex. Jedním z takových proteinů je Ca^{2+} /kalmodulin dependentní kinasa (CaM kinasa) fungující stejně jako výše popsané na daných proteinech. V mozku savců se ve velkém množství nachází CaM kinasa II (až 2 % suché váhy) figurující v buněčné paměti a dlouhodobých regulacích dráždivosti synapsí [96, 97].

Ca^{2+} dependentní fosfolipasa A₂ (PLA₂) katalyzuje hydrolyzu membránového fosfatidylcholinu na lysofosfatidylcholin (mezi acylovou skupinou a druhým uhlíkem glycerolu), ze kterého, stejně jako v případě štěpení DAG, vzniká arachidonová kyselina. Dráha fosfolipázy A₂ může být na dráze PLC zcela nezávislá [98, 99].

Obr. 4. Regulace a funkce fosfolipasy C (převzato z [202]).



Efektorová dráha G_{12/13}

Efektory této dráhy jsou tři RhoGEFs (p115-RhoGEF, PDZ-RhoGEF a LARG – leukemia-associated Rho guanine nucleotide exchange factor), které po navázání na G_{α12/13} alostericky aktivují malé monomerní GTPasy rodiny Rho. Ty přenášejí signál na další proteiny zodpovědné za činnost aktinového cytoskeletu. Většina GPCRs vázajících se na G_{α12/13} se váže i na ostatní G_α podjednotky. V nervovém systému hraje tato dráha důležitou roli v neuronální migraci, axonálním vedení, tvorbě mozečkové a mozkové kůry a uvolňování neurotransmiterů [100].

2) Signalizace $G_{\beta\gamma}$ podjednotkou

Normální role komplexu $G_{\beta\gamma}$ je inhibice G_α podjednotky, nicméně může sám působit jako signální molekula aktivací druhých posílů nebo otevíráním iontových kanálů. V tomto případě účinkuje na mnoha efektoech jako α podjednotka, akorát jiných izoform specifických pro různé typy $\beta\gamma$ podjednotek, buněk a tkání. Příklady $G_{\beta\gamma}$ signalizace zahrnují např.: modulaci funkce adenylátcyklasy (inhibice typu I, aktivace typu II a IV), aktivaci fosfolipasy A2 a fosfolipasy C, modulaci vápníkových kanálů (R, N, L a T typu, většinou inhibice), přímé otevření zpětně propouštějících (rektifikačních) draselných kanálů spřažených s G-proteinem (GIRKs) a aktivaci MAPK dráhy (mitogen-activated protein kinase) [101].

3) Signalizace na G-proteinu nezávislá

Receptory mohou také přenášet extracelulární signály prostřednictvím mechanismů, které fungují nezávisle na G-proteinech [102]. Aktivované GPCRs jsou substráty pro specifické GPCR kiny (GRKs) a takto fosforylované GPCRs jsou vazebnými cíli pro arrestiny. Tato asociace vede k inaktivaci G-protein závislých drah. Specificky arrestiny blokují interakci receptoru s G-proteinem a podněcují recyklaci receptorů klathrinovou endocytózou (viz regulace). Ukázalo se ovšem, že fungují také jako lešení pro zprostředkování dalších signalizačních kaskád [103]. Těmi mohou být odpovědi zprostředkované Src kinasami, JAK a STAT kinasami (Janus kinase, Signal Transducer and Activator of Transcription; experimenty se serotonin 5-HT_{2A} a angiotenzin II (AT₁) receptory naznačují, že s nimi fyzicky interagují [104]), malými G-proteiny, aktivací PLC přes Homer protein atd. Efektory jsou nejčastěji MAP kiny [105–107].

4.1.2 Terminace

V důsledku GTPasové aktivity α podjednotky dochází po čase k hydrolyze GTP na GDP a tím k opětovné reasociaci s $\beta\gamma$ komplexem. Vzhledem k nedostatečné efektivnosti této reakce je proces urychlován specifickými modulatory známými jako regulátory G-proteinové signalizace (RGS), které zvyšují GTPasovou aktivitu α podjednotky. Je zřejmé, že tyto proteiny hrají stěžejní úlohu v charakteru G-proteiny zprostředkovaných odpovědí všech eukaryot [108].

4.1.3 Regulace

Buňky využívají rozmanitých mechanismů k desensitizaci nebo adaptaci v případě, že jsou vystaveny vysoké koncentraci stimulujících ligandů po delší dobu. Každému z procesů předchází fosforylace receptoru a navázání arrestinu. Fosforylace je provedena PKA, PKC, nebo jedním z členů rodiny GPCR kiny (GRKs). GRKs fosforylují na serinech a threoninech aktivovaných receptorů. Jakmile je receptor fosforylován, s vysokou afinitou se k němu váže arrestin, který se podílí na desensitizaci dvojí cestou. Za prvé zabraňuje opětovnému připojení G-proteinu a za druhé slouží jako adaptorový protein pro navázání a vytvoření klathrinového váčku, čímž dojde k internalizaci receptoru do buňky, kde je buď dočasně uchováván, aby neměl nadále přístup k ligandu (sekvestrace), nebo degradován v lysozomu (down regulace) [109].

5. Mechanismy působení na CNS

5.1 Role 5-HT₂ receptorů

V dráze působení psychedelik se uplatňují 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptory, viz Tab. 1.

Tab. 1. Charakteristika vybraných 5-HT receptorů (data převzata z [110])

typ receptoru	místa exprese	transdukční mechanismus	akce
5-HT _{1A}	CNS, myenterický plexus	G _i /G _o	CNS: neuronální inhibice, behaviorální účinky (spánek, příjem potravy, termoregulace, agrese, úzkost)
5-HT _{2A}	CNS, gastrointestinální trakt, cévní a bronchiální hladké svaly, cévní endotel, krevní destičky	G _q /G ₁₁	CNS: neuronální excitace, behaviorální účinky, učení, úzkost, kontrakce hladkých svalů, vazokonstrikce/vazodilatace, agregace krevních destiček
5-HT _{2C}	CNS	G _q /G ₁₁	úzkost, sekrece mozkomíšního moku (chorioidální plexus)

V roce 1968 Aghajanian a jeho kolegové zjistili, že intravenózní dávka LSD (10-20 µg/kg) kompletně inhibuje elektrickou aktivitu serotonergních neuronů dorsálních (DRN) a mediálních (MRN) rafeálních jader u potkanů [111, 112]. Tento jev, společný i ostatním psychedelikům, je připisovaný agonismu 5-HT_{1A} receptorů. Mimo presynaptické inhibice samotných jader, s pětkrát menší potencí tlumí také buňky po proudu od jader postsynaptickou stimulací 5-HT_{1A} receptorů. Tento jev se zdál velice pravděpodobným vysvětlením mechanismu působení psychedelik, protože tyto buňky, jakožto zdroje kortikálního serotoninu, by mohly snadno vyvolat změny v celém mozku (viz obr. 5.). Ukázalo se však, že: 1) inhibice aktivity DRN neuronů vyvolaná LSD u koček je přechodná a neodpovídá časovému průběhu LSD vyvolaných účinků [113], 2) DRN neurony nevyvolávají vznik tolerance [114], 3) fenylethylaminová psychedelika mají nízký efekt na aktivitu rafeálních neuronů [115] a téměř zanedbatelnou afinitu k 5-HT_{1A} receptorům [116], 4) někteří selektivní agonisté 5-HT_{1A} receptorů nevyvolávají psychedelické účinky [117]. Pro tyto a další důkazy se upustilo od hypotézy presynaptického působení v rafeálních jádrech. Schopnost vyvolat zastavení serotonergního pálení je zjevně průvodním jevem nesouvisejícím s psychedelickými účinky [118].

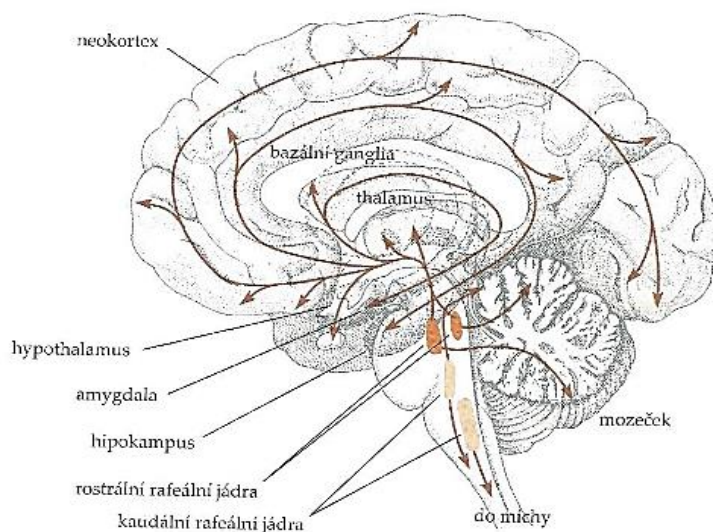
První hypotézu působení psychedelik prostřednictvím 5-HT₂ receptorů navrhli v roce 1983 Glennon a jeho kolegové na základě diskriminační studie s potkany prokazující, že vysoce afinní selektivní antagonisté 5-HT₂ receptorů pirenperon a ketanserin tlumí diskriminační vlastnosti DOM a LSD [69]. (Pokus založený na standardním operantním podmiňování – potkani jsou naučeni při rozpoznání účinku jedné látky mačkat danou páčku, pokud se účinek nedostaví, zmáčknou páčku druhou. Generalizace

podnětu vede k diskriminaci i látek podobných účinků, potkan trénovaný k rozpoznání účinků LSD tak bude stejně reagovat i na všechny ostatní psychedelické látky [119].) V roce 1984 podal Glennon další důkaz zveřejněním studie lineární závislosti mezi afinitou psychedelik k 5-HT₂ receptorům a efektivními dávkami v myších i lidských subjektech [120].

Vzhledem k tomu, že společnými receptory s dostatečnou afinitou pro všechny třídy psychedelik jsou pouze 5-HT_{2A/2B/2C} [121–123] a 5-HT_{2B} receptor je v mozku jen slabě exprimován [124], možnými kandidáty pro zprostředkování psychedelických účinků zůstali pouze 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C}. Studie s radioaktivně značenými ligandy ukázaly, že psychedelika jsou relativně neselektivní mezi 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptory [125]. Bylo ovšem prokázáno, že: 1) spiperon, antagonist s 2150krát vyšší afinitou k 5-HT_{2A} receptoru oproti 5-HT_{2C}, blokuje psychedelické účinky DOM ve velmi nízkých dávkách (ED₅₀ = 3 μM/kg) [126], 2) MDL 100,907, antagonist s 200krát vyšší afinitou k 5-HT_{2A} oproti 5-HT_{2C}, blokuje účinky DOI [127], DOM [128], i LSD [129], 3) SB 200,646A, vysoce selektivní antagonist 5-HT_{2C} receptorů neblokuje psychedelické účinky DOI [130], 4) schopnost řady neselektivních antagonistů 5-HT_{2A/2C} blokovat účinky DOM lineárně koreluje s jejich afinitou k 5-HT_{2A}, ale ne 5-HT_{2C}.

Tato fakta svědčí o strukturní podobnosti obou receptorů a zároveň vyvrací možnost významného působení 5-HT_{2C} receptorů v psychedelických účincích. Primární efekt je tedy připisován 5-HT_{2A} receptorům.

Obr. 5. 5-HT neurony vytvářející řetězec rafeálních jader (převzato z [72]).

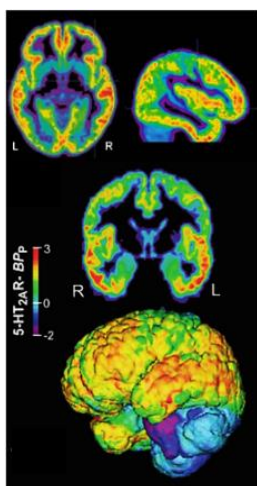


5.2 Role 5-HT_{2A} receptorů

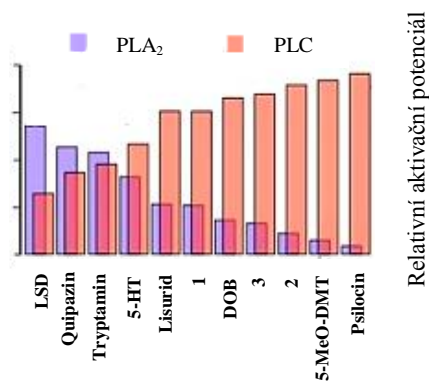
5.2.1 Distribuce

5-HT_{2A} receptory se vyskytují v celém neokortexu, nejvíce v pyramidových buňkách V. vrstvy (zdrojem eferentních vláken do jiných částí CNS), méně pak v III. (delší asociační spoje v rámci jedné hemisféry a hlavně spoje komisurální (mezi hemisférami)) [131]. Nejvyšší koncentrace byla nalezena v claustru, frontální a temporální kůře, střední koncentrace v bazálních gangliích, nižší v parietální kůře, motorických oblastech, nucleus accubens, n. caudatus a olfaktorických drahách, velmi nízká pak v thalamu, kde jsou exprimovány především v senzoričkových a „nespecifičkových“ jádrech. Detekovány nebyly v mozečku, striatu a substantia nigra [132–134], viz obr. 6.

Jak již bylo uvedeno výše (tab. 1.), 5-HT_{2A} receptory transdukují svůj signál přes G_{αq} proteiny, čímž dochází k aktivaci PLC a PLA₂. Zajímavé je, že jednotlivé fosfolipasy jsou aktivované v různé míře v závislosti na specifické interakci látky s receptorem. Obr. 7. ukazuje relativní agonistické účinky vybraných psychedelik a míru jejich schopnosti aktivovat jednu z těchto signálních drah. Míra aktivace PLA₂ také nepřímo koreluje s efektivními dávkami jednotlivých látek, dalo by se tedy soudit, že dráha PLA₂ má více co dočinění s psychedelickými účinky [135].



Obr. 6. Distribuce 5-HT_{2A} receptorů v lidském mozku (převzato z [134, 202]).



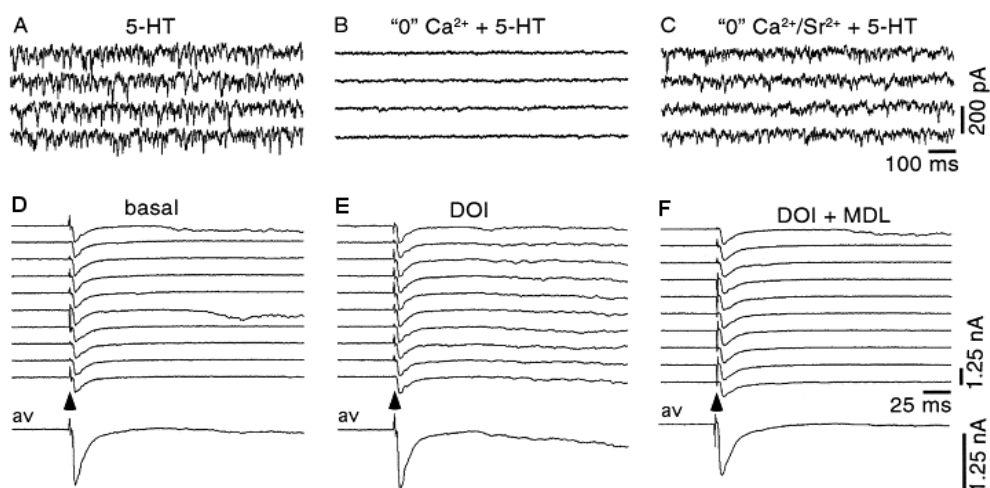
Obr. 7. Preference aktivace PLC/PLA₂ 5-HT_{2A} receptory různými psychedeliky; látky 1,2,3 jsou ze skupiny fenylethylaminů (převzato z [135], upraveno).

5.2.2 Vliv na postsynaptické potenciály

V řezech mozkové kůry je nejvýraznějším výsledkem aktivace 5-HT_{2A} receptorů zvýšení postsynaptických potenciálů a to buď excitačně (EPSP), nebo inhibičně (IPSP). EPSPs zvyšují pravděpodobnost vzniku akčního potenciálu (AP) depolarizací membrány téměř výhradně synaptickým uvolňováním glutamátu. IPSPs naopak snižují možnost vzniku AP hyperpolarizací membrány synaptickým uvolněním kyseliny γ -aminomáselné (GABA), nebo méně často glycinu. Aktivace 5-HT_{2A} receptorů vyvolává různé účinky v různých částech mozku. V pyramidových buňkách (II. vrstvy) piriform kortexu indukuje LSD i DOI IPSPs přímou excitací GABAergních interneuronů [136]. Nicméně, k hlavním změnám dochází v V. vrstvě neokortexu. Fokální aplikací serotoninu do pyramidových buněk V. vrstvy mediální prefrontální kůry (mPFC), dochází ke dvěma odpovědím. První, zprostředkovaná 5-HT_{1A} receptory, se projevuje hyperpolarizací způsobenou zvýšením membránové propustnosti pro K⁺ [137]. Druhá odpověď vede k výraznému zvýšení EPSPs, a to jak spontánních, tak elektricky indukovaných. Depolarizace způsobená 5-HT_{2A} receptory převyšuje 5-HT_{1A} receptorovou hyperpolarizaci. Tato „spolupráce“ obou podtypů receptorů má za následek selektivní zvýšení citlivosti na silné excitační podněty a malé účinky na slabší stimuly. Podobný antagonistický mechanismus 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A} receptorů byl pozorován i v pyramidových buňkách cingulárního kortexu [138]. Studií in vivo, ve které bylo DOI aplikováno do mPFC perfuzní sondou, bylo zjištěno, že dochází i k extracelulárnímu, na dávce závislém, vzrůstu koncentrace GABA. Mimo jiné musí tedy docházet

i k modulaci kortikálních GABA neuronů, podobně jako v piriformní kůře [139]. Aktivace 5-HT_{2A} receptorů tak může vést jak k excitaci, tak ke zpětné inhibici kortikálních pyramidových buněk.

Přidání serotoninu do média indukuje generaci spontánních EPSPs, u nichž se zvyšuje amplituda a především frekvence. Změny ve frekvenci synaptických potenciálů se považují za presynapticky modulované. Tomu by nasvědčovala možnost inhibice vzniku EPSPs agonistickou aktivací metabotropního glutamátového receptoru (mGlu) [140]. Senzitivita odpovědi na koncentraci Ca²⁺ a tetrodotoxin (blokátor sodných kanálů) však vypovídá o nezávislosti indukce EPSPs na zvýšení impulzního proudu excitačních aferentních vláken [141]. V experimentech analýzy elektricky evokovaných synaptických potenciálů byly charakterizovány dva hlavní typy vezikulárního uvolňování neurotransmiterů [142]. První typ, nazývaný synchronní, je úzce spjatý téměř s bezprostředním vtokem Ca²⁺ napěťově řízenými Ca²⁺ kanály ihned po doražení AP do axonálních zakončení. Nicméně, analýza „synaptického šumu“ ukazuje, že existuje také pomalý, asynchronní výlev neurotransmiteru, vyznačující se přítomností malých EPSPs s mírně delší latencí (± 50 ms) než synchronní EPSPs, které mohou přetrvávat 500–1000 ms po evokovaných synchronních EPSPs. Tato forma uvolňování je podporována nízkou úrovní reziduálního Ca²⁺ zbývajícího v axonálním zakončení po počáteční vlně influxu Ca²⁺. Jedna z několika charakteristických vlastností pro tento alternativní mechanismus uvolňování transmiteru je, že Sr²⁺ je schopen, stejně jako u spontánních EPSPs, nahradit Ca²⁺ v asynchronním, ale ne v synchronním uvolnění. Lokální aplikace LSD i DOI podněcuje tuto pozdní složku elektricky vyvolaných EPSPs [143]; viz obr. 8. Tato funkce se zdá být výsledkem dvou různých izoform synaptotagminu (I a III), různě zapojených do dvou alternativních mechanismů uvolňování [144].



Obr. 8. Elektrofyziologický záznam V. vrstvy pyramidových buněk mPFC při jejich stimulaci. A) Spontánní EPSPs indukované aplikací 100 μM serotoninu. B) Odstranění Ca²⁺ blokuje serotoninem indukované EPSPs. C) Navrácení EPSPs po nahrazení Ca²⁺ Sr²⁺. D) Odpovědi na elektrický stimulus (šipky; 0,2 ms). E) Zesílení pozdní složky/asynchronních EPSPs aplikací DOI. F) Blokáce asynchronních EPSPs indukovaných DOI selektivním 5-HT_{2A} antagonistou MDL 100,907 (převzato z [146]).

Psychedelika zvyšují jak spontánní, tak elektricky vyvolané odpovědi kortikálních neuronů. Efekt na spontánní EPSPs je relativně malý, zatímco zesílení rané i pozdní složky elektricky vyvolaných

EPSPs je silnější. Ačkoliv mohou EPSPs v malé míře vyplývat z presynaptického uvolňování glutamátu z thalamokortikálních zakončení, drtivá většina elektricky stimulovaných vláken jsou kortikokortikálního původu [145, 146].

5.2.3 Vliv na uvolňování kortikálního glutamátu

Glutamát je hlavní neurotransmitter pyramidových buněk, které slouží jako eferentní a propojovací cesty mozkové kůry a limbického systému. Byly identifikovány funkční a behaviorální interakce mezi 5-HT_{2A}, NMDA a mGlu_{2/3} receptory⁵ [147]. In vivo systémovou aplikací DOI, DOM i LSD dochází ke vzrůstu extracelulárního kortikálního glutamátu. Jev je blokovatelný MDL 100,907 [148, 149].

Elektrofyzilogická data zprvu naznačovala, že presynapticky aktivované 5-HT_{2A} receptory zesilují glutamátem indukované EPSPs z apikálních dendritů pyramidových buněk zvyšováním propustnosti sodného kanálu a následnou aktivací AMPA receptorů [146]. Selektivní agonisté mGlu_{2/3} receptorů blokují DOI indukovaný glutamátový výtok v PFC, pravděpodobně presynapticky [150]. Presynaptickými 5-HT_{2A} receptory usnadněný glutamátový výtok je také považován za mechanismus, kterým se v dorsolaterálních septálních jádrech podobně zvyšují EPSPs, když jsou blokovány inhibiční GABA receptory [151]. Autoradiografické experimenty dosvědčují, že poškození mediálního thalamu vede k významnému snížení frekvence serotoninem indukovaných EPSPs (ač bylo prokázáno, že jeho buňky obsahují velmi málo, nebo vůbec žádnou mRNA 5-HT_{2A} receptorů [204]) a ke snížení hustoty mGlu_{2/3} receptorů v mPFC, odpovídající ztrátě presynaptických glutamátových zakončení. Nečekaně tato poškození vedla ke zvýšení hustoty kortikálních 5-HT_{2A} receptorů, což neodpovídá presynaptické lokalizaci 5-HT_{2A} receptorů [152]. Na další problémy s presynaptickou hypotézou poukázala imunocytochemická studie, v níž pouze 23 % identifikovaných imunoreaktivních profilů 5-HT_{2A} receptorů bylo presynaptického charakteru, zbytek tvořily postsynaptické [153].

Nicméně, 5-HT_{2A} receptory byly také detekovány v malé skupině asymetrických synapse formujících kortikálních axonů, takže je stále možné, že se, i když pouze v malém měřítku, presynapticky podílejí na transmissi glutamátu [154].

Byl proto navržen alternativní mechanismus uvolňování glutamátu zahrnující uvolnění retrográdního transmiteru po aktivaci postsynaptických 5-HT_{2A} receptorů. Některé napětím vrátkované draslíkové kanály se podstatně podílejí na regulaci glutamátové excitace axonálních zakončení. α -dendrotoxin (DTX), blokátor draselných kanálů imituje efekt serotoninu indukci EPSPs především v V. vrstvě pyramidových neuronů. Zároveň významně pohlcuje EPSPs indukované serotoninem, což vypovídá o společném mechanismu působení. Poškození předního thalamu vede k dramatickému snížení EPSPs v odpovědi na DTX. Lambe a Aghajanian navrhli hypotézu, že blokace Kv1.2 kanálů je součástí

⁵ Existují dva druhy receptorů rozpoznávajících glutamát jako svůj ligand, a to ionotropní a metabotropní. Ionotropní se dělí na tři typy dle rozdílné afinity k farmakologickým analogům glutamátu: NMDA receptory vážou N-methyl-D-aspartát; AMPA receptory vážou α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionovou kyselinu a kainátové receptory kainát, tedy 2-karboxy-3-karboxymethyl-4-isopropenyl-pyrrolidin. Metabotropní receptory – mGlu se dělí do třech rodin I-III, mGlu_{2/3} patří do II. Jejich primárním účinkem je inhibice činnosti adenylátcykasy, tedy vznik cAMP (převzato z [iiii]).

základního mechanismu serotoninem indukovaného uvolňování glutamátu z thalamokortikálních zakončení vedoucího ke spontánním EPSPs [155]. Tímto retrográdním druhým poslem by mohla být arachidonová kyselina, která, po uvolnění z postsynaptické membrány, difunduje k presynaptickým draselným kanálům a blokuje je [135].

Funkční interakce mezi 5-HT_{2A} a mGlu_{2/3} receptory

DOI zvyšuje amplitudu celkových EPSPs evokovaných v pyramidových buňkách o 30 %. Tento jev je blokovatelný LY379268 a LY354740, selektivními agonisty mGlu_{2/3} receptorů, demonstrující, že excitační glutamátergní odpovědi PFC pyramidových neuronů jsou pozitivně i negativně modulovány 5-HT_{2A} a mGlu_{2/3} receptory. LY379268 také potlačuje nárůst frekvence DOI indukovaných spontánních EPSPs [156]. Agonisté mGlu_{2/3} receptorů tedy působí proti působení psychedelik.

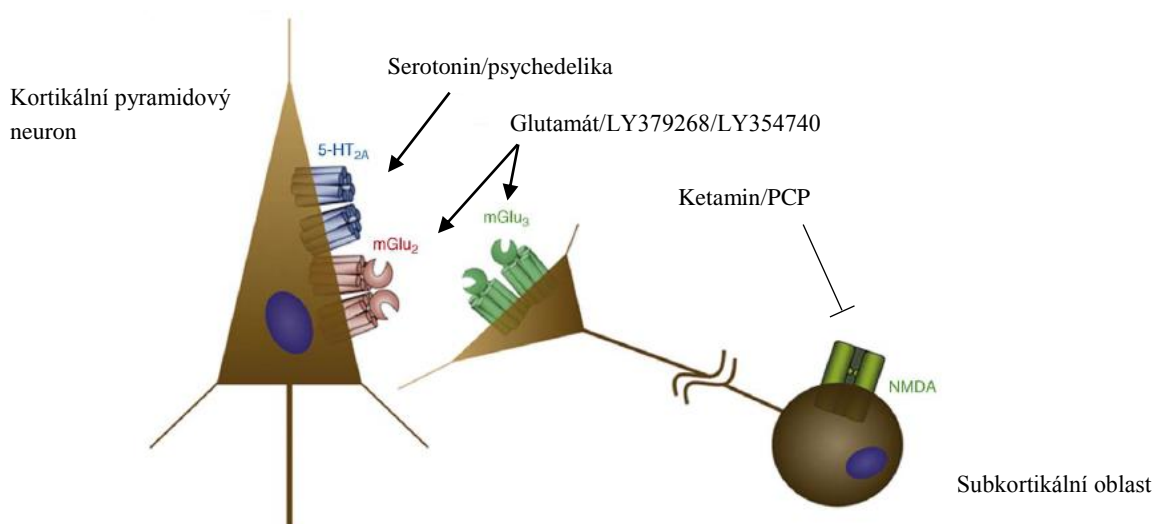
Jedna z hypotéz předpokládá, že aktivace presynaptických mGlu_{2/3} receptorů tlumí uvolňování glutamátu z kortikálních zakončení vyvolané činností 5-HT_{2A} receptory exprimovaných neuronů, jejichž buněčná těla jsou umístěna v jádrech thalamu [143, 152]. I když se 5-HT_{2A} receptory nacházejí jak postsynapticky, tak presynapticky na thalamokortikálních neuronech, jejich největší koncentrace je ve vnitřních pyramidových neuronech [157]. mGlu₂ receptor je v kůře lokalizován pre- i postsynapticky, zatímco mGlu₃ pouze presynapticky [158]. Tato společná neuroanatomická distribuce zvyšuje pravděpodobnost přímé interakce mezi postsynaptickými 5-HT_{2A} a mGlu₂ receptory.

Nedávné studie prokázaly, že některé GPCRs tvoří dimery, nebo potenciálně oligomery vyššího řádu [159–161]. 5-HT_{2A} a mGlu₂ receptory takový komplex pravděpodobně tvoří [162, 163]. Tvorba těchto GPCRs heterokomplexů pak může mít vliv na vlastnosti vazby ligandu a funkční odezvy jednotlivých komponent receptoru.

Funkční interakce mezi 5-HT_{2A} a NMDA receptory

Antagonisté NMDA receptorů výrazně zesilují 5-HT_{2A} receptory prostředkované škubavé pohyby hlavou (HTR), NMDA receptory tak očividně hrají důležitou roli v glutamátergní modulaci [164]. Extracelulární koncentrace serotoninu a glutamátu v korových oblastech jsou zvýšeny systémovým podáním disociativních anestetik (viz kapitola 2.1) [165]. Naopak, intra-kortikální podání nevyvolává zvýšenou aktivitu, ani uvolňování serotoninu a glutamátu [166]. To vypovídá o potenciální roli obvodů působících přes 5-HT_{2A} receptory prostřednictvím excitačních vstupů do mozkových kortikálních neuronů ze subkortikálních oblastí [147], viz obr. 9. Byla také zjištěna schopnost mGlu_{2/3} agonistů zvyšovat proudy prostředkované NMDA, měly by tedy působit i na stejných synaptických spojkách [167].

Možným prostředníkem mezi 5-HT_{2A}, NMDA a AMPA ionotropními glutamátovými receptory se jeví protein PSD-95, který s nimi preferenčně interaguje a je bohatě zastoupen na asymetrických synapsích a dendritických trnech kortikálních pyramidových neuronů. PSD-95 funguje jako multimerní lešení pro shlukování receptorů, iontových kanálů a souvisejících signálních proteinů a může tak přímo docházet k modulaci jejich funkce. Důkazem je skutečnost, že AP5, NMDA antagonist, v mPFC kompletně blokuje pozdní složku EPSPs [168–170].



Obr. 9. Funkční interakce mezi 5-HT_{2A}, NMDA a mGlu_{2/3} receptory. Receptorový komplex 5-HT_{2A} a mGlu_{2/3} představuje cíl obou psychoaktivních 5-HT_{2A} agonistů, i mGlu₂ antagonistů. Uvolnění serotoninu/glutamátu v kortexu indukované disociativními anestetiky v subkortikálních oblastech, může ovlivnit signální vlastnosti 5-HT_{2A} a mGlu_{2/3} komplexu. Všechny tyto skupiny látek tedy mohou zasáhnout regulaci signálních drah pyramidových neuronů (převzato z [147], upraveno).

5.2.4 Působení v locus coeruleus

Locus coeruleus (LC) se skládá ze dvou denzích shluků noradrenergických (NE) neuronů, je uložen bilaterálně v horní části Varolova mostu na boční hranici 4. komory. V LC, projektujícího prakticky do všech oblastí CNS, mimořádně konvergují somatické, viscerální a další senzorycké vstupy ze všech oblastí těla, je proto nazýván detektorem novinek (novelty detector) vnějších podnětů (zvyšuje svou aktivitu v okamžiku setkání s novou adaptačně relevantní situací). Tvoří součást tzv. vzestupného retikulárního aktivačního systému (ARAS; ascending reticular activating system), funkčně definované projekce z retikulární formace mozkového kmene do vyšších mozkových center. Tato dráha se podílí na regulaci pozornosti, bdělosti a cirkadiálních rytmů [171, 172]. Psychedelický efekt na LC může být blokován selektivními antagonisty 5-HT_{2A} receptorů, jako je např. ritanserin [173]. Psychedelika způsobují pokles spontánní aktivity LC aktivací inhibičních vstupů působících na GABA_A receptory, zatímco posílení fázických smyslových odpovědí nastává aktivací excitačních vstupů působících na NMDA receptory [174]. Fázická aktivita LC se potom může spolupodílet na posunu v zaměřené pozornosti, respektive na změně diskriminace signálu a šumu.

Vzhledem k tomu, že účinky systémově podávaných psychedelik působí prostřednictvím aktivace aferentních vstupů LC, spíše než přímým působením na vlastní neurony, LC sám o sobě nemůže být použit jako model studia působení těchto látek. Přesto jsou účinky na LC předmětem zájmu, kvůli mimořádně široké konvergenci smyslových informací [145].

5.2.5 Role dopaminergního systému

Jak již bylo uvedeno výše, přímou afinitu k dopaminovým receptorům má pouze LSD, ostatní psychedelika zvyšují aktivitu dopaminu na základě interakce se serotonergním systémem, celkový efekt na dopaminergní systém je relativně malý. V oblasti ventrálního tegmenta (VTA) tvoří aferentní vlákna

z rafeálních jader synapse s DA dendrity. 5-HT_{2A} receptory jsou lokalizovány v parabrachiální a paranigrální VTA, identifikovány především v dendritech a nemyelinizovaných axonech [175]. Agonistická aktivace korových 5-HT_{2A} receptorů vede k zesílení fázického výdeje mezokortikálního DA [176], agonismus 5-HT_{2C} naopak inhibuje jeho bazální výdej [177].

6. Vědomí jako funkce kortiko-striato-thalamo-kortikálních okruhů

Kortiko-striato-thalamo-kortikální (CSTC) zpětnovazebné okruhy se podílejí na paměti, učení a rozpoznávání sebe sama propojováním kortikálně kategorizovaných vnějších stimulů s vnitřními podněty hodnotového systému. Filtrovací funkce thalamu, která je pod kontrolou CSTC smyček chrání kůru před percepčním přetížením [178].

Základní operací kortikálních sítí je generace samostatně se udržujících depolarizovaných stavů opakujících se excitací, které jsou úzce regulovány prostřednictvím interakcí lokálních GABAergních neuronů a membránových vodivostí. Schopnost kortikálních sítí vytvářet trvalé a opakující se činnosti, dokonce i v nepřítomnosti probíhajících podkorových vstupů, může být proces, který je základem percepčních vlivů na zpracování sensorických informací [179]. Je více než pravděpodobné, že psychedelika postihují charakter této skutečnosti.

Llinas a Pare v roce 1991 navrhli, že vědomé vnímání je prostředkováno vnitřní činností CSTC okruhů, zahrnujících kortikální pyramidové neurony a specifická jádra thalamu. Většina propojení v těchto obvodech je zaměřena na vytváření vnitřních funkčních režimů, které mohou v zásadě fungovat v přítomnosti i nepřítomnosti smyslových vjemů. Jen relativně malá část propojení slouží přenosu sensorických informací. Tyto buňky jsou samostatně aktivní a smyslové vjemy pouze modulují jejich činnost. Llinas a Pare vidí vědomí jako vlastnost uzavřených okruhů thalamokortikálního systému. Bdělost a spánek se z tohoto pohledu dají považovat za rovnocenné stavy. Hlavní rozdíl by mohl spočívat ve váze připisované sensorickým aferentním vláknům [180].

6.1 Rezonance v thalamokortikálních sítích

Projekční neurony specifických i nespecifických jader thalamu a inhibiční neurony v přilehlých retikulárních jádrech tvoří neuronální okruhy s interneurony a pyramidovými neurony v mozkové kůře. Ve specifických CSTC okruzích přenosové buňky thalamu vysílají axony do interneuronů ve IV. kortikální vrstvě (příjem informací ze specifických jader thalamu), které se připojují k pyramidovým neuronům VI. vrstvy (projekcí do thalamu zpětně moduluje množství informací z něj přicházejících, aby nedošlo k zahlcení kůry). Kortikální aktivita znovu vstupuje do thalamu kortikofugálními projekcemi z pyramidových neuronů. Tyto projekce mají přímý excitační vliv na přenosové buňky thalamu, stejně jako nepřímý inhibiční vliv zprostředkovaný retikulárními jádry. Retikulární jádra, tvořící souvislou vrstvu podél vnějšího povrchu thalamu, hrají důležitou roli v thalamokortikálním propojení. Skládají se z GABAergních inhibičních neuronů, projektujících organizovaným způsobem do všech ostatních jader thalamu a přijímají kolaterální zakončení z thalamokortikálních i zpětných kortikofugálních axonů procházejících jádrem. Sensorické stimuly hrají jen minoritní roli v aktivitě těchto okruhů [181, 182].

Thalamické přenosové buňky a inhibiční neurony retikulárních jader se mohou nacházet v jednom ze dvou elektrofyziologických režimů: v režimu tonické aktivity, ve kterém jsou buňky částečně depolarizovány a odpovídají na aferentní stimuly vysíláním jednotlivých AP, nebo v režimu rázové aktivity, kdy jsou hyperpolarizovány a odpovídají rázy AP [183].

Thalamické a kortikální neurony mají vlastní rezonanční rytmus kolem 40 Hz. V depolarizovaném stavu, který odpovídá tonické aktivitě, membránový potenciál těchto buněk vykazuje podprahovou oscilaci kolem 40 Hz, predisponující je k aktivitě v rytmu 40 Hz v odpovědi na synaptické excitace [184]. Rytmičké výboje navozují oscilační aktivitu připojených neuronů, přičemž rezonance nastává v preferované frekvenci synaptických vstupů. Synchronní aktivita několika neuronů vyvolává časově se překrývající excitační postsynaptické potenciály v dalších buňkách sítě a zvyšuje jejich šanci synchronizace. Sítě obsahující jednotlivé „buněčné oscilátory“ a čas vedení jednotlivých drah mohou rezonovat a vytvářet tak „rozsáhlé funkční stavy“ thalamokortikálních systémů. Koherentní aktivita lokálních thalamických a kortikálních buněk se může projevit jako rychlé oscilace elektrických potenciálů zaznamenanatelných v mozkové kůře [182].

6.1.1 Depolarizace a oscilace membránových potenciálů

Podprahové γ oscilace membránového potenciálu závisí na částečné depolarizaci membrány [185]. Částečnou depolarizaci také umožňuje tonická palba AP. S další depolarizací mohou podprahové oscilace membránových potenciálů dát vzniknout AP opakujících se v rytmu γ frekvence. Podprahová oscilace membránového potenciálu tak může predisponovat kortikální a thalamické neurony k rytmické aktivitě v γ frekvenci, synchronně v odpovědi na smyslové vjemy [186].

Depolarizující vstupy do kortikálních pyramidových neuronů nebo přenosových buněk ve specifických jádrech thalamu mohou být specifické nebo nespecifické. Aferentní senzoričká stimulace může stanovit zvláštní vzory depolarizací na specifických jádrech. Podobně, prefrontální aktivita odrážející pozornost, nedávné vzpomínky a současné behaviorální cíle, může vyvolat specifické vzory depolarizací v postrolandických kortikálních sítích pomocí dálkových kortikokortikálních projekcí. Na druhé straně, vzestupné systémy mozkového kmene mohou modulovat nervovou aktivitu v thalamokortikálních okruzích nespecifickým nebo komplexním způsobem. Zejména cholinergní aktivace vyvolává trvalé muskarinové depolarizace v thalamických přenosových buňkách a kortikálních neuronech, což přispívá k jejich náchylnosti v účasti na rychlých rezonančních oscilacích [187].

Když jsou přenosové buňky retikulárních jader thalamu hyperpolarizovány, excitační postsynaptické potenciály v nich mohou otevřít nízkoprahové vápníkové kanály [183]. Tento vápníkový influx vede k silné depolarizaci přivádějící membránový potenciál vysoko nad prahový, čímž dochází ke generování rázů AP. Ty otvírají další vápníkové kanály, dokud se neotevrou i kanály draselné, které buňku hyperpolarizují a resetují tím do dalšího cyklu rázové aktivity. I u této aktivity může dojít k synchronizaci produkující vlny depolarizací v dendritech kortikálních neuronů, charakteristické pro hluboký spánek (3. a 4. fáze non-REM spánku) – pomalé vlny 1–2 Hz, pásmo delta [188].

V částečně depolarizovaných stavech (tonickém režimu) jsou nízkoprahové vápníkové kanály inaktivovány. Thalamické přenosové buňky přepínají z tonického do rázového režimu akumulací inhibičních postsynaptických potenciálů. GABA, uvolňovaná z presynaptických zakončení interneuronů a retikulárních thalamických neuronů, aktivuje GABA_B receptory thalamických přenosových buněk. To vyvolává pomalý vtok draslíku, který vytváří prodloužený inhibiční postsynaptický potenciál. Inhibiční potenciály hyperpolarizují neurony a zvracejí inaktivaci vápníkových kanálů, což umožňuje vznik rytmických rázů AP [189].

6.1.2 Neokortikální γ oscilace

γ oscilace potenciálů elektrických či magnetických polí zaznamenaných v neokortexu jsou pod kontrolou vzestupných cholinergních drah z mozkového kmene [184]. Vyskytují se ve stavech zvýšené opatrnosti a zaměřené pozornosti a byly pozorovány v souvislosti s halucinacemi [190]. Neokortikální γ oscilace jsou generovány prostorovou aktivitou thalamokortikálních obvodů. Oscilace lokálních potenciálů představuje synchronizaci neurálních výbojů souboru propojených thalamických a kortikálních neuronů a může korelovat s oscilacemi lokálních potenciálů na jiných kortikálních místech [191]. Synchronizace γ aktivity může sloužit jako mechanismus, který přechodně integruje distribuovanou nervovou činnost do funkčních celků. Neokortikální γ oscilace jsou zapojeny ve vázání vizuálních vjemů do vjemů jednotných [192].

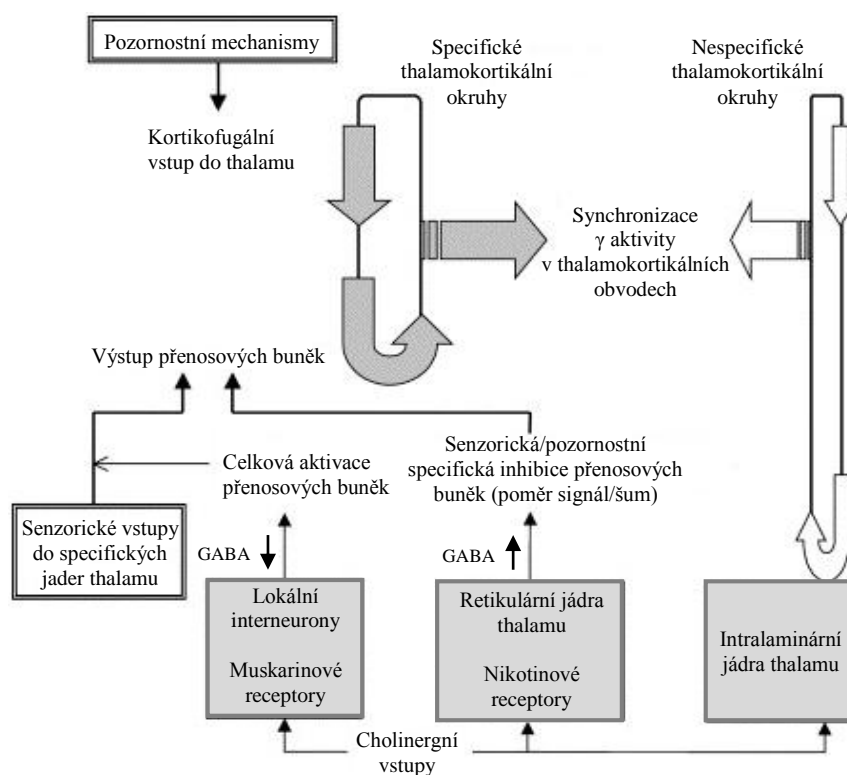
Trvalé hyperpolarizace thalamických přenosových buněk generují nízkoprahové rázy, které udržují thalamokortikální okruhy v nízkofrekvenční rezonanci. Ač tyto nízkofrekvenční okruhy nemohou být zodpovědné za vlastní vnímání, předpokládá se, že mají „okrajový efekt“ a „doplňují“ tak okruhy vysokofrekvenční [193].

Llinas a Ribary navrhli, že vědomá zkušenost může být založena na koherentních 40 Hz koaktivacích specifických a nespecifických thalamokortikálních okruhů. Nespecifické thalamokortikální okruhy se skládají z intralaminárních thalamických neuronů projektujících do I. vrstvy kortexu (obsahuje relativně vysoký podíl vláken, především asociační funkce) a pyramidových buněk V. a VI. kortikální vrstvy projektujících zpět do intralaminárních jader jak přímo, tak nepřímo kolaterálními vlákny do retikulárních thalamických jader. Neurony intralaminárních jader mají obzvláště silný vlastní 40 Hz rytmus, kterým mohou zasahovat do specifických thalamokortikálních obvodů. Zatímco obsah vědomí může spočívat ve specifických obvodech, ve kterých jsou neurony depolarizovány a aktivovány senzorickeými vjemy a pozornostními mechanismy, může to být role nespecifických obvodů, které umožňují dočasné vazby se specifickými thalamokortikálními obvody, dávajícími tak vzniknout jednotné vědomé zkušenosti [182].

Pokud specifické thalamokortikální obvody poskytují obsah vědomé zkušenosti, potom by úloha nespecifických obvodů mohla být identická pro vnímání i halucinace. Aktivace nespecifických thalamokortikálních obvodů umožňuje časové vazby aktivity specifických thalamokortikálních obvodů nezávisle na tom, zda byly aktivovány způsobem odpovídajícím senzorickeým vjemům, tj., bez ohledu na povahu aktivace přenosových buněk. Nicméně, nespecifické obvody jsou převážně pod cholinergní

kontrolou a silná cholinergní aktivace by teoreticky mohla vést ke strhávání specifických obvodů, které jsou nedostatečně aktivovány senzoryckými vstupy [194]; viz obr. 10.

Mozková kůra a thalamus tvoří jednotný oscilační systém, který vykazuje různé spontánní rytmy v závislosti na stavu bdělosti [195]. Při vzrušení, cholinergní vstup do thalamu potencuje z mesencefalické retikulární formace vznik γ oscilací v thalamických a kortikálních neuronech a usnadňuje jejich synchronizaci. Pod omezením smyslových vjemů, prefrontální a limbické aktivity (které zprostředkovávají vliv očekávání, poslední vzpomínky, aktuální behaviorální cíle a afektivní hodnoty), oscilační γ aktivity v souborech propojených thalamických a kortikálních neuronů se synchronizují, aby vytvořily koherentní celky, které jsou základem vnímání a vědomých prožitků obecně. Ačkoliv je vnímání podmíněno smyslovými vjemy, vědomé zkušenosti jsou projevy vnitřních procesů, které mohou pracovat jak v přítomnosti, tak v nepřítomnosti smyslových vjemů [182, 194].



Obr. 10. Specifické a nespecifické faktory, které určují strukturu aktivace thalamokortikálního systému: pozornostní mechanismy aktivují neurony v kortikálních senzoryckých oblastech a přes kortikothalamické projekce přispívají k depolarizaci přenosových buněk thalamu. Senzorycké vjemy doplňují jejich aktivaci. Prostředkováno aktivací muskarinových receptorů, cholinergní vstup během vzrušení zvyšuje senzorycky vyvolanou aktivitu thalamických přenosových buněk, ale také zvyšuje jejich spontánní aktivitu. K zachování poměru signálu k šumu aktivity specifických jader thalamu, aktivace přenosových buněk během vzrušení je vyvažována specifickou inhibicí, prostředkovanou aktivací nikotinových receptorů (převzato z [194], upraveno).

7. Shrnutí

Serotonin depolarizuje i hyperpolarizuje pyramidové neurony V. vrstvy aktivací 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A} receptorů. Normální aktivita rafeálních buněk zajišťuje v bdícím člověku tónické uvolňování serotoninu do kortikálních oblastí, kdy jsou jeho extracelulární hodnoty asi 5krát vyšší než ve

spánku [196]. V závislosti pravděpodobně na axonální lokalizaci, typech synaptických interakcí, objemu transmissních účinků a míře aktivity rafeálních buněk, mohou být 5-HT_{2A} a 5-HT_{1A} receptory aktivovány buď zvlášť, nebo oba najednou. Systémová aplikace psychedelík tlumí aktivitu rafeálních buněk buď přímo aktivací 5-HT_{1A} receptorů, nebo nepřímo stimulací inhibičních GABA neuronů a měla by se vyskytnout malá, nebo žádná tonická aktivace. Lokální koncentrace 5-HT_{2A} agonistů v kůře po systémové aplikaci by tedy měla stimulovat 5-HT_{2A} receptory lokalizované na pyramidových buňkách bez inhibiční aktivity 5-HT_{2A} receptorů [197].

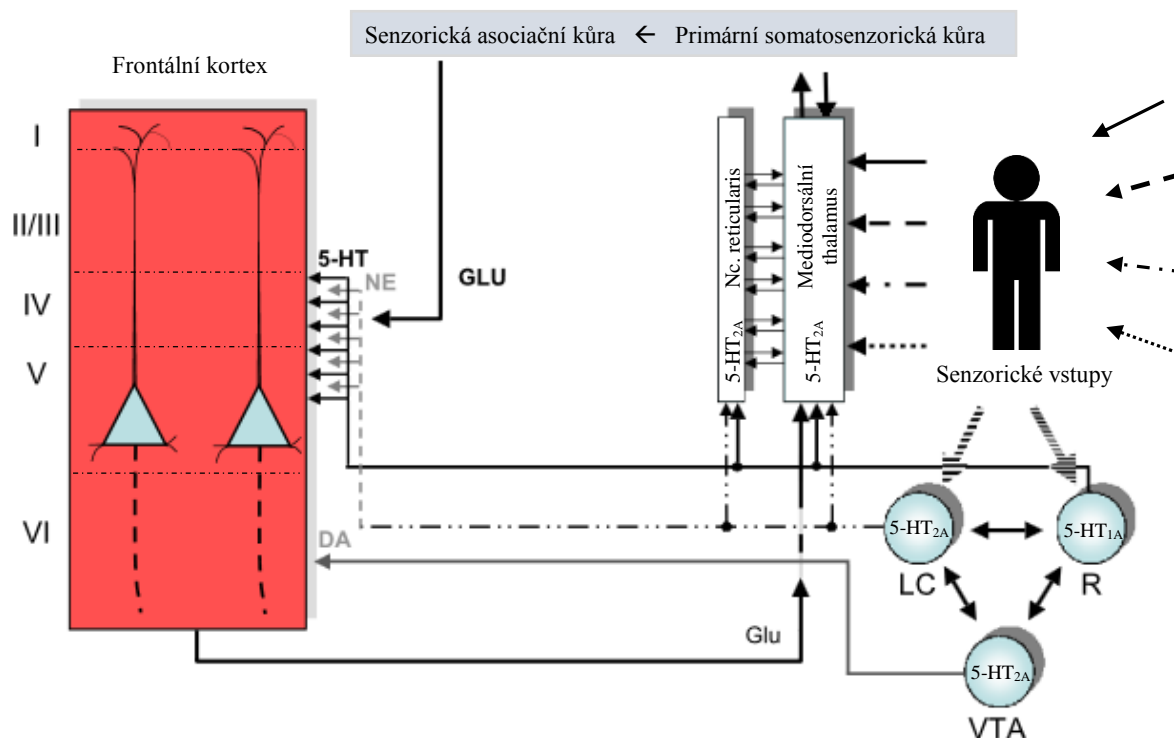
Psychedelika by také měla stimulovat excitační 5-HT_{2A} receptory na projekčních glutamátových axonech z thalamu dosud přesně neidentifikovaným nepřímým mechanismem. Celkovým efektem je vzrůst excitability kortikálních pyramidových buněk, zároveň uvolňujících glutamát do okolí kortikálních neuronů. Ačkoliv se mediodorsální thalamické projekce normálně aktivují v odpovědi na senzorycké stimuly zpracované v thalamu, psychedelika mohou vyvolat uvolnění glutamátu přímo na těchto zakončeních v absenci odpovídajících smyslových vjemů. A jelikož se pyramidové buňky stávají hyperexcitabilními, efekty extracelulárního glutamátu jsou potencovány. Psychedelika výrazně zvyšují senzitivitu/excitabilitu kortikálního zpracování a zároveň indukují uvolňování glutamátu z aferentních vláken, které normálně přivádějí smyslové vjemy ke zpracování. To znamená, že poměr signálu k šumu je v kůře pro přichodící senzorycké vjemy velmi nízký. To je v souladu s pozorovanými psychickými účinky těchto látek [198].

Předpokládá se, že psychedelika narušují informační zpracování v kortiko-striato-thalamo-kortikálních zpětnovazebných okruzích, což vede k narušení schopnosti filtrování a propouštění vnějších podnětů a zaměření se na charakteristické rysy prostředí. Nefyziologické narušení thalamického filtrování vnějších vjemů a kognitivních informací vede k přetížení procesní kapacity kortexu a psychedelika alterují thalamokortikální transmissi stimulací 5-HT_{2A} receptorů různých složek CSTC, včetně PFC, striata, nucleus accubens a thalamu. Tento celkový pohled může být mírně pozměněn s ohledem na to, že psychedelika mohou přímo indukovat nadměrné presynaptické uvolňování glutamátu thalamických aferentních vláken, tedy produkují ekvivalentní smyslové přetížení nezávisle na skutečných smyslových vjemech [178].

Aktivace 5-HT_{2A} receptorů v thalamických jádrech má potenciál k vytvoření výrazných změn a narušení v senzoryckém zpracování. Zvlášť retikulární jádra mohou řídit pozornost svými inhibičními GABAergními vstupy do všech dalších thalamických jader a přispívat tak v organizování činnosti konkrétních thalamických jader podle vlastností smyslových vjemů a pozornostních požadavků [199].

V tónickém režimu aktivita thalamických přenosových buněk souvisí s aferentními smyslovými vjemy, zatímco v režimu rázové aktivity nejsou účinně přenášeny. Inhibiční vstupy z retikulárních jader thalamu hyperpolarizují thalamické přenosové buňky a mohou přepnout jejich režim odpovědi na rázový, čímž jim zabraňují v dosažení prahu pro vznik AP v odpovědi na akumulující se smyslové vstupy [183]. Aktivace inhibičních GABA interneuronů v retikulárních jádrech také vede ke zvýšení množství inhibičních vstupů do přenosových buněk. Dysfunkcí retikulárních jader dochází ke ztrátě senzorycky

charakteristické inhibicí specifickými jádry a tím také k dalšímu snížení poměru signálu k šumu. Šum by pak mohl převážit nad stimulačně-specifickými aktivitami, jak by přenosové buňky odváděly stimuly bez přijetí odpovídajícího smyslového vjemu. Kombinace zvýšené excitability thalamických přenosových buněk s dysfunkcí retikulárních jader by mohla vést k aktivaci CSTC obvodů a vytvoření ucelených sestav thalamokortikálních oscilací, které by byly nezávislé na aferentních senzoričeských vstupech, potenciálně dávající vzniknout nevšednímu vnímání jako jsou halucinace [194, 200]; viz obr. 11.



Obr. 11. Jednoduché schéma možných interakcí mezi oblastmi mozku ovlivněných agonistickým působením psychedelik na 5-HT_{2A} receptory. V PFC, 5-HT_{2A} receptory jsou lokalizovány v proximální části (hluboká vrstva IV/povrchová vrstva V) apikálních dendritů a dendritických trnů pyramidových buněk. R (*raphe nucleus*) vysílá serotoninové projekce do všech struktur předního mozku, včetně frontální kůry. Psychedelika snižují aktivitu rafeálních buněk buď přímo stimulací 5-HT_{1A} receptorů, nebo nepřímo 5-HT_{2A} receptorovou aktivací inhibičních GABA interneuronů. Snížení aktivity rafeálních buněk vede k narušení normálního serotoninového tónu, který zahrnuje pokles aktivace inhibičních 5-HT_{1A} receptorů na kortikálních pyramidálních axonech a kortex se stává citlivějším pro inhibiční ovlivnění. Všechny příchozí smyslové informace jsou v podstatě zpracovávány v thalamu, s modulací retikulárních jader, které obsahují aferentní vlákna specifických jader a asociačních korových oblastí. Mnoho jader thalamu, jakož i retikulární jádra, exprimují 5-HT_{2A} receptory. Změny v režimu aktivity thalamických neuronů jsou spojeny s dramatickými změnami v neuronálních odpovědích na periferní podněty a dochází k nárůstu senzitivity na vnější stimuly. Jak LC, tak VTA exprimují 5-HT_{2A} receptory a obsahují vstupy z rafeálních jader. LC vysílá noradrenergické projekce do thalamu i kůry. Psychedelika silně potencují aktivitu LC neuronů v reakci na nové podněty. Stimulace α_1 -adrenergických receptorů v mozkové kůře depolarizuje pyramidové buňky a zdá se, sdílí společnou G_q-proteinem prostředkovanou PLC signální dráhu s 5-HT_{2A} receptory. VTA buňky jsou depolarizovány aktivací 5-HT_{2A} receptorů, což může vést ke zvýšení uvolňování DA v kůře. Existuje mnoho důkazů, že značné množství uvolněného 5-HT, NE a DA v kůře může mít vliv na kortikální neurony šířením vlastního objemu spíše než přímým synaptickým spojením. Výsledný stav je tedy důsledkem zvýšení výdeje 5-HT, NE a DA do kůry, kde se zvyšuje excitabilita sítě pyramidových buněk a změny aktivity thalamických jader (převzato z [200], upraveno).

8. Závěr

Vnímání je aktivním výkonem nervového systému a vnitřní organizace zkušenosti reflektuje jím utvářený autonomní řád. Zdá se tedy, že mozek vytváří vlastní vnitřní model světa, aby integroval přichozí smyslové informace, a to, co je zakoušeno, je tento model spíše než smyslové informace. Lehko si představit, že ve snění nejsou sensorické vjemy odpovědné za vědomé prožitky. Hůř si lze představit, jak by člověk takového řádu nabyt bez předchozí zkušenosti. Anglický empirik Thomas Hobbes v 16. století prohlásil: „Nic nemůže být v mysli, co nebylo dříve ve smyslech.“

Existují dva zásadní postoje k povaze světa, který vnímáme kolem nás. Převládající postoj, označovaný jako realismus (jemuž stál u základů i T. Hobbes), předpokládá, že to co vidíme, slyšíme nebo cítíme kolem nás, je objektivní hmotná realita, která existuje nezávisle na naší mysli. Alternativní postoj, idealismus, říká, že svět není nezávislý na naší mysli, ale její produkt, a dokonce i její část. Idealismus může být absolutní nebo transcendentální. Absolutní idealismus, nebo solipsismus, popírá samotnou existenci objektivního fyzického světa, podle této myšlenky existuje pouze vědomí samo o sobě a svět je jeho pouhým fenoménem. Transcendentální idealismus, termín zavedený Kantem, říká, že existuje objektivní fyzický svět, který ale, v důsledku charakteru našeho vnímání, vnímat nedokážeme. Svět, který vnímáme je náš subjektivní mentální výtvar. Objektivita se tím stává iluzorní. Tento model světa je aktuálnímu poznání našeho poznání nejbližší. Je tedy otázkou, zda psychedelika alterují subjektivní pohled na svět, nebo snad odkrývají jeho objektivní podstatu?

Ač jsou výzkumné nástroje značně pokročilé a my tak můžeme pohlížet na tyto látky jako na molekuly se specifickými vlastnostmi afinity k 5-HT_{2A} receptorům, které ovlivňují membránové potenciály, neuronální frekvence a uvolňování transmiterů, spíše než na magické drogy, povaha vědomí člověka a s ním spojené účinky takovýchto látek zůstává záhadou a určitou překážkou pro vědecký popis reality, určitou propastí konfrontující naše chápání světa a naší role v něm. Výzkum psychedelik by rozhodně neměl zůstat tabu už jen proto, že byly z jistých důvodů využívány prakticky všemi společnostmi naší historie. Tyto společnosti si však, na rozdíl od nás, vybuodovali silnou tradici a rituály jak s takovými prostředky zacházet, aby setting celé události byl bezpečný pro všechny zúčastněné.

V dohledné době by mohla být rozřešena například záhada neuvěřitelné potentnosti LSD. Ta musí být zapříčiněna jeho afinitou k širšímu spektru receptorů, jelikož afinitu k 5-HT_{2A} receptorům má srovnatelnou s ostatními psychedeliky [201]. Osvětlen by mohl být také paradox lisuridu a podobných blízce příbuzných látek, které i přes svou relativně vysokou afinitu k 5-HT_{2A} receptorům postrádají psychedelické účinky. Dosavadní výzkumy naznačují, že rozdíl může spočívat právě ve vazbě na receptor, kdy psychedelicky působící látky aktivují jak G_{ai} dráhy, tak G_{aq}, zatímco nepsychedelictí agonisté pouze G_{aq} [70].

V současnosti poskytuje studium mechanismů působení psychedelik nástroj pro porozumění neurobiologii fyziologických mechanismů zpracování informací nervovým systémem a patofyziologii duševních poruch, jako je schizofrenie, psychóza, deprese a jiné. V minulosti se tyto látky osvědčily pro léčení závislostí a jako „katalyzační“ agens v psychoterapeutických sezeních.

9. Seznam literatury

- [1] A. Hofmann, *LSD - mé nezvedené dítě*. Profess, 1997.
- [2] D. of J. – D. E. Administration, “Title 21 CFR - Section 1308.11 Schedule I.” [Online]. Available: http://www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/cfr/1308/1308_11.htm. [Accessed: 03-May-2014].
- [3] National Institute on Drug Abuse, “NATIONAL SURVEY ON DRUG ABUSE,” *Natl. Crim. Justice Ref. Serv. Libr.*, 1977.
- [4] V. Běláčková, B. Nechanská, P. Chomynová, and M. Horáková, “Celopopulační studie užívání návykových látek a postojů k němu v České republice v roce 2008,” *Národní Monit. středisko pro Drog. a Drog. závislosti*, 2008.
- [5] L. E. Hollister, “Chemical Psychoses,” *Annu. Rev. Med.*, vol. 15, pp. 203–14, Jan. 1964.
- [6] J. W. Pender, “Dissociative anesthesia,” *Calif. Med.*, vol. 113, no. 5, p. 73, Nov. 1970.
- [7] J. W. Pender, “Dissociative anesthesia,” *Calif. Med.*, vol. 117, no. 4, pp. 46–7, Oct. 1972.
- [8] *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. American Psychiatric Association.
- [9] D. Simeon, S. Gross, O. Guralnik, D. J. Stein, J. Schmeidler, and E. Hollander, *Feeling Unreal: 30 Cases of DSM-III-R Depersonalization Disorder*. 1997.
- [10] S. Hefting, E. H. Coale, D. W. Hein, G. Winger, and J. H. Woods, “Similarity of the discriminative stimulus effects of ketamine, cyclazocine, and dextrorphan in the pigeon,” *Dep. Pharmacol. Psychol. Univ. Michigan*, 1981.
- [11] B. L. Roth, K. Baner, R. Westkaemper, D. Siebert, K. C. Rice, S. Steinberg, P. Ernsberger, and R. B. Rothman, “Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 99, no. 18, pp. 11934–9, Sep. 2002.
- [12] J. B. B. Lester Grinspoon, *Psychedelic Drugs Reconsidered*, 3rd ed. New York: Basic Books, Inc., Publishers, 1997, pp. 30, 31.
- [13] R. E. Schultes, *HALLUCINOGEN PLANTS*. Golden Press, Western Publishing Company, Inc., 1976.
- [14] P. Stafford, *Encyklopedie psychedelických látek*. VOLVOX GLOBATOR, 1997, pp. 82–87.
- [15] L. Grinspoon and J. B. Bakalar, *Psychedelic Reflections*, 1. ed. New York: Human Sciences Press, Inc., 1983, pp. 13, 14.
- [16] R. R. Griffiths, M. W. Johnson, and W. A. Richards, “Human Hallucinogenic Research: guidelines for safety,” *J. Psychopharmacol.*, 2008.
- [17] A. Hoffer, H. Osmond, and T. Weckowicz, “THE HALLUCINOGENS,” 1967.
- [18] L. Jerome, “D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) Investigator ’ s Brochure Lisa Jerome,” no. January, 2008.
- [19] S. Grof, “LSD Psychotherapy.” Hunter House Publishers, pp. 165–167, 1980.
- [20] A. Gerault and D. Picart, “INTOXICATION MORTELLE A LA SUITE DE LA CONSOMMATION VOLONTAIRE ET EN GROUPE DE CHAMPIGNONS HALLUCINOGENES,” *Bull.Soc. Mycol. France*, t. 112, p.1-14, 1996. [Online]. Available: <http://www.lycaem.org/drugs.old/plants/mushrooms/fatal-report.html>. [Accessed: 02-Apr-2014].
- [21] “LSD (Acid): Fatalities / Deaths.” [Online]. Available: http://www.erowid.org/chemicals/lsd/lsd_death.shtml. [Accessed: 03-Apr-2014].
- [22] P. D. Timothy Leary, Ph.D., Ralph Metzner, Ph.D., & Richard Alpert, *The Psychedelic Experience- The Tibetan Book Of The Dead*. Citadel Press, 1964.
- [23] N. Maleson, “Acute Adverse Reactions to LSD in Clinical and Experimental Use in the United Kingdom,” *Br. J. Psychiatry*, 1971.
- [24] R. J. Strassman, “Adverse Reactions to Psychedelic Drugs - A Review of the Literature,” *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1984.
- [25] J. van Amsterdam, A. Opperhuizen, and W. van den Brink, “Harm potential of magic mushroom use: a review,” *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 59, no. 3, pp. 423–9, Apr. 2011.
- [26] N. D. Volkow, “Substance use disorders in schizophrenia--clinical implications of comorbidity,” *Schizophr. Bull.*, vol. 35, no. 3, pp. 469–72, May 2009.
- [27] T. J. Crow, “Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?,” *Br. Med. J.*, vol. 280, no. 6207, pp. 66–8, Jan. 1980.
- [28] J. H. Halpern and H. G. Pope, “Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years?,” *Elsevier Sci. Inc.*, 2002.
- [29] H. G. Pope and J. H. Halpern, “Do hallucinogens cause residual neuropsychological toxicity?,” *Elsevier Sci. Inc.*, 1998.

- [30] K. a MacLean, M. W. Johnson, and R. R. Griffiths, "Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness.," *J. Psychopharmacol.*, vol. 25, no. 11, pp. 1453–61, Nov. 2011.
- [31] R. Doblin, "PAHNKE ' S " GOOD FRIDAY EXPERIMENT ' A LONG-TERM FOLLOW-UP AND METHODOLOGICAL CRITIQUE," *J. Transpers. Psychol.*, vol. 23, No. 1, 1991.
- [32] F. Hasler, U. Grimberg, M. a Benz, T. Huber, and F. X. Vollenweider, "Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study.," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 172, no. 2, pp. 145–56, Mar. 2004.
- [33] S. Szara, "DMT (N,N-DIMETHYLTRYPTAMINE) AND HOMOLOGUES: CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL CONSIDERATIONS," vol. 1957, no. 1959, pp. 275–286, 1956.
- [34] R. L. Smith, R. J. Barrett, and E. Sanders-Bush, "Mechanism of tolerance development to 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine in rats: down-regulation of the 5-HT 2A , but not 5-HT 2C , receptor," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 144, no. 3, pp. 248–254, Jun. 1999.
- [35] A. B. Wolbach, H. Isbell, and E. J. Miner, "Cross Tolerance between Mescaline and LSD-25," *Psychopharmacologia*, 1962.
- [36] R. a Wise, "Drug-activation of brain reward pathways.," *Drug Alcohol Depend.*, vol. 51, no. 1–2, pp. 13–22, 1998.
- [37] P. J. Gresch, L. V Strickland, and E. Sanders-Bush, "Lysergic acid diethylamide-induced Fos expression in rat brain: role of serotonin-2A receptors.," *Neuroscience*, vol. 114, no. 3, pp. 707–13, Jan. 2002.
- [38] P. P. E. T. Study, F. Fdg, E. Gouzoulis-mayfrank, M. Schreckenberger, O. Sabri, L. Hermle, U. Büll, and H. Sass, "Neurometabolic Effects of Psilocybin , (MDE) and d-Methamphetamine in Healthy Volunteers," *Am. Coll. Neuropsychopharmacol. Publ. by Elsevier Sci. Inc.*, no. 98, 1999.
- [39] F. X. Vollenweider and M. a Geyer, "A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses.," *Brain Res. Bull.*, vol. 56, no. 5, pp. 495–507, Nov. 2001.
- [40] J. Riba, P. Anderer, F. Jané, B. Saletu, and M. J. Barbanoj, "Effects of the South American psychoactive beverage Ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low resolution electromagnetic tomography (LORETA)," *Area d'Investigació Farm. Inst. Recer. Hosp. la St. Creu i St. Pau*.
- [41] M. Kometer, A. Schmidt, L. Jäncke, and F. X. Vollenweider, "Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on α oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations.," *J. Neurosci.*, vol. 33, no. 25, pp. 10544–51, Jun. 2013.
- [42] N. S. Don, B. E. McDonough, G. Moura, C. a Warren, K. Kawanishi, H. Tomita, Y. Tachibana, M. Böhlke, and N. R. Farnsworth, "Effects of Ayahuasca on the human EEG.," *Phytomedicine*, vol. 5, no. 2, pp. 87–96, Apr. 1998.
- [43] A. Shulgin and A. Shulgin, *PiHKAL - Phenethylamines I Have Known And Loved; A Chemical Love Story*. Transform Press, 1991.
- [44] A. Shulgin and A. Shulgin, *TiHKAL - Tryptamines I Have Known And Loved; continuation*. Transform Press, 1997.
- [45] F. Hasler, D. Bourquin, R. Brenneisen, T. Bär, and F. X. Vollenweider, "Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man.," *Pharm. Acta Helv.*, vol. 72, no. 3, pp. 175–84, Jul. 1997.
- [46] F. Hasler, D. Bourquin, R. Brenneisen, and F. X. Vollenweider, "Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man.," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 30, no. 2, pp. 331–9, Sep. 2002.
- [47] N. Manevski, M. Kurkela, C. Ho, T. Mauriala, M. H. Court, J. Yli-kauhaluoma, and M. Finel, "Glucuronidation of Psilocin and 4-Hydroxyindole by the Human UDP-Glucuronosyltransferases ABSTRACT :," vol. 38, no. 3, pp. 386–395, 2010.
- [48] H. Lindenblatt, E. Kramer, P. Holzmann-erens, E. Gouzoulis-, and K. Kovar, "Quantitation of psilocin in human plasma by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection : comparison of liquid – liquid extraction with automated on-line solid-phase extraction," vol. 709, pp. 255–263, 1998.
- [49] P. Kovacic, "Unifying electron transfer mechanism for psilocybin and psilocin.," *Med. Hypotheses*, vol. 73, no. 4, p. 626, Oct. 2009.
- [50] T. Passie, J. Seifert, U. Schneider, and H. M. Emrich, "The pharmacology of psilocybin.," *Addict. Biol.*, vol. 7, no. 4, pp. 357–64, Oct. 2002.
- [51] P. Health and S. Hospital, "Comparison of Psilocin with Psilocybin , Mescaline and LSD-25," vol. 223, pp. 219–223, 1962.

- [52] R. J. Strassman, C. R. Qualls, E. H. Uhlenhuth, and R. Kellner, "Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale.," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 51, no. 2, pp. 98–108, Feb. 1994.
- [53] F. A. Hochstein and A. M. Paradies, "Alkaloids of *Banisteria caapi* and *Prestonia amazonicum*," *Contrib. FROM Res. Lab. CHAS. PFIZER CO., INC.*, 1957.
- [54] J. Riba, M. Valle, G. Urbano, M. Yritia, A. Morte, and M. J. Barbanoj, "Human Pharmacology of Ayahuasca : Subjective and Cardiovascular Effects , Monoamine Metabolite Excretion , and Pharmacokinetics," vol. 306, no. 1, pp. 73–83, 2003.
- [55] S. A. Barker, J. A. Monti, and S. T. Christian, "Metabolism of the hallucinogen N,N-dimethyltryptamine in rat brain homogenates," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 29, no. 7, pp. 1049–1057, Apr. 1980.
- [56] R. J. Strassman, *DMT - The Spirit Molecule*. Park Street Press, 2001.
- [57] N. V. et al. Cozzi, "Indolethylamine N-methyltransferase expression in primate nervous tissue," 2011.
- [58] S. a Barker, J. Borjigin, I. Lomnicka, and R. Strassman, "LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors, and major metabolites in rat pineal gland microdialysate.," *Biomed. Chromatogr.*, vol. 27, no. 12, pp. 1690–700, Dec. 2013.
- [59] D. I. Papac and R. L. Foltz, "Measurement of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in Human Plasma by Gas Chromatography/Negative Ion Chemical Ionization Mass Spectrometry," *J. Anal. Toxicol.*, vol. 14, 1990.
- [60] G. K. Aghajanian and O. H. Bing, "Persistence of Lysergic Acid Diethylamide in the Plasma of Human Subjects.," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 5, pp. 611–4, 1964.
- [61] T. Passie, J. H. Halpern, D. O. Stichtenoth, H. M. Emrich, and A. Hintzen, "The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review.," *CNS Neurosci. Ther.*, vol. 14, no. 4, pp. 295–314, Jan. 2008.
- [62] Z. H. Siddik, R. D. Barnes, L. G. Dring, R. L. Smith, and R. T. Williams, "The fate of lysergic acid di[14C]ethylamide ([14C]LSD) in the rat, guinea pig and rhesus monkey and of [14C]iso-LSD in rat," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 28, no. 20, pp. 3093–3101, Oct. 1979.
- [63] K. L. Klette, C. J. Anderson, G. K. Poch, a C. Nimrod, and M. a ElSohly, "Metabolism of lysergic acid diethylamide (LSD) to 2-oxo-3-hydroxy LSD (O-H-LSD) in human liver microsomes and cryopreserved human hepatocytes.," *J. Anal. Toxicol.*, vol. 24, no. 7, pp. 550–6, Oct. 2000.
- [64] H. R. El-Seedi, P. A. G. M. De Smet, O. Beck, G. Possnert, and J. G. Bruhn, "Prehistoric peyote use: alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas.," *J. Ethnopharmacol.*, vol. 101, no. 1–3, pp. 238–42, Oct. 2005.
- [65] H. D. Abraham, A. M. Aldridge, and P. Gogia, "The psychopharmacology of Hallucinogens," *NEUROPSYCHOFARMACOLOGY*, vol. 14., 1996.
- [66] L. C. Mokrasch and I. Stevenson, "The metabolism of mescaline with a note on correlations between metabolism and psychological effects," *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1959.
- [67] P. Kovacic and R. Somanathan, "Novel, unifying mechanism for mescaline in the central nervous system: electrochemistry, catechol redox metabolite, receptor, cell signaling and structure activity relationships.," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2, no. 4, pp. 181–90.
- [68] F. X. Vollenweider, C. A. M. F. I, A. Bäbler, H. Vogel, and D. Hell, "Psilocybin induces psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action," vol. 9, no. 17, pp. 3897–3902, 1998.
- [69] R. A. Glennon, R. Young, J. M. Jacyno, M. Slusher, J. A. Rosecrans, R. July, R. A. Glennon, R. Young, J. M. Jacyno, R. M. Slusher, and J. A. Rosecrans, "DOM-STIMULUS GENERALIZATION TO LSD AND OTHER HALLUCINOGENIC INDOLEALKYLAMINES," *Elsevier Biomed. Press*, vol. 86, pp. 453–459, 1983.
- [70] J. González-Maeso, N. V Weisstaub, M. Zhou, P. Chan, L. Ivic, R. Ang, A. Lira, M. Bradley-Moore, Y. Ge, Q. Zhou, S. C. Sealton, and J. a Gingrich, "Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior.," *Neuron*, vol. 53, no. 3, pp. 439–52, Mar. 2007.
- [71] M. Adams and A. Geyer, "EFFECTS OF DOM AND DMT IN A PROPOSED ANIMAL MODEL OF HALLUCINOGENIC ACTIVITY," *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, vol. 9., pp. 121–132, 1985.
- [72] J. G. Nicholls, R. A. Martin, B. G. Wallace, and P. A. Fuchs, *Od neuronu k mozku*. Academia, 2013.
- [73] N. King, C. T. Hittinger, and S. B. Carroll, "Evolution of key cell signaling and adhesion protein families predates animal origins.," *Science*, vol. 301, no. 5631, pp. 361–3, Jul. 2003.
- [74] E. Jacoby, R. Bouhelal, M. Gerspacher, and K. Seuwen, "The 7 TM G-protein-coupled receptor target family.," *ChemMedChem*, vol. 1, no. 8, pp. 761–82, Aug. 2006.

- [75] R. Fredriksson and H. B. Schio, "The Repertoire of G-Protein – Coupled Receptors in Fully Sequenced Genomes □," pp. 1414–1425, 2005.
- [76] M. P. Strathmann and M. I. Simon, "G alpha 12 and G alpha 13 subunits define a fourth class of G protein alpha subunits.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 88, no. 13, pp. 5582–6, Jul. 1991.
- [77] H. K. Yamane, C. C. Farnsworth, H. Xie, W. Howald, B. K. Fung, S. Clark, M. H. G. Li, and J. A. Glomsetti, "Brain G protein γ subunits contain an all-trans-geranylgeranyl- cysteine methyl ester at their carboxyl termini," vol. 87, no. August, pp. 5868–5872, 1990.
- [78] M. Y. Degtyarev, a M. Spiegel, and T. L. Jones, "Palmitoylation of a G protein alpha β subunit requires membrane localization not myristoylation.," *J. Biol. Chem.*, vol. 269, no. 49, pp. 30898–903, Dec. 1994.
- [79] J. Morales, C. S. Fishburn, P. T. Wilson, and H. R. Bourne, "Plasma membrane localization of G alpha ζ requires two signals.," *Mol. Biol. Cell*, vol. 9, no. 1, pp. 1–14, Jan. 1998.
- [80] S. M. Mumby, R. O. Heukeroth, J. I. Gordon, and a G. Gilman, "G-protein alpha-subunit expression, myristoylation, and membrane association in COS cells.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 2, pp. 728–32, Jan. 1990.
- [81] D. L. Farrens, C. Altenbach, K. Yang, W. L. Hubbell, and H. G. Khorana, "Requirement of rigid-body motion of transmembrane helices for light activation of rhodopsin.," *Science*, vol. 274, no. 5288, pp. 768–70, Nov. 1996.
- [82] A. M. Preininger, J. Meiler, and H. E. Hamm, "Conformational flexibility and structural dynamics in GPCR-mediated G protein activation: a perspective.," *J. Mol. Biol.*, vol. 425, no. 13, pp. 2288–98, Jul. 2013.
- [83] M. Louet, E. Karakas, A. Perret, D. Perahia, J. Martinez, and N. Floquet, "Conformational restriction of G-proteins Coupled Receptors (GPCRs) upon complexation to G-proteins: a putative activation mode of GPCRs?," *FEBS Lett.*, vol. 587, no. 16, pp. 2656–61, Aug. 2013.
- [84] M. J. Lohse, I. Maiellaro, and D. Calebiro, "Kinetics and mechanism of G protein-coupled receptor activation.," *Curr. Opin. Cell Biol.*, vol. 27C, pp. 87–93, Dec. 2013.
- [85] R. Taussig and A. G. Gilman, "Mammalian Membrane-bound Adenylyl cyclases," *J. Biol. Chem.*, vol. 270, 1995.
- [86] N. Mons, L. Decorte, R. Jaffard, and D. M. F. Cooper, "Ca²⁺-sensitive adenylyl cyclases, key integrators of cellular signalling," *Life Sci.*, vol. 62, no. 98, pp. 0–5, 1998.
- [87] D. A. Walsh and S. M. Van Patten, "Multiple pathway signal transduction by the cAMP-dependent protein kinase," *FASEB J.*, pp. 1227–1236, 1994.
- [88] P.-G. Suh, J.-I. Park, L. Manzoli, L. Cocco, J. C. Peak, M. Katan, K. Fukami, T. Kataoka, S. Yun, and S. H. Ryu, "Multiple roles of phosphoinositide-specific phospholipase C isozymes.," *BMB Rep.*, vol. 41, no. 6, pp. 415–34, Jun. 2008.
- [89] T. Bisogno, F. Howell, G. Williams, A. Minassi, M. G. Cascio, A. Ligresti, I. Matias, A. Schiano-Moriello, P. Paul, E.-J. Williams, U. Gangadharan, C. Hobbs, V. Di Marzo, and P. Doherty, "Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain.," *J. Cell Biol.*, vol. 163, no. 3, pp. 463–8, Nov. 2003.
- [90] H. Majewski and L. Iannazzo, "Protein kinase C: a physiological mediator of enhanced transmitter output.," *Prog. Neurobiol.*, vol. 55, no. 5, pp. 463–75, Aug. 1998.
- [91] D. D. Fraser, K. Hoehn, S. Weiss, and B. A. MacVicar, "Arachidonic acid inhibits sodium currents and synaptic transmission in cultured striatal neurons," *Neuron*, vol. 11, no. 4, pp. 633–644, Oct. 1993.
- [92] M. Fink, F. Lesage, F. Duprat, C. Heurteaux, R. Reyes, M. Fosset, and M. Lazdunski, "A neuronal two P domain K⁺ channel stimulated by arachidonic acid and polyunsaturated fatty acids.," *EMBO J.*, vol. 17, no. 12, pp. 3297–308, Jun. 1998.
- [93] T. D. Bunney and M. Katan, "PLC regulation: emerging pictures for molecular mechanisms.," *Trends Biochem. Sci.*, vol. 36, no. 2, pp. 88–96, Feb. 2011.
- [94] D. Voet and J. G. Voet, *Biochemie*. New York: Victoria Publishing, 1995.
- [95] a. C. Newton, "Protein Kinase C: Structure, Function, and Regulation," *J. Biol. Chem.*, vol. 270, no. 48, pp. 28495–28498, Dec. 1995.
- [96] L. C. Griffith, "Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II: an unforgettable kinase.," *J. Neurosci.*, vol. 24, no. 39, pp. 8391–3, Sep. 2004.
- [97] A. Hudmon and H. Schulman, "Neuronal CA²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II: the role of structure and autoregulation in cellular function.," *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 71, pp. 473–510, Jan. 2002.
- [98] C. C. Felder, R. Y. Kanterman, a L. Ma, and J. Axelrod, "Serotonin stimulates phospholipase A₂ and the release of arachidonic acid in hippocampal neurons by a type 2 serotonin receptor that is

- independent of inositolphospholipid hydrolysis.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 6, pp. 2187–91, Mar. 1990.
- [99] E. A. Dennis, "Diversity of Group Types, Regulation, and Function of Phospholipase A2," *J. Biol. Chem.*, vol. 269, pp. 13057–13060, 1994.
- [100] N. Suzuki, N. Hajicek, and T. Kozasa, "Regulation and physiological functions of G12/13-mediated signaling pathways.," *Neurosignals.*, vol. 17, no. 1, pp. 55–70, Jan. 2009.
- [101] S. M. Khan, R. Sleno, S. Gora, P. Zylbergold, J.-P. Laverdure, J.-C. Labbé, G. J. Miller, and T. E. Hébert, "The expanding roles of Gβγ subunits in G protein-coupled receptor signaling and drug action.," *Pharmacol. Rev.*, vol. 65, no. 2, pp. 545–77, Apr. 2013.
- [102] C. Heuss and U. Gerber, "G-protein-independent signaling by G-protein-coupled receptors.," *Trends Neurosci.*, vol. 23, no. 10, pp. 469–75, Oct. 2000.
- [103] R. J. Lefkowitz, "G Protein-coupled Receptors: III. NEW ROLES FOR RECEPTOR KINASES AND -ARRESTINS IN RECEPTOR SIGNALING AND DESENSITIZATION," *J. Biol. Chem.*, vol. 273, no. 30, pp. 18677–18680, Jul. 1998.
- [104] I. Guillet-Deniau, "Identification and Localization of a Skeletal Muscle Serotonin 5-HT_{2A} Receptor Coupled to the Jak/STAT Pathway," *J. Biol. Chem.*, vol. 272, no. 23, pp. 14825–14829, Jun. 1997.
- [105] K. Defea, "Beta-arrestins and heterotrimeric G-proteins: collaborators and competitors in signal transduction.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 153 Suppl, no. August 2007, pp. S298–309, Mar. 2008.
- [106] J. a Brzostowski and a R. Kimmel, "Signaling at zero G: G-protein-independent functions for 7-TM receptors.," *Trends Biochem. Sci.*, vol. 26, no. 5, pp. 291–7, May 2001.
- [107] R. a Hall, R. T. Premont, and R. J. Lefkowitz, "Heptahelical receptor signaling: beyond the G protein paradigm.," *J. Cell Biol.*, vol. 145, no. 5, pp. 927–32, May 1999.
- [108] A. Tinker, "The selective interactions and functions of regulators of G-protein signalling.," *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 17, no. 3, pp. 377–82, Jun. 2006.
- [109] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science, 2002.
- [110] D. E. Nichols and C. D. Nichols, "Serotonin receptors," *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 5, pp. 1614–41, May 2008.
- [111] G. K. Aghajanian, W. E. Foote, and M. E. Sheard, "Lysergic acid diethylamide: sensitive neuronal units in the midbrain raphe," *Science*, vol. 161, 1968.
- [112] C. P. VanderMaelen, G. K. Matheson, R. C. Wilderman, and L. A. Patterson, "Inhibition of serotonergic dorsal raphe neurons by systemic and iontophoretic administration of buspirone, a non-benzodiazepine anxiolytic drug," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 129, no. 1–2, pp. 123–130, Sep. 1986.
- [113] M. E. Trulson, J. Heym, and B. L. Jacobs, "Dissociations between the effects of hallucinogenic drugs on behavior and raphe unit activity in freely moving cats," *Brain Res.*, vol. 215, no. 1–2, pp. 275–293, Jun. 1981.
- [114] M. E. Trulson, C. A. Ross, and B. L. Jacobs, "Lack of tolerance to the depression of raphe unit activity by lysergic acid diethylamide," *Neuropharmacology*, vol. 16, no. 11, pp. 771–774, Nov. 1977.
- [115] N. J. Penington, "ACTIONS OF METHOXYLMED AMPHETAMINE HALLUCINOGENS ON SEROTONERGIC NEURONS OF THE BRAIN," *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, vol. 20, pp. 951–965, 1996.
- [116] P. J. Pauwels, P. Van Gompel, and J. E. Leysen, "Activity of serotonin (5-HT) receptor agonists, partial agonists and antagonists at cloned human 5-HT_{1a} receptors that are negatively coupled to adenylate cyclase in permanently transfected hela cells," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 45, no. 2, pp. 375–383, Jan. 1993.
- [117] M. El Mansari, C. Sánchez, G. Chouvet, B. Renaud, and N. Haddjeri, "Effects of acute and long-term administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 30, no. 7, pp. 1269–77, Jul. 2005.
- [118] A. L. Halberstadt and M. A. Geyer, "Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens," *Neuropharmacology*, vol. 61, no. 3, pp. 364–381, 2012.
- [119] S. Nolen-Hoeksema, B. L. Fredrickson, G. R. Loftus, and W. A. Wagenaar, *Psychologie Atkinsonové a Hilgarda*. Portál, 2012.
- [120] R. A. Glennon, M. Titeler, and J. D. McKenney, "Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents," *Life Sci.*, vol. 35, no. 25, pp. 2505–2511, Dec. 1984.
- [121] M. Titeler, R. A. Lyon, and R. A. Glennon, "Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 94, no. 2, pp. 213–216, Feb. 1988.

- [122] P. A. Pierce and S. J. Peroutka, "Hallucinogenic drug interactions with neurotransmitter receptor binding sites in human cortex," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 97, no. 1, pp. 118–122, 1989.
- [123] R. A. Glennon, "Comparisons of hallucinogenic phenylisopropylamine binding affinities," *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, pp. 1–6, 1999.
- [124] K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels, and H. Lfibbert, "Cloning and functional characterization of the human 5-HT_{2B} serotonin receptor," *FEBS Lett.*, vol. 342, pp. 85–90, 1994.
- [125] R. H. P. Porter, K. R. Benwell, H. Lamb, C. S. Malcolm, N. H. Allen, D. F. Revell, and D. R. Adams, "Functional characterization of agonists at recombinant human," pp. 13–20, 1999.
- [126] A. M. Ismaiel, J. De Los Angeles, M. Teitler, S. Ingher, and R. A. Glennon, "Antagonism of 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane stimulus with a newly identified 5-HT₂- versus 5-HT_{1C}-selective antagonist," *J. Med. Chem.*, vol. 36, no. 17, pp. 2519–2525, 1993.
- [127] R. Schreiber, M. Brocco, and M. J. Millan, "Blockade of the discriminative stimulus effects of DOI by MDL 100,907 and the 'atypical' antipsychotics, clozapine and risperidone.," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 264, no. 1, pp. 99–102, Oct. 1994.
- [128] J.-X. Li, K. C. Rice, and C. P. France, "Behavioral effects of dipropyltryptamine in rats: evidence for 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} agonist activity.," *Behav. Pharmacol.*, vol. 18, no. 4, pp. 283–8, Jul. 2007.
- [129] P. J. Gresch, R. J. Barrett, E. Sanders-bush, and R. L. Smith, "5-Hydroxytryptamine (Serotonin) 2A Receptors in Rat Anterior Cingulate Cortex Mediate the Discriminative Stimulus Properties of d - Lysergic Acid Diethylamide," vol. 320, no. 2, pp. 662–669, 2007.
- [130] G. A. Kennett, M. D. Wood, A. Glen, S. Grewal, A. Gadre, and T. P. Blackburn, "In vivo properties of SB 200646A, a 5-HT_{2C/B} receptor antagonist," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 111, pp. 797–802, 1994.
- [131] M. E. Blue, K. A. Yagaloff, L. A. Mamounas, P. R. Hartig, and M. E. Molliver, "Correspondence between 5-HT₂ receptors and serotonergic axons in rat neocortex," *Brain Res.*, vol. 453, no. 1–2, pp. 315–328, Jun. 1988.
- [132] P. W. Burnet, S. L. Eastwood, K. Lacey, and P. J. Harrison, "The distribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNA in human brain.," *Brain Res.*, vol. 676, no. 1, pp. 157–68, Apr. 1995.
- [133] M. Pompeiano, J. M. Palacios, and G. Mengod, "Distribution of the serotonin 5-HT₂ receptor family mRNAs: comparison between 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors," *Mol. Brain Res.*, vol. 23, no. 1–2, pp. 163–178, Apr. 1994.
- [134] R. Hurlmann, T. E. Schlaepfer, A. Matusch, H. Reich, N. J. Shah, K. Zilles, W. Maier, and A. Bauer, "Reduced 5-HT(2A) receptor signaling following selective bilateral amygdala damage.," *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, vol. 4, no. 1, pp. 79–84, Mar. 2009.
- [135] D. M. Kurrasch-orbaugh, V. A. L. J. Watts, E. L. Barker, and D. E. Nichols, "Phospholipase C and Phospholipase A₂ Signaling Pathways Have Different Receptor Reserves," vol. 304, no. 1, pp. 229–237, 2003.
- [136] G. J. Marek and G. K. Aghajanian, "LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT_{2A} receptors on interneurons in rat piriform cortex.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 278, no. 3, pp. 1373–82, Sep. 1996.
- [137] R. Araneda and R. Andrade, "5-Hydroxytryptamine₂ and 5-hydroxytryptamine_{1A} receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex," *Neuroscience*, vol. 40, no. 2, pp. 399–412, Jan. 1991.
- [138] E. Tanaka and R. A. North, "Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the rat cingulate cortex.," *J. Neurophysiol.*, vol. 69, no. 5, pp. 1749–57, May 1993.
- [139] W. M. Abi-saab, M. Bubser, D. Ph, R. H. Roth, and A. Y. Deutch, "5-HT₂ Receptor Regulation of Extracellular GABA Levels in the Prefrontal Cortex," *NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY*, vol. 20, no. 1, 1999.
- [140] S. Wang, X. Chen, L. Kurada, Z. Huang, and S. Lei, "Activation of group II metabotropic glutamate receptors inhibits glutamatergic transmission in the rat entorhinal cortex via reduction of glutamate release probability.," *Cereb. Cortex*, vol. 22, no. 3, pp. 584–94, Mar. 2012.
- [141] G. K. Aghajanian and G. J. Marek, "Serotonin Induces Excitatory Postsynaptic Potentials in Apical Dendrites of Neocortical Pyramidal Cells," *Neuropharmacology*, vol. 36, no. 4–5, pp. 589–599, 1996.
- [142] Y. Goda and C. F. Stevens, "Two components of transmitter release at a central synapse.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 91, no. 26, pp. 12942–6, Dec. 1994.
- [143] G. K. Aghajanian and G. J. Marek, "Serotonin , via 5-HT_{2A} receptors , increases EPSCs in layer V pyramidal cells of prefrontal cortex by an asynchronous mode of glutamate release," pp. 161–171, 1999.
- [144] C. Li, B. A. Davletov, and T. C. Südhof, "Protein Chemistry and Structure : Distinct Ca²⁺ and Sr²⁺ Binding Properties of Synaptotagmins : DEFINITION OF CANDIDATE Ca²⁺ SENSORS FOR THE

- FAST AND SLOW COMPONENTS OF NEUROTRANSMITTER RELEASE Cai Li , Bazbek A . Davletov and Thomas C .,,” *J. Biol. Chem.*, vol. 270, no. 42, 1995.
- [145] G. K. Aghajanian and G. J. Marek, “Serotonin and hallucinogens,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 21, no. 2 Suppl, p. 16S–23S, Aug. 1999.
- [146] G. K. Aghajanian, G. J. Marek, and D. Ph, “Serotonin – Glutamate Interactions : A New Target for Antipsychotic Drugs,” *NEUROPSYCHOFARMACOLOGY*, vol. 21, pp. 122–133, 1999.
- [147] J. González-Maeso and S. C. Sealton, “Psychedelics and schizophrenia,” *Trends Neurosci.*, vol. 32, no. 4, pp. 225–32, Apr. 2009.
- [148] J. W. Muschamp, M. J. Regina, E. M. Hull, J. C. Winter, and R. a Rabin, “Lysergic acid diethylamide and [-]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex,” *Brain Res.*, vol. 1023, no. 1, pp. 134–40, Oct. 2004.
- [149] J. L. Scruggs, D. Schmidt, and A. Y. Deutch, “The hallucinogen 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats,” *Neurosci. Lett.*, vol. 346, no. 3, pp. 137–140, Aug. 2003.
- [150] G. J. Marek, R. a Wright, D. D. Schoepp, J. a Monn, and G. K. Aghajanian, “Physiological antagonism between 5-hydroxytryptamine(2A) and group II metabotropic glutamate receptors in prefrontal cortex,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 292, no. 1, pp. 76–87, Jan. 2000.
- [151] H. Hasuo, T. Matsuoka, and T. Akasu, “Activation of presynaptic 5-hydroxytryptamine 2A receptors facilitates excitatory synaptic transmission via protein kinase C in the dorsolateral septal nucleus,” *J. Neurosci.*, vol. 22, no. 17, pp. 7509–17, Sep. 2002.
- [152] G. J. Marek, R. a Wright, J. C. Gewirtz, and D. D. Schoepp, “A major role for thalamocortical afferents in serotonergic hallucinogen receptor function in the rat neocortex,” *Neuroscience*, vol. 105, no. 2, pp. 379–92, Jan. 2001.
- [153] L. A. H. Miner, J. R. Backstrom, E. Sanders-Bush, and S. R. Sesack, “Ultrastructural localization of serotonin2A receptors in the middle layers of the rat prelimbic prefrontal cortex,” *Neuroscience*, vol. 116, no. 1, pp. 107–117, 2003.
- [154] P. A. S. G. O. Akic, “5-Hydroxytryptamine 2A serotonin receptors in the primate cerebral cortex : Possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites,” *Natl. Acad. Sci.*, vol. 95, no. January, pp. 735–740, 1998.
- [155] E. K. Lambe and G. K. Aghajanian, “The role of Kv1.2-containing potassium channels in serotonin-induced glutamate release from thalamocortical terminals in rat frontal cortex,” *J. Neurosci.*, vol. 21, no. 24, pp. 9955–63, Dec. 2001.
- [156] A. Kłodzinska, M. Bijak, K. Tokarski, and A. Pilc, “Group II mGlu receptor agonists inhibit behavioural and electrophysiological effects of DOI in mice,” *Pharmacol. Biochem. Behav.*, vol. 73, no. 2, pp. 327–32, Sep. 2002.
- [157] D. L. Willins, A. Y. Deutch, and B. L. Roth, “Serotonin 5-HT 2A Receptors Are Expressed on Pyramidal Cells and Interneurons in the Rat Cortex,” *WILEY-LISS, INC*, vol. 82, no. February, pp. 79–82, 1997.
- [158] H. Ohishi, a Neki, and N. Mizuno, “Distribution of a metabotropic glutamate receptor, mGluR2, in the central nervous system of the rat and mouse: an immunohistochemical study with a monoclonal antibody,” *Neurosci. Res.*, vol. 30, no. 1, pp. 65–82, Jan. 1998.
- [159] G. Milligan, “G protein-coupled receptor dimerisation: molecular basis and relevance to function,” *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1768, no. 4, pp. 825–35, Apr. 2007.
- [160] R. Panetta and M. T. Greenwood, “Physiological relevance of GPCR oligomerization and its impact on drug discovery,” *Drug Discov. Today*, vol. 13, no. 23–24, pp. 1059–66, Dec. 2008.
- [161] M. Filizola, “Increasingly accurate dynamic molecular models of G-protein coupled receptor oligomers: Panacea or Pandora’s box for novel drug discovery?,” *Life Sci.*, vol. 86, no. 15–16, pp. 590–7, Apr. 2010.
- [162] J. González-maeso, R. Ang, T. Yuen, P. Chan, V. Noelia, J. F. López-giménez, M. Zhou, Y. Okawa, F. Luis, G. Milligan, J. A. Gingrich, M. Filizola, J. J. Meana, and S. C. Sealton, “Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis,” *Nature*, vol. 452, no. 7183, pp. 93–97, 2008.
- [163] H. K. Delille, J. M. Becker, S. Burkhardt, B. Bleher, G. C. Terstappen, M. Schmidt, A. H. Meyer, L. Unger, G. J. Marek, and M. Mezler, “Heterocomplex formation of 5-HT2A-mGlu2 and its relevance for cellular signaling cascades,” *Neuropharmacology*, vol. 62, no. 7, pp. 2184–91, Jun. 2012.
- [164] H.-S. Kim, I.-S. Park, and W.-K. Park, “NMDA receptor antagonists enhance 5-HT2 receptor-mediated behavior, head-twitch response, in mice,” *Life Sci.*, vol. 63, no. 26, pp. 2305–2311, 1998.

- [165] D. . Lorrain, C. . Baccei, L. . Bristow, J. . Anderson, and M. . Varney, "Effects of ketamine and n-methyl-d-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex: modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268," *Neuroscience*, vol. 117, no. 3, pp. 697–706, Mar. 2003.
- [166] X. López-Gil, Z. Babot, M. Amargós-Bosch, C. Suñol, F. Artigas, and A. Adell, "Clozapine and haloperidol differently suppress the MK-801-increased glutamatergic and serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex of the rat.," *Neuropsychopharmacology*, vol. 32, no. 10, pp. 2087–97, Oct. 2007.
- [167] J. P. Tyszkiewicz, Z. Gu, X. Wang, X. Cai, and Z. Yan, "Group II metabotropic glutamate receptors enhance NMDA receptor currents via a protein kinase C-dependent mechanism in pyramidal neurones of rat prefrontal cortex.," *J. Physiol.*, vol. 554, no. Pt 3, pp. 765–77, Feb. 2004.
- [168] Z. Xia, J. a Gray, B. a Compton-Toth, and B. L. Roth, "A direct interaction of PSD-95 with 5-HT2A serotonin receptors regulates receptor trafficking and signal transduction.," *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 24, pp. 21901–8, Jun. 2003.
- [169] G. E. Stutzmann, G. J. Marek, and G. K. Aghajanian, "Adenosine preferentially suppresses serotonin2A receptor-enhanced excitatory postsynaptic currents in layer V neurons of the rat medial prefrontal cortex," *Neuroscience*, vol. 105, no. 1, pp. 55–69, 2001.
- [170] C. a Hunt, L. J. Schenker, and M. B. Kennedy, "PSD-95 is associated with the postsynaptic density and not with the presynaptic membrane at forebrain synapses.," *J. Neurosci.*, vol. 16, no. 4, pp. 1380–8, Feb. 1996.
- [171] F. E. Bloom, "NOREPINEPHRINE-CONTAINING IN BEHAVING NON-NOXIOUS ENVIRONMENTAL LOCUS COERULEUS NEURONS PRONOUNCED RESPONSES," *J. Neurosci.*, vol. 1, no. 8, pp. 887–900, 1981.
- [172] J. M. Cedarbaum and G. K. Aghajanian, "Activation of locus coeruleus neurons by peripheral stimuli: Modulation by a collateral inhibitory mechanism," *Life Sci.*, vol. 23, no. 13, pp. 1383–1392, Oct. 1978.
- [173] K. Rasmussen and G. K. Aghajanian, "Effect of hallucinogens on spontaneous and sensory-evoked locus coeruleus unit activity in the rat: reversal by selective 5-HT2 antagonists," *Brain Res.*, vol. 385, no. 2, pp. 395–400, Oct. 1986.
- [174] C. Chianc, "A 5-HYDROXYTRYPTAMINE2 AGONIST AUGMENTS ACID AND EXCITATORY AMINO ACID INPUTS TO NORADRENERGIC LOCUS NEURONS," *Neuroscience*, vol. 54, no. 2, 1993.
- [175] M. D. Doherty and V. M. Pickel, "Ultrastructural localization of the serotonin 2A receptor in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area.," *Brain Res.*, vol. 864, no. 2, pp. 176–85, May 2000.
- [176] E. A. Pehek, H. G. Mcfarlane, K. Maguschak, B. Price, and C. P. Pluto, "M100,907, a selective 5-HT2A antagonist, attenuates dopamine release in the rat medial prefrontal cortex," *Brain Res.*, vol. 888, pp. 51–59, 2001.
- [177] K. D. Alex, G. J. Yavarian, H. G. McFarlane, C. P. Pluto, and E. a Pehek, "Modulation of dopamine release by striatal 5-HT2C receptors.," *Synapse*, vol. 55, no. 4, pp. 242–51, Mar. 2005.
- [178] F. X. Vollenweider, "Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens," *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 3, no. 4, pp. 265–279, 2001.
- [179] M. V Sanchez-Vives and D. a McCormick, "Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex.," *Nat. Neurosci.*, vol. 3, no. 10, pp. 1027–34, Oct. 2000.
- [180] R. R. Llinás and D. Paré, "Of dreaming and wakefulness," *Neuroscience*, vol. 44, no. 3, pp. 521–535, Jan. 1991.
- [181] C. B. Saper, "Brain stem modulation of sensation, movement and consciousness," 2000. [Online]. Available: http://www.ib.cnea.gov.ar/~redneu/2013/BOOKS/Principles of Neural Science - Kandel/gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgisidnjhkoalgmeho00dbookimagebookdb_7c_2fc~53.htm
- [182] R. Llinás and U. Ribary, "Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 90, no. 5, pp. 2078–81, Mar. 1993.
- [183] D. A. McCormick and H. R. Feeser, "Functional implications of burst firing and single spike activity in lateral geniculate relay neurons," *Neuroscience*, vol. 39, no. 1, pp. 103–113, Jan. 1990.
- [184] M. Steriade and R. Dossi, "Fast oscillations (20–40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat.," *Neurobiology*, vol. 88, no. May, pp. 4396–4400, 1991.

- [185] M. Steriade, R. Dossi Curo, and D. Contreras, "Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythmic (approximately 40 Hz) spike-bursts at approximately 1000 Hz during waking and rapid eye movement sleep," *Neuroscience*, vol. 56, no. 1, pp. 1–9, 1993.
- [186] M. Steriade, F. Amzica, L. De Neurophysiologie, and F. De Mkedecine, "Synchronization of Fast (30-40 during Brain Activation Hz) Spontaneous Cortical Rhythms," *J. Neurosci.*, vol. 76, no. 1, pp. 392–417, 1996.
- [187] M. Steriade and F. Amzica, "Intracortical and corticothalamic coherency of fast spontaneous oscillations.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 93, no. 6, pp. 2533–8, Mar. 1996.
- [188] M. Steriade, A. Nuiiez, L. De Neurophysiologie, F. De Mbdecine, U. Laval, and C. Glk, "A Novel Slow (< 1 Hz) Oscillation Depolarizing and Hyperpolarizing of Neocortical NATURAL," *J. Neurosci.*, vol. 73, no. August, pp. 3252–3265, 1993.
- [189] G. V Wallenstein, "Simulation of GABAB-receptor-mediated K⁺ current in thalamocortical relay neurons: tonic firing, bursting, and oscillations.," *Biol. Cybern.*, vol. 71, no. 3, pp. 271–80, Jan. 1994.
- [190] T. Baldeweg, S. Spence, and S. R. Hirsch, "γ-Band electroencephalographic oscillations in a patient with somatic hallucinations," *Lancet*, vol. 352, pp. 620–621, 1998.
- [191] U. Ribary, F. Lado, and A. Mogilner, "Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 88, no. December, pp. 11037–11041, 1991.
- [192] A. K. Engel, P. König, A. K. Kreiter, T. B. Schillen, and W. Singer, "Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system," *Trends Neurosci.*, vol. 15, no. 6, pp. 218–226, Jun. 1992.
- [193] R. R. Llinás, U. Ribary, D. Jeanmonod, E. Kronberg, and P. P. Mitra, "Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 96, no. 26, pp. 15222–7, Dec. 1999.
- [194] R. . Behrendt, "Hallucinations: Synchronisation of thalamocortical γ oscillations underconstrained by sensory input," *Conscious. Cogn.*, vol. 12, no. 3, pp. 413–451, Sep. 2003.
- [195] M. Steriade, "Synchronized activities of coupled oscillators in the cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance.," *Cereb. Cortex*, vol. 7, no. 6, pp. 583–604, Sep. 1997.
- [196] Z. de Saint Hilaire, M. Orosco, C. Rouch, a Python, and S. Nicolaidis, "Neuromodulation of the prefrontal cortex during sleep: a microdialysis study in rats.," *Neuroreport*, vol. 11, no. 8, pp. 1619–24, Jun. 2000.
- [197] R. Liu, T. Jolas, and G. Aghajanian, "Serotonin 5-HT(2) receptors activate local GABA inhibitory inputs to serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus.," *Brain Res.*, vol. 873, no. 1, pp. 34–45, Aug. 2000.
- [198] M. V. Puig, P. Celada, D. A. Shapiro, B. L. Roth, G. Mengod, and F. Artigas, "Control of Serotonergic Function in Medial Prefrontal Cortex by Serotonin-2A Receptors through a Glutamate-Dependent Mechanism ´ I Marti," *J. Neurosci.*, vol. 21, no. 24, pp. 9856–9866, 2001.
- [199] J. Smythies, "The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention.," *Conscious. Cogn.*, vol. 6, no. 4, pp. 455–81, Dec. 1997.
- [200] D. E. Nichols, "Hallucinogens," *Pharmacol. Ther.*, vol. 101, no. 2, pp. 131–81, Feb. 2004.
- [201] T. S. Ray, "Psychedelics and the human receptorome.," *PLoS One*, vol. 5, no. 2, p. e9019, Jan. 2010.
- [202] M. Kodíček, "Biochemické pojmy (výkladový slovník)." [Online]. Available: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-002/ebook.help.htm. [Accessed: 12-Apr-2014].
- [203] R. Hurlmann, A. Matusch, K.-U. Kuhn, J. Berning, D. Elmenhorst, O. Winz, H. Kolsch, K. Zilles, M. Wagner, W. Maier, and A. Bauer, "5-HT2A receptor density is decreased in the at-risk mental state.," *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 195, no. 4, pp. 579–90, Jan. 2008.

Internetové zdroje

- [i] – <http://en.wikipedia.org>
- [ii] – <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
- [iii] – http://www.ch.ic.ac.uk/vchemlib/mim/bristol/lsd/lsd_mol.htm
- [iiii] – <http://www.bristol.ac.uk/synaptic/receptors/>
<https://www.dmt-nexus.me>
<https://www.erowid.org>
<http://www.lycaenum.org>
<http://www.maps.org>