

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Petr Matouš

Metabolismus a fyziologické účinky N,N-dimethyltryptaminu

Metabolism and the physiological effects of N,N-dimethyltryptamine

Bakalářská práce

Školitel: doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha 2015

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval sám za použití odborné literatury a že jsem všechnu tuto použitou literaturu a informační zdroje zde uvedl. Zároveň prohlašuji, že tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 14.8.2015

Podpis:

Poděkování:

Mé poděkování patří především doc. RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. za pohotové odpovědi na dotazy, trpělivost, vstřícný přístup a poskytnutí nespočtu cenných rad pro úspěšné sepsání a obhájení práce. Dále chci poděkovat každému, kdo mě při psaní práce nerušil.

Abstrakt:

N,N-dimethyltryptamin (DMT) je endogenní halucinogen, poprvé syntetizovaný v roce 1931. Jedná se o krystalickou látku bílé či nahnědlé barvy. DMT vzniká přirozenou cestou jako vedlejší produkt metabolismu tryptofanu, esenciální aromatické aminokyseliny, především v mozku, krvi a mozkomíšním moku. Jeho přeměnu katalyzují indoletylamin-N-metyltransferázy transmetylující tryptamin, vyskytující se v savčích tkáních včetně té nervové. Ve stopovém množství se DMT vyskytuje téměř ve všech živých organismech a ve vyšších koncentracích, které nejsou pro tělo přirozené, způsobuje rozličné obrazové halucinace a zkreslené vnímání. Jedná se o malou molekulu, snadno aktivující metabotropní serotoninové receptory, zejména typu 5HT_{2A, 2C, 1A}, které mají důležitou roli v regulaci kognitivních funkcí a pozornosti. Právě díky jejich agonismu je zodpovědný za kognitivní a percepční změny vnímání. Přestože DMT snadno proniká hematoencefalickou bariérou, jeho působení trvá jen krátce, protože je rychle degradován monoaminoxidázami, které mu znemožňují účinkovat po perorálním podání.

Klíčová slova: dimethyltryptamin, metabolismus, 5-HT receptor, fyziologické efekty

Abstract:

N,N-dimethyltryptamine (DMT) is the endogenous hallucinogen, which was first time synthesised in 1931. It is a crystalline solid compound, white or brownish coloured. DMT arises naturally as a byproduct of the metabolism of tryptophan, an essential aromatic amino acid, especially in the brain, blood and the cerebrospinal fluid. Its conversion is catalysed by indolethylamine-N-methyltransferases transmethylating tryptamine. They occur in mammalian tissues, including the nervous one. In trace amounts DMT is present in almost all living organisms, and higher concentrations of DMT that are not natural for the human body, cause various kinds of visual hallucinations and distorted perception. DMT is a small molecule activating metabotropic serotonin receptors, especially 5HT_{2A, 2C, 1A} type, which play an important role in cognitive processes and attention. Due to this agonism DMT is responsible for cognitive and perception changes. Although it easily penetrates the blood-brain barrier, its effect lasts only for short period of time because it is rapidly degraded by monoaminoxidases, which are responsible for its peroral inactivity.

Keywords: dimethyltryptamine, metabolism, 5-HT receptor, physiological effects

Seznam použitých zkratk:

5-MeODMT - 5-metoxy-N,N-dimethyltryptamin

AAAD - dekarboxyláza aromatických aminokyselin (aromatic amino acid decarboxylase)

AD - Alzheimerova choroba (Alzheimer disease)

Asp - kyselina asparagová

BBB - hematoencefalická bariéra (blood-brain-barrier)

BOLD - signál závislý na hladině krev-kyslík (blood-oxygen level dependent)

CNS - centrální nervová soustava

DAG - diacylglycerol

DMN - síť výchozího módu (default mode network)

DMT - N,N-dimethyltryptamin

ER - endoplazmatické retikulum

EEG - elektroencefalogram

FAD - flavin adenin dinukleotid

fMRI - funkční magnetická rezonance (functional magnetic resonance imaging)

GABA - kyselina gama-aminomáselná (gamma-aminobutyric acid)

Glu - kyselina glutamová

GPCR - receptor spřažený s G-proteiny (G protein-coupled receptor)

IAA - kyselina indolactová, auxin (indole acetic acid)

ICA - analýza nezávislých komponent (independent component analysis)

IDO - indoletylamin-2,3-dioxygenáza

INMT - indolethylamin-N-metyltransferáza

LC - locus coeruleus

MAO - monoaminoxidáza

NA - noradrenalin

NDE - zážitky blízkosti smrti (near death experience)

OCT - transportéry organických kationtů (organic cation transporter)

PET - pozitronová emisní tomografie

PCC - posterior cingulate cortex

PLC - fosfolipáza C

REM - rychlé pohyby očí (Rapid eye movement)

RN - raphe nucleus

SER - serotonin

TDO - tryptofan-2,3,-dioxygenáza

TPH - tryptofan hydroxyláza

UML-491 - butanolamid kyseliny lysergové (1-methyl-*D*-lysergic acid butanolamide)

VTA - ventrální tegmentum (ventral tegmental area)

Obsah

1. ÚVOD	7
1.1. Historie DMT	7
2. DMT A STRUKTURNĚ PODOBNÉ LÁTKY	8
2.1. Charakteristika jednotlivých molekul, fyzikální vlastnosti	8
3. METABOLISMUS DMT	10
3.1. Výskyt DMT	10
3.1. Syntéza DMT	11
3.2. Degradace DMT	13
4. MOLEKULÁRNÍ MECHANISMY PŮSOBENÍ DMT	15
4.1. Charakteristika, struktura a rozdělení 5HT receptorů	15
4.2. Charakteristika, struktura a rozdělení TAAR receptorů	17
4.3. Charakteristika, struktura a rozdělení Sigma-1 receptorů	18
4.4. Signální dráhy spojené s receptory ovlivnitelnými DMT	19
5. MOZKOVÁ CENTRA A OKRUHY AKTIVOVANÉ PŮSOBENÍM DMT	21
5.1. Lokalizace důležitých center a okruhů	21
5.2. Síť výchozího modu (DMN)	24
5.3. Zobrazovací techniky a jejich využití při studiu vlivu DMT na mozkovou aktivitu	24
5.3.1. Pozitronová emisní tomografie	24
5.3.2. Elektroencefalografie	25
5.3.3. Funkční magnetická rezonance	25
6. FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY DMT	26
6.1. Způsoby podání, reakce na různé dávky	27
6.2. Fyzické a psychické projevy intoxikace	28
6.3. Závislost, toxicita, tolerance	30
7. DMT A PSYCHICKÉ PORUCHY	31
8. ZÁVĚR	33
9. POUŽITÁ LITERATURA	34
9.1. Literární zdroje	34
9.2. Internetové zdroje	41

1. ÚVOD

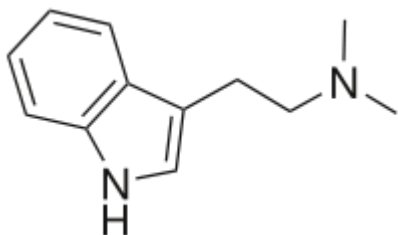
1.1. Historie DMT

Historie DMT je poměrně dlouhá. Poprvé byla tato sloučenina objevena v nápoji zvaném Ayahuasca, který se pije možná již po tisíciletí a je připraven z odvaru rostlin *Banisteriopsis caapi* a *Psychotria viridis*. *P. Viridis* je zde jako zdroj DMT, látce strukturně podobné serotoninu, která funguje jako agonista 5-HT_{2A} receptorů (González-Maeso and Sealfon, 2009, cit. podle Bouso, 2014). Orálně aktivní je DMT díky monoaminoxidázu inhibujícím β -karbolinovým alkaloidům, jejichž přítomnost byla prokázána v té druhé zmíněné rostlině, liáně *B. caapi*. Liána je charakteristická svým spirálovitým tvarem (Narby, 2006). Tyto enzymy se vyskytují ve velké koncentraci v krvi, játrech, žaludku, mozku a střevech (Melchior, 1982; Herraiz, 2004), proto je třeba je pro způsobení prožitku inaktivovat. Ayahuasca má dlouhou historii slavnostního užívání domorodci v Amazonském údolí Jižní Ameriky a Orinoku (Schultes, 1978). Dosud se používá v Brazílii jako svátost v několika synkretických kostelech (Mc Kenna, 2004). Ayahuasca byla poprvé popsána nedomorodým člověkem v roce 1858, kdy se ekvádorský geograf Manuel Villavicencio vypravil do regionu Napo. DMT byl poprvé syntetizován v r. 1931 R. Manskem, který se podílel na syntéze i řady dalších halucinogenních tryptaminů. Později v r. 1938 byl Albertem Hofmannem syntetizován a následně v roce 1943 vyzkoušen další halucinogen, LSD, který v 60. letech získal velkou oblibu mezi lidmi, jelikož za pomoci vědců z armády a CIA unikl na veřejnost (Bruce, 1996). Rozpoutala se vlna otrav s fatálními důsledky a sebevražd, způsobených nepředvídatelností psychických účinků látky. Nebyl však dosud zveřejněn žádný případ přímé otravy LSD, úmrtí byla způsobena vinou mentální dezorientace postižených. Dále vědecká literatura a také tisk publikovaly zprávu, že LSD může údajně způsobit poruchy chromozómů nebo jiného genetického materiálu, avšak tento vedlejší účinek byl pozorován pouze v individuálních případech (Hofmann, 1997). Všechny tyto skutečnosti ale vedly nakonec k tomu, že v roce 1970 schválil americký Kongres zákon, který postavil LSD a další psychedelika, včetně DMT mimo zákon. Od devadesátých let 20. století získával výzkum psychedelik stále větší oblibu. Průlomem v této oblasti byl výzkum DMT na lidech vedený Dr. Rickem Strassmanem a v současné době strmě stoupá počet vědeckých článků na toto téma. Ve své práci se budu zabývat srovnáním DMT s ostatními halucinogeny, receptory, na které působí, jejich signálními drahami a také porovnáním účinků čistého DMT a ayahuascy.

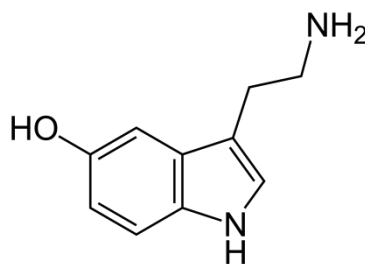
2. DMT A STRUKTURNĚ PODOBNÉ LÁTKY

2.1. Charakteristika molekul, fyzikální vlastnosti

Molekula DMT je velmi jednoduchá a je podobná serotoninu (obr. 1 a 2). Skládá se z indoletylaminu, dvojnásobně metylovaného na N konci.

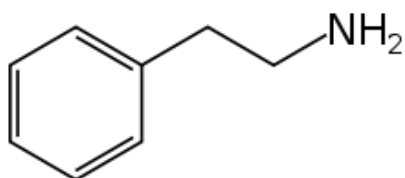


Obr. 1. Strukturní vzorec N,N-dimethyltryptaminu

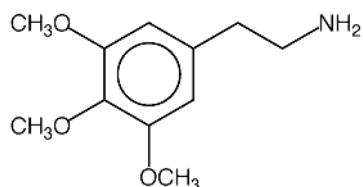


Obr. 2. Strukturní vzorec serotoninu, důležitého neurotransmiteru

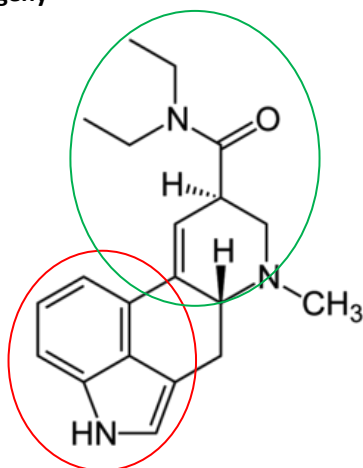
Existují tři základní typy halucinogenů. První jsou ty tryptaminové a mezi ně patří všechny endogenní halucinogeny. Tyto dimetylované indoletylaminy se efektivně váží na 5-HT receptory (Kärkkäinen, 2005). Základní struktura pro všechny tryptaminy je odvozena od tryptofanu, který slouží jako esenciální aminokyselina u některých živočichů. DMT je tvořeno indolovým jádrem s aminoethylem ve třetí poloze; indolový kruh není nijak modifikován (Fantegrossi, 2007). Mezi další endogenní halucinogeny patří bufotenin a 5-metoxy-DMT, které byly nalezeny v moči, krvi a mozkomíšním moku (Corbett L, 1978; Franzen F, 1965). Říká se jim tzv. stopové aminy (trace amines), protože se v těle vyskytují v řádově nižších koncentracích, než ostatní aminy, jako jsou serotonin nebo katecholaminy. Mezi tryptaminové halucinogeny, které si tělo syntetizovat nedokáže, patří psilocin (4-hydroxy-DMT), vznikající defosforylací psilocybinu ve střevech. Druhá skupina psychedelik je odvozená od fenyletylaminu (obr. 3), a fungují jako antagonisté NMDA receptorů. Mezi ty halucinogenní patří meskalin (obr. 4), mimo halucinogenní sem můžeme zařadit stimulantia (amfetamin) a entaktogeny (extáze), které zvyšují extracelulární hladinu dopaminu (Horáček, 2012). Posledním typem jsou složitější lysergamidy, např. LSD, které obsahují jak indolový kruh, tak i další kruh podobný fenetylaminu, díky kterému mohou najednou obsazovat více receptorových typů, například dopaminové a adrenergní a dokonce také inhibovat NMDA a AMPA receptory, stejně jako to dělají právě fenyletylaminová psychedelika (obr. 5). Tato schopnost lysergamidů vázat se na více receptorů by mohla poukazovat na jejich účinkování i v řádově nižších koncentracích než mají ostatní psychedelika (Arvanov, 1999). LSD je například aktivní již při dávkování 1000x nižším než meskalin.



Obr. 3. Strukturální vzorec fenyletylaminu, hormonu lásky a výchozí substance pro fenetylaminové halucinogeny a entaktogeny



Obr. 4. Strukturální vzorec meskalinu, halucinogenu odvozeném od fenetylaminu



Obr. 5. Strukturální vzorec LSD, halucinogenu, který účinkuje v řádově nižších koncentracích. Červeně je vyznačen indolový prstenec, zeleně kruh podobný fenyletylaminu.

Molekulová hmotnost DMT činí 188,27g/mol, což je jen o 8g/mol více, než je molekulová hmotnost glukózy. Jeho teplota tání je 40-59°C. Jedná se o krystalickou voskovitou látku s mírným oranžovorůžovým zabarvením (obr. 6), která může díky svému indolovému prstenci pachem připomínat kuličky proti molům, ve kterých je hlavní účinnou substancí naftalen. Ve vodě nejlépe rozpustnou sůl vytváří DMT s kyselinou fumarovou, proto je nejlepší jej intravenózně aplikovat jako fumarát (Strassman, 2005).

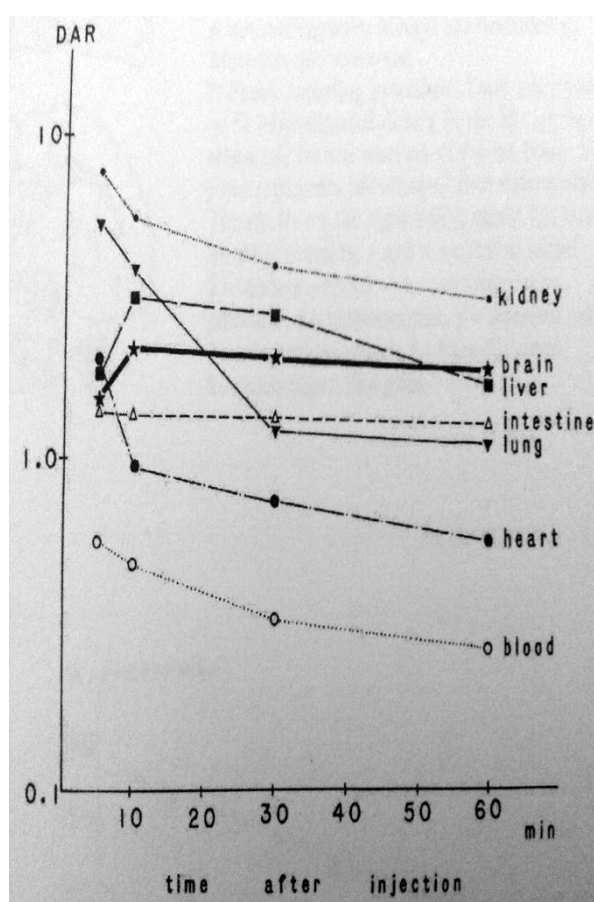


Obr. 5. Krystalky DMT (převzato z dmt-nexus.me)

3. METABOLISMUS DMT

3.1. Výskyt DMT

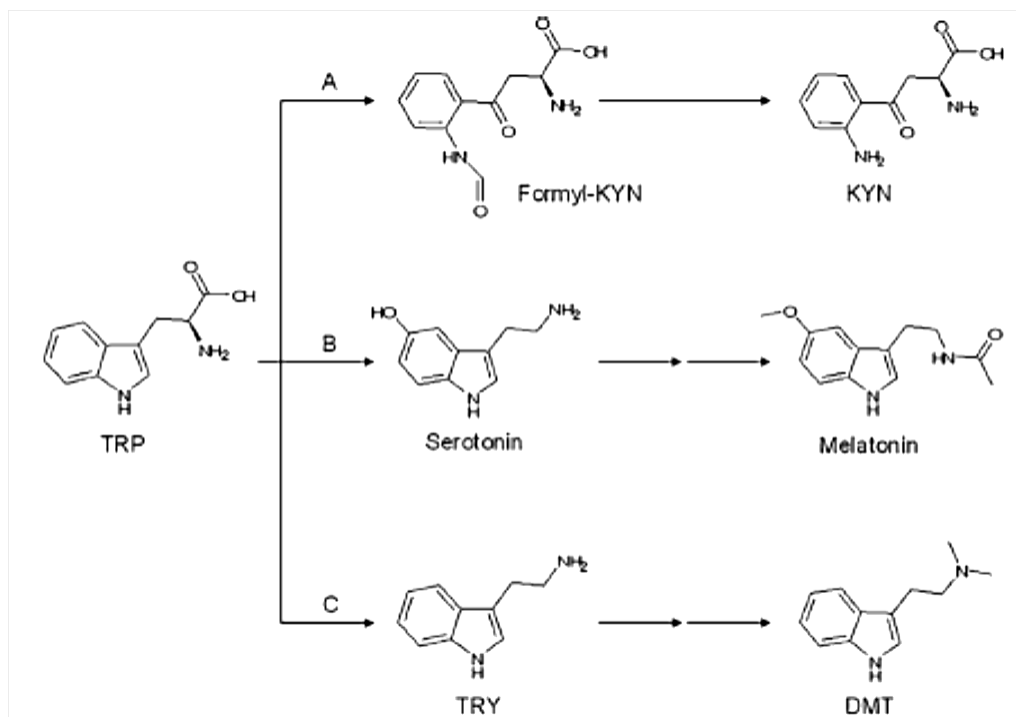
Přítomnost DMT byla zjištěna pomocí HPLC chromatografie v melanocytech, v některých vzorcích epifyzálních buněk a ve stopovém množství se vyskytuje také v dalších tkáních, jako například ledviny, plíce, játra, slezina, mozek, tenké střevo, srdce a krev (Obr. 6), což bylo prokázáno studiem drah radioaktivně značeného DMT v různých tkáních potkana (Takahashi, 1985; Barker 2013; Gomes, 2014). Tato látka byla nalezena kromě tkání úplně všech zkoumaných savců včetně člověka také v mnoha druzích rostlin tropického a mírného pásma, vyskytuje se dokonce v mořských houbách i korálech (Strassman, 2005).



Obr. 6. Distribuce ^{11}C značeného DMT v po intravenózním podání v tkáních potkana. Nejvyšší koncentrace byla změřena v ledvinách (kidney), nejnižší v krvi (blood). Největší úbytek v čase můžeme zaznamenat v plicích (lung), což pravděpodobně souvisí s vyšší koncentrací DMT rozkladných enzymů v této tkáni (převzato z Yanai, 1986).

3.2. Syntéza DMT

DMT vzniká jako „odpadní“ produkt metabolismu tryptofanu (obr. 7).

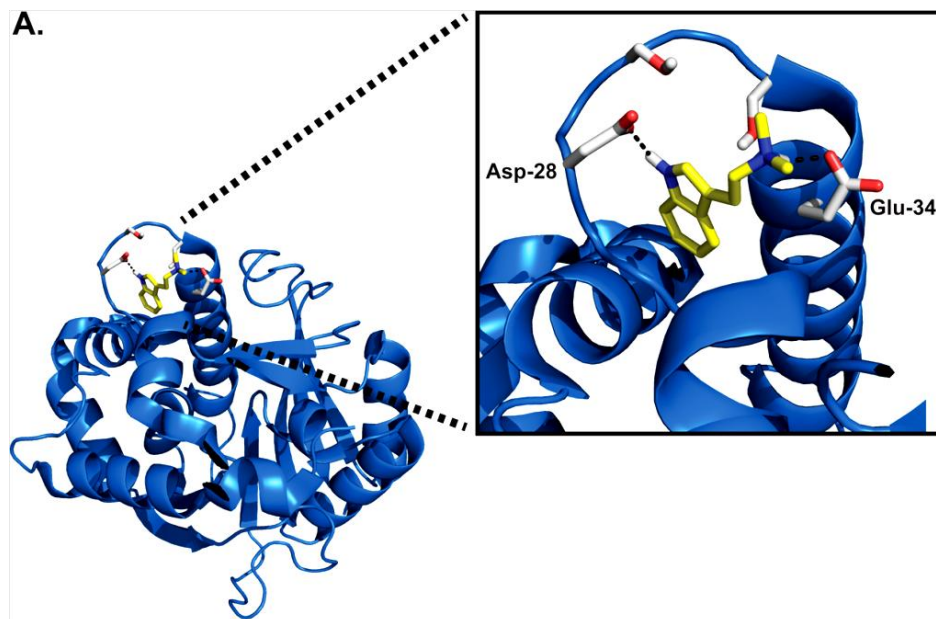


Obr. 7. Tři dráhy metabolismu tryptofanu, jejichž výsledkem je vznik kynureninu, melatoninu a dimethyltryptaminu (převzato z Gomes, 2013)

L-Tryptofan se v těle nachází volně, navázaný na sérový albumin (Nordlind, 2007). Z více než 95% probíhá metabolismus tryptofanu kynureninovou dráhou (obr. 7, dráha A), kde se za působení enzymů indoletylamin-2,3 dioxygenáz (IDO1, IDO2), tryptofan-2,3-dioxygenázy (TDO) a formamidázy metabolizuje na L-kynurenin. Konečným produktem metabolické dráhy je NAD^+ (Maddison, 2015). Dráha B (obr. 7) začíná za katalýzy tryptofan hydroxylázy (TPH) přeměnou tryptofanu na 5-hydroxy tryptofan a následně dekarboxylací dekarboxylázou aromatických kyselin (AAAD) na 5-hydroxy tryptamin neboli serotonin (Nordlind, 2007). Poslední a pro nás nejzajímavější minoritní dráhou je ta tryptaminová (obr. 7, dráha C), kterou si rozebereme dále.

DMT vzniká společně se směsí dalších tryptaminů, známých jako stopové aminy, v méně než 1% případech metabolismu tryptofanu (Gomes, 2013). Reakce je katalyzována v prvním kroku enzymem AAAD za vzniku tryptaminu, odštěpuje se COO^- a tryptofan tak přestává být aminokyselinou a stává se aminem. Ve druhém a třetím kroku probíhá postupná metylace atomu dusíku na etylovém konci pomocí indoletylamin N-metyltransferázy (INMT), která má k tryptaminu velkou afinitu, dokonce větší než k serotoninu (Jacob, 2004). Ve vyšší koncentraci se INMT vyskytuje v savčích tkáních, jako jsou plíce, placenta, epifýza, krev a slinivka, tedy tam, kde můžeme nalézt i DMT. INMT získává metyl z S-adenosylmethioninu a katalyzuje jeho přenos na tryptamin (Chu, 2014). INMT kódující cDNA se podařilo také naklonovat a v pokusu, kdy byla tato cDNA aplikována do linie COS-1 buněk, začaly tyto buňky INMT samy syntetizovat.

Došlo k metylaci tryptaminu a serotoninu na DMT, bufotenin a další stopové aminy, které následně začaly tento enzym nekompetitivně inhibovat (obr. 8.) (Thompson, 1998; Thompson, 1999).

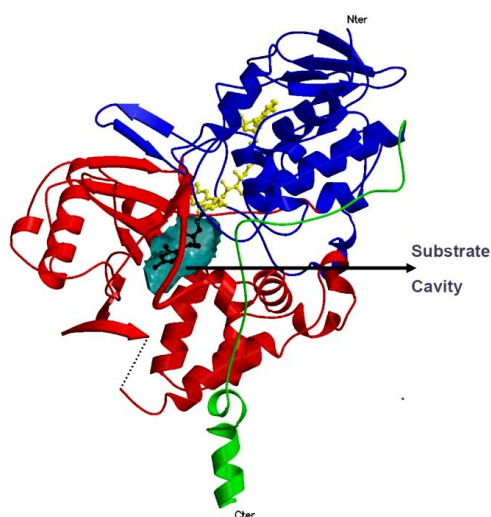


Obr. 8. Enzym INMT s navázanou molekulou DMT. Navázání DMT do vazebného místa probíhá tak, že N konec DMT vytvoří vodíkový můstek s Glu-34 a dusík v indolovém kruhu vytvoří vodíkový můstek s Asp-28. Tato inhibice INMT dimetyltryptaminem probíhá na N-terminálním helix-loop-helix místě (Chu, 2014).

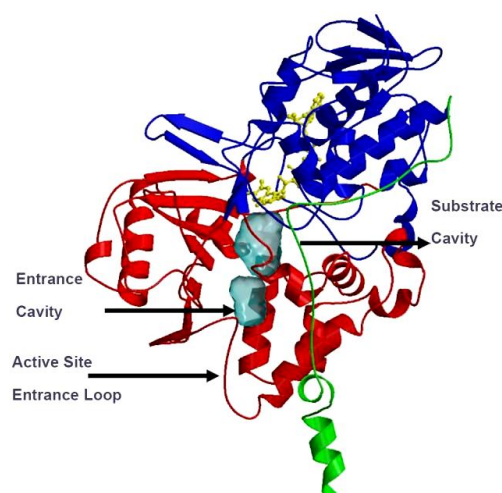
INMT se také vyskytuje na postsynaptických koncích motoneuronů. Zajímavý objev z poslední doby nám ukázal, že právě také na těchto zakončeních v jejich blízkosti se vyskytují sigma 1 receptory a vznikající DMT je přímo ovlivňuje (Jacob, 2005; Mavlyutov, 2011). Jednotlivé dráhy metabolismu tryptofanu nejsou striktně oddělené a enzymy, které jednotlivé přeměny katalyzují, fungují společně. Pokud je tryptofan po dekarboxylaci AAAD ještě hydroxylován TPH, dostáváme místo DMT bufotenin (5-hydroxy DMT). V případě, že je po hydroxylaci 5-OH skupina také metylována, výsledkem je další halucinogen, 5-MeODMT. INMT také nemusí metylovat dusík na etylaminu dvakrát, ale jen jednou a pak je výsledkem N-metyltryptamin. Díky tomu se v těle vytváří větší počet halucinogenních stopových aminů než jen samotný DMT.

3.3. Degradace DMT

Degradaci všech monoaminů, jako jsou indoletylaminy a katecholaminy, katalyzují enzymy zvané monoaminoxidázy (Schieferstein, 2014). První MAO byla objevena již v r. 1928, konkrétně to byla tyraminoxidáza v játrech (Slotkin, 1999). Tyto enzymy se nacházejí na vnější mitochondriální membráně a kofaktorem reakce, který se během ní redukuje, je FAD (Wouters, 1998). Mechanismus působení je takový, že nejprve vznikne oxidací z odbourávaného aminu imin. Redukuje se FAD a ten potom reaguje s molekulou kyslíku za vzniku peroxidu vodíku. Ve druhém kroku dochází k hydrolýze substrátu na aldehyd a NH_4^+ (Edmondson, 2004). Rozlišujeme dvě izoformy, a to MAO-A a MAO-B (obr. 9 a 10) (Shih, 2004). Oba tyto enzymy oxidativně deaminují svůj substrát. V případě MAO-A jsou to indoletylaminové monoaminy, v případě MAO-B fenyletylaminové monoaminy (Geha, 2001). MAO-A se nacházejí v placentě, játrech, gastrointestinálním traktu a mozku, MAO-B především v krevních destičkách. Aminokyselinovým složením jsou obě izoformy shodné ze 70% (Bach, 1988; Orelan, 2004). Je tedy zřejmé, že degradaci DMT má na svědomí MAO-A, jelikož DMT je jejím substrátem. Otázkou může vyvolávat zjištění, že psilocybin je na rozdíl od DMT orálně aktivní, přestože se MAO A nachází v celém gastrointestinálním traktu. V první řadě psilocybin sám o sobě psychicky aktivní není, aktivní začne být až po degradaci ve střevech, kdy se z indolového kruhu odštěpí fosfát a výsledkem je psychicky aktivní psilocin (Halpern, 2004). 4-OH skupina si následně vytvoří intramolekulární vodíkovou vazbu s alifatickým aminem a toto zacyklení způsobí nedegradovatelnost molekuly monoaminoxidázami (McBride, 2000; Cardeña, 2011). DMT tento hydroxyl vůbec nemá, proto je jimi degradovatelný a MAO rozkládají také stejně tak dobře serotonin a 5MeO-DMT. Ty jsou substituované v páté poloze a v porovnání se 4 hydroxylovaným psilocinem intramolekulární cyklus kvůli odlišnému postavení jednotlivých substituentů vytvořit neumí (Shen, 2010).

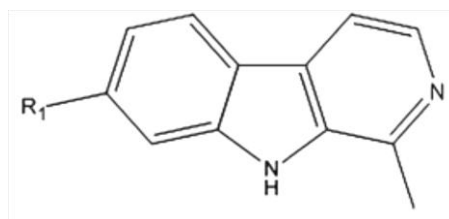


Obr. 9. Monoaminoxidáza A s vazebným místem pro substrát. Její substrátová kavita je větší než MAO B. Krystalizuje jako monomer (převzato z Edmondson, 2007).

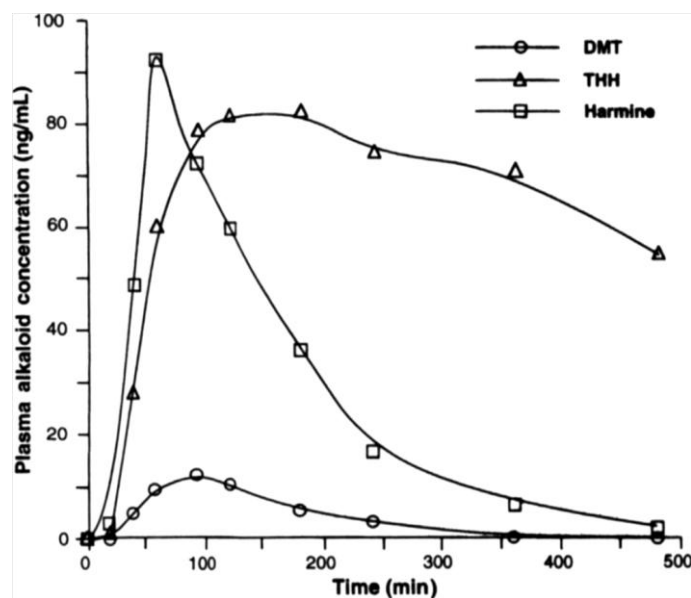


Obr. 10. Monoaminoxidáza B se vstupním a vazebným místem pro substrát, monomerní struktura. Jinak krystalizuje jako dimer (převzato z Edmondson, 2007).

Inhibici monoaminoxidáz způsobují beta-karboliny, jako jsou harmin, harmalin a tetrahydroharmalin, které byly nalezeny v moči uživatelů ayahuascy (obr. 11). Z tryptaminových halucinogenů tam byly dále nalezeny 5MeO-DMT a bufotenin (5-hydroxy-DMT) (McIlhenny, 2011). Harman, harmalin a norharman blokují MAO-A, MAO-B blokuje pouze norharman (Radulescu, 2015). Harmin a tetrahydroharmalin také selektivně inhibují MAO-A, koncentrace tetrahydroharmalinu v krevní plazmě u zdravých dobrovolníků po intoxikaci ayahuascou klesá řádově pomaleji než koncentrace DMT a harminu (obr. 12) (Callaway, 1996). Blokace je způsobená tím, že beta-karboliny neobsahují primární aminovou vazbu, kterou by MAO dokázaly štěpit, takže se pouze naváží do aktivního místa a enzym si s nimi neví rady. Pozor, kromě endogenních halucinogenů existuje dokonce i endogenní inhibitor monoaminoxidáz! Jeho systematický název je 6-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolin, ale říká se mu pinolin podle toho, že se syntetizuje v epifýze (pineal gland) společně s melatoninem. Jedná se o slabý MAO-A inhibitor vznikající kondenzací indoletylaminů s aldehydy (Airaksinen, 1978; Aranda, 2010).



Obr. 11. Obecný vzorec beta karbolinu, kde R_1 je v případě harminu i harmalinu CH_3O , v případě harmalinu navíc chybí jedna dvojná vazba v šestičlenném dusíkatém heterocyklu (převzato z Mc Ilhenny, 2011)



Obr. 12. Změna koncentrace DMT, tetrahydroharmalinu (THH) a harmalinu v krevní plazmě v čase (převzato z Callaway, 1996).

Konečný produkt metabolismu DMT v moči je kyselina indol-3-octová (Riba, 2012). Ano, výsledný metabolit je ta samá látka, jako heteroauxin, rostlinný fytohormon IAA.

4. PŮSOBENÍ DMT

DMT působí především na serotoninové receptory. Přímo či parciálně, ale ovlivňuje také další skupiny receptorů. Jednotlivé skupiny receptorů, které DMT ovlivňuje a jeho mechanismy působení budou popsány zde.

4.1. Charakteristika, struktura a rozdělení 5-HT receptorů

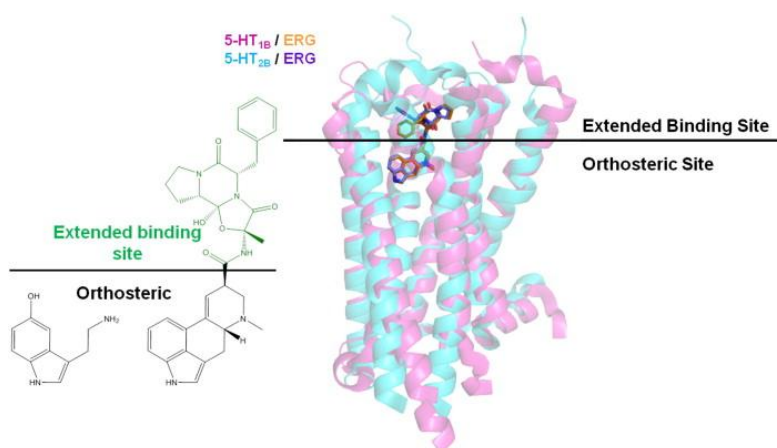
5-HT, neboli 5-hydroxy tryptaminové (serotoninové) receptory, jsou velmi dlouho známy. Je to první skupina receptorů, kterou DMT agonizuje. Rozdělujeme je do 7 tříd a celkový počet těchto receptorů je 14 (Hoyer, 1994). Jedná se o metabotropní receptory se sedmi transmembránovými doménami, extra- a intracelulárními smyčkami a jejich struktura je velmi podobná dopaminovým receptorům (Duan, 2015). První 5-HT receptory byly objeveny již v 70. letech 20. století, kdy receptor s afinitou k radioligandem značenému serotoninu byl tehdy identifikován jako 5-HT₁ a receptor s afinitou ke spiperinu jako 5HT₂ receptor. 5-HT receptory můžeme obecně odlišit podle toho, zda aktivují fosfolipázu C nebo zda inhibují či aktivují adenylátcyklázu (Frazer, 1999). Všechny 5-HT receptory jsou spřažené s G-proteiny, kterých je ale více druhů. Aktivace receptorů podtypu 5-HT₄, 5-HT₆ a 5-HT₇ spřažených s G_s-proteiny obecně vede k vyšší aktivitě adenylátcyklázy, která přeměňuje ATP na důležitého druhého posla cAMP. Receptory spřažené s G_{i/o} proteinem, tedy 5-HT₁ a 5-HT₅, způsobují po své aktivaci naopak inhibici adenylátcyklázy a snížení koncentrace cAMP. 5-HT₂ receptory spřažené s G_{q/11} proteiny fungují tak, že hydrolyzují fosfatidylinositol na diacylglycerol (DAG) a inositoltrifosfát, který následně aktivuje fosfolipázu C (PLC) (Nichols, 2008). DMT působí na 5-HT_{2A} a 5-HT_{2c} receptory, slabě i na 5-HT_{1A} receptory. Mělo se dříve za to, že 5-HT_{2A} je ten nejdůležitější receptor (obr. 13), který hraje roli v halucinogenním prožitku, toto ale bylo zpochybněno, když myším podaný DiPT vykazoval stimulační efekt i při úplné saturaci těchto receptorů inverzním agonistou. Účinky DMT se při této saturaci neprojeví (Carbonaro, 2014).

Všechny 5-HT receptory se nacházejí v mozku. Najdeme je v neokortexu na pyramidových buňkách především v páté vrstvě, talamických jádrech, amygdale, hypotalamu a hipokampu (McDonald, 2007; Bombardi, 2013; McCorvy, 2015). V první a šesté vrstvě neokortexu potkaního mozku nejsou 5HT_{2A} receptory téměř vůbec (Xu, 2000). Kromě mozku je najdeme také v kardiovaskulárních a gastrointestinálních tkáních. Tyto receptory mají také endokrinní funkci (Nichols, 2008). Co se týká buněčné lokalizace, tak tyto receptory se vyskytují v buněčné membráně, hlavně na dendritech, axonech a presynaptických a postsynaptických štěrbinách (Hjorth, 2000). 5-HT₁ a 5-HT₂ receptory jsou si podobné, i jejich katalytické místo je téměř totožné (obr. 14).



Obr. 13. 3D struktura 5-HT_{2A} receptoru s navázaným LSD (převzato z bluelight.org)

Antagonisté 5-HT_{2A} receptorů mohou zvýšit akční potenciál dopaminergních neuronů středního mozku (Butini, 2009). Agonisté 5-HT_{2A} receptorů, jako např. DMT a LSD, mohou vyvolávat jejich desenzitizaci, resenzitizaci a downregulaci (Van Oekelen, 2003). Jediný halucinogen, který desenzitizaci a downregulaci způsobuje v daleko menší míře, je právě DMT.

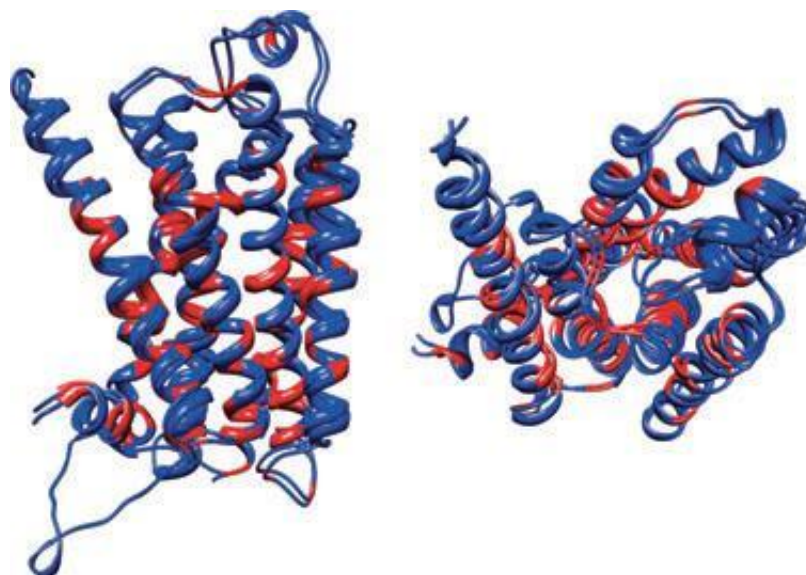


Obr. 14. Vazebné místo receptorů 5-HT_{1B} a 5-HT_{2B}. Ortosterické místo je v tomto případě obsazováno indoletylaminovou skupinou ergotaminu (ERG), stejnou skupinou, jakou obsahuje i DMT. Prodloužené vazebné místo (Extended Binding Site) je obsazováno peptidovou částí ERG (McCorvy, 2015). Z tohoto je možné odvodit, že DMT bude aktivovat i tyto dva serotoninové receptory.

Co se týče tryptaminů, tak jejich afinita pro 5-HT_{2A} receptory vzrůstá se substitucí atomu vodíku atomem kyslíku v poloze 4 nebo 5. V praxi to znamená, že DMT má k těmto receptorům nižší afinitu než třeba psilocin nebo bufotenin (Nichols, 2012). Množství aktivních 5-HT receptorů je různě ovlivněno, např. Alzheimerovou chorobou (Yeung, 2010). DMT také agonizuje 5HT_{2C} receptor. Některé výzkumy dávají 5-HT_{2C} receptorům větší roli ve zprostředkování halucinogenního prožitku než 5-HT_{2A} receptorům (McBride, 2000). 5-HT_{1A} receptor je agonizován především příbuznou látkou, 5-MeO-DMT, což bylo dokázáno studiem potkaního mozku (Winter, 2000).

4.2. Charakteristika, stavba a rozdělení TAAR receptorů

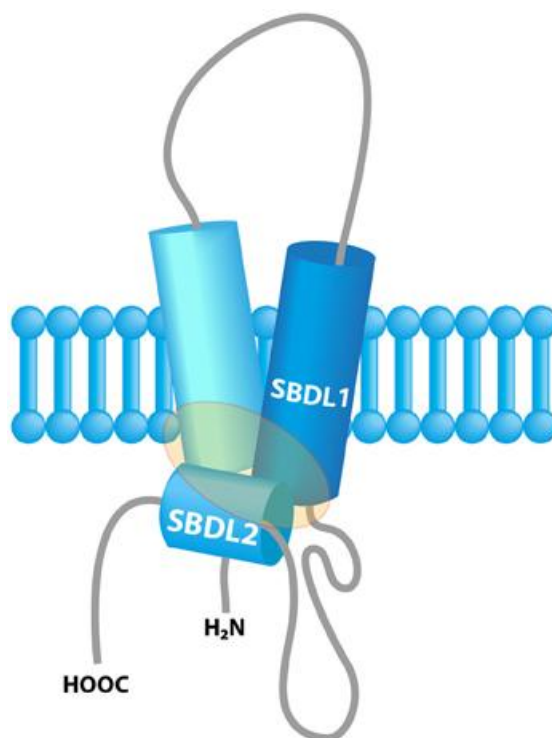
Bylo také prokázáno, že DMT agonizuje další receptory spřažené s G-proteiny, tentokrát ze skupiny TAAR, neboli receptory asociovanými se stopovými aminy (trace amine associated receptors). Jako stopové aminy jsou označovány tryptamin, tyramin a octopamin, které nejsou v těle přítomny v tak vysoké koncentraci jako ostatní monoaminy (Lindemann, 2005). Patří sem také již zmíněné halucinogeny bufotenin a 5-MeO DMT. V případě DMT se konkrétně jedná o agonizaci TAAR 1 a TAAR 4 (Burchett, 2006). TAAR receptory byly nalezeny u lidí, myši a dokonce i u ryb (Liberles, 2006). U člověka bylo popsáno 5 TAAR receptorů pojmenovaných TAAR 1-5, z nichž pouze TAAR 1 je exprimován v lidském mozku. U myši je jich dokonce popsáno více a předpokládá se, že tyto receptory vznikly sérií genových duplikací z 5-HT₄ receptoru (Lindemann, 2005; Burchett, 2006). Skládají se stejně, jako 5-HT receptory ze 7 transmembránových domén a procházejí tedy 7x buněčnou membránou (Lindemann, 2005). Vyskytují se společně s odorantními receptory v olfaktorickém epitelu, kde jsou exprimovány, což bylo dokázáno studiem u myši (Zhang, 2013; Liberles, 2006). TAAR 1 (obr. 15) byl objeven v hypotalamických neuronech (Branchek, 2003). Tyto receptory tedy jednak slouží k chemosenzorickým stimulům (Liberles, 2006) a druhou jejich funkcí je modulace dopaminergních a serotonergních systémů, i když přesný mechanismus jejich účinku zůstává zatím neznámý (Cichero, 2013). TAAR receptory také aktivují adenylátcyklázu a jejich aktivita způsobuje hromadění cyklického AMP. Polymorfismy TAAR 4 a TAAR 6 receptorů jsou prokazatelné u schizofrenie a bipolární poruchy, TAAR jsou také atakovány různými antidepresivy a antischizofrenními léky ovlivňujícími jejich aktivitu (Burchett, 2006; Branchek, 2003).



Obr. 15. Lidský TAAR1, nejvíce zkoumaný transmembránový protein spřažený s G-proteiny o 7 podjednotkách (převzato z Cichero, 2013)

4.3. Charakteristika, struktura a rozdělení sigma-1 receptorů

Sigma-1 receptor (obr. 16) je 26kDa chaperonový protein, který je možné nalézt v endoplazmatickém retikulu motoneuronů, páteřní míše i ve tkáních, které neuronální nejsou, například v imunitních buňkách. V nízkých koncentracích se vyskytují i v subcisternách pod plazmatickou membránou všech buněk CNS (Aydar, 2006; Mavlyutov, 2010; Mavlyutov, 2012; Szabo, 2014). Tyto receptory hrají roli v dělení buněk a buněčné adhezi. Bylo prokázáno, že vyšší množství sigma-1 receptorů se nachází v rakovinných buňkách, kde probíhá intenzivní dělení buněk. Naopak málo je jich v buňkách, které rakovinou postižené nejsou. Když byl sigma-1 kódující gen umlčen, počet rakovinových proteinů a mRNA po transfekci klesl o 80% (Aydar, 2006). Nemetylované aminy jako tryptamin, fenyletylamin a tyramin se vážou slabě k sigma-1 receptorům, silně k sigma-2 receptorům, a naopak metylované stopové aminy se vážou silně k sigma-1 receptorům a k sigma-2 receptorům slabě (Fontanilla, 2009). Tento receptor je ojedinelý, nemá homologii s žádným jiným savčím proteinem. Hraje roli také v neuritogenezi, reguluje kromě Ca^{2+} také K^{+} a má význam i v regulaci paměti, motorických funkcí, emocí a závislosti na drogách (Hayashi, 2007; Banister, 2012). DMT, stejně jako ostatní ligandy sigma-1 receptoru, způsobuje inhibici Na^{+} kanálů. V případě sigma-1 knockautované myši nebyla pozorována hypermotilita, což je v případě intoxikace DMT běžné (Banister, 2012).



Obr. 16. Struktura sigma-1 receptoru. Skládá se z dvou transmembránových domén a dvou domén vázajících steroidy, SBDL1 a SBDL2 (Steroid binding domain like 1 a 2). Tyto domény dohromady vytváří kapsu, kam se váže ligand, což je označeno oranžovou elipsou (Crottés, 2013).

4.4. Signální dráhy spojené s receptory ovlivnitelnými DMT

Zde shrnu receptorové dráhy, na které DMT působí a jaká je jeho funkce v těchto drahách. Jak bylo již napsáno výše, DMT působí na 5-HT_{2A/C} receptory, jejichž funkce je hydrolýza fosfatidylinositolu na dva druhé posly, diacylglycerol (DAG) a fosfolipázu C (PLC) (obr. 17). Signální dráha tedy vypadá takto:

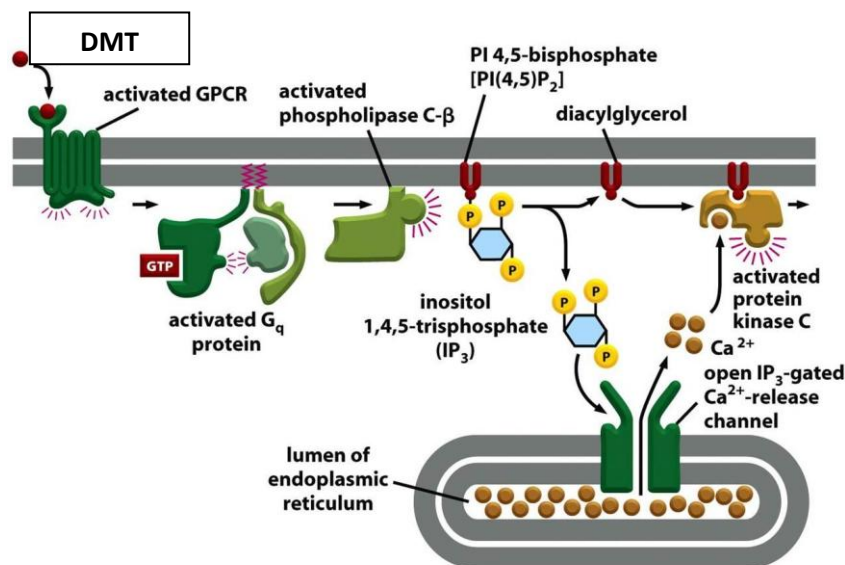
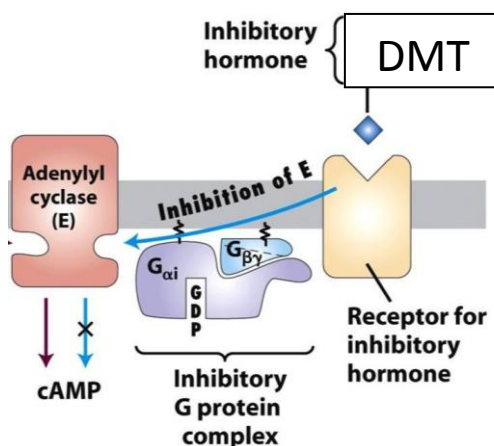


Figure 15-39 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

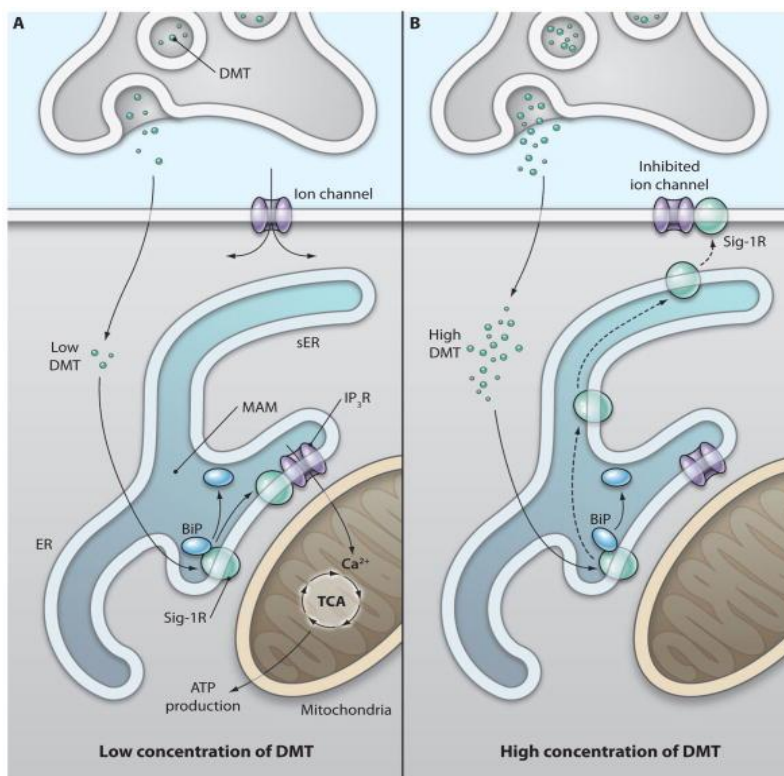
Obr. 17. Signální transdukční dráha, v jejíž regulaci hraje roli DMT jako signální molekula. Ta se naváže na receptor spřažený s G-proteinem (v tomto případě 5-HT₂ receptor), čímž dojde k jeho aktivaci. G α podjednotka následně aktivuje fosfolipázu C, která odštěpí inositoltrifosfát (IP₃) z PIP₂ (fosfatidylinositolu 4,5-bisfosfátu). IP₃ následně uvolní Ca²⁺ ze sarkoplazmatického retikula a to se naváže na protein kinázu C, která se tím aktivuje. Výsledkem je fosforylace efektorového proteinu, například MAPK a následná regulace genové exprese (Barron, 2002; obr. upravený dle Alberts, 2008).

Druhá dráha souvisí s 5-HT_{1A} receptory (obr. 18). Tyto receptory spřažené s G_{i/o} proteiny inhibují adenylátcyklázu. Následkem je snížení hladiny cAMP, jehož funkce je regulace aktivity iontových kanálů. Díky tomu může DMT ovlivňovat hladinu různých iontů v buňkách.

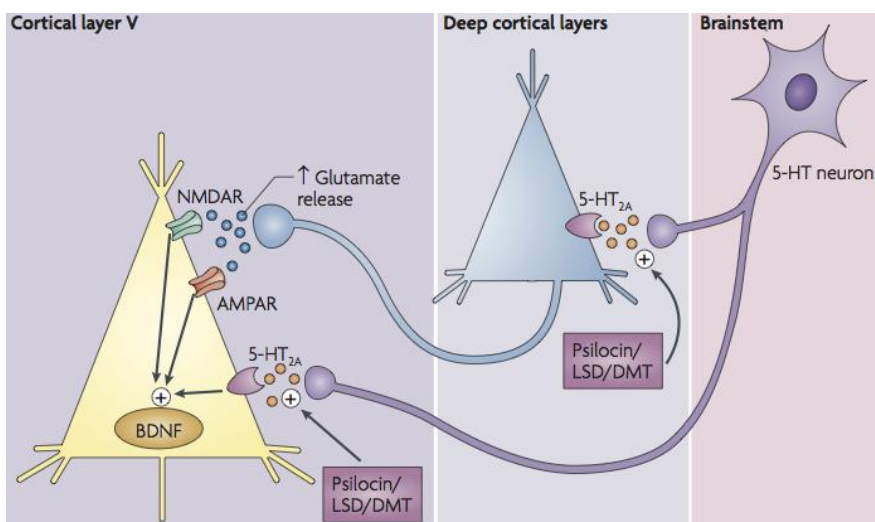


Obr. 18. Druhá signální transdukční dráha, v jejíž regulaci hraje roli DMT jako signální molekula. Zde dojde k navázání DMT na receptor pro inhibiční hormon (5-HT_{1A} receptor) a komplex inhibičního G-proteinu inhibuje adenylátcyklázu a zablokuje tak syntézu cAMP (upraveno dle Freeman, 2003).

Toto jsou tedy dráhy, které DMT ovlivňuje na buněčné úrovni tím, že se váže na 5-HT receptory. Dále ale aktivuje také sigma (obr. 19) a TAAR receptory a ovlivňuje hladinu glutamátu v extracelulárním prostředí (obr. 20).



Obr. 19. Hypotetické schéma signalizace DMT prostřednictvím na sigma-1 receptoru. Sigma-1 receptory (Sig-1Rs), nacházející se na mitochondriální membráně asociované s endoplazmatickým retikulem (MAM), fungují jako ligandem aktivované molekulární chaperony. Ligand sigma-1 receptoru, DMT, v koncentraci blízké hodnotě K_i, způsobuje disociaci Sig-1R od jiného ER chaperonu vázajícího imunoglobulinový protein (BiP). BiP se přesune k chaperonovým inositol 1,4,5-trisfosfátovým receptorům (IP₃Rs) na MAM, což zvýší Ca²⁺ signalizaci z endoplazmatického retikula do mitochondrie, aktivuje cyklus trikarboxylových kyselin (TCA) a zvýší produkci adenosintrifosfátu (ATP). Vyšší koncentrace DMT způsobí translokaci Sig-1Rs z MAM do plazmatické membrány, což vede naopak k inhibici iontových kanálů. Sig-1R ligandy tak mohou měnit účinky Sig-1R chaperonů z centra buňky na periferii (převzato z Su, 2009).

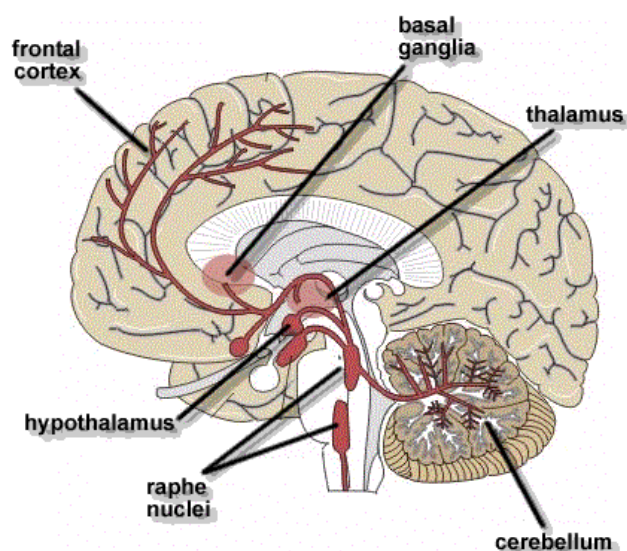


Obr. 20. Zjednodušený mechanismus účinku DMT. Model ukazuje, jak halucinogeny, jako psilocin, DMT a LSD, zvyšují hladinu extracelulárního glutamátu. Probíhá to v prefrontálním kortexu stimulací postsynaptických 5-HT_{2A} receptorů lokalizovaných na velkých glutamaterních pyramidových buňkách v 5. vrstvě neokortexu. Toto zvýšení glutamátu vede k aktivaci AMPA a NMDA receptorů na kortikálních pyramidových neuronech (převzato z Vollenweider, 2010).

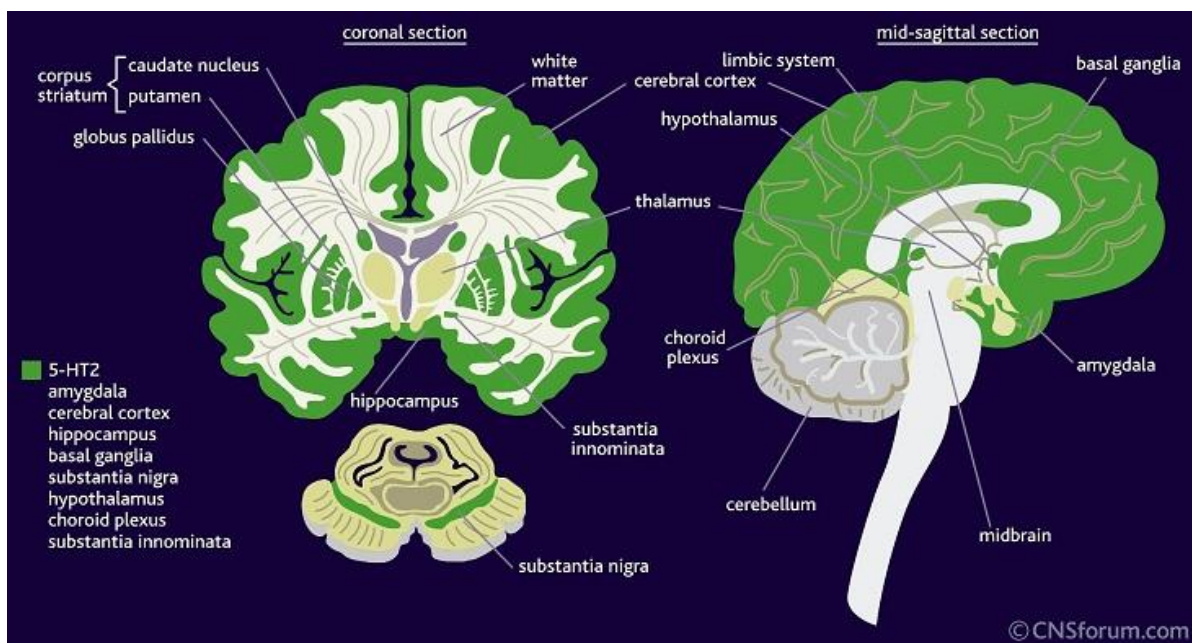
5. MOZKOVÁ CENTRA A OKRUHY AKTIVOVANÉ PŮSOBENÍM DMT

5.1. Lokalizace důležitých center a okruhů

Existují dva důležité neuronální okruhy aktivované působením DMT. První z nich je 5-HT_{1A} receptorový (obr. 20), druhý je 5-HT_{2A} receptorový (obr. 21).

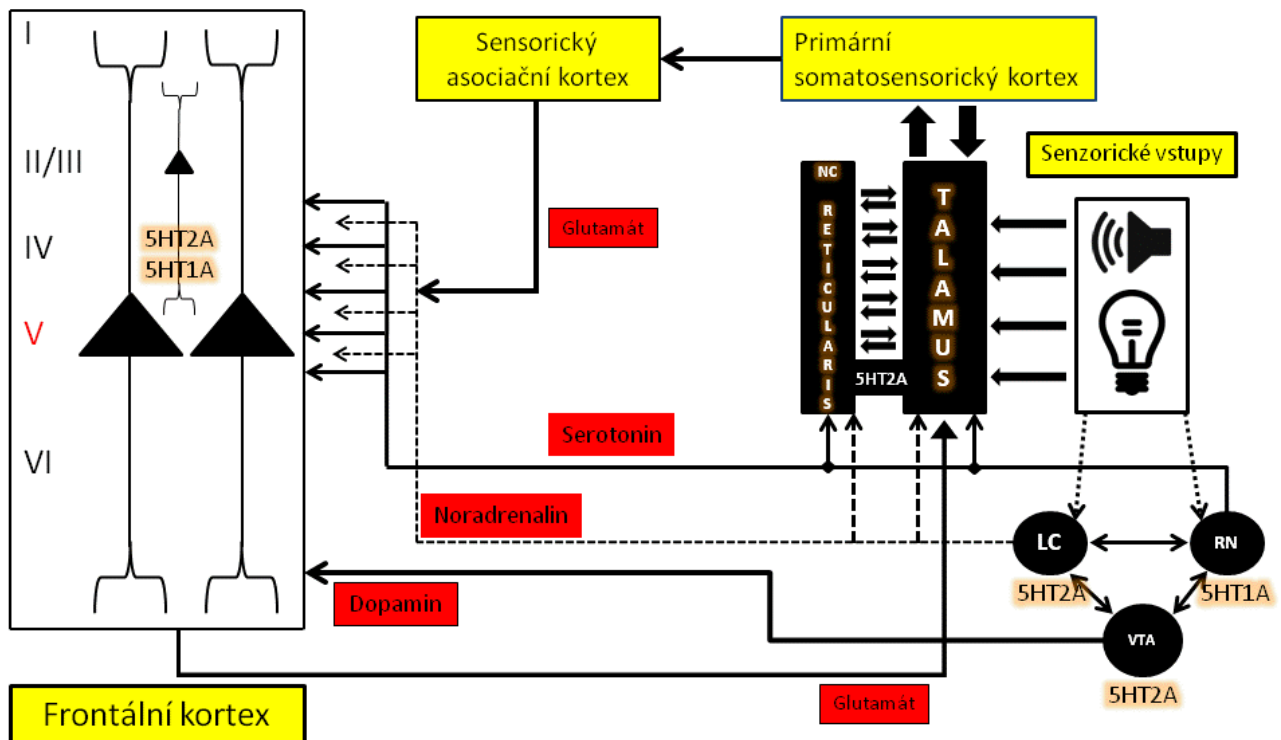


Obr. 20. Mozkové okruhy působení 5-HT_{1A} receptorů. Jádra raphe nuclei, součást mozkového kmene, jsou hlavním zdrojem serotoninu, obsahují 5-HT_{1A} receptory. Rostrální raphe nucleus má dlouhé axony a vysílá serotonin do vyšších mozkových center, především neokortexu, thalamu, amygdaly a hipokampu. To je první dráha. Druhá dráha z kaudálního raphe nucleus ústí do prodloužené míchy její funkcí je kontrolovat svalovou aktivitu (převzato z flyfishingdevon.co.uk).



Obr. 21. Distribuce 5HT_{2A, B, C} receptorů v lidském mozku. Tyto receptory můžeme najít v cerebrálním kortexu, amygdale, hypotalamu, hipokampu, substancii nigra, choroidu plexus, substantii innominata a také v bazálních gangliích. Naproti tomu 5HT_{1A} receptory v lidském mozku můžeme najít především v raphe nucleu, hipokampu a mediálním temporálním a prefrontálním kortexu (převzato z pharmacology2000.com).

Následující diagram (obr. 22) ukazuje propojení oblastí 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorů a situaci, kdy jsou obsazovány psychedelikem. 5-HT_{2A} receptory jsou lokalizovány hned na několika místech. Jsou to pyramidové buňky v páté vrstvě neokortexu, kde jsou zodpovědné za zpracovávání podnětů, například vnímání, pozornost a paměť. Potom se vyskytují v talamu a na talamických jádrech, kde mají za funkci filtrovat senzorké podněty, které už mozek zná. Dále ve ventrálním tegmentu (VTA), které projektuje dopamin do neokortexu a posledním zdrojem 5-HT_{2A} receptorů je locus coeruleus (LC), jehož neurony uvolňují do neokortexu noradrenalin. Agonizace všech těchto struktur psychedelikem vede ke zvýšení výdeje jednotlivých neurotransmiterů. Agonizace receptorů v LC vedou ke zvýšení hladin noradrenalinu, agonizace ve VTA zvýší dopamin. Agonizace 5-HT_{2A} receptorů v talamických jádrech způsobí zaplavení kortexu vzruchy, protože jejich filtrační funkce je narušena. Člověk, v jehož mozku se toto děje, vnímá každý zrakový podnět jako nový signál, protože mozek v tu chvíli nedokáže odlišit to, co už zná a co ne. V případě pozorování okolních předmětů tak dochází k jejich "osmyslnění". Poslední drahou je zvýšení hladiny glutamátu vazbou psychedelika na 5-HT_{2A} receptory v páté vrstvě neokortexu (Horáček, 2012; Nichols, 2004). Změny vzruchů talamických neuronů jsou spojeny s dramatickými změnami v jejich reakci na periferní podněty (Nichols, 2004, cit. Dle McCormick a Bal, 1997). 5-HT_{1A} receptory se nacházejí v RN (raphe nucleus), které vysílá serotonin ke strukturám koncového mozku. Halucinogeny snižují membránový potenciál buněk RN, a to buď přímo stimulací 5-HT_{1A} receptorů nebo nepřímo. Snižování membránového potenciálu buněk R vede k narušení rovnováhy serotoninu (Nichols, 2004).



Obr. 22. Diagram interakcí mezi oblastmi mozku pod vlivem psychedelik. Agonizací 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorů dojde k zvýšení výdeje neurotransmiterů a zaplavení kortexu vzruchy (upraveno dle Nichols, 2004).

Další zajímavostí je to, že DMT proniká hematoencefalickou bariérou (BBB). Pouze 5% nízkomolekulárních léků, které se používají na léčbu schizofrenie, deprese, epilepsie a chronické bolesti, se dostanou až k CNS, ostatní ne (Pardridge, 2005). Hematoencefalickou bariérou neprojde dokonce ani serotonin, takže i když bylo prokázáno, že banány obsahují serotonin, tak nám jejich jedení dobrou náladu nepřivodí (Young, 2007). Na rozhraní BBB existuje několik přenašečů pro různé molekuly a ionty. Glukózu přenáší hexosový transporter, aminokyseliny přenáší specifické monokarboxylátové transportery, a dále jsou tam přítomny různé typy iontových transportérů přenášejících kationtové a aniontové formy molekul (Tsuji, 2005). OCT, tedy transportery organických kationtů, se podílí na transportu monoaminů přes BBB. Je tedy pravděpodobné, že právě tyto transportery jsou zodpovědné za průchod DMT přes tuto bariéru (Wu, 1998). V porovnání s bufoteninem, N-metyl tryptaminem a N,N,N trimetyltryptamin jodidem má DMT největší schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou (Takahashi, 1985).

5.2. Síť výchozího módu (DMN)

Některé oblasti mozku jsou více aktivní v klidu. Patří mezi ně posterior cingulate kortex (PCC), mediální prefrontální kortex a laterální posteriorní kortexy (Buuren, 2009). PCC zahrnuje také praecuneus, což je oblast s nejvíce neuronálními spoji a pokládá se za jádro DMN (Utevsky, 2014). Tento stav můžeme zkoumat například funkční konektivitou, která nám říká, jak jsou mezi sebou oblasti mozku propojeny. Neříká nám ale nic o směru, nevíme tedy, která oblast ovlivňuje kterou, ale jen to, že se ovlivňují navzájem (Horáček, 2012). Funkční magnetická rezonance konektivity těchto oblastí ukázala, že jsou mezi sebou v klidovém stavu mozku propojeny fluktuující neuronální aktivitou o nízkofrekvenčních vlnách od 0,01 do 0,1 Hz (Buuren, 2009). V devadesátých letech 20. století se přišlo na to, že během aktivity mozku se oblasti DMN utlumí a jiné oblasti začnou být aktivní. Pokles aktivity oblastí DMN nastává v případě, kdy je subjekt na rozdíl od odpočívání s žádnými nebo fixovanými zrakovými stimuly zaměstnán nějakým cíleným úkolem (Raichle, 2007). Nejlepší zobrazení DMN se provádí pomocí analýzy nezávislých komponent (ICA), na rozdíl od prostých deaktivací průběhu kognitivního úkolu, a pomocí funkční seed konektivity (Krajčovičová, 2010). Změnu DMN však nevyvolávají jen úkoly vyžadující pozornost, ale právě i intoxikace psychedeliky. Bylo prokázáno pomocí fMRI, že ayahuasca snižuje aktivitu klíčových oblastí mozku aktivních v defaultním módu (Fontes, 2015).

5.3. Zobrazovací techniky a jejich využití při studiu vlivu DMT na mozkovou aktivitu

Působení DMT v mozku je možné studovat pomocí několika zobrazovacích technik, jako jsou PET, EEG a fMRI.

5.3.1. Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie neboli PET je metoda, při které je vzorek, který chceme zkoumat, označen pozitrony emitujícím radionuklidem, je podán subjektu a následně se detektorem zaznamenává pohyb radionuklidu. Pozitrony, které emituje, se po určité vzdálenosti srazí s elektrony tkáně a výsledkem je záření gama o síle 511 keV, které je snímáno detektory v kruhu, takže výsledkem je 3D obraz (Chakravarty, 2014). PET studie zatím nebyla provedena s použitím DMT, ale pouze s psilocinem, ale výsledky by mohly být podobné. Pomocí PET byla zaznamenána nejvyšší aktivita psilocinu ve striatálních regionech a mozečku. Psilocin způsobuje jako halucinogenní prožitek krom vizuálních halucinací také ztrátu hranic ega dle Dittrichovy škály a pro všechny halucinogeny je typické, že jimi indukovaná psychóza, na rozdíl od té schizofrenické, postrádá sluchové halucinace (Vollenweider, 1999). Psilocin a DMT nejsou výjimkou.

5.3.2. Elektroencefalografie

Metoda EEG neboli elektroencefalografie má dva základní atributy, což jsou frekvence a amplituda. Frekvence je počet cyklů za sekundu, amplituda je výška vlny měřená v mikrovoltech. Různé vlny mozkové aktivity mají různý průběh EEG křivky. Nejpomalejší jsou vlny delta o 0-4 cyklech (Hz) za sekundu, následuje theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) a gama (30-50 Hz) (Stuckley, 2005; Desai, 2015). Delta vlny probíhají v mozku člověka, který hluboce spí. Theta vlny se objevují při plnění stereotypních úkolů, které nevyžadují přemýšlení. Alfa frekvence je měřitelná u člověka, který je v klidu, zmizí, když člověk mrkne nebo začne přemýšlet. Amplituda a frekvence u theta a alfa vln se zvyšuje mj. při meditaci a asana józe. Frekvence beta je spojena se zvýšeným stavem vědomí a objevuje se, když člověk přemýšlí nebo je podroben sensorické stimulaci. Poslední gama vlny jsou velmi důležité, protože se předpokládá, že právě tato frekvence, především kolem 40 Hz, je zodpovědná za uvědomění si podmětu, protože na této frekvenci mezi sebou komunikují neuronální obvody. Mozek se v tomto režimu věnuje pozornosti a percepčnímu vnímání (Liu, 2013; Desai, 2015). Při testování dvou skupin uživatelů ayahuascy, kdy měli zavřené oči a byli v tmavé místnosti, se zkoumala frekvence a amplituda výše uvedených mozkových vln dvěma způsoby (Stuckley, 2005). První je power spektrální analýza a druhá koherenční analýza. Výsledek power spektrální analýzy dopadl tak, že energie theta vln se v průměru snížila o 28%, beta vln o 22% a gama vlny zůstaly na stejné úrovni. Ani u psilocibinu nebylo pozorováno v případě EEG žádné zvýšení oscilací v jakémkoli regionu v mozku (Muthukumaraswamy, 2013). K největším změnám došlo v occipital lobe. DMT tedy dle power spektrální analýzy nezpůsobuje žádné zvýšení mozkové aktivity v bdělém stavu, naopak ji ještě snižuje. Koherenční analýza ale dopadla rozdílně. Obecně nám tato analýza říká, zda jsou si podobné dva EEG signály ze dvou různých oblastí mozku, nezávisle na amplitudě a fázi signálu. U subjektu B došlo během druhého dne experimentu k extrémnímu nárůstu koherence v oblasti 36-44Hz a 50-64Hz, tedy v gama úrovni. To značí mimořádnou aktivitu vizuálního kortexu v důsledku velkého množství zpracovávaných informací (Stuckley, 2005). Stejně jako u psilocibinu je v případě DMT zvýšená excitabilita kortikálních pyramidových neuronů související s agonismem 5-HT_{2A} receptorů psychedelikem (Muthukumaraswamy, 2013). Obdobná vysoká synchronizace gama oscilací mezi 25-42 Hz byla také zaznamenána při snímání EEG buddhistických mnichů během meditace. Mniši dokázali tyto gama vlny během meditace udržet synchronizované a koordinované po několik desítek sekund a čím hlouběji v meditaci byli, tím byla frekvence jejich gama vln vyšší (Ricard, 2014).

5.3.3. Funkční magnetická rezonance

Metoda funkční magnetické rezonance neboli fMRI nepřímo mapuje neuronální aktivitu pomocí různého stupně oxidace krve, kdy se mění poměr hemoglobinu k deoxyhemoglobinu. Deoxyhemoglobin má totiž jiné magnetické vlastnosti, je paramagnetický a tak mění magnetickou citlivost krve. Ty části mozku,

kteře jsou nejvíce aktivní, spotřebávají nejvíce kyslíku a tak se v cévním zásobení těchto oblastí vyskytuje nejvíce paramagnetického deoxyhemoglobinu, který redukuje signál magnetické rezonance zhruba o 10% (Buxton, 2013). V případě ayahuascového tripu nebyla zaznamenána zvýšená aktivita BOLD signálu (signál závisící na hladině krev-kyslík) okcipitální oblasti. To je zajímavé, protože i když má pod vlivem této látky dobrovolník vidiny, aktivita vizuálního kortexu je stejná, jako kdyby nic neviděl. Maxima tedy pravděpodobně dosahuje tehdy, když má člověk oči otevřené, nehledě na to, co všechno vidí se zavřenýma. Ale pozor, úroveň aktivace vizuální oblasti BA 17 závisely na tom, zda ayahuasca již byla předtím podána nebo ne. Když byla před podáním ayahuascy aktivita BA 17 velmi nízká, po jejím podání vystřelila velmi vysoko. Další mozkové oblasti, které ayahuasca ovlivňuje, jsou parietální kortex, zodpovědný za rozpoznání umístění předmětů v prostoru a další dvě okcipitální oblasti kromě BA 17. Jsou to BA 18 a také BA 19, přímo zodpovědné za vidění a interpretaci pozorovaných vjemů (De Araujo, 2012; Montalvo, 2014).

6. FYZIOLOGICKÉ ÚČINKY DMT

V případě intoxikace psychedeliky rozlišujeme tři důležité faktory, a to je set, setting a matrix. Na rozdíl od např. stimulancí atakujících opioidní receptory, které mají předem definovaný a vždy podobný průběh, vyvolávají halucinogeny prožitek různý a vždy záleží na osobnosti a zážitcích pacienta (set) a prostředí okolo něj (setting). Třetím technickým termínem je matrix, udávající prostředí, ze kterého člověk pochází a prostředí, kde momentálně žije. To všechno má na psychedelický prožitek vliv (Horáček, 2012; Eisner, 2007). Na prožitek tedy může mít vliv to, jestli se člověk intoxikuje v kontrolovaném nemocničním prostředí nebo někde venku v přírodě, jestli trpí depresemi nebo je ve stresu, zda je v prostředí, které zná či nikoli a zda je v jeho blízkosti během prožitku někdo, koho zná, či nikoli. V padesátých letech 20. století došlo u jednoho londýnského psychiatra a jeho kolegy, kteří si vpravili intravenózně DMT v uzavřeném bytě, k velmi nepříjemnému tripu. Kolega začal psychiatra již po několika minutách žádat o pomoc, protože nad sebou úplně ztratil kontrolu. Psychiatr mu chtěl pomoci, jenže se sám ve svých vizích cestoval někde v hlubinách Vesmíru. Sáh po své hypodermické jehle a rozhodl se kolegovi podat protijed. Kolega se však najednou změnil ve svíjícího se marťanského hada a doktor měl najednou dilema, kam mu má injekci píchnout (Leary, 1966). Zde je tedy možné vidět, jak je prostředí pro halucinogenní prožitek důležité. Dvě osoby, obě v uzavřeném prostředí a navíc obě silně intoxikované, zažily skutečně špatný trip. Škálu pro popsání účinků psychedelik stanovil pan Dittrich již v roce 1998 a jejich účinky shrnul celkem do tří bodů. Jsou to 1) oceánická bezbřehost, 2) strach z rozpuštění ega a za 3) vizionářská rekonstrukce (Dittrich, 1998). Oceánická bezbřehost je spojena s pozitivními prožitky. Nastává při ní pozitivní depersonalizace a zážitky jednoty a spojení se s Vesmírem. Pokud je úroveň zážitku vysoká, bývá často připodobňována k mystickým a náboženským prožitkům. Strach z rozpuštění ega je spojován s negativními zážitky, tzv. bad tripy. Zde se

jedná o negativní derealizaci a depersonalizaci, zážitek provází katatonické symptomy a paranoia. Vizionářské rekonstrukce jsou spojeny s vizuálními a sluchovými synestézemi, vizuálními halucinacemi, zvýšením představivosti a osmyslněním pozorovaných objektů (Studerus, 2010). V případě synestézií dochází k propojení smyslů, které normálně fungují odděleně. Takový člověk například slyší barvu, vidí zvuk a ochutnává slova (Brang, 2011).

U lidí se pro popis psychedelického prožitku dá použít slovní popis dotyčného, ale jak se vlastně pozná intoxikace psychedelikem u zvířat? Jednou z odpovědí je kývání hlavy, tzv. Head twitch response (Nakagawasai, 2004). Tento jev je způsobený stimulací 5-HT_{2A} receptorů, projevuje se kýváním hlavy zvířete ze strany na stranu a poprvé byl popsán při intoxikaci myši LSD (Colpaert, 1983; Willins, 1997). Jsou i další způsoby, jak poznat, že zvíře halucinuje, především u vyšších savců, jako jsou kočky, psi nebo primáti. Kočka pod vlivem LSD strnule hledí před sebe a nezaútočí na myš, kterou buď opustí nebo se jí bojí. U šimpanzů, kteří citlivě reagují na hierarchii tlupy, dají svým chováním najevo, že intoxikovaný člen k nim nepatří, protože hierarchii tlupy porušuje (Hofmann, 1997). Pokusy byly prováděny i na pavoucích, kteří tkali pod vlivem různých drog různé sítě, které se pak porovnávaly s tou výchozí. Již velmi nízká dávka LSD způsobila, že pavouk utkal síť uspořádanější (Foelix, 2010).

6.1. Způsoby podání, reakce na různé dávky

První popsaný typ podání je intravenózní. Tento způsob podání má nejrychlejší nástup a nejkratší dobu trvání. Účinky nastupují již 15-30 vteřin po podání a odeznívají po 15-30 minutách. Intravenózní dávka odpovídá intenzitou prožitku pětině dávky nitrosvalové (Strassman, 2001).

DMT 0,05 mg/kg

Tato dávka psychedelická není, slouží k tomu, aby si na ní lidé zvykli. Účinek na většinu dobrovolníků spočíval ve zlepšení nálady a podněcování smíchu.

DMT 0,1 mg/kg

Tato dávka také psychedelická není, u většiny dobrovolníků způsobila pocit energetických vibrací, ale k průlomů do psychedelického světa nedošlo. Kvůli tomu byla nejméně oblíbenou. U citlivých dobrovolníků nastaly již při takto nízkých dávkách fyziologické změny, zejména zvýšení krevního tlaku.

DMT 0,2 mg/kg

Začínají psychedelické účinky. Při této dávce nejsou příliš časté zvukové halucinace, vizuální představy ale bývají bohaté. Pro dobrovolníky bylo těžké popsat rozdíl mezi dávkami 0,2, 0,3 a 0,4 mg/kg, psychedelický prožitek se tolik neliší.

DMT 0,4 mg/kg

Tato dávka měla dobrovolníkům zprostředkovat zážitek z nejvyšší hladiny intoxikace. Dávka je plně psychedelická, častým projevem jsou barevné geometrické obrazce.

DMT 0,6 mg/kg

Při intravenózním podání této dávky může dojít k předávkování. Toto se projevuje vysokým krevním tlakem a srdeční frekvencí, popadáním dechu, případně kašlem, problémy s dýcháním a úplnou ztrátou kontroly nad sebou (Strassman, 1994). Plně psychedelická dávka pro všechny dobrovolníky v případě intravenózního podání DMT činila 0,2-0,4 mg/kg.

Perorálně je samotné DMT inaktivní, dávka 150, 250 a 350 mg nezpůsobila žádné fyzické ani psychické změny (Shulgin, 1997). Lze to ale obejít přidáním beta karbolinů, inhibitorů monoaminoxidáz, které inhibují monoaminoxidázy obsažené v žaludku a střevech. Díky tomu je ayahuasca aktivní i po jejím vypití a je možné studovat intenzitu prožitků. Při perorálním podání je nástup pomalejší, okolo 45-60min, celková doba prožitku je 4-6 hodin a maximální intenzity dosahuje při 90-120 min. (Riba, 2002). Letální dávka nápoje, která byla stanovena z LD50 u potkanů, činí u 75kg člověka zhruba 7,8 litru, doporučená dávka pro silný prožitek je okolo 100-150 ml (Callaway, 1996). Její toxicita je tedy téměř nulová.

Dávka 20 mg intramuskulárně podaného DMT způsobila vidění transparentních geometrických vzorů, které se po čase zformovaly do hlav zvířat. 50 a 60 mg způsobilo strach ze ztráty ega a ztrátu pocitu uvědomění si sebe sama. Při 75 mg nastoupily fyzické symptomy, jako brnění, třes, zvýšení tlaku a tepu a mírná nauzea. Objevily se barevné a pohybuující se geometrické vzory. Doba působení byla přibližně 45 min (Shulgin, 1997).

Kouření DMT má mírnější spád účinků. Až při dávce 100 mg byly popsány pocity děsu a zkázy, vymazání identity a v závěru prožitku se subjekt začal ve svých představách pohybovat až téměř rychlostí světla, přičemž měl možnost si prohlédnout celý vesmír (Shulgin, 1997).

6.2. Fyzické a psychické projevy intoxikace

Fyzické projevy intoxikace jsou podobné obraně na stres. Tělo se připravuje na reakci útok nebo útěk (Strassman, 2001). U intramuskulárního a intravenózního podání bylo zvýšení tepové frekvence a krevního tlaku, chvění, třes a mírná nevolnost (Shulgin, 1997; Strassman, 2001). V případě perorálního podání ayahuascy je nevolnost větší, velmi často dochází ke zvracení. Po druhé podané dávce ayahuascy se také snížilo množství růstového hormonu v krvi subjektu (Dos Santos, 2011).

Psychické projevy intoxikace DMT jsou dle kvantitativní analýzy zážitků uživatelů psychedelik podobné s účinnou látkou obsaženou v šalvěži divotvorné, salvinorinem A. Tento fakt je zvláštní, protože Salvinorin A není vůbec podobný žádnému jinému psychedeliku. Jelikož neobsahuje žádný dusíkový atom, jedná se o diterpen s velkou afinitou ke kappa opioidním, ale nikoli k serotoninovým receptorům (Polepally, 2014). Analýza zážitků probíhala na 1000 uživatelích užívajících celkem 10 psychedelických látek, a to se shodou 51,1% oproti předpokládaným 10%. Algoritmus pak vyhledával klíčová slova popisující psychedelickou zkušenost uživatele s danou látkou. V případě intoxikace DMT se se shodou 50% nejvíce

objevovala slova „realita“, „dimenze“, „vesmír“, „vědomí“, „forma“ a „entita“ (Coyle, 2012). Je rozdíl, pokud má dobrovolník při intoxikaci otevřené nebo zavřené oči. Pozorovat okolí během tripu se nedoporučuje, dobrovolník to většinou udělá ze zoufalství. Když ztratí nad sebou kontrolu, otevře je, aby se přesvědčil, že to, co vidí s páskou přes oči, je skutečné. V takovém případě popisovali dobrovolníci tzv. eidetický jev, kdy za sebou pohybující se předměty zanechávaly barevnou stopu a pohyby lidí jim připadaly trhané, robotické a nekoordinované (Strassman, 2001). Víze se zavřenýma očima, kdy měli dobrovolníci na očích stínítko, jsou o mnoho zajímavější. Budu vycházet z další třístupňové škály popisu účinků psychedelik, tentokrát přímo aplikované pro DMT. První jsou osobní zážitky, které znamenají přijímání životních situací, často negativních a vyrovnávání se s nimi. Druhé jsou transpersonální, vycházející ze životních zkušeností jedince, ale stav, který jedinec pod vlivem psychedelika prožívá, je pro něj nový. Do třetích patří mystické světy (Strassman, 2005). Typickým fenoménem bylo střídání nálad. Během několikaminutové sese zažívali dobrovolníci stavy od absolutní euforie až po naprostou hrůzu. Nejvyhledávanější a asi i nejoblíbenější byly zážitky transpersonální. Mezi ně patří například zážitky blízkosti smrti, neboli NDE (near death experience). Při tomto zážitku uživatel prolétá vysokou rychlostí světelným tunelem za doprovodu hlasu či zpěvu živých a nebo mrtvých příbuzných. V tu chvíli má autentický pocit, že je mrtvý, zážitek je totiž popisován jako více než skutečný (Strassman, 2005). NDE je atypický stav, který popisuje během klinické smrti přibližně 17% lidí a u více než 50% z nich způsobí velké změny v životě, například v otázce víry (Long, 2014). Rozdíl je ale v tom, že pod vlivem DMT je člověk při vědomí, v případě NDE je klinicky mrtvý. Mezi další transpersonální zážitky patří obdobné mystické a spirituální stavy (Strassman, 2001; Strassman, 2005). Posledním pozorovaným fenoménem jsou neviditelné světy. Dobrovolníci je popisovali, jako další naprosto reálné světy koexistující s tím naším (Strassman, 2001). Pozorovány byly bytosti, které vedly se subjektem dialog, mluvily k němu a často byly chytřejší, než subjekt sám. Vypadalo to, že na dotyčného čekají. Kaleidoskopické víze, které sezení také provází, probíhají velmi rychle a mozek stačí při intravenózním podání vstřebat jen zlomek informací (Strassman, 2005). To v případě ayahuascy je průběh pozvolnější a halucinace nejsou tak zběsile rychlé. Jedním z jejích účinků je tzv. binokulární rivalita (Binocular rivalry), projevující se potlačením vjemu v jednom oku, přičemž ve druhém oku vjem stále probíhá (Frecska, 2003). Efekt DMT je možné u lidí zvýšit v případě kombinace s antagonistou 5-HT₁ receptorů. V případě kombinace intravenózně podaného DMT s orálně podaným pindololem dochází k dvoj- až trojnásobnému zvýšení intenzity prožitku (Strassman, 1996). Něco podobného popisuje i Shulgin v případě podání intramuskulární injekce v kombinaci s UML-491, serotoninovým antagonistou. V takovém případě byly barvy halucinací intenzivnější a ztráta orientace v prostoru a čase větší (Shulgin, 1997).

6.3. Závislost na DMT, jeho toxicita a tolerance

Fyzická závislost je mimojiné způsobena zvýšením hladiny extracelulárního dopaminu. Uvolňování dopaminu je spojeno s pocitem potěšení, náladou a motivací (Hou, 2014). Všechny návykové drogy způsobují zvýšení hladiny dopaminu ve striatu a jejich zneužívání po čase vede ke snížení aktivity a počtu dopaminergních D2 receptorů (Fehr, 2008). Výsledkem je konečné snížení hladiny dopaminu v mozku a vznik fyzické závislosti, kdy si tělo žádá vyšší dávku, která by mu přinesla uspokojení. Psychostimulancia, jako např. amfetamin, selektivně zvyšují hladinu dopaminu na somatodendrických či terminálních dopaminových receptorech (Di Chiara, 1999). U klasických indoletylaminových halucinogenů tomu ale tak není, o hladině extracelulárního dopaminu nerozhodují. U psychedelik tedy z tohoto úhlu pohledu není možné hovořit o klasické fyzické závislosti (Horáček, 2012).

Psychická závislost u halucinogenů bývá provázena především tzv. flashbaky. To jsou záblesky minulosti, při kterých člověk, který již není pod vlivem psychedelické látky, prožívá znovu ty samé kognitivní a percepční změny spojené s intoxikací (Strassman, 2005). Byly popsány u LSD a psilocibinu, u DMT zatím ne. U psychicky zdravých lidí, kteří nikdy neměli diagnostikovanou žádnou duševní poruchu, se vyskytují vzácně, spíše jsou ukazatelem nějaké postupující psychické nemoci, kterou uspíší nebo se mohou vyskytnout při kombinaci psychedelik s alkoholem a různými medikamenty (Smith, 1980; Goldman, 2007). Pokud jsou tyto příznaky pro pacienta příliš nezvladatelné, léčí se psychoterapiemi nebo anxiolytiky. Další, tentokrát vážnější poruchou, je porucha posthalucinogenního vnímání, tedy HPPD (hallucinogen persisting perception disorder). Ta není tak častá jako flashbacky a navíc se jedná o persistentní, tedy trvalou poruchu. Jejimi příznaky jsou depersonalizace, dezorientace a vidiny (Halpern, 2003).

Ohledně hladiny tolerance byl v případě DMT učiněn velice zajímavý objev. Experimentálně bylo ověřeno, že se jedná o jediný halucinogen, který má toleranci velice nízkou! Při podávání DMT kočkám 2x denně po dobu 15 dní a při podávání po dobu 24h s aplikací každé dvě hodiny se tolerance vůbec nevyvinula (Gillin, 1973). Vyvinula se až při podávání DMT 1x denně po dobu 38 dní u kotulovitých opic (Cole, 1973). Něco takového není u LSD nebo psilocybinu vůbec možné. Bylo zjištěno, že tolerance na psilocin, LSD a meskalin se vyvíjí velmi rychle a že 5-HT_{2A} receptory podléhají desenzitizaci (Van Oekelen, 2003). Jak to, že se tedy tolerance na DMT téměř nevytváří? Zatím to nebylo uspokojivě vysvětleno, ale pravděpodobně to souvisí s krátkou dobou účinku, po kterou jsou tyto receptory agonizovány a k vytvoření tolerance tak nestačí dojít. Stejný fenomén byl pozorován i u lidí. Při podání čtyř psychedelických dávek DMT o koncentraci 0,3 mg/kg v intervalu 30 minut na každou dávku rovněž nedošlo k psychické toleranci a následnému snížení intenzity psychedelických prožitků (Strassman, 1996). Toleranci způsobuje dokonce i další endogenní derivát DMT, tedy 5-MeoDMT (Trulson, 1985).

7. DMT A FYZIOLOGICKÉ PORUCHY

Výzkumy v 70. letech byly "divoké" a vykazovaly značné rozdíly ve stanovování DMT a INMT u zdravých i duševně nemocných dobrovolníků. Vědci se v té době snažili za každou cenu prokázat souvislost mezi DMT a psychickými poruchami, protože je to přece endogenní molekula a jeho účinky navíc psychózu simulují. V roce 1972 zjistil Narasimhachari vyšší hladinu INMT u pacientů se schizofrenií (Narasimhachari, 1972). O tři roky později bylo toto tvrzení vyvráceno v jiném výzkumu, kde jediný signifikantní rozdíl byl mezi dvěma skupinami psychicky zdravých dobrovolníků. Způsobil ho jeden jediný alkoholik, který měl aktivitu INMT suverénně nejnižší. Ve druhé skupině totiž nepil alkohol nikdo (Strahilevitz, 1975). Výzkum z roku 1979, který měřil hladinu DMT v moči schizofreniků, maniaků, psychotiků, lidí s depresivní poruchou, neurotiků a zdravých dobrovolníků, vykazoval značné rozdíly v jeho koncentraci. Stopové a vyšší množství DMT bylo nalezeno u všech z 93 dobrovolníků, kde nejvyšší průměrné množství 1,4 ng DMT/24h obsahovala moč psychotiků, pak následovali sestupně schizofrenici, maniáci, lidé s depresí, neurotici a zdraví dobrovolníci. V závislosti na pohlaví vylučovali muži signifikantně vyšší hladinu DMT než ženy (Murray, 1979). Jiné výzkumy zase tak úspěšné nebyly a rozdíly v koncentraci DMT u schizofreniků a zdravých dobrovolníků nezjistily vůbec (Carpenter, 1975; Checkley, 1980). Obsah DMT v moči nesouvisí jen s psychickou poruchou, ale i se spoustou dalších faktorů, jako jsou dieta, medikamenty, funkce střev nebo stres (Murray, 1976), tudíž stanovovat psychickou poruchu dle obsahu DMT v moči není příliš saměrodatné. Postupně se upustilo také od sledování obsahu DMT ve tkáních, protože monitorováním se zjistilo, že jeho hladina je u zdravých lidí stejná jako u lidí s duševní poruchou. Tehdy se předpokládalo, že DMT je přímo zodpovědné za psychotické stavy u schizofreniků. Toto bylo ale později vyvráceno, přišlo se totiž na to, že jeho množství koreluje s aktivitou MAO, takže to není přímo DMT, ale nízká aktivita těchto enzymů, co psychózu vyvolává (Sandler, 1981). U schizofreniků ale způsobuje jejich onemocnění spíše hladina dopaminu (Girault, 2004). Již v 70. letech 20. století se vědělo, že hyperaktivita D2 receptorů je zodpovědná za pozitivní průběh choroby a byla proti ní podávána první antipsychotika. Experimenty ukázaly, že se u schizofreniků v případě další stimulace dopaminu zhorší průběh nemoci (Laruelle, 1999). Existují různé subtypy schizofrenie, supersenzitivita D2 receptorů je ale považována jako společný příznak (Buoli, 2013; Seeman, 2014). D2 receptory, obdobně, jako 5-HT, také zpracovávají paměť a motorické funkce, takže jejich supersenzitivita se projevuje zvýšenou citlivostí k vnějším stimulům provázenou slyšením hlasů, vizemi a dokonce také čichovými halucinacemi (Girault, 2004; Seeman, 2014). Je tedy zřejmé, že halucinace u schizofrenního onemocnění mají jiný původ a tímádem i průběh. Sluchové nebo čichové halucinace jsou v případě intoxikace DMT vzácné. Přímou souvislost mezi schizofrenií a DMT se tedy prokázat nepodařilo. Vysoká aktivita MAO-A je zodpovědná za depresivní onemocnění, protože příliš rychle degraduje serotonin ze synaptických štěrbin (Meyer, 2006). Věk hraje roli v množství MAO, těchto enzymů přibývá se stářím, protože se zvýší počet astrocytů s jejich obsahem, které bojují s neuronální degenerací, jako např. Alzheimerovou chorobou (AD). Nejvíce je jich v mozečku a hipokampu, a koncentrace MAO-A u žen je signifikantně vyšší (Saura, 1997). Genetické

polymorfismy a mutace 5-HT_{2A} receptorů mohou za množství psychiatrických poruch, jako jsou deprese, autismus, ADHD a schizofrenie (Paquette, 2014). Například mutace 5-HT_{2A} receptorového genu, který je umístěn na 13. chromozomu, je zodpovědná za vyšší míru sebevražedných sklónů u žen alkoholiček a mutace 5-HT_{1A} receptoru, který má gen také na 13. chromozomu, vede u depresivních pacientů k různé toleranci SSRI antidepressiv (Wrzosek, 2011; Kato, 2009). Při mikrodialýze tkáně epifýzy bylo DMT objeveno jen v některých vzorcích, na rozdíl od melatoninu. Hypoteticky by to mohlo znamenat, že produkce DMT, v porovnání s dalšími hormony produkovány epifýzou, závisí na fyziologické kondici jedince (Barker, 2013). Dalším důležitým faktorem je suprese P50. P50 je přibližně 50 ms interval, při kterém dojde k uvědomění a reakci na podnět (Lew, 2007). Tento interval je delší u pacientů s posttraumatickou amnézií, schizofrenií a rovněž u uživatelů ayahuascy, kdy dochází k supresi P50 (Riba, 2002; Lew, 2007; Marshall, 2007). V případě intramuskulární injekce DMT o dávce 1,0 – 1,5 mg/kg schizofrenikům nedošlo k halucinacím a DMT zde mělo opožděný nástup (Shulgin, 1997). DMT hraje roli i v ochraně mozku, například při srdeční zástavě. V případě, že je tělo vystaveno těžkým život ohrožujícím situacím nebo agónií, dojde k tomu, že se v plicích začne syntetizovat velké množství DMT odstraněním endogenních rozpustných INMT inhibitorů (Frecka, 2013).

8. ZÁVĚR

DMT je bezesporu zajímavou molekulou a zaslouží si bližší zkoumání. Předchozí výzkumy ukázaly, že hlavním enzymem, který katalyzuje vznik DMT, je INMT. To by mohlo naznačovat, že všude tam, kde je přítomen ve vysoké koncentraci, jako např. v epifýze, by mělo docházet k vyšší produkci DMT. To se ale příliš neděje, protože jsou tu ve vysoké koncentraci MAO A, které jej ihned rozkládá. I když se zde nachází pinolin, který jí inhibuje, přesto zde DMT dlouho nevydrží. K výjimečnému zvýšení jeho koncentrace dochází při stavech, kdy se tělo snaží ochránit mozek, například při srdeční zástavě. Někteří badatelé uvažují i nad tím, že hladina DMT kolísá během spánku a to by mohlo být zodpovědné za snění. Jak ale bylo prokázáno, ayahuasca ovlivňuje gama vlny, které při snění aktivní nejsou, a naopak potlačuje theta vlny. Jeho hladina zřejmě také stoupá s dalšími velmi stresujícími a život ohrožujícími stavy, jako je například pro dítě porod nebo umírání. Další zajímavostí je, že 5-HT_{2A} receptory, na které DMT působí, se nacházejí v olfaktorickém kortexu, kde se zpracovávají sluchové a čichové podněty. Sluchové nebo čichové halucinace jsou však pozorovány jen velmi zřídka, řádově v jednotkách procent. DMT je výjimkou, která prokazatelně nezpůsobuje desenzitizaci 5-HT receptorů, na rozdíl od jiných halucinogenů. Pravděpodobně je to způsobeno jeho krátkou dobou působení a interakcí s více receptorovými typy. Dalším zajímavým fenoménem, ve kterém by mohl DMT hrát roli, jsou spontánní halucinace ve tmě. Bylo prokázáno, že při pobytu ve tmě se zvětšuje epifýza a dochází k vyšší produkci melatoninu. Pokud se by v takovém případě podařilo prokázat i zvýšení aktivity INMT a AAAD, mohl by to být právě DMT, který je za tento fenomén zodpovědný. Pokud by se podařilo tyto enzymy extrahovat a aplikovat je pokusnému subjektu do mozkomíšního moku, mohlo by to vést ke spontánním halucinacím indukovaným endogenními tryptaminovými halucinogeny. Co se týče monoaminoxidáz, které DMT rozkládají, tak v případě cíleného podání samotných beta-karbolinů by také mohlo dojít ke spontánním halucinacím. Pokud je blokuje, nevyšla by se jen hladina DMT v synapsích, ale také serotoninu. DMT je také spojen s množstvím fyziologických funkcí, jako změna mozkové aktivity a hladin iontů v buňkách, a je možné, že má ještě další funkce a působí ještě jinými způsoby, toto však zatím nebylo probádáno a zasloužilo by si to ještě více pozornosti. Základní otázka zní, pokud tedy halucinogeny zvyšují přísun informací ze senzomotorických oblastí do kortexu, je potom to, co pod jejich vlivem vidíme, reálné? Odpověď na tuto otázku zatím neznáme a v nejbližší době asi ani znát nebudeme, protože je to otázka spíše filozofická než vědecká. Zatím nemáme prostředky, jak bychom to prokázali nebo vyvrátili. Proto nadále zkoumání DMT zůstává zajímavým tématem jak pro vědce, tak pro různé nadšence z řad psychonautů i duchovně založených lidí, kteří v něm vidí spojitost mezi náboženstvím a vědou a materiálním a duchovním světem.

9. POUŽITÁ LITERATURA

9.1. Literární zdroje

- Airaksinen, M. M., Huang, J. T., Ho, B. T., Taylor, D., Walker, K. The Uptake of 6-Methoxy-1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline and its Effect on 5-Hydroxytryptamine Uptake and Release in Blood Platelets. (1978), *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 5, 375–380.
- Aranda M., Albendea C.D., Lostalé F., López-Pingarrón L., Fuentes-Broto L., Martínez-Ballarín E., Reiter R.J., Pérez-Castejón M.C., García J.J. In vivo hepatic oxidative stress because of carbon tetrachloride toxicity: protection by melatonin and pinoline. *J. Pineal Res.*, (2010), 1, 78-85.
- Arvanov V.L., Liang X., Russo A., Wang R.Y. LSD and DOB: interaction with 5-HT_{2A} receptors to inhibit NMDA receptor-mediated transmission in the rat prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.*, (1999), 9, 3064-3072.
- Aydar E., Onganer P., Perrett R., Djamgoz M.B., Palmer C.P. The expression and functional characterization of sigma 1 receptors in breast cancer cell lines. *Cancer Lett.*, (2006), 2, 245-257.
- Bach A.W., Lan N.C., Johnson D.L., Abell C.W., Bembenek M.E., Kwan S.W., Seeburg P.H., Shih J.C. cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molekular basis of differences in enzymatic properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1988), 13, 4934-4938.
- Banister S.D., Kassiou M. The therapeutic potential of sigma (σ) receptors for the treatment of central nervous system diseases: evaluation of the evidence. *Curr. Pharm. Des.*, (2012), 7, 884-901.
- Barker S.A., Borjigin J, Lomnicka I, Strassman R. LC/MS/MS analysis of the endogenous dimethyltryptamine hallucinogens, their precursors and major metabolites in rat pineal gland microdialysate. *Biomed. Chromatogr.*, (2013), 12, 1690-1700.
- Barron D.A., Kumar A., Boriek A.M. The role of mechanical stress in skeletal myocytes: MAPK signal transduction pathways. *Rev. Undergrad. Res.*, (2002), 1, 8-20.
- Bombardi C., Di Giovanni G. Functional anatomy of 5-HT_{2A} receptors in the amygdala and hippocampal complex: relevance to memory functions. *Exp. Brain Res.*, (2013), 4, 427–439.
- Bouso J.C., Palhano-Fontes F., Rodríguez-Fornells A., Ribeiro S., Sanches R. S., Crippa J.A., Hallak J.E.C., de Araujo D.B., Riba J. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *European Neuropsychopharmacology*, (2015), 4, 483–492.
- Burchett S.A., Hicks T.P. The mysterious trace amines: Protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Prog. Neurobiol.*, (2006), 5-6, 223-246.
- Branchek T.A., Blackburn T.P. Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.*, (2003), 1, 90-97.
- Brang D., Ramachandran V.S. Survival of the synesthesia gene: why do people hear colors and taste words? *PLoS Biol.*, (2011), 11, e1001205.
- Buoli M., Dell'osso B., Zaytseva Y., Gurovich I.Y., Movina L., Dorodnova A., Shmuckler A., Altamura A.C. Duration of untreated illness (DUI) and schizophrenia sub-types: a collaborative study between the universities of Milan and Moscow. *Int. J. Soc. Psychiatry*, (2013), 8, 765-770.
- Butini S., Gemma S., Campiani G., Franceschini S., Trotta F., Borriello M., Ceres N., Ros S., Coccone S.S., Bernetti M., De Angelis M., Brindisi M., Nacci V., Fiorini I., Novellino E., Cagnotto A., Mennini T., Sandager-Nielsen K., Andreasen J.T., Scheel-Kruger J., Mikkelsen J.D., Fattorusso C. Discovery of a new class of potential multifunctional atypical antipsychotic agents targeting dopamine D3 and serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors: design, synthesis, and effects on behavior. *J. Med. Chem.*, (2009), 1, 151-69.
- Buxton R.B. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Rep. Prog. Phys.*, (2013), 9, 096601.

- Carbonaro T.M., Eshleman A.J., Forster M.J., Cheng K., Rice K.C., Gatch M.B. The role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and mGlu2 receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N,N-dimethyltryptamine and N,N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl.)*, (2014), 1, 275-284.
- Callaway J.C., Raymon L.P., Hearn W.L., McKenna D.J., Grob C.S., Brito G.S., Mash D.C. Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca. *J. Anal. Toxicol.*, (1996), 6, 492-497.
- Callaway J.C. A Report From the International Conference of Hoasca Studies, Newsletter of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies MAPS (1996), 6.
- Cardeña E., Winkelmann M.J. *Altering Consciousness: Multidisciplinary Perspectives*. (2011), Praeger Publishers Inc., vol. 2, str. 101-103, ISBN: 978-0313383083.
- Carpenter W.T. Jr., Fink E.B., Narasimhachari N., Himwich H.E. A test of the transmethylation hypothesis in acute schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, (1975), 10, 1067-1071.
- Chakravarty R., Hong H., Cai W. Positron Emission Tomography Image-Guided Drug Delivery: Current Status and Future Perspectives. *Mol. Pharm.*, (2014), 11, 3777–3797.
- Checkley S.A., Murray R.M., OON M.C.H., Rodnight R., Birley J.L.T. A Longitudinal Study of Urinary Excretion of N,N-Dimethyltryptamine in Psychotic Patients. *Brit. J. Psychiat.*, (1980), 137, 236-239.
- Chu U.B., Vorperian S.K., Satyshur K., Eickstaedt K., Cozzi N.V., Mavlyutov T., Hajjipour A.R., Ruocho A.E. Noncompetitive Inhibition of Indolethylamine N-methyltransferase by N,N-Dimethyltryptamine and N,N-Dimethylaminopropyltryptamine. *Biochemistry*, (2014), 18, 2956–2965.
- Cichero E., Espinoza S., Gainetdinov R.R., Brasili L., Fossa P. Insights into the structure and pharmacology of the human trace amine-associated receptor 1 (hTAAR1):homology modelling and docking studies. *Chem. Biol. Drug Des.*, (2013), 4, 509-516.
- Cole J.M., Pieper W.A. The effects of N,N-dimethyltryptamine on operant behavior in squirrel monkeys. *Psychopharmacologia*, (1973), 2, 107-112.
- Colpaert F. C., Janssen P. A. J. The head twitch response to intraperitoneal injection of 5-hydroxytryptophan in the rat: Antagonist effects of purported 5-hydroxytryptamine antagonists and of pirenperone, an LSD antagonist. *Neuropharmacology*, (1983), 8, 993–1000.
- Corbett L, Christian ST, Morin RD, Benington F, Smythies JR., Hallucinogenic N-methylated indolealkylamines in the cerebrospinal fluid of psychiatric and control populations. *The British Journal of Psychiatry*, (1978), 132, 139-44.
- Coyle, J.R., Presti D.E., Baggott M.J. Quantitative Analysis of Narrative Reports of Psychedelic Drugs, (2012), <http://arxiv.org/abs/1206.0312>.
- Crottès D., Guizouarn H., Martin P., Borgese F., Soriani O. The sigma-1 receptor: a regulator of cancer cell electrical plasticity? *Front. Physiol.*, (2013), 4, doi: 10.3389.
- De Araujo D.B., Ribeiro S., Cecchi G.A., Carvalho F.M., Sanchez T.A., Pinto J.P., de Martinis B.S., Crippa J.A., Hallak J.E., Santos A.C. Seeing with the eyes shut: neural basis of enhanced imagery following Ayahuasca ingestion. *Hum. Brain Mapp.*, (2012), 11, 2550-2560.
- Di Chiara, G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur. J. Pharmacol.*, (1999), 1-3, 13–30.
- Dittrich, A. The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. *Pharmacopsychiatry*, (1998), 31, 80-84.
- Dos Santos R.G., Grasa E., Valle M., Ballester M.R., Bouso J.C., Nomdedéu J.F., Homs R., Barbanj M.J., Riba J. Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, (2012), 219, 1039–1053.
- Duan X., Zhang M., Zhang X., Wang F., Lei M. Molecular modeling and docking study on dopamine D2-like and serotonin 5-HT_{2A} receptors. *J. Mol. Graph. Model*, (2015), 57, 143-55.
- Edmondson D.E., Mattevi A., Binda C., Li M., Hubálek F. Structure and mechanism of monoamine oxidase. *Curr. Med. Chem.*, (2004), 15, 1983-1993.

- Edmondson D.E., Binda C., Mattevi A. Structural insights into the mechanism of amine oxidation by monoamine oxidases A and B. *Arch. Biochem. Biophys.*, (2007), 2, 269-276.
- Eisner B. Set, setting, and matrix. *J. Psychoactive Drugs*, (1997), 2, 213-216.
- Fantegrossi, W.E., Murnane, K.S., Reissig C.J. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem. Pharmacol.*, (2008), 1, 17-33.
- Fehr C., Yakushev I., Hohmann N., Buchholz H.G., Landvogt C., Deckers H., Eberhardt A., Kläger M., Smolka M.N., Scheurich A., Dielentheis T., Schmidt L.G., Rösch F., Bartenstein P., Gründer G., Schreckenberger M. Association of low striatal dopamine d2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse. *Am. J. Psychiatry*, (2008), 4, 507-514.
- Foelix, T.R., *Biology of Spiders*, (2010), Oxford University Press, vol. 3, str. 177-180, ISBN: 978-0199734825.
- Fontanilla D., Johannessen M., Hajipour A.R., Cozzi N.V., Jackson M.B., Ruoho A.E. The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator. *Science*, (2009), 5916, 934 - 937.
- Franzen F, Gross H., Tryptamine, N,N-dimethyltryptamine, N,N-dimethyl-5-hydroxytryptamine and 5-methoxytryptamine in human blood and urine. *Nature*, (1965), 988, 1052.
- Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. (1999), Philadelphia: Lippincott-Raven, vol. 6, chapter 13 - Serotonin receptors, dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20385/>
- Frecka E., White K.D., Luna L.E. Effects of the Amazonian psychoactive beverage Ayahuasca on binocular rivalry: interhemispheric switching or interhemispheric fusion? *J. Psychoactive Drugs*, (2003), 3, 367-374.
- Frecka E., Szabo A., Winkelman M.J., Luna L.E., McKenna D.J., A possibly sigma-1 receptor mediated role of dimethyltryptamine in tissue protection, regeneration, and immunity. *J Neural Transm.*, (2013), 9, 1295-1303.
- Lodish H, Berk A, Zipursky SL. *Molecular Cell Biology*. (2003), New York: W. H. Freeman, vol. 5, str. 545-555, ISBN: 978-0716743668.
- Geha R.M., Rebrin I., Chen K., Shih J.C. Substrate and inhibitor specificities for human monoamine oxidase A and B are influenced by a single amino acid. *J. Biol. Chem.*, (2001), 13, 9877-9882.
- Gillin J.C., Cannon E., Magyar R. Failure of N,N- dimethyltryptamine to evoke tolerance in cats. *Biol. Psychiatry*, (1973), 7, 213-220.
- Girault J.A., Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch. Neurol.*, (2004), 5, 641-644.
- Goldman S, Galarneau D, Friedman R. New Onset LSD Flashback Syndrome Triggered by the Initiation of SSRIs. *Ochsner J.*, (2007), 1, 37-39.
- Halpern J.H., Pope H.G. Jr. Hallucinogen persisting perception disorder: what do we know after 50 years? *Drug Alcohol Depend.*, (2003), 2, 109-119.
- Halpern J.H. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. *Pharmacology & Therapeutics*. (2004), 2, 131 – 138.
- Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca⁽²⁺⁾ signaling and cell survival. *Cell*, (2007), 3, 596-610.
- Herraiz T., Chaparro Z. Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke: β-carboline alkaloids act as potent and reversible inhibitors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, (2005), 2, 378-386.
- Hjorth S., Bengtsson H.J., Kullberg A., Carlzon D., Peilot H., Auerbach S.B. Serotonin autoreceptor function and antidepressant drug action. *J. Psychopharmacol.*, (2000), 2, 177-185.
- Hofmann, A., LSD - mé problémové dítě. (1997), Profess consulting, str. 12-13, ISBN: 798-80-85235-46-9.
- Hou H., Wang C., Jia S., Hu S., Tian M. Brain dopaminergic system changes in drug addiction: a review of positron emission tomography findings. *Neurosci. Bull.*, (2014), 5, 765-776.

- Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R., Hartig P.R., Martin G.R., Mylecharane E.J., Saxena P.R., Humphrey P.P. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.*, (1994), 2, 157-203.
- Horáček, J., (2012), Halucinogeny, [Přednáška]. Praha: UK, V7, 13.12.2012. Záznam dostupný z youtube.com.
- Jacob, M.S., Presti, D.E. Endogenous psychoactive tryptamines reconsidered: an anxiolytic role for dimethyltryptamine. *Medical Hypotheses*, (2005), 5, 930–937.
- Kärkkäinen, J., Forsström T., Tornaesus J., Wähälä K., Kiuru P., Honkanen A., Stenman U.H., Turpeinen U., Hesso A. Potentially hallucinogenic 5-hydroxytryptamine receptor ligands bufotenine and dimethyltryptamine in blood and tissues. *Scand. J. Clin. Lab. Inves.*, (2005), 3, 189–199.
- Kato M., Fukuda T., Wakeno M., Okugawa G., Takekita Y., Watanabe S., Yamashita M., Hosoi Y., Azuma J., Kinoshita T., Serretti A. Effect of 5-HT_{1A} gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatry*, (2009), 1, 115–123.
- Krajčovičová L., Mikl M., Mareček R., Rektorová I. Analýza „default mode“ sítě u zdravých dobrovolníků. *Cesk. Slov. Neurol. N.*, (2010), 5, 517–522.
- Leary T., Programmed Communication During Experiences With DMT. *Psychedelic Rev.*, (1966), 8, 83-95.
- Laruelle M., Abi-Dargham A., Gil R., Kegeles L., Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol. Psychiatry*, (1999), 1, 56-72.
- Liberles S.D., Buck L.B., A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature*, (2006), 7103, 645-50.
- Lindemann L., Ebeling M., Kratochwil N.A., Bunzow J.R., Grandy D.K., Hoener M.C. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics*, (2005), 3, 372-85.
- Lindemann L., Hoener M.C. A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends Pharmacol. Sci.*, (2005), 5, 274-81.
- Liu N.H., Chiang C.Y., Hsu H.M., Improving Driver Alertness through Music Selection Using a Mobile EEG to Detect Brainwaves. *Sensors*, (2013), 7, 8199-8221.
- Long J. Near-death experience. Evidence for their reality. *Mo. Med.*, (2014), 5, 372-380.
- Maddison, D.C., Giorgini, F., 2015. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, (2015), 40, 134–141.
- Marshall P.J., Fox N.A., Infant EEG and Event-Related Potentials, (2007), Psychology press, 227-241, ISBN: 9781841695839.
- Mavlyutov T.A., Epstein M.L., Andersen K.A., Ziskind-Conhaim L., Ruoho A.E. The sigma-1 receptor is enriched in postsynaptic sites of C-terminals in mouse motoneurons. An anatomical and behavioral study. *Neuroscience*, (2010), 2, 247-255.
- Mavlyutov, T.A., Epstein M.L., Liu P., Verbny Y.I., Ziskind-Conhaim L., Ruoho A.E. Development of the sigma-1 receptor in C-terminals of motoneurons and colocalization with the N,N'-dimethyltryptamine forming enzyme, indole-N-methyl transferase. *Neuroscience*, (2012), 206, 60-68.
- McBride MC. Bufotenine: toward an understanding of possible psychoactive mechanisms. *J. Psychoactive Drugs*, (2000), 3, 321-331.
- McCorvy J.D., Roth B.L. Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors. *Pharmacol. Ther.*, (2015), 150, 129-42.
- McDonald A.J., Mascagni F., Neuronal localization of 5-HT type 2A receptor immunoreactivity in the rat basolateral amygdala. *Neuroscience*, (2007), 1, 306-20.

- McIlhenny E.H., Riba J., Barbanoj M.J., Strassman R., Barker S.A. Methodology for and the determination of the major constituents and metabolites of the Amazonian botanical medicine ayahuasca in human urine. *Biomed. Chromatogr.*, (2011), 9, 970-984.
- McKenna, D.J., Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology & Therapeutics*, (2004), 2, 111 – 129.
- Melchior C., Collins M.A. The route and significance of endogenous synthesis of alkaloids in animals. *Critical reviews in toxicology*, (1982), 9, 316-356.
- Meyer J.H., Ginovart N., Boovariwala A., Sagrati S., Hussey D., Garcia A., Young T., Praschak-Rieder N., Wilson A.A., Houle S. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, (2006), 11, 1209-1216.
- Montalvo M.J., Khan M.A. Clinoradiological Correlation of Macropsia due to Acute Stroke: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Neurol. Med.*, (2014), 272084.
- Murray R.M., Oon M.C.H. The Excretion of Dimethyltryptamine in Psychiatric Patients. *Proc. roy. Soc. Med.*, (1976), 11, 831-832.
- Murray R.M., OON M.C.H., Rodnight R., Birley J.L.T., Smith A. Increased excretion of dimethyltryptamine and certain features of psychosis: A possible association. *Arch. Gen. Psychiat.*, (1979), 6, 644–649.
- Muthukumaraswamy S.D., Carhart-Harris R.L., Moran R.J., Brookes M.J., Williams T.M., Errtizoe D., Sessa B., Papadopoulos A., Bolstridge M., Singh K.D., Feilding A., Friston K.J., Nutt D.J. Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *J. Neurosci.*, (2013), 38, 15171-15183.
- Nakagawasai O., Arai Y., Satoh S.E., Satoh N., Neda M., Hozumi M., Oka R., Hiraga H., Tadano T. Monoamine oxidase and head-twitch response in mice. Mechanisms of alpha-methylated substrate derivatives. *Neurotoxicology*, (2004), 25, 223-232.
- Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.*, (2004), 2, 131-81.
- Nichols D.E., Nichols C.D., Serotonin receptors, *Chem. Rev.*, (2008), 5, 1614-1641.
- Nichols D.E., Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists, *WIREs Membr. Transp. Signal*, (2012), 1, 559–579.
- Nordlind K., Azmitia, E.C., Slominski, A. The skin as a mirror of the soul: exploring the possible role of the serotonin. *Experimental Dermatology*, (2008), 17, 301–311.
- Rodnight R., Murray R.M., Oon M.C., Brockington I.F., Nicholls P., Birley J.L. Urinary dimethyltryptamine and psychiatric symptomatology and classification. *Psychol. Med.*, (1976), 4, 649-657.
- Oreland L., Hallman J., Damberg M. Platelet MAO and personality--function and dysfunction. *Curr. Med. Chem.*, (2004), 15, 2007-2016.
- Paquette A.G., Marsit C.J., The developmental basis of epigenetic regulation of HTR_{2A} and psychiatric outcomes. *J. Cell Biochem.*, (2014), 12, 2065-2072.
- Pardridge W.M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx.*, (2005) 1, 3-14.
- Polepally P.R., Huben K., Vardy E., Setola V., Mosier P.D., Roth B.L., Zjawiony J.K. Michael acceptor approach to the design of new salvinorin A-based high affinity ligands for the kappa-opioid receptor. *Eur. J. Med. Chem.*, (2014), 85, 818-829.
- Radulescu M.C., Bucur M.P., Bucur B., Radu G.L., Biosensor based on inhibition of monoamine oxidases A and B for detection of β -carboline. *Talanta*, (2015), 137, 94-99.
- Raichle M.E., Snyder A.Z., A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, (2007), 4, 1083-1090.
- Riba J., Rodríguez-Fornells A., Barbanoj M.J. Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. *Psychopharmacology (Berl.)*, (2002), 1, 18-28.

- Riba J., McIlhenny E.H., Valle M., Bouso J.C., Barker S.A. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test Anal.*, (2012), 4, 610-616.
- Ricard M., Lutz A., Davidson R.J. Mind of the meditator. *Sci. Am.*, (2014), 5, 38-45.
- Sandler M, Reveley MA, Glover V. Human platelet monoamine oxidase activity in health and disease: a review. *J. Clin. Pathol.*, (1981), 3, 292-302.
- Saura J., Andrés N., Andrade C., Ojuel J., Eriksson K., Mahy N. Biphasic and region-specific MAO-B response to aging in normal human brain. *Neurobiol. Aging*, (1997), 5, 497-507.
- Schieferstein H., Piel M., Beyerlein F., Lüddens H., Bausbacher N., Buchholz H.G., Ross T.L., Rösch F. Selective binding to monoamine oxidase A: in vitro and in vivo evaluation of (18)F-labeled β -carboline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, (2015) 3, 612-623.
- Schultes R.E. Evolution of the identification of the myristicaceous hallucinogens of South America. *J. Ethnopharmacol.*, (1979), 3, 211-239.
- Seeman M.V., Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, (2014), 48, 155-60.
- Shen H.W., Jiang X.L., Winter J.C., Yu A.M. Psychedelic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: metabolism, pharmacokinetics, drug interactions and pharmacological actions. *Curr. Drug Metab.*, (2010), 8, 659-666.
- Shih J.C., Chen K. Regulation of MAO-A and MAO-B gene expression. *Curr. Med. Chem.*, (2004), 15, 1995-2005.
- Shulgin A., TIHKAL: The Continuation. (1997), Transform press, str. 30-32, 34, ISBN: 0-9630096-9-9.
- Slotkin T.A. Mary Bernheim and the discovery of monoamine oxidase. *Brain Res. Bull.*, (1999), 5-6, 373.
- Smith J.A., Walters G., Johnston D. LSD 'flashback' as a cause of diagnostic error. *Postgrad. Med. J.*, (1980), 656, 421-422.
- Strahilevitz M., Narasimhachari N., Fischer G.W., Meltzer H.Y., Himwich H.E. Indolethylamine-N-methyltransferase activity in psychiatric patients and controls. *Biol. Psychiatry*, (1975), 10, 287-302.
- Strassman R.J., Qualls C.R., Uhlenhuth E.H., Kellner R. Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch. Gen. Psychiatry*, (1994), 2, 98-108.
- Strassman, R.J. Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine, *Behav. Brain Res.*, (1996), 1-2, 121 - 124.
- Strassman, R.J., Qualls C.R., Berg L.M. Differential Tolerance to Biological and Subjective effects of Four Closely Spaced Doses of N,N-Dimethyltryptamine in Humans. *Biol. Psychiatry*, (1996), 9, 784-795.
- Strassman R. DMT: Molekula duše. (2001), Dybbuk, Praha, (2005), str. 14, 19, 50, 119, 123, ISBN: 80-86862-10-0.
- Strassman R., Wojtowicz S., Luna L.E., Frecska E., Vnitřní cesty do vnějšího vesmíru. (2005), Dybbuk, Praha, (2010), str. 43-44, 52-53, 71-74, 80, ISBN 978-80-7438-030-3.
- Stuckey D.E., Lawson R., Luna L.E. EEG gamma coherence and other correlates of subjective reports during ayahuasca experiences. *J. Psychoactive Drugs*, (2005), 2, 163-178.
- Studerus E., Gamma A., Vollenweider F.X. Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLoS One*, (2010), 8, e12412.
- Su T.P., Hayashi T., Vaupel D.B. When the endogenous hallucinogenic trace amine N,N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor. *Sci. Signal*, (2009), 61, pe12.
- Szabo A., Kovacs A., Frecska E., Rajnavolgyi E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One*, (2014), 8, e106533.

- Takahashi T., Takahashi K., Ido T., Yanai K., Iwata R., Ishiwata K., Nozoe S. 11C-labeling of indolealkylamine alkaloids and the comparative study of their tissue distributions. *Int J Appl. Radiat. Isot.*, (1985), 12, 965-969.
- Thompson M.A., Weinshilboum R.M. Rabbit lung indolethylamine N-methyltransferase. cDNA and gene cloning and characterization. *J. Biol. Chem.*, (1998), 51, 34502-34510.
- Thompson M.A., Moon E., Kim U.J., Xu J., Siciliano M.J., Weinshilboum R.M. Human indolethylamine N-methyltransferase: cDNA cloning and expression, gene cloning, and chromosomal localization. *Genomics*, (1999), 3, 285-297.
- Trulson ME, Keltch GF. Development of tolerance to repeated administration of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, (1985), 1, 33-37.
- Tsuji A., Small molecular drug transfer across the blood-brain barrier via carrier-mediated transport systems. *NeuroRx*, (2005), 1, 54-62.
- Utevsky A.V., Smith D.V., Huettel S.A., Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J. Neurosci.*, (2014), 3, 932-940.
- Van Buuren M., Gladwin T.E., Zandbelt B.B., van den Heuvel M., Ramsey N.F., Kahn R.S., Vink M. Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI. *Hum. Brain Mapp.*, (2009), 9, 3031-3042.
- Van Oekelen D., Luyten W.H., Leysen J.E. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors and their atypical regulation properties. *Life Sci.*, (2003), 22, 2429-2449.
- Vollenweider F.X., Vontobel P., Hell D., Leenders K.L. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man--a PET study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*, (1999), 5, 424-33.
- Willins D.L., Meltzer H.Y. Direct injection of 5-HT_{2A} receptor agonists into the medial prefrontal cortex produces a head-twitch response in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, (1997), 2, 699-706.
- Winter J.C., Filipink R.A., Timineri D., Helsley S.E., Rabin R.A. The paradox of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: an indoleamine hallucinogen that induces stimulus control via 5-HT_{1A} receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, (2000), 1, 75-82.
- Wouters J., Baudoux G. First partial three-dimensional model of human monoamine oxidase A. *Proteins*, (1998), 1, 97-110.
- Wrzosek M., Łukaszkiwicz J., Serafin P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Matsumoto H, Brower KJ, Wojnar M. Association of polymorphisms in HTR_{2A}, HTR_{1A} and TPH₂ genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report. *Psychiatry Res.*, (2011), 1, 149-151.
- Wu X., Kekuda R., Huang W., Fei Y.J., Leibach F.H., Chen J., Conway S.J., Ganapathy V. Identity of the organic cation transporter OCT3 as the extraneuronal monoamine transporter (uptake₂) and evidence for the expression of the transporter in the brain. *J. Biol. Chem.*, (1998), 49, 32776-32786.
- Xu T., Pandey S.C., Cellular localization of serotonin(2A) (5HT(2A)) receptors in the rat brain. *Brain Res. Bull.*, (2000), 6, 499-505.
- Yanai K, Ido T, Ishiwata K, Hatazawa J, Takahashi T, Iwata R, Matsuzawa T. In vivo kinetics and displacement study of a carbon-11-labeled hallucinogen, N,N-[¹¹C]dimethyltryptamine. *Eur. J. Nucl. Med.*, (1986), 3, 141-146.
- Yeung L.Y., Kung H.F., Yew D.T. Localization of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} positive cells in the brainstems of control age-matched and Alzheimer individuals. *Age*, (2010), 4, 483-495.
- Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J. Psychiatry Neurosci.*, (2007), 6, 394-399.
- Zasler N.D., Katz D.I., Zafonte R.D., Arciniegas D.B., Bullock M.B., Kreutzer J.S. Brain Injury Medicine: Principles and Practice, (2007), vol. 2, Demos medical, str. 157-165, ISBN: 978-1936287277.
- Zhang J., Pacifico R., Cawley D., Feinstein P., Bozza T. Ultrasensitive detection of amines by a trace amine-associated receptor. *J. Neurosci.*, (2013), 7, 3228-3239.

9.2. Internetové zdroje

Strukturní vzorce sloučenin jsou převzaty z <https://en.wikipedia.org> (10.8.2015)

Obrázek 5. Krystaly DMT je převzatý z <https://wiki.dmt-nexus.me/File:SpiceCrystal001.jpg> (10.8.2015)

Obrázek 13. Struktura 5-HT_{2A} receptoru s navázaným LSD je převzatý z <http://www.bluelight.org/vb/threads/591265-modeling-the-5-HT-2a-receptor> (10.8.2015)

Obrázek 20. Mozkové okruhy působení 5-HT_{1A} receptorů je převzatý z <http://www.flyfishingdevon.co.uk/salmon/year1/psy128anxiety/anxiety.htm> (10.8.2015)

Obrázek 21. Distribuce 5HT_{2A, B, C} receptorů v lidském mozku je převzatý z <http://www.pharmacology2000.com/Central/Antidepressant2/Depression-7.htm> (10.8.2015)