

**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie



**Petra Dohalská**

Neuroplastické účinky serotonergních psychedelik

Neuroplastic Effects of Serotonergic Psychedelics

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: RNDr. Lucie Hejnová, Ph.D.

Praha, 2024

## **Prohlášení**

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

V Praze, 8.8.2023

Petra Dohalská

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat své školitelce RNDr. Lucii Hejnové, Ph.D. za věcné rady, opravy a připomínky. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině za jejich podporu v průběhu studia.

Abstrakt:

Neuroplasticita je schopnost mozku pozměňovat svojí strukturu v reakci na smyslové vjemy a vnitřní pochody. Tato bakalářská práce nejprve představuje psychoplastogeny, molekuly s terapeutickým potenciálem, které jsou schopné specifickým způsobem pozměnit neuroplastické procesy. Poté se tato práce zabývá mechanismem neuroplastického účinku jedné ze skupin psychoplastogenů a to, serotonergních psychedelik. Bylo zjištěno, že serotonergní psychedelika mění genovou expresi a indukují epigenetické změny. Dochází ke zvýšení syntézy proteinů podílejících se na rozrušení extracelulární matrix nebo proteinů podílejících se na přestavbě synapsí. Díky tomu jsou schopna otevřít některá kritická časová období nebo kompenzovat neuroplastické deficity některých psychiatrických onemocnění jako je např. Velká depresivní porucha. Na behaviorální rovině se to rovná zvýšené schopnosti přizpůsobit se okolí a k disrupci zakořeněných behaviorální i myšlenkových pochodů.

Klíčová slova: neuroplasticita, psychoplastogeny, extracelulární matrix, psychedelika, deprese

Abstract:

Neuroplasticity is the capacity of the brain to change its structure in response to sensory stimuli and internal processes. First this work introduces psychoplastogens, molecules with therapeutic potential that are capable of specifically influencing neuroplastic processes. It then describes the mechanism of neuroplastic effects of one of the groups of psychoplastogens, the serotonergic psychedelics. Serotonergic psychedelics have been found to alter gene expression and induce epigenetic changes. They increase the synthesis of proteins involved in extracellular matrix disruption or proteins involved in synapse remodelling. This enables them to open up critical periods or to compensate for neuroplastic deficits in some psychiatric disorders, such as Major depression disorder. In behavioral terms, this equates to an increased ability to adapt to one's environment and to the disruption of ingrained behavioral and thought processes.

Keywords: neuroplasticity, psychoplastogens, extracelulární matrix, psychedelics, major depressive disorder

## Seznam použitých zkratk

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>5-HT2AR</b>   | serotoninové 2A receptory  |
| <b>5-MeO DMT</b> | 5-methoxy dimethyltryptamin  |
| <b>AMPA</b>      | receptor $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny |
| <b>BDNF</b>      | mozkový neurotrofický faktor   |
| <b>CNS</b>       | centrální nervová soustava   |
| <b>DAT</b>       | dopaminový transportér   |
| <b>DMN</b>       | síť výchozího režimu   |
| <b>DMT</b>       | dimethyltryptamin  |
| <b>DOI</b>       | 2,5-dimethoxy-4-amphetamin   |
| <b>ECM</b>       | extracelulární matrix  |
| <b>EEG</b>       | elektroencefalografie  |
| <b>GABA</b>      | kyselina gamma-aminomáselná  |
| <b>HTR</b>       | odpověď škubavým pohybem hlavy   |
| <b>IEGs</b>      | geny časné odpovědi  |
| <b>LSD</b>       | diethylamid kyseliny lysergové   |
| <b>MAPK</b>      | mitogenem aktivované proteinkinázy   |
| <b>MDMA</b>      | 3,4-methyldioxyamphetamin  |
| <b>mPFC</b>      | mediální prefrontální kortex   |
| <b>mRNA</b>      | mediátorová ribonukleová kyselina  |
| <b>mTOR</b>      | savčí cíl rapamycinu   |
| <b>NMDAR</b>     | N-methyl-D-aspartátový receptor  |
| <b>PFC</b>       | prefrontální kortex  |
| <b>PME</b>       | výtažek z hub s obsahem psilocybinu  |
| <b>PSI</b>       | psilocybin   |
| <b>SERT</b>      | serotoninový transportér   |
| <b>SNRI</b>      | selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu       |
| <b>SP</b>        | serotonergní psychedelika  |
| <b>SSRI</b>      | selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu                       |
| <b>SV2A</b>      | vezikulární protein 2A   |
| <b>TrkB</b>      | tyrosin-kinázový receptor B  |
| <b>5-HT2AR</b>   | serotoninové 2A receptory  |
| <b>5-MeO DMT</b> | 5-methoxy dimethyltryptamin  |
| <b>AMPA</b>      | receptor $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny |
| <b>BDNF</b>      | mozkový neurotrofický faktor   |

## Obsah

|   |    |
|---|----|
| Úvod.....   | 1  |
| 1. Neuroplasticita.....                                     | 2  |
| 1.1. Neurotrofické faktory .....                            | 2  |
| 1.1.1. BDNF .....   | 2  |
| 1.2. Poruchy neuroplasticity .....                          | 3  |
| 1.2.1. Velká depresivní porucha .....                       | 3  |
| 2. Psychoplastogeny.....                                    | 4  |
| 2.1. Disociativní anestetika.....                           | 5  |
| 2.2. Entaktogeny.....                                       | 6  |
| 2.3. Serotonergní psychedelika.....                         | 7  |
| 2.4. Směřování ve výzkumu.....                              | 8  |
| 3. Mechanismy neuroplastického působení SP .....            | 9  |
| 3.1. Molekulární mechanismy neuroplastického působení ..... | 9  |
| 3.1.1. Vlastnosti molekul SP .....                          | 9  |
| 3.1.2. Agonismus k 5-HT <sub>2A</sub> receptoru .....       | 11 |
| 3.1.3. Interakce s dalšími receptory.....                   | 13 |
| 3.1.4. Změny v genové expresi .....                         | 13 |
| 3.2. Strukturní a funkční změny CNS.....                    | 15 |
| 3.3. Behaviorální změny .....                               | 17 |
| Závěr .....   | 20 |
| Seznam literatury.....                                      | 21 |

## Úvod

Neuroplasticita je schopnost nervové soustavy živočichů adaptovat se a reorganizovat se při odpovědi na smyslové vjemy a vnitřní pochody (Bromiley, 1949). V neuroplasticitě dochází k funkčním změnám, jako je změna excitability neuronů, či k strukturním změnám jako je tvorba nebo eliminace nervových synapsí či dendritických trnů. Zdravé fungování neuroplasticity je zásadní pro kvalitu života u lidí a může být ovlivněno některými nemocemi nebo užitím některých látek. Mezi nemoci, zejména aktuální v dnešní době, které ovlivňují správné fungování neuroplasticity, patří Velká depresivní porucha. Velká depresivní porucha postihuje správné fungování centrální nervové soustavy (CNS) a vyznačuje se, mimo jiné, sníženou mírou neuroplasticity v prefrontálním kortexu, ale i v jiných částech mozku (Rajkowska et al., 1999). Což vede k projevům chování a myšlení, vyznačující se smutnou náladou, dysforií a neschopností prožívat potěšení (WHO, 2023). Psychoplastogeny jako je ketamin, nebo serotonergní psychedelika, jsou schopna vyvolat rychlý a efektivní terapeutický účinek, který se s příznaky této nemoci dokáže vypořádat. Bylo zjištěno, že tyto látky posilují neuroplastické procesy, které stojí za jejich terapeutickým účinkem, a kompenzují tak nesprávné fungování neuroplasticity. Zejména serotonergní psychedelika, nenávykové látky, jejichž neuroplastický účinek dosahuje délky několika týdnů, jsou v posledních pár letech považovány za velmi nadějně a jsou na ně kladena velká očekávání (Nardou et al., 2023). Pro zajištění bezpečnosti užívání těchto látek, ale i možnosti vyvinout podobné látky s terapeutickým účinkem, se věda začala intenzivněji zabývat také jejich molekulárními a buněčnými mechanismy. To s sebou přineslo spoustu otázek.

Které konkrétní receptory serotonergních psychedelik zprostředkovávají neuroplastické účinky? Jaké změny v genové expresi způsobují? K jakým funkčním a strukturním změnám na neuronech dochází? Jak se doba trvání těchto změn liší u různých serotonergních psychedelik a co ji určuje? A v neposlední řadě, jak se tato přestavba mozku projevuje na chování zvířat a na chování a myšlení u lidí? Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o neuroplastickém účinku serotonergních psychedelik a pokusit se odpovědět na tyto otázky.

## 1. Neuroplasticita

Neuroplasticita je velmi rozsáhlý a obecný pojem, který zahrnuje nepřeborné množství procesů v nervových soustavách organismů. Každá nervová soustava je plastická, je schopná formovat a odstraňovat nová spojení (Bromiley, 1949). Vytvářející se mozek je na změny citlivější, je plastičtější a změny probíhají snadněji. V dospělosti se zvýšené neuroplastické období uzavírá a tvoří se rovnováha mezi aktivitou excitačních a inhibičních neuronů tzv. E-I balance což vede ke stabilitě CNS (Kolb et al., 2017). Proto je poté jakákoliv změna mnohem náročnější. Neuroplasticita je ale i v dospělosti přirozený proces nervové soustavy a určitá míra neuroplasticity je důležitá pro správné fungování mozku, pro vypořádání se s každodenním životem a v učení se nových informací.

Strukturální neuroplastické procesy zahrnují formaci dendritických trnů, tvorbu nových synapsí – synaptogenezi, formaci nových neuronů – neurogenezi. Nemusí se ale vždy jednat o tvorbu, i při ztrátě synapsí či neuronů se pořád jedná o strukturální neuroplastické procesy. Funkční neuroplastické procesy potom mohou zahrnovat např. změnu v excitaci na úrovni jednotlivých buněk, anebo se může jednat o změnu funkční konektivity mezi jednotlivými oblastmi mozku.

### 1.1. Neurotrofické faktory

Neurotrofické faktory neboli neurotrofiny jsou klíčovými molekulami podílející se na neuroplastických změnách v mozku. Je to skupina úzce příbuzných proteinů, které řídí funkce nervových buněk a kontrolují jejich vývoj a počet v centrálním i periferním nervovém systému (Skaper, 2012). Mezi savčí neurotrofiny patří nervový růstový faktor, neurotrofin-3, neurotrofin-4 a mozkový neurotrofinní faktor (BDNF).

#### 1.1.1. BDNF

BDNF je molekula jejíž exprese je vysoce regulována a která se v lidském mozku podílí na plastických procesích zejména souvisejících s učením a pamětí. I když u různých zdravých jedinců se může vyskytovat velké rozmezí hladin BDNF, nízké hladiny zejména korelují s rozvinutím kognitivních nedostatků, vyšší hodnoty naopak značí pozitivní vliv na kognici. Negativní vliv na hladiny BDNF má zejména stres, stárnutí nebo některé nemoci (Miranda et al., 2019).

Hlavním cílem BDNF je tyrosin-kinázový receptor B (TrkB). Po aktivaci receptoru dochází k signální kaskádě, kterou může být např. signální dráha savčího cíle rapamycinu (mTOR signální dráha). Zvýšení koncentrace BDNF zpravidla nastává po aktivaci glutamátergických receptorů (N-methyl-D-aspartátový receptoru – NMDAR a receptoru  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny – AMPAR) (Jourdi et al., 2009). Zvýšením koncentrace BDNF se aktivují TrkB receptory, které aktivují mTOR signální dráhu. Aktivovaná signální dráha mTOR na komplexu savčího cíle rapamycinu 1 (MTORC1) zprostředkovává časovou kontrolu buněčného růstu regulací několika buněčných procesů, včetně translace, transkripce, biogeneze ribozomů, transportu živin a autofagie (Hall, 2008; Miranda et al., 2019).

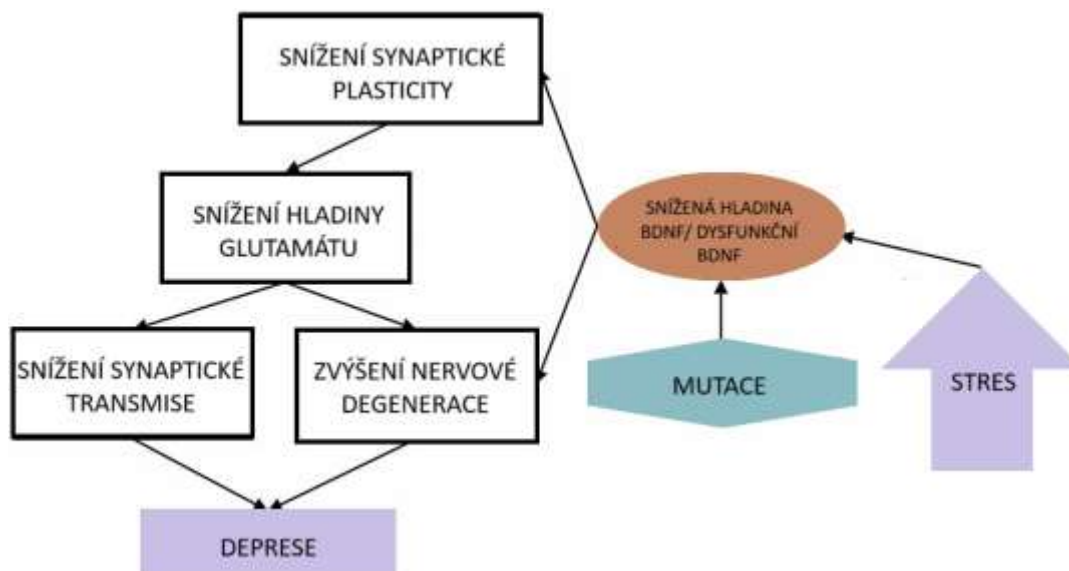
## 1.2. Poruchy neuroplasticity

Při ztrátě zdravé funkce neuroplasticity dochází k rozvinutí různorodého spektra chorob, které posléze způsobují kognitivní deficity. Mezi takovéto se řadí např. Alzheimerova choroba, depresivní poruchy, látkové závislosti nebo úzkostlivé poruchy, fobie a mnoho dalších. V průběhu této bakalářské práce se budou nejvíce objevovat zmínky o Velké depresivní poruše.

### 1.2.1. Velká depresivní porucha

Velká depresivní porucha je závažná duševní porucha. Podle celosvětové zdravotní organizace (WHO) se celosvětová prevalence deprese pohybuje kolem 5 % (WHO, 2023). Diagnostika deprese spočívá v minimálně 2týdenním perzistentním výskytu příznaků jako jsou: skleslá nálada, pocity bezmocnosti a bezcennosti, ztráta schopnosti potěšení, úbytek životní energie, ztráta zájmů, potíže s koncentrací, paměť a rozhodováním, změna spánkového režimu a chuti k jídlu, zvýšená impulzivita nebo podrážděnost, izolace sebe sama od ostatních lidí, neschopnost plnit osobní povinnosti, sebevražedné myšlenky a pokusy o sebevraždu (WHO, 2023). V rozvoji deprese může hrát velkou roli individuální odpověď jedince na stres, která může být podmiňována jak genetickými, tak enviromentálními faktory (Bemnowska and Joško-Ochojska, 2015). Neuroplastická teorie deprese označuje depresi jako komplexní patologii ve zdravém fungování neuroplasticity. Dochází při ní ke změnám funkční a strukturní nervové plasticity zejména v oblasti hippocampu a prefrontálního kortexu (PFC) (Rajkowska et al., 1999; Stockmeier et al., 2004). Dochází zde ke snížení exprese genů spojených se synaptickou funkcí, ke ztrátě synapsí (Kang et al., 2012) i k atrofii celých neuronů a gliových buněk (Taylor et al., 2014). GABAergní neurony a oligodendrocyty PFC vykazují cytoskeletální deficit, což by mohla být jedna z příčin jejich následné smrti (Kim and Webster, 2010). Snížená míra exprese glutamátových transportérů a rovněž i GABA (GABA- kyselina gamma-aminomáselná) transportérů gliových buněk vedla k depresivnímu chování u zvířecích modelů, což také naznačuje jejich roli v této nemoci (Zink et al., 2010, 2009). Jedna z nejvíce stěžejních rolí v této nemoci se připisuje BDNF (Obr. č. 1) jehož exprese je v této nemoci snížena (Guilloux et al., 2012; Taliaz et al., 2010).





Obr. č 1: Neuroplastická teorie deprese a zásadní role BDNF  
 Upraveno podle Yang a kol. (Yang et al., 2020)

Dnešní léčba velké depresivní poruchy nejčastěji probíhá pomocí antidepresiv z řad selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu – SSRI a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI. Ty modulují fungování CNS především změnou extracelulární hladiny serotoninu nebo serotoninu a noradrenalinu. Nepřímo, ale modulují i hladinu BDNF (Zhou et al., 2017). Komplexní neuroplastická teorie deprese nabádá vědce k prozkoumání nových možností léčby, kam se v dnešní době začínají řadit klinické studie s látkami z řad psychoplastogenů, jako je ketamin nebo některá serotonergní psychedelika.

## 2. Psychoplastogeny

V roce 2018 vyšel článek s názvem „Psychoplastogeny: Slibná skupina neuroterapeutik posilujících neuroplasticitu“, popisující psychoplastogeny jako skupinu malých molekul, které vykazují léčebné účinky a rapidně posilují strukturální i funkční neuroplasticitu (Olson, 2018).

Tato změna neuroplasticity byla potvrzena jak na molekulární úrovni (Ly et al., 2018; Nardou et al., 2023), tak na behaviorální úrovni ve studiích sledujících změnu chování u zvířat a v klinických studiích sledováním terapeutického účinku a změny myšlení u depresivních pacientů (J et al., 2023; Reif Andreas et al., 2023). Do skupiny psychoplastogenů patří zástupci psychedelik ze skupin disociativních psychedelik, entaktogenů a serotonergních psychedelik (SP).

Zástupci psychoplastogenů vykazují antidepresivní a anxiolytické působení, které je pravděpodobně spojené s jejich neuroplastickým účinkem a které přetrvává i po odeznění psychotropních účinků daných látek. Dnešní klinické studie s těmito látkami se zabývají především léčbou psychiatrických onemocnění

u pacientů, kteří neodpovídají na jinak dostupnou léčbu. Terapeutický účinek těchto látek může být posílen, pokud je jejich podání spojeno současně s psychoterapií (Carhart-Harris et al., 2018; Rosenblat et al., 2024). S tím se také pojí správný setting, neboli prostředí ve kterém se vyskytuje uživatel látky. Teorie set and setting-(Leary et al., 1963) uvádí, že psychedelika se chovají jako zesilovače vnímání a že vnější podmínky i vnitřní rozpoložení daného uživatele formuje jeho odpověď na psychedelické účinky látky. To znamená, že na účinky látky má vliv, jak prostředí vnímané smyslovými vjemy uživatele a jeho vztah k tomuto prostředí, tak jeho vnitřní rozpoložení v danou chvíli, jeho očekávání ovlivněné sociokulturními vlivy, jeho záměr a připravenost. Příkladem nevhodného settingu může být otevřený prostor s velkým množstvím lidí, kde je na pozadí hudba s negativním podtextem. Opakem je pak správný setting, kde se uživatel nachází v útulném bezpečném prostředí s člověkem, kterému věří, a uklidňující hudba na pozadí. Některé podmínky mohou být ale zcela individuální a vyvolat různé pocity u různých uživatelů (Hartogsohn, 2017).

V dnešních klinických výzkumech s psychedeliky, je setting důležité téma. Může být ale problém vytvořit jednotný obraz vhodného settingu, který by byl dostatečně neutrální, ale zároveň plně rozvinul terapeutický potenciál látky. Při tvorbě settingu v klinických výzkumech se dbá jak na fyzické, tak na psychické bezpečí dobrovolníků. Přípravná sezení před podáním látky jsou důležitá. Dobrovolník výzkumu se tu seznamuje s člověkem, který s ním bude v průběhu podání a působení látky. Také se dozvídá důležité bezpečnostní informace (Hartogsohn, 2017; Johnson et al., 2008).

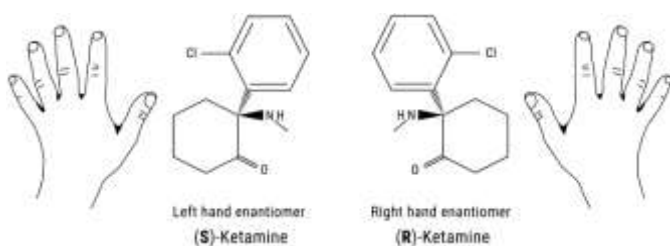
### 2.1. Disociativní anestetika

Disociativní psychedelika, známá také jako disociativní anestetika, byla zprvu známá pro své anestetické účinky. Nejznámější látkou z této skupiny je ketamin. Ketamin byl poprvé syntetizován v roce 1962 jako derivát fenylcyklidinu a v 70. letech 20. století ho nahradil jako bezpečnější intravenózní anestetikum. Díky disociativním a halucinogenním účinkům ketaminu v nižších dávkách začal být používán jako rekreační droga. Jeho rekreační užití pokračuje dodnes, i když je ve většině států označen za nelegální (Mion, 2017).

Účinky ketaminu zahrnují disociativní účinek, který navozuje uvolněný pocit, při kterém jedinec vnímá své okolí, ale zároveň se od něj cítí oddělen. Tento stav také přináší pocit separace od fyzického těla. Disociativní efekty ketaminu mohou přecházet až do halucinogenních účinků, zahrnujících vizuální halucinace a občas i spirituální prožitky. Jedinec se v takovém stavu stává více zranitelný, což zdůrazňuje důležitost správného settingu. Další účinky zahrnují analgetické vlastnosti, které se využívají při léčbě neuropatické bolesti. Studie provedené na zvířatech naznačují, že ketamin vyvolává značný posilující efekt (Suzuki et al., 1999). A u lidí může užívání ketaminu vést ke středně závažné závislosti. Ketamin se také vyznačuje zvýšenou neurotoxicitou, která se u dlouhodobých uživatelů může projevit např. zhoršením prostorové pracovní paměti a zhoršením duševní pohody s depresivními rysy (Morgan et al., 2010).

Ketamin se vyskytuje ve dvou formách (obr. č. 2). Obě formy jsou neselektivní antagonisté NMDA receptorů hlavně na GABAergních interneuronech a regulují glutamátergní transmissi CNS. Mimo to ketamin také

ovlivňuje transmissi opioidních receptorů, je agonistou některých dopaminových receptorů, snižuje zpětné vychytávání monoaminů a také je antagonistou muskarinových receptorů (Johnston et al., 2024). (S)-ketamin se váže k NMDA receptorům s 3x vyšší afinitou než (R)-ketamin (Ebert et al., 1997), ale přesto (R)-ketamin vykazuje delší a více potentní antidepresivní účinky a zároveň vykazuje nižší psychomimetické působení (Vollenweider et al., 1997). Ketamin má spoustu metabolitů. Metabolit hydroxynorketamin (HNK) zvyšuje aktivitu excitačních AMPA receptorů a tak se teoretizuje nad tím, že hlavně HNK stojí za antidepresivním a neuroplastickým účinkem (Zanos et al., 2016).



Obr. č 2: Chemická struktura (S)-ketaminu a (R)-ketaminu

Převzato z Jelen a kol. (Jelen et al., 2021)

První klinické studie zkoumající antidepresivní potenciál ketaminu se uskutečnily v letech 2000 a 2006 (Berman et al., 2000; Zarate et al., 2006). Od té doby se počet podobných studií navyšuje, zvláště v posledních letech se navyšuje i počet dobrovolníků (kolem 200 - 400 dobrovolníků) zahrnutých do každé studie (Anand Amit et al., 2023; Greenway et al., 2024; Reif Andreas et al., 2023). Antidepresivní účinek ketaminu obvykle přetrvává 3–14 dní a to i přes to, že ketamin i jeho metabolity jsou z těla odstraněny do 24 hodin, přičemž tento antidepresivní účinek je velmi rychlý a efektivní. V poslední době se v III. klinické fázi testuje nosní sprej obsahující (S)-ketamin u deprese rezistentní vůči léčbě. V klinické studii Reif Andreas a kol. porovnali užití (S)-ketaminového spreje v kombinaci s antidepresivy SSRI nebo SNRI oproti antipsychotiku Quetiapinu v kombinaci s antidepresivy, přičemž lepší výsledky v léčbě deprese, i přes více vedlejších účinků, bylo zjištěno u kombinace obsahující (S)-ketamin (Reif Andreas et al., 2023).

Klinické studie studující účinek ketaminu se věnují ale většímu spektru psychiatrických poruch jako jsou úzkosti, poruchy příjmu potravy, látkové závislosti, suicidální myšlenky. Mimo to by ketamin mohl pomoci i při léčbě chronické bolesti (Johnston et al., 2024).

## 2.2. Entaktogeny

Entaktogeny jsou skupinou psychoaktivních látek, které mají schopnost vyvolat pocity zvýšené empatie a citové otevřenosti. Mezi nejznámějšího zástupce patří 3,4-methylendioxyamfetamin (MDMA). MDMA bylo poprvé syntetizováno v roce 1912. V 70. letech 20. století byla látka zkoumána pro své

terapeutické účinky v psychoterapii (Herring, 1978). Později se rozšířila jako rekreační droga, zejména v prostředí klubů a hudebních festivalů. V dnešní době je rekreační používání této látky na vzestupu (*European drug report 2024*).

Cílovým místem MDMA jsou hlavně serotonergní a v nižším měřítku také dopaminergní dráhy CNS, kde svým působením obrací zpětnou vychytávací funkci serotoninových transportérů (SERT) a dopaminových transportérů (DAT), tím se místo zpětného vychytávání neurotransmiterů dostane ještě více neurotransmiterů do synaptické štěrbině bez ohledu na jakýkoliv přijatý signál. Působením MDMA také dochází ke snížení funkce enzymu tryptofan hydroxylázy, který se podílí na syntéze serotoninu (Kindlundh-Högberg et al., 2007; Schmidt and Taylor, 1987).

Účinky MDMA se různí podle dávky, frekvence, délky období užívání a settingu. Nižší dávky této látky podané v jednom či několika málo sezeních mají zpravidla pozitivní vliv na emocionální stav a vyznačují se pocity euforie, citové blízkosti k ostatním, prosociálním chováním, pocity uvolnění, relaxace. U dlouhodobých uživatelů, užívajících opakovaně vysoké dávky MDMA dochází k neurotoxickému působení (Holze et al., 2020). Na neurotoxické působení mají velký vliv toxické metabolity MDMA jako je např.  $\alpha$ -methyldopamin (Conway et al., 1978). Také aktivací gliových buněk (mikroglíí a astrocytů) pomocí MDMA dochází k uvolnění velkého množství glutamátu, které vede k excitotoxicitě (Herndon et al., 2014). Při opakovaném užívání MDMA dochází ke snížení koncentrace serotoninu a jeho metabolitu kyseliny 5-hydroxyindoloctové a ke snížení denzity SERT v mozku (Kindlundh-Högberg et al., 2007). To vede k behaviorálním deficitům u lidí vyznačujících se úzkostmi, depresivními náladami a deficitem v pracovní paměti nebo v udržení pozornosti (Schilt et al., 2010). Dalšími vedlejšími účinky MDMA bývají: bruxismus, bolest hlavy a hypertermie (Schilt et al., 2010). MDMA také vykazuje potenciál ke zneužití jako návyková droga (Schenk et al., 2003).

Na negativní dopady užití MDMA se musí myslet při hodnocení bezpečnosti klinických studií. MDMA má terapeutický potenciál a v současné době se výzkum zabývá hlavně léčbou post-stresové traumatické poruchy (PTSD) za pomoci MDMA a psychoterapie. Jak již bylo zmíněno, nízké dávky látky v několika málo sezeních se vyznačují pozitivním vlivem na emocionální stav a mohou pomoci překonat emoční bariéry spojené s traumatickými zážitky. Tento efekt může být posílen dlouhotrvajícím neuroplastickým účinkem MDMA, a to je možná důvod toho, proč mají psychoterapie s touto látkou takovou úspěšnost (Mitchell et al., 2023; Nicholas et al., 2022). Tyto studie probíhají již v III. fázi klinického testování. I když jsou výsledky klinických studií nadějně, tak jsou stále limitovány zejména nízkým počtem dobrovolníků zahrnutých do studií.

### 2.3. Serotonergní psychedelika

Klasická SP, jakými jsou např. psilocybin, derivát kyseliny lysergové (LSD) nebo dimethyltryptamin (DMT), je různorodá skupina psychoaktivních látek přírodního či syntetického původu, známá hlavně

pro své halucinogenní účinky. Některá SP jsou provázeny dlouhou celosvětovou historií při využití v posvátných událostech a rituálních obřadech (Geyer, 2023). V dnešní době je však informovanost o těchto látkách, o jejich účincích a vlastnostech častokrát nedostatečná (Žuljević, 2024). V posledních pár letech se zvyšuje počet klinických studií, které jsou zaměřené na léčbu depresivní poruchy, úzkostí a látkových závislostí právě pomocí SP. O těchto účincích se vědělo již od první poloviny 20. století. Pozdější historie, ale rozhodla v neprospěch těchto látek. SP se stala ve většině zemí na světě ilegální, což vedlo i k zastavení většiny studií spojených s těmito látkami (Geyer, 2023).

První moderní klinická studie se zabývala bezpečností a tolerabilitou psilocybinu u pacientů s obsesivní kompulzivní poruchou a byla zveřejněna v roce 2006 (Moreno et al., 2006). V současnosti se klinické studie zabývají především rychlým antidepresivním účinkem psychedelik (J et al., 2023; Rosenblat et al., 2024), který je stejně jako u ketaminu velmi rychlý a efektivní s délkou trvání dosahující až několika týdnů.

Společným znakem všech SP je jejich agonismus na serotoninových 2A receptorech (5-HT<sub>2A</sub>) serotonergního systému CNS. Přes tyto receptory pravděpodobně zprostředkovávají své halucinogenní účinky a je předmětem výzkumu, jestli přes tyto receptory zprostředkovávají i své neuroplastické účinky (Vargas et al., 2023). SP způsobují téměř okamžité a dlouhodobé neuroplastické změny CNS jak na funkční, tak na strukturní úrovni (Ly et al., 2018; Nardou et al., 2023).

Přestože SP vykazují řadu pozitivních vlastností, mimo terapeutického potenciálu ještě antiinflamační a antinociceptivní účinky (Nau et al., 2013), nízkou neurotoxicitu a nenávykovost, existují i rizika spojená s jejich užíváním. Tím může být rozvinutí silných anhedonických stavů až psychózy, pokud k podání SP dochází v nevhodném prostředí tzv. nevhodný setting. Rizikové je také užívání SP u lidí s historií psychotických stavů v minulosti nebo u lidí trpících nemocemi jako jsou schizofrenie a epilepsie (Amsterdam et al., 2011).

#### 2.4. Směřování ve výzkumu

Psychoplastogeny jsou zajímavé nástroje k poznání fungování lidské mysli. Stoupající povědomí o psychoplastogenech je důležité i v kontextu nedostatečné informovanosti široké veřejnosti v dnešní době (Žuljević, 2024). V současnosti se klinické studie zabývají především rychlým antidepresivním účinkem ketaminu a SP (Reif Andreas et al., 2023; Rosenblat et al., 2024). I tyto studie mohou mít ale řadu limitací, jako je často malý počet dobrovolníků nebo zahrnutí jen jedné skupiny dobrovolníků, a to těch, kteří mají depresi rezistentní vůči léčbě, ale dobrovolníci s nižší závažností poruchy do studií zahrnutí nebývají. Také u dvojité zaslepených studií s placebem, kdy jak dobrovolník, tak výzkumník často poznají, co je podáváno za látku, což může snížit účinnost placeba. Dále jsou tyto látky limitovány svými akutními psychomimetickými účinky, které mohou být nepředvídatelné, a tak je jejich užívání mimo klinické studie zatím riskantní (Gomez-Escolar et al., 2024).

Kromě výzkumu molekulárních mechanismů a výzkumu účinku látek v klinických studiích, se výzkum aktuálně také zaměřuje na vývoj nových, bezpečných a nejlépe i nenávykových a nehalucinogenních psychedelik. S objevem těchto látek začíná pomáhat i umělá inteligence v programu AlphaFold (Callaway, 2024). AlphaFold je známý revoluční program, který slouží k predikci proteinů. V současné době rychle stoupá zájem farmakologických společností o to vytvořit nový, bezpečný a efektivní lék podobný např. dnešním moderním antidepresivům, u kterých by nebylo třeba žádné intervence v podobě např. psychoterapie, která je časově náročná a není pro všechny dostupná (Bethany Halford, 2022). Na druhou stranu ale existují i názory, které zdůrazňují důležitost vnímání psychoterapie s psychedeliky jako jednoho celku. Integrovaný přístup zahrnující nejen biologii, ale i psychologii může být důležitý z pohledu bezpečnosti a snížení rizik spojených s užíváním těchto látek (Gründer et al., 2024).

### 3. Mechanismy neuroplastického působení SP

Neuroplastický účinek SP i ostatních psychoplastogenů má charakteristické rysy. Po podání SP dochází k takzvané metaplasticitě. Což je schopnost dynamické regulace synapsí, která je umožněna rozrušením extracelulární matrix, což může vést k otevření některých kritických časových období a k následné strukturální přestavbě (Nardou et al., 2023).

Mechanismus neuroplastického účinku se studuje především na potkanech, myších, nebo buněčných kulturách. Často se současně porovnává jednotlivý účinek více SP a ke studiu jejich účinku se nejčastěji používají nejvíce dostupné látky psilocybin, LSD, DMT nebo 2,5-dimethoxy-4-amfetamin (DOI). Psilocybin není ve skutečnosti účinkující látka, protože se v těle ihned metabolizuje na látku psilocin, který teprve může procházet hematoencefalickou bariérou do mozku a působit tam na receptory.

Důležitým termínem je také tzv. head-twitch response (HTR), což je výskyt odpovědi na podání látky škubavým pohybem hlavy u zvířat. Pomocí HTR se zjišťuje potentnost a doba trvání halucinogenního účinku daných látek SP. Podle Halberstadt a kol. HTR u zvířat koreluje s délkou halucinogenních účinků u lidí (Halberstadt et al., 2020). HTR se dá utlumit použitím ketanserinu, což je antagonist 5-HT<sub>2A</sub>R (Symoens, 1990). Ketanserin se používá i u ověření neuroplastických účinků, má však ale nevýhody jako je např. poměrně vysoká afinita i k některým dalším receptorům.

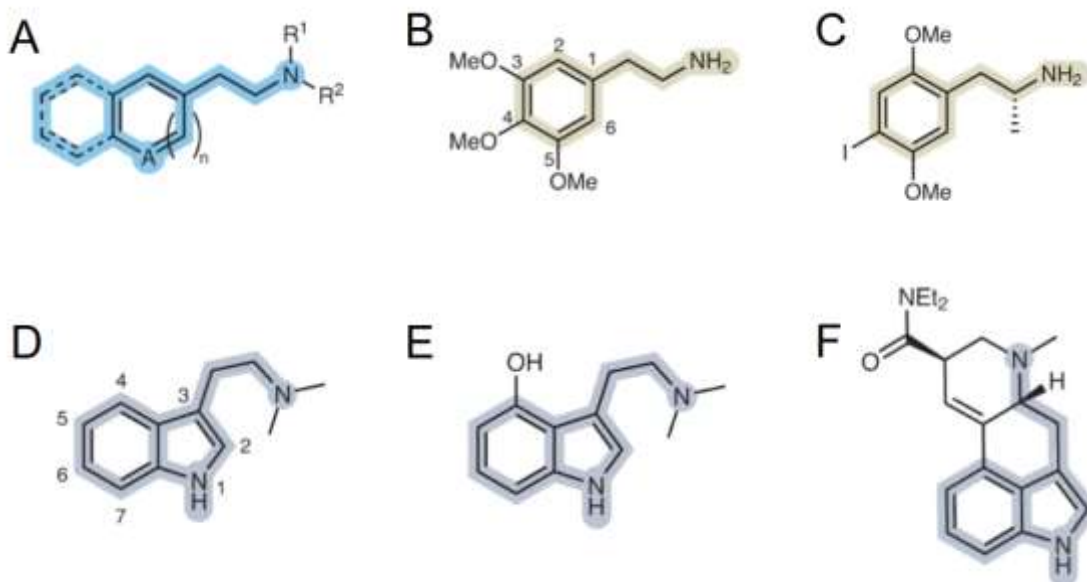
#### 3.1. Molekulární mechanismy neuroplastického působení

##### 3.1.1. Vlastnosti molekul SP

Znalost vlastností molekul SP je důležitá pro pochopení jejich velmi rozsáhlého působení v CNS při vazbě na receptory. Většina SP jsou malé, relativně hydrofobní a lipofilní molekuly, které ale obsahují i pár donorů a akceptorů vodíkových můstků. Díky jejich lipofilitě mohou jejich molekuly snadno prostupovat hematoencefalickou bariérou a buněčnými membránami. Čím více jsou lipofilní, tím snadněji a rychleji

se dostávají ke svým receptorům v CNS. Lipofilicita tedy významně ovlivňuje jejich potenci (Barfknecht et al., 1975; Kwan et al., 2022). Strukturně jsou SP odvozeny od primárního farmakoforu (obr. č. 3) skládajícího se z aromatické skupiny oddělené od bazického aminu pomocí dvouuhlíkového řetězce. Podle struktury aromatické části molekuly se SP rozdělují do tří skupin. Tryptaminy mají v molekule indol se substitucí na C3. Fenylethylaminy jsou charakterizované fenylou skupinou. Ergoliny jsou látky s hybridní strukturou molekul, obsahují totiž, jak farmakofor tryptaminů, tak farmakofor fenylethylaminů. Ne všechny tryptaminy, fenylethylaminy a ergoliny patří mezi SP. Do skupiny SP jsou řazeny jen ty vykazující agonismus k 5-HT<sub>2A</sub> receptorům. Mezi nejznámější hallucinogenní tryptaminy patří např. DMT, Bufotenin, Psilocin, 5-MeO-DMT. Mezkalin a DOI jsou zástupci fenylethylaminů. A nejznámější SP LSD je syntetickým derivátem kyseliny lysergové a je zařazen do skupiny ergolinů (obr. č. 3)

Potentnost látky závisí na struktuře molekul. Rigidní molekuly jako je LSD jsou mnohem více potentní než flexibilnější molekuly jako psilocin, DMT nebo mezkalin. LSD díky své aromaticitě snižuje entropii ve vazebné kapse receptoru 5-HT<sub>2A</sub>. Jeho vazba na receptor je tedy velmi stabilní, což souvisí s jeho vysokou potencí. Potence flexibilnějších molekul závisí na sekundárních kontaktech ve vazebné kapse. Substituce na tryptaminu i fenylethylaminu zvyšuje jejich potenci, závisí však také na umístění a vlastnostech substituentů. Některé modifikace mohou vést i ke zpomalení metabolismu dané molekuly např. přidání  $\alpha$ -methylové skupiny do molekul jak tryptaminů tak fenylethylaminů, je dělá více rezistentní k oxidativní deaminaci, kterou zprostředkovává enzym monoaminoxidáza (MAO) (Kwan et al., 2022; Mantle et al., 1976).



Obr. č 3: Struktury serotonergních psychedelik

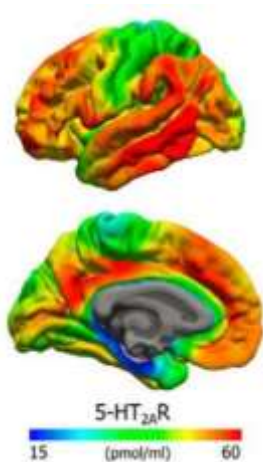
Primární farmakofor SP (A), mezkalin (B), (R)-DOI (C), DMT (D), psilocin (E) a LSD (F).

Upraveno podle Kwan a kol. (Kwan et al., 2022)

### 3.1.2. Agonismus k 5-HT<sub>2A</sub> receptoru

Společným znakem všech SP je buď jejich úplný, anebo částečný agonismus k 5-HT<sub>2A</sub>R. 5-HT<sub>2A</sub>R jsou receptory spřažené s G-proteiny. Při aktivaci 5-HT<sub>2A</sub>R se aminová skupina SP váže na aminokyselinu aspartát ve vazebné kapse, aromatická skupina poté upevňuje vazbu pomocí vodíkových můstků, které tvoří s dalšími aminokyselinovými zbytky receptoru (Kim et al., 2020). Změna konformace způsobená vazbou SP aktivuje signalizaci rodiny G proteinů q, což vede k signální kaskádě, která zahrnuje aktivaci fosfolipázy C a hydrolýzu fosfatidylinositol 4,5-bisfosfátu za vzniku inositol-3-fosfátu a 1,2-diacylglycerolu. Dále dochází k výlevu Ca<sup>2+</sup> z endoplasmatického retikula a aktivaci kalcium/kalmodulin dependentní proteinkinázy II.-CAMKII, protein-kinázy C a mitogenem aktivované proteinkinázy- MAPK signálních drah (Hatzipantelis and Olson, 2024). Mezi další mechanismy patří aktivace β-arrestinové signální dráhy (Rodriguez et al., 2021).

Při reakci SP s 5-HT<sub>2A</sub>R dochází k jejich akutní down-regulaci, ale po delší době je hustota 5-HT<sub>2A</sub>R navrátna do normálních hodnot. Raval a kol. studovali na prasečích modelech změnu hustoty 5-HT<sub>2A</sub>R po jedné dávce psilocybinu 0,08mg/kg. Zjistili, že se po prvním dni se snížila hustota 5-HT<sub>2A</sub>R v hipokampu a v PFC o 15-50%. Po sedmi dnech ale už nebyly zaznamenány žádné rozdíly (Raval et al., 2021).



Obr. č 4: Lokalizace 5-HT<sub>2A</sub>R v lidském mozku

-Převzato od Believeau a kol. (Beliveau et al., 2017)

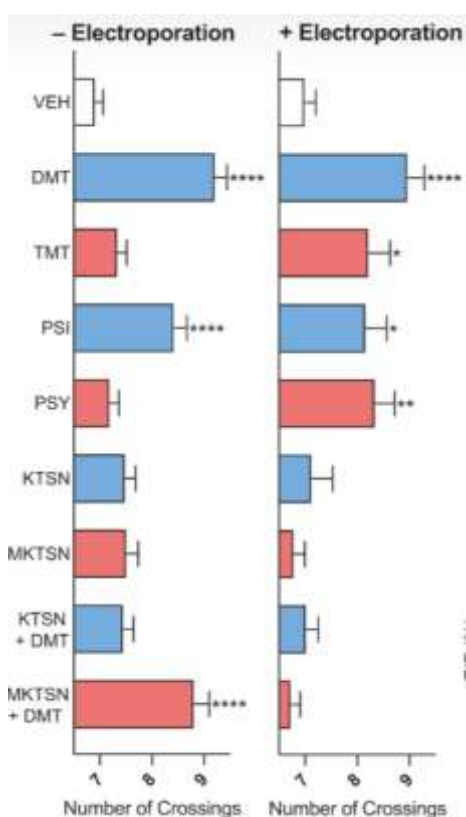
Denzita 5-HT<sub>2A</sub>R je oproti ostatním serotoninovým receptorům velmi vysoká. Největší hustoty dosahuje v 5.vrstvě pyramidálních buněk v PFC a ve vizuální kůře u lidí (obr. č. 4), ale ve velké míře i v interneuronech a gliových buňkách dalších částí izokortexu, amygdaly nebo hipokampu (Beliveau et al., 2017; Bombardi, 2012, 2011). U myši pak bylo zjištěno, že nejvíce se 5-HT<sub>2A</sub> receptorů vyskytuje v páté vrstvě pyramidálních buněk anteriorní mozkové kůry a v subpopulaci GABAergních interneuronů vyskytujících se v středních vrstvách mozkové kůry (Andrade and Weber, 2010). Právě tyto oblasti jsou velmi důležité, jelikož většina experimentů popsaných v dalších podkapitolám se na základě rozmístění 5-HT<sub>2A</sub>R věnují primárně právě těmto oblastem.

Podstatná část 5-HT<sub>2A</sub>R receptorů jsou intracelulární receptory (Cornea-Hébert et al., 1999; Toneatti et al., 2020; Vargas et al., 2023). A i když serotonin neboli 5-hydroxytryptamin by měl být



hlavním ligandem 5-HT2AR, tak studie Vargase a kol. poukazuje na alternativní možnost, kde methylované kongenery (příbuzné látky) serotoninu a tryptaminu, jsou primárními ligandy 5-HT2AR, protože mají větší schopnost překonat nepolární membrány (Vargas et al., 2023).

Vargas a kol. ve své studii poukazují na to, že intracelulární umístění 5-HT2AR, permeabilita buněčné membrány a lipofilita SP, jsou hlavním spouštěčem jejich neuroplastického účinku (obr. č. 5). S názorem, že 5-HT2AR aktivace je důležitá pro aktivaci neuroplastického účinku, ale souhlasí i většina studií věnující se bližší interakci 5-HT2AR a SP (Cameron et al., 2023; De Gregorio et al., 2021; de la Fuente Revenga et al., 2021; Nardou et al., 2023).

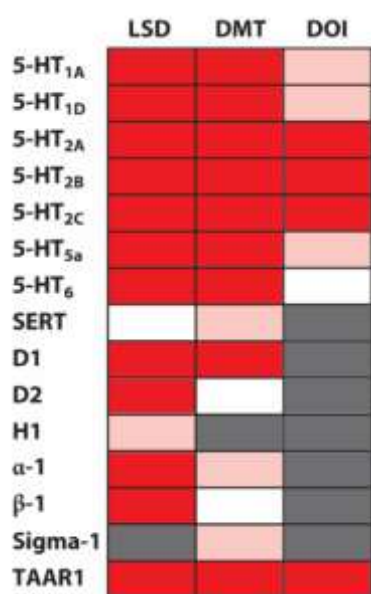


Obr. č. 5: Vztah mezi permeabilitou membrány a neuroplastickým účinkem SP

Srovnání vlivu permeability plazmatické membrány na neuroplastický účinek 5-HT2AR agonistů DMT, psilocinu (PSI) a selektivního antagonisty ketanserinu (KTSN) procházející membránou a jejich membránou nepropustnými kongenery trimethyltryptaminem (TMT), psilocybinem (PSY) a methylketanserinem (MTKTSN). Tyto látky byly aplikovány in vitro do kortikálních neuronů potkanů za přítomnosti nebo absence elektroporace, která vytváří dočasné otvory v membráně. SP byla schopna indukovat neuroplastický účinek za obou podmínek, zatímco kongenery pouze za přítomnosti elektroporace. Ketanserin spolu s DMT inhiboval NP účinek v obou případech, zatímco u aplikace MTKTSN s DMT, byl neuroplastický účinek inhibován pouze za přítomnosti elektroporace.

-Převzato z Vargas a kol. (Vargas et al., 2023)

### 3.1.3. Interakce s dalšími receptory



Obr. č. 6: Velikost interakce LSD, DMT a DOI s receptory na základě jejich zdánlivé  $K_i$



- $K_i$ -disociační konstanta-koncentrace látky potřebná k obsazení 50% daného receptoru

-5-HT 1A – 5-HT 6 – serotoninové receptory, D1 a D2 – dopaminové receptory,  $\alpha$ -1 a  $\beta$ -1 – adrenalinové receptory a TAAR1 – receptor pro stopové aminy.

-Převzato a upraveno podle (Hatzipantelis and Olson, 2024)

SP ve skutečnosti vykazují velmi složitou farmakologii a každé SP je ligandem vícero receptorů. Spousta z nich vykazuje agonismus k několika podtypům 5-HT receptorů, ale i k dalším typům receptorů. Např. LSD vykazuje agonismus k velké škále nejenom 5-HT receptorů, ale i dopaminergních a adrenergických receptorů (obr. č. 6).

Dalším receptorem, který na obr. č. 6. vyznačený už není je TrkB receptor. Bylo zjištěno, že aktivace receptoru TrkB hraje roli při rychlé neuroplastické odpovědi (Ly et al., 2018). Studie od Moliner a kol. dokonce jako první a jediná tvrdí, že psilocin a LSD se váží přímo do vazebné kapsy receptoru TrkB s vysokou afinitou srovnatelnou s jejich afinitou k 5-HT<sub>2A</sub>R. Jejich vazebné místo na TrkB receptoru je rozdílné od vazebného místa BDNF. Aktivace TrkB receptoru je BDNF dependentní, vazbou psilocinu a LSD se receptor neaktivuje, ale dochází ke zvýšení neuroplasticity, pravděpodobně konformační stabilizací receptoru. Pro potvrzení této teorie budou potřeba další studie (Moliner et al., 2023).

Kromě 5-HT<sub>2A</sub>R a potenciálně TrkB nejsou SP přímým agonistou žádného receptoru, který by přímo zprostředkoval rychlý neuroplastický účinek. Avšak SP ovlivňují nepřímo aktivitu glutamatergických receptorů NMDA a AMPA zvýšeným výlevem glutamátu v mozkové kůře. K významným změnám dochází v mediálním prefrontálním kortexu (mPFC). V hippocampu naopak dochází ke snížení výlevu glutamátu (Mason et al., 2020; Scruggs et al., 2003).

### 3.1.4. Změny v genové expresi

Změna genové exprese je zásadním krokem k dosažení dlouhotrvajících změn fungování CNS po podání SP. Existuje pár studií věnující se změně exprese genů po podání SP. Mezi zkoumané geny se řadí často geny

časné odpovědi (IEGs), což jsou geny, které jsou rychle a dočasně aktivovány v reakci na podnět anebo také geny související se synaptickou plasticitou.

Jedním z IEGs je *cfos*. Bílkovinný produkt tohoto genu protein Fos se vyskytuje v mozkových oblastech zapojených do stresu, odměny a motivace. Byl prokázán efekt různých fyziologicky relevantních dávek psilocybinu (dávka) na expresi Fos u samců potkanů. Expresi Fos byla zvýšena v závislosti na dávce psilocybinu v několika oblastech mozku (frontální kortex, *nucleus accumbens*, centrální a basolaterální amygdala a *locus coeruleus*), nejvýrazněji v centrální amygdale, a to jak v neuronech, tak v oligodendrocytech. Tato zjištění naznačují, že centrální amygdala může být důležitým místem působení psilocybinu (Funk et al., 2024).

Další studie zaměřená na IEGs sledovala jejich expresi v somatosenzorické kůře u myších samců, kterým byla podávána vysoká dávka 4,4 mg/kg psilocybinu. Psilocybin významně zvýšil expresi tří sledovaných genů IEGs – *egr1*, *cfos* a *egr2*. V replikačním experimentu byly aplikovány kromě psilocybinu ještě výtažky hub s obsahem psilocybinu. Významné zvýšení exprese v tomto případě bylo pouze u *Egr1* a *cfos*, ale nikoli *Egr2*. Zajímavým výsledkem bylo zjištění že podávaný serotonin neměl na expresi genů žádný vliv. Také různé modulátory serotoninových receptorů kromě inhibitoru serotoninového 2C receptoru neovlivnily psilocybinem vyvolanou zvýšenou expresi genů (Lerer et al., 2024).

Rozsáhlá práce sledovala akutní účinky jednorázového podání psilocybinu v různých dávkách (0,5-20mg/kg) u myšího modelu na expresi vybraných genů v PFC a hipokampu. K hodnocení 46 cílových genů a osmi referenčních genů bylo použito qPCR. Hladiny proteinů tří nejčastěji regulovaných genů byly hodnoceny pomocí Western blotu. Výsledky ukázali zvýšení exprese v PFC těchto genů: *Cebpb*, *c-Fos*, *Dups1*, *Junb*, *Iκβ-α*, *Nr4a1*, *P11*, *Psd95* a *Sgk1* a snížení exprese *Clk1*. V hipokampu byla silně zvýšena exprese *Arrdc2*, *Dusp1*, *Iκβ-α* a *Sgk1* a v závislosti na dávce byla snížena exprese *Arc*, *Clk1*, *Egr2* a *Ptgs2*. Detekce proteinů *Sgk1*, *Dusp1*, and *Iκβ-α* ukázala trochu jiný profil než detekce jejich mRNA. To ukazuje na nutnost sledování změn i na úrovni proteinů. Z výsledků vyplývá, že psilocybin rychle indukuje expresi genů souvisejících s neuroplasticitou (Jefsen et al., 2021).

Nardou a kol. část své práce věnovali sekvenování RNA z *nucleus accumbens* myších modelů 48 hod a 2 týdny po podání látky, kde látka z řad SP byla zastoupena LSD. Studie identifikovala 65 genů, které byly významně diferencially exprimovány. Mezi ně patřily IEGs: *Fos*, *Junb*, *Arc*, *Dusp*. Překvapením analýzy obohacení genových sad byla identifikace diferencially exprimovaných genů utvářející posléze ECM nebo podílející se na remodelaci ECM včetně: *, *Mmp16*, *Trpv4*, *Tinagl1*, *Nostrin41*, *Cxcr4*, *Adgre5*, *Robo4* a *Sema3g45*. Zdá se, že reorganizace extracelulární matrix je běžným následným mechanismem působení psychedelik (Nardou et al., 2023).*

Většina studií byla zaměřena na akutní podání psychedelik. Není příliš prozkoumaný mechanismus, jak krátkodobé změny v expresi genů mohou vyvolat dlouhodobý účinek psychedelik. Právě studie

od de la Fuente Revenga a kol. se zaměřila na epigenetické změny po podání SP DOI v dávce 2mg/kg, podané myším modelům. Epigenetické prostředí bylo pomocí DOI exogenně přetvořeno. Jednorázová dávka DOI vedla ke změnám v organizaci chromatinu, zejména v enhancerových oblastech genů zapojených do složení synapsí. Studie uvádí, že na rozdíl od poměrně rychlých přechodných transkripčních změn přetrvává velká část epigenetických změn v enhancerových oblastech nejméně 1 týden po podání DOI a tvoří tak molekulární základ dlouhodobých účinků (de la Fuente Revenga et al., 2021). Další práce zaměřená na epigenetické změny sledovala přímo celogenomovou metylaci DNA v PFC po opakovaném podávání LSD 30 µg/kg/den po dobu sedmi dní. Kromě toho byla stanovena i exprese některých genů. Bylo zjištěno, že LSD významně modulovalo metylaci DNA v 635 místech CG, z nichž 91% se rovnalo zvýšení methylace a zbylých 9% snížení methylace na CG místech. Zároveň byla ovlivněna exprese 178 proteinů, mezi kterými byly proteiny podílející se na vývoji NS, vedení axonů, synaptické plasticitě a životaschopnosti neuronů. Mezi tyto geny patřily např. *Coro7*, *Pef1*, *Mtorc1*, *Rps24* a *Abhd6* (Inserra et al., 2022).

Změny na úrovni synapsí byly sledovány pomocí detekce synaptických proteinů GAP43, PSD95, synaptofyzin a vezikulárního proteinu 2A (SV2A) pomocí western blotu ve frontální kůře, hipokampu, amygdale a striatu u myších samců vystavených účinkům výtažku z hub s obsahem psilocybinu (PME) a účinkům chemicky syntetizovaného psilocybinu (PSI). Po třech dnech nebyl zjištěn významný nárůst u žádného ze synaptických proteinů. Po 11 dnech byl GAP43 významně zvýšen ve frontální kůře a hipokampu. Synaptofyzin byl zvýšen v hipokampu a v amygdale a ve striatu ho zvýšil pouze PME. PSD95 nebylo výrazně ovlivněno působením PME ani PSI. V tomto experimentu bylo zjištěno po porovnání účinků na zvýšení množství synaptických proteinů, že PME má silnější a dlouhodobější účinky než PSI (Shahar et al., 2024). Také Raval a kol. se ve své studii věnovali změně hustoty SV2A. Studie probíhala na prasečích modelech a jednorázová dávka psilocybinu byla 0,08mg/kg. Rozdíly v hustotě proteinu byly sledovány jeden den a sedm dní po podání. Po jednom dni bylo pozorováno zvýšení vezikulárního proteinu 2A zhruba o 4,5% v hipokampu, sedmý den bylo zjištěno zvýšení o 9,2% v hipokampu a o 6,1% v PFC (Raval et al., 2021).

Změny synaptické aktivity byly též pozorovány u myší, kterým byla podávána menší dávka LSD (30 µg/kg) každý den po dobu 7 dní. LSD potencoval synaptické odpovědi AMPA receptorů a 5-HT<sub>2A</sub>, ale nikoli NMDA receptorů a 5-HT<sub>1A</sub> v PFC. Toto podávání také zvýšilo serin-threoninové proteinkinázy B (Akt) a mTOR v excitačních neuronech PFC. Ukazuje se, že dráha mTOR je důležitá pro posílení odpovědi excitačních neuronů, protože knockout složky mTOR komplexu v těchto neuronech efekty LSD zrušil (De Gregorio et al., 2021).

### 3.2. Strukturní a funkční změny CNS

Podání serotonergních psychedelik způsobuje změny na strukturální i funkční úrovni neuronů. Nejčastěji se zkoumá formování, denzita a velikost dendritických trnů, ale také posílení synaptických spojení anebo změna excitace jednotlivých neuronů. Při podání látek však může dojít i ke změnám v síle propojení celých

okruhů v CNS. Jednotlivé účinky se liší podle podané látky a vlastnosti jejich molekul a také podle množství dávky, kdy zvýšení dávky koreluje se zvýšením neuroplastického efektu.

Změny v dendritických trnech vyvolané podáním psychedelik jsou široce zkoumány. Bylo zaznamenáno zvýšení tvorby dendritických trnů stejně jako zvýšení funkce a počtu synapsí *in vitro* na primárních kortikálních neuronech myši a také v *in vivo* modelu u larev drozofil. Podání dávky LSD téměř zdvojnásobilo počet dendritických trnů na 10  $\mu\text{m}$ . Také došlo k morfologickým změnám, kdy převažovala nezralá morfologie nad zralými dendritickými trny. U synapsí došlo ke zvýšení jejich hustoty, ale ne ke zvýšení jejich velikosti (Ly et al., 2018). Obdobně působil i 5-MeO-DMT. V myším modelu po podání 20mg/kg dávky 5-MeO-DMT bylo pozorováno zvýšení denzity dendritických trnů v PFC zhruba o 15% po prvním dni a o 10% po 1 měsíci. Zároveň po třetím a pátém dni byl zaznamenán signifikantní nárůst tvorby dendritických trnů. Dlouhodobá zvýšená hustota trnů je tedy pravděpodobně způsobena vyšší tvorbou trnů v prvních dnech po podání látky (Jefferson et al., 2023). Zdá se, že i další psychedelika působí na dendritické trny podobně. Měření dendritických trnů frontálních kortikálních pyramidálních neuronů po podání 1mg/kg dávky psilocybinu ukázalo zvýšení denzity dendritických trnů a jejich velikosti. Strukturní změny se objevily po jednom dni a přetrvávaly po 1 měsíc. Denzita dendritických trnů byla signifikantně zvýšena o zhruba 7% po prvním dni a o 12% po 1 týdnu. Velikost trnů byla zvýšena o 11% po prvním dni a o 5% po 1 týdnu (Shao et al., 2021).

Vliv podávání psychedelik je možné pozorovat i na úrovni velikosti oblastí mozku. Šabanović a kol. po podání myším dávky 2mg/kg psychedelika ( $\pm$ )-DOI nesledovaly změnu struktury nervové soustavy na buněčné úrovni, ale na úrovni celé CNS. Pomocí magnetické rezonance *ex-vivo* zaznamenali zvětšení objemu šedé mozkové hmoty jeden den po podání látky. Došlo ke zvětšení objemů sensorických oblastí - primární a laterální sekundární zrakové oblasti (V1 a V2L), ventrální sekundární sluchové kůry (AuV) a části primární somatosenzorické kůry (S1) a asociačních oblastí - temporální asociační oblasti (TeA), laterální parietální asociační oblasti (LPtA) a retrosplenální agranulární oblasti (RSA) (Šabanović et al., 2024).

Dalším sledovaným parametrem je konektivita různých oblastí mozku. Pomocí farmakofrekvenční magnetické rezonance byl sledován efekt různých dávek psilocybinu na konektivitu. Byl zaznamenán akutní plošný pokles funkční konektivity v různých oblastech mozku a naopak výrazné zvýšení konektivity mezi serotonergními oblastmi a korovými oblastmi (Reinwald et al., 2023).

Nová studie od Siegela a kol. se věnuje desynchronizaci mozku po podání psilocybinu. Studie sledovala individuálně specifické mozkové změny pomocí podélného funkčního mapování funkční magnetickou rezonancí. Zdravé dospělé osoby byli sledováni před podáním a po podání dávky psilocybinu (25mg) po dobu tří týdnů, kontrolní skupině byla podána dávka methylfenidátu (40mg). Funkční konektivita v mozkové kůře a podkoří byla narušena po podání psilocybinu více než 3x oproti podání methylfenidátu. Síť výchozího režimu neboli DMN je organizovaná síť mozkových oblastí zapojených do mozkové aktivity

pozorovatelné v klidovém stavu. DMN je aktivována při absenci pozornosti na vnější stimulus. Vychází z ní vnímání časoprostoru a sebe sama. Vytváří se typické myšlenky sebereflexe, přehrávání vzpomínek nebo představy o budoucnosti (Menon, 2023). Po podání psilocybinu došlo k poklesu funkční konektivity právě mezi oblastmi DMN a předního hipokampu a tento pokles konektivity trval až několik týdnů. (Siegel et al., 2024).

Funkční změny na úrovni celého mozku mohou být také sledovány pomocí měření elektroencefalografie (EEG). Jedna z klinických studií hypotetizovala, že dávka psilocybinu u pacientů s Velkou depresivní poruchou zvýší EEG koreláty neuroplasticity, sníží depresivní symptomy a že tyto změny v EEG budou korelovat se zlepšeným stavem pacientů. Pacientům bylo nejprve podáno placebo a po čtyřech týdnech jim byla podána jedna dávka 0,03mg/kg psilocybinu. 24h. a 2 týdny po podání látek bylo měřeno jak EEG tak depresivní symptomy. 2 týdny po dávce psilocybinu se zdvojnásobila síla EEG theta vln (4-8 Hz) zatímco 2 týdny po podání placebo k těmto změnám nedošlo. Zvýšení síly theta vln zároveň korelovalo se zlepšením depresivních symptomů. Výsledky naznačují, že rozdíly v síle theta vln EEG mohou sloužit jako biomarker dlouhodobých změn navozených psilocybinem a dalšími SP a mohou pomoci více vysvětlit mechanismus jejich neuroplastických účinků. (Skosnik et al., 2023).

### 3.3. Behaviorální změny

Dlouhodobé působení SP se v experimentech často sleduje pomocí změn chování modelových organismů, a to pomocí behaviorálních testů u zvířecích modelů anebo pomocí dotazníkového šetření či různých např. vizuálních či sluchových testů u lidí.

Protože se v dnešní době zaměřuje nejvíce na výzkum SP ve spojení s léčbou Velké depresivní poruchy, tak se studie se zvířecími modely zaměřují převážně na behaviorální testy spojené s negativním podmiňováním a překonáváním stresových podmínek. V jedné ze studií byly dvě skupiny myší testovány na účinky psilocybinu. Normální myši byly testovány pomocí testu nuceného plavání. Myši chronicky vystavené kortikosteronu byly testovány pomocí testu preference sacharózy a testu krmení potlačeného novinkou (sucrose preference test a novelty-suppressed feeding test). Výsledky prokázaly, že psilocybin rychle, účinně a dlouhodobě zlepšuje depresivní příznaky jak u normálních myší tak u myší chronicky vystavených kortikosteronu. Navíc stresem snížená neuroplasticita u myší vystavených kortikosteronu byla zmírněna a došlo ke zvýšení neuroplasticity v oblastech PFC a hipokampu (Zhao et al., 2024). V jiné studii zkoumali účinky různých dávek psilocybinu (0,1mg/kg, 0,5mg/kg, 2,5mg/kg) na extinkci strachu u myšších modelů. Extinkce strachu je klíčový proces u lidí při terapii post-stresové traumatické poruchy. Hypotéza této studie předpokládala, že na extinkci strachu se bude podílet zvýšená neuroplasticita v oblasti hipokampu. Behaviorální experiment spočíval v podmiňování strachu pomocí šoku do nohy, který si myši spojily se zvukovým signálem. Podmiňování strachu proběhlo 2 dny před podáním psilocybinu. Psilocybin (2.5 mg/kg) byl poté podán 30 min. před testováním extinkce strachu. Testování extinkce strachu proběhlo v první den,

šestý den byl strach znovu podmíněn a sedmý den se testovalo, jestli se strach obnovil. Díky dávce psilocybinu se snížila doba zamrznutí první, šestý i sedmý den. Toto chování u myši koreluje se sníženým stresovým stavem, a tedy se zmírněním strachu. Další testování potvrdilo i hypotézu spojenou se zvýšenou neuroplasticitou hipokampu po podání psilocybinu (Du et al., 2023).

Kognitivní flexibilita umožňuje přizpůsobit myšlení novým podmínkám a její zvýšení může mít ochranný účinek proti stresu a složitým životním situacím. I kognitivní flexibilita se dá testovat na zvířecích modelech. Zvířata se v experimentu naučila pomocí dvou krokového reverzního úkolu vyhledat odměnu. Po podání dávky ( $\pm$ )-DOI byly myši znovu testovány každý den po dobu jednoho týdne. Celkově bylo zjištěno, že ( $\pm$ )-DOI nevyšla tak přesnost rozhodování, jako vedla k rychlejší změně strategie při řešení nového problému a toto řešení nového problému záviselo i na zkušenostech z předchozích dní. U kontrolní skupiny myši, kterým nebyl podán ( $\pm$ )-DOI, nebyl zaznamenán žádný posun ve zlepšení strategie učení (Šabanović et al., 2024).

Podání SP významně ovlivňuje také sociální chování zvířecích modelů a to jak těsně po podání látky, tak v některých případech i v řádu několika týdnů. Vrozené ultrasonické vokalizace, jsou jedním ze způsobů dorozumívání se u myši v době páření a důležitou složkou sociálního chování. Bylo zjištěno, že při podání dávky 20mg/kg 5-MeO-DMT dochází akutně k téměř úplnému utlumení ultrasonické vokalizace. Při podání jedné dávky psilocybinu 1mg/kg došlo ale pouze k 30% utlumení ultrasonické vokalizace. Porovnání těchto dvou SP ukazuje možnost významných rozdílů působení různých SP na chování (Jefferson et al., 2023). V jiné studii se samčími myšimi modely porovnávali efekt jedné dávky LSD (30  $\mu$ g/kg) na akutní změnu chování s efektem opakovaných dávek LSD (30  $\mu$ g/kg) každý den po dobu jednoho týdne. U jedné dávky LSD nebyl zaznamenán žádný efekt na sociální chování. U opakovaných dávek bylo pozorováno významné zvýšení sociálního chování (De Gregorio et al., 2021). V další studii bylo demonstrováno, že podání psilocybinu i LSD otevírá kritické období pro učení se sociální odměně. Dospělé myši modely po podání látky podstoupili testování učení se sociální odměně pomocí testu naučené preference místa spojeného se sociální odměnou (the social reward conditioned place preference assay). Výsledky ukázaly, že podání SP významně zvýšilo schopnost se učit. Další zkoumání prokázalo, že tato schopnost učení přetrvávala u účinků psilocybinu po dobu 2 týdnů a u účinků LSD po dobu 3 týdnů (Nardou et al., 2023). Výsledky těchto studií mohou být prospěšné při objevování nových způsobů léčby u psychických poruch u lidí zahrnující problémy v sociálním chování jako je porucha autistického spektra nebo sociální úzkostlivá porucha.

Zatím byly zmíněny behaviorální účinky pouze na zvířecích modelech. Behaviorální testy na zvířatech jsou velmi důležité při zjišťování jednotlivých účinků SP na chování. U lidí je v dnešní době věnována pozornost hlavně klinickým studiím, kde podávají dávky SP jednotlivým pacientům, většinou trpící Velkou depresivní poruchou, u kterých selhala předchozí léčba. Výsledky z těchto studií jsou slibné a ve většině případů se potvrzuje rychlý a dlouhotrvající antidepresivní účinek (J et al., 2023; Skosnik et al., 2023). Důležité jsou ale i výzkumy na zdravých jedincích. Studie od Barrett a kol. se zúčastnilo 12 zdravých účastníků. Testovala se

hypotéza, jestli psilocybin vede k trvalým změnám afektu. Pilotní studie zahrnovala hodnocení 1 den před, 1 týden po a 1 měsíc po podání dávky 25mg/70kg psilocybinu. Negativní afekt a reakce amygdaly na obličejové afektivní podněty byly po prvním týdnu sníženy, zatímco pozitivní afekty byly zvýšené. Jeden měsíc po aplikaci psilocybinu se negativní afekty a amygdalové odpovědi na obličejové afektivní podněty vrátily na výchozí úroveň, zatímco pozitivní afektivní odpovědi zůstaly zvýšené, rysová úzkost se snížila a zvýšil se počet signifikantních klidových stavů (Barrett et al., 2020).

Jiné druhy výzkumů, spíše sociologické, se zase věnují dotazníkovému šetření lidí využívající SP k rekreačnímu užití. Příkladem je studie, kde účastníci ceremoniálu s Ayahuascou byli před a ihned po užití Ayahuascy testováni pomocí testů kreativity zahrnující test rozeznání významu vzorů/linií a test obrazového konceptu (pattern/line meanings test a picture concept test). Výsledkem bylo zjištění, že akutní účinek ayahuascy zvyšuje divergentní kreativní přemýšlení, ale snižuje konvergentní logické přemýšlení. V diskusi je polemizováno nad myšlenkou důležitosti divergentního a konvergentního přemýšlení v kognitivní terapii. Ačkoliv divergentní přemýšlení je pro ní důležitým a pozitivním aspektem, tak zhoršení konvergentního přemýšlení jako akutní účinek ayahuascy, by naopak působilo negativně jelikož i konvergentní přemýšlení je kritickým aspektem terapie (Kuypers et al., 2016).



## Závěr

Serotonergní psychedelika jsou látky s terapeutickým potenciálem, který je ale limitován jejich akutními psychedelickými účinky. Jejich terapeutický potenciál spočívá v jejich rychlém, dlouhotrvajícím a významným ovlivněním fungování neuroplasticity. SP působí primárně na excitační neurony PFC a hipokampu, na kterých je lokalizován jejich hlavní cíl 5-HT<sub>2A</sub>R. Nepřímo ale působí i na AMPA receptory, což umocňuje jejich neuroplastický účinek. Na molekulární úrovni SP modifikují expresi některých genů jako jsou IEGs nebo geny podílející se na synaptické plasticitě, životaschopnosti neuronů či remodelaci ECM. Dlouhodobé neuroplastické změny mohou také korelovat s faktem, že SP způsobují epigenetické modifikace genomu. To vše vede k dlouhodobým strukturním změnám na úrovni neuronů, jako je zvýšení denzity a velikosti dendritických trnů nebo posílení synapsí. Funkční změny se vyskytují jak na buněčné úrovni, tak na úrovni celých mozkových okruhů. U lidí bylo pozorováno narušení funkční konektivity v mozkové kůře a podkoří a snížení konektivity mezi uzly DMN a předním hipokampem. Dlouhodobé funkční změny po užití SP byly zaznamenány i při EEG měření, kdy došlo k dvojnásobnému zvýšení théta vln (4-8Hz) po dvou týdnech podání látky a zvýšení théta vln bylo tak označeno za EEG korelát neuroplasticity. Všechny tyto změny fungování mozku se posléze projevují i na chování, což se dobře pozoruje u behaviorálních pokusů na zvířatech. U lidí se tyto změny mohou zjišťovat pomocí různých dotazníkových šetření, testů kreativity nebo pozorování při klinických studiích. Bylo zjištěno že SP u zvířecích modelů způsobují jak akutní, tak dlouhodobé změny v sociálním chování a v reakci na stres. Rozvolnění neuroplasticity způsobilo zejména lepší vypořádávání se se stresem, strachem, novými sociálními situacemi, či pozitivní posuny ve strategii učení. Tyto výsledky ze studií na zvířatech mohou pomoci při zvážení a přípravě nových klinických studií zaměřujících se na léčbu různých psychiatrických onemocnění. Novodobé klinické studie se zaměřují zejména na léčbu depresivních symptomů u nemocných pacientů a tyto studie bývají zpravidla úspěšné. Začínají se ale objevovat i nové studie, kterých se účastní zdraví jedinci a zkoumají se tak další aspekty užívání SP jako jsou např. reakce na afektivní podněty před a po podání SP. V jedné této studii vedlo právě podání psilocybinu k dlouhodobým změnám v afektu, které kladně ovlivnily prožívání zdravých jedinců.

## Seznam literatury

sekundární citace označené \*

- \*Amsterdam, J. van, Opperhuizen, A., Brink, W. van den, 2011. Harm potential of magic mushroom use: A review. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 59, 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.01.006>
- Anand Amit, Mathew Sanjay J., Sanacora Gerard, Murrugh James W., Goes Fernando S., Altinay Murat, Aloysi Amy S., Asghar-Ali Ali A., Barnett Brian S., Chang Lee C., Collins Katherine A., Costi Sara, Iqbal Sidra, Jha Manish K., Krishnan Kamini, Malone Donald A., Nikayin Sina, Nissen Steven E., Ostroff Robert B., Reti Irving M., Wilkinson Samuel T., Wolski Kathy, Hu Bo, 2023. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N. Engl. J. Med.* 388, 2315–2325. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302399>
- Andrade, R., Weber, E.T., 2010. Htr2a Gene and 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Expression in the Cerebral Cortex Studied Using Genetically Modified Mice. *Front. Neurosci.* 4. <https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00036>
- Barfknecht, C.F., Nichols, D.E., Dunn, W.J.I., 1975. Correlation of psychotomimetic activity of phenethylamines and amphetamines with 1-octanol-water partition coefficients. *J. Med. Chem.* 18, 208–210. <https://doi.org/10.1021/jm00236a023>
- Barrett, F.S., Doss, M.K., Sepeda, N.D., Pekar, J.J., Griffiths, R.R., 2020. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci. Rep.* 10, 2214. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Beliveau, V., Ganz, M., Feng, L., Ozenne, B., Højgaard, L., Fisher, P.M., Svarer, C., Greve, D.N., Knudsen, G.M., 2017. A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. *J. Neurosci.* 37, 120–128. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016>
- Bembnowska, M., Joško-Ochojska, J., 2015. What causes depression in adults? *Pol. J. Public Health* 2, 116–120. <https://doi.org/10.1515/pjph-2015-0037>
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., Krystal, J.H., 2000. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 47, 351–354. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- Bombardi, C., 2012. Neuronal localization of 5-HT<sub>2A</sub> receptor immunoreactivity in the rat hippocampal region. *Brain Res. Bull.* 87, 259–273. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.11.006>
- Bombardi, C., 2011. Distribution of 5-HT<sub>2A</sub> receptor immunoreactivity in the rat amygdaloid complex and colocalization with  $\gamma$ -aminobutyric acid. *Brain Res.* 1370, 112–128. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.055>
- \*Bromiley, R.B., 1949. Conditioned Reflexes and Neuron Organization. Jerzy Konorski, Polish MS. | *The Quarterly Review of Biology: Vol 24, No 3. Q. Rev. Biol.* <https://doi.org/10.1086/397176>
- Callaway, E., 2024. AlphaFold found thousands of possible psychedelics. Will its predictions help drug discovery? *Nature* 626, 14–15. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-00130-8>
- Cameron, L.P., Patel, S.D., Vargas, M.V., Barragan, E.V., Saeger, H.N., Warren, H.T., Chow, W.L., Gray, J.A., Olson, D.E., 2023. 5-HT<sub>2A</sub>Rs Mediate Therapeutic Behavioral Effects of Psychedelic Tryptamines. *ACS Chem. Neurosci.* 14, 351–358. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.2c00718>
- Carhart-Harris, R.L., Bolstridge, M., Day, C.M.J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D.E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J.A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H.V., Nutt, D.J., 2018. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl.)* 235, 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Conway, E.L., Louis, W.J., Jarrott, B., 1978. Acute and chronic administration of  $\alpha$ -methyl-dopa: Regional levels of endogenous and  $\alpha$ -methylated catecholamines in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 52, 271–280. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90279-0](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90279-0)
- Cornea-Hébert, V., Riad, M., Wu, C., Singh, S.K., Descarries, L., 1999. Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor in the central nervous system of adult rat. *J. Comp. Neurol.* 409, 187–209. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19990628\)409:2<187::aid-cne2>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990628)409:2<187::aid-cne2>3.0.co;2-p)
- De Gregorio, D., Popic, J., Enns, J.P., Inserra, A., Skalecka, A., Markopoulos, A., Posa, L., Lopez-Canul, M., Qianzi, H., Lafferty, C.K., Britt, J.P., Comai, S., Aguilar-Valles, A., Sonenberg, N., Gobbi, G., 2021. Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory

- neurotransmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118, e2020705118.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.2020705118>
- de la Fuente Revenga, M., Zhu, B., Guevara, C.A., Naler, L.B., Saunders, J.M., Zhou, Z., Toneatti, R., Sierra, S., Wolstenholme, J.T., Beardsley, P.M., Huntley, G.W., Lu, C., González-Maeso, J., 2021. Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. *Cell Rep.* 37, 109836. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109836>
- Du, Y., Li, Y., Zhao, X., Yao, Y., Wang, B., Zhang, L., Wang, G., 2023. Psilocybin facilitates fear extinction in mice by promoting hippocampal neuroplasticity. *Chin. Med. J. (Engl.)* 136, 2983–2992.  
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002647>
- Ebert, B., Mikkelsen, S., Thorkildsen, C., Borgbjerg, F.M., 1997. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.* 333, 99–104. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)01116-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)01116-3)
- \*Geyer, M.A., 2023. A Brief Historical Overview of Psychedelic Research. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2023.11.003>
- \*Gomez-Escolar, A., Folch-Sanchez, D., Stefaniuk, J., Swithenbank, Z., Nisa, A., Braddick, F., Idrees Chaudhary, N., van der Meer, P.B., Batalla, A., 2024. Current Perspectives on the Clinical Research and Medicalization of Psychedelic Drugs for Addiction Treatments: Safety, Efficacy, Limitations and Challenges. *CNS Drugs.* <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01101-3>
- Greenway, K.T., Garel, N., Dinh-Williams, L.-A.L., Beaulieu, S., Turecki, G., Rej, S., Richard-Devantoy, S., 2024. Music as an Intervention to Improve the Hemodynamic Response of Ketamine in Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open* 7, e2354719.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.54719>
- Gründer, G., Brand, M., Mertens, L.J., Jungaberle, H., Kärtner, L., Scharf, D.J., Spangemacher, M., Wolff, M., 2024. Treatment with psychedelics is psychotherapy: beyond reductionism. *Lancet Psychiatry* 11, 231–236. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00363-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00363-2)
- Guilloux, J.-P., Douillard-Guilloux, G., Kota, R., Wang, X., Gardier, A.M., Martinowich, K., Tseng, G.C., Lewis, D.A., Sibille, E., 2012. Molecular evidence for BDNF- and GABA-related dysfunctions in the amygdala of female subjects with major depression. *Mol. Psychiatry* 17, 1130–1142.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2011.113>
- Halberstadt, A.L., Chatha, M., Klein, A.K., Wallach, J., Brandt, S.D., 2020. Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. *Neuropharmacology* 167, 107933.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107933>
- \*Hall, M.N., 2008. mTOR—What Does It Do? *Transplant. Proc.* 40, S5–S8.  
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.10.009>
- \*Hartogsohn, I., 2017. Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Sci. Policy Law* 3, 2050324516683325. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>
- \*Hatzipantelis, C.J., Olson, D.E., 2024. The Effects of Psychedelics on Neuronal Physiology. *Annu. Rev. Physiol.* 86, 27–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-042022-020923>
- Herndon, J.M., Cholanians, A.B., Lau, S.S., Monks, T.J., 2014. Glial Cell Response to 3,4-(±)-Methylenedioxymethamphetamine and Its Metabolites. *Toxicol. Sci.* 138, 130–138.  
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kft275>
- Herring, P.F., 1978. Toward an Historical Molly Bloom. *ELH* 45, 501–521. <https://doi.org/10.2307/2872649>
- Holze, F., Vizeli, P., Müller, F., Ley, L., Duerig, R., Varghese, N., Eckert, A., Borgwardt, S., Liechti, M.E., 2020. Distinct acute effects of LSD, MDMA, and D-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 45, 462–471. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0569-3>
- J, S., Pd, S., H, S.-A., S, P., S, S., B, P., Dc, D., 2023. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 37. <https://doi.org/10.1177/02698811231154852>
- Jefferson, S.J., Gregg, I., Dibbs, M., Liao, C., Wu, H., Davoudian, P.A., Woodburn, S.C., Wehrle, P.H., Sprouse, J.S., Sherwood, A.M., Kaye, A.P., Pittenger, C., Kwan, A.C., 2023. 5-MeO-DMT modifies innate behaviors and promotes structural neural plasticity in mice. *Neuropsychopharmacology* 48, 1257–1266. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01572-w>

- Jelen, L.A., Young, A.H., Stone, J.M., 2021. Ketamine: A tale of two enantiomers. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 35, 109–123. <https://doi.org/10.1177/0269881120959644>
- Johnson, M.W., Richards, W.A., Griffiths, R.R., 2008. Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 22, 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- \*Johnston, J.N., Kadriu, B., Kraus, C., Henter, I.D., Zarate, C.A., 2024. Ketamine in neuropsychiatric disorders: an update. *Neuropsychopharmacology* 49, 23–40. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01632-1>
- Jourdi, H., Hsu, Y.-T., Zhou, M., Qin, Q., Bi, X., Baudry, M., 2009. Positive AMPA Receptor Modulation Rapidly Stimulates BDNF Release and Increases Dendritic mRNA Translation. *J. Neurosci.* 29, 8688–8697. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6078-08.2009>
- Kang, H.J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C.A., Licznerski, P., Lepack, A., Majik, M.S., Jeong, L.S., Banasr, M., Son, H., Duman, R.S., 2012. Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nat. Med.* 18, 1413–1417. <https://doi.org/10.1038/nm.2886>
- Kim, K., Che, T., Panova, O., DiBerto, J.F., Lyu, J., Krumm, B.E., Wacker, D., Robertson, M.J., Seven, A.B., Nichols, D.E., Shoichet, B.K., Skiniotis, G., Roth, B.L., 2020. Structure of a Hallucinogen-Activated Gq-Coupled 5-HT<sub>2A</sub> Serotonin Receptor. *Cell* 182, 1574–1588.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.024>
- Kim, S., Webster, M.J., 2010. Correlation analysis between genome-wide expression profiles and cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders. *Mol. Psychiatry* 15, 326–336. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.99>
- Kindlundh-Högberg, A.M.S., Schiöth, H.B., Svenningsson, P., 2007. Repeated intermittent MDMA binges reduce DAT density in mice and SERT density in rats in reward regions of the adolescent brain. *NeuroToxicology* 28, 1158–1169. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.07.002>
- \*Kolb, B., Harker, A., Gibb, R., 2017. Principles of plasticity in the developing brain. *Dev. Med. Child Neurol.* 59, 1218–1223. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13546>
- Kuypers, K.P.C., Riba, J., de la Fuente Revenga, M., Barker, S., Theunissen, E.L., Ramaekers, J.G., 2016. Ayahuasca enhances creative divergent thinking while decreasing conventional convergent thinking. *Psychopharmacology (Berl.)* 233, 3395–3403. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4377-8>
- Kwan, A.C., Olson, D.E., Preller, K.H., Roth, B.L., 2022. The neural basis of psychedelic action. *Nat. Neurosci.* 25, 1407–1419. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01177-4>
- Leary, T., Litwin, G.H., Metzner, R., 1963. REACTIONS TO PSILOCYBIN ADMINISTERED IN A SUPPORTIVE ENVIRONMENT. *J. Nerv. Ment. Dis.* 137, 561.
- Ly, C., Greb, A.C., Cameron, L.P., Wong, J.M., Barragan, E.V., Wilson, P.C., Burbach, K.F., Zarandi, S.S., Sood, A., Paddy, M.R., Duim, W.C., Dennis, M.Y., McAllister, A.K., Ori-McKenney, K.M., Gray, J.A., Olson, D.E., 2018. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep.* 23, 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Mantle, T.J., Tipton, K.F., Garrett, N.J., 1976. Inhibition of monoamine oxidase by amphetamine and related compounds. *Biochem. Pharmacol.* 25, 2073–2077. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(76\)90432-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(76)90432-9)
- Mason, N.L., Kuypers, K.P.C., Müller, F., Reckweg, J., Tse, D.H.Y., Toennes, S.W., Hutten, N.R.P.W., Jansen, J.F.A., Stiers, P., Feilding, A., Ramaekers, J.G., 2020. Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacology* 45, 2003–2011. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0718-8>
- \*Mion, G., 2017. History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. *Eur. J. Anaesthesiol. EJA* 34, 571. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000638>
- \*Miranda, M., Morici, J.F., Zanoni, M.B., Bekinschtein, P., 2019. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front. Cell. Neurosci.* 13, 363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
- Mitchell, J.M., Ot’alora G, M., van der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C.R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., de Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., MAPP2 Study Collaborator Group, 2023. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat. Med.* 29, 2473–2480. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>

- Moliner, R., Girysh, M., Brunello, C.A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E.F., Goncharuk, S.A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S.M., Elsilä, L.V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C.R.A.F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., Meshi, E., Nagaeva, E., Öhman, T., Róg, T., Kankuri, E., Vilar, M., Varjosalo, M., Korpi, E.R., Permi, P., Mineev, K.S., Saarma, M., Vattulainen, I., Casarotto, P.C., Castrén, E., 2023. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat. Neurosci.* 26, 1032–1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Moreno, F.A., Wiegand, C.B., Taitano, E.K., Delgado, P.L., 2006. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
- Morgan, C.J.A., Muetzelfeldt, L., Curran, H.V., 2010. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction* 105, 121–133. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02761.x>
- Nardou, R., Sawyer, E., Song, Y.J., Wilkinson, M., Padovan-Hernandez, Y., de Deus, J.L., Wright, N., Lama, C., Faltin, S., Goff, L.A., Stein-O'Brien, G.L., Dölen, G., 2023. Psychedelics reopen the social reward learning critical period. *Nature* 618, 790–798. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06204-3>
- Nau, F., Yu, B., Martin, D., Nichols, C.D., 2013. Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Activation Blocks TNF- $\alpha$  Mediated Inflammation In Vivo. *PLoS ONE* 8, e75426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075426>
- Nicholas, C.R., Wang, J.B., Coker, A., Mitchell, J.M., Klaire, S.S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Brown, R.T., Doblin, R., 2022. The effects of MDMA-assisted therapy on alcohol and substance use in a phase 3 trial for treatment of severe PTSD. *Drug Alcohol Depend.* 233, 109356. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109356>
- Olson, D.E., 2018. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *J. Exp. Neurosci.* 12, 1179069518800508. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dille, G., Pittman, S.D., Meltzer, H.Y., Overholser, J.C., Roth, B.L., Stockmeier, C.A., 1999. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression\*. *Biol. Psychiatry* 45, 1085–1098. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00041-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00041-4)
- Raval, N.R., Johansen, A., Donovan, L.L., Ros, N.F., Ozenne, B., Hansen, H.D., Knudsen, G.M., 2021. A Single Dose of Psilocybin Increases Synaptic Density and Decreases 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Density in the Pig Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 835. <https://doi.org/10.3390/ijms22020835>
- Reif Andreas, Bitter Istvan, Buyze Jozefien, Cebulla Kerstin, Frey Richard, Fu Dong-Jing, Ito Tetsuro, Kambarov Yerkebulan, Llorca Pierre-Michel, Oliveira-Maia Albino J., Messer Thomas, Mulhern-Haughey Siobhán, Rive Benoît, von Holt Christian, Young Allan H., Godinov Yordan, 2023. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *N. Engl. J. Med.* 389, 1298–1309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304145>
- Rodriguez, R.M., Nadkarni, V., Means, C.R., Pogorelov, V.M., Chiu, Y.-T., Roth, B.L., Wetsel, W.C., 2021. LSD-stimulated behaviors in mice require  $\beta$ -arrestin 2 but not  $\beta$ -arrestin 1. *Sci. Rep.* 11, 17690. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96736-3>
- Rosenblat, J.D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R.M., Kratiuk, K., Mansur, R.B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M.G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., Di Fonzo, A., Di Fonzo, M., Drzadzewski, P., Dunlop, W., Fiszter, H., Gomes, F.A., Grewal, S., Leon-Carlyle, M., McCallum, M., Mofidi, N., Offman, H., Riva-Cambrin, J., Schmidt, J., Smolkin, M., Quinn, J.M., Zumrova, A., Marlborough, M., McIntyre, R.S., 2024. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med N. Y. N* 5, 190-200.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005>
- Šabanović, M., Lazari, A., Blanco-Pozo, M., Tisca, C., Tachrount, M., Martins-Bach, A.B., Lerch, J.P., Walton, M.E., Bannerman, D.M., 2024. Lasting dynamic effects of the psychedelic 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine ( $\pm$ )-DOI on cognitive flexibility. *Mol. Psychiatry* 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02439-2>
- Schenk, S., Gittings, D., Johnstone, M., Daniela, E., 2003. Development, maintenance and temporal pattern of self-administration maintained by ecstasy (MDMA) in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 169, 21–27. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1407-0>

- Schilt, T., Koeter, M.W.J., Smal, J.P., Gouwetor, M.N., van den Brink, W., Schmand, B., 2010. Long-term neuropsychological effects of ecstasy in middle-aged ecstasy/polydrug users. *Psychopharmacology (Berl.)* 207, 583–591. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1688-z>
- Schmidt, C.J., Taylor, V.L., 1987. Depression of rat brain tryptophan hydroxylase activity following the acute administration of methylenedioxymethamphetamine. *Biochem. Pharmacol.* 36, 4095–4102. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90566-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90566-1)
- Scruggs, J.L., Schmidt, D., Deutch, A.Y., 2003. The hallucinogen 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats. *Neurosci. Lett.* 346, 137–140. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00547-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00547-0)
- \*Skaper, S.D., 2012. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 846, 1–12. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-536-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-536-7_1)
- Skosnik, P.D., Slosower, J., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., D'Souza, D.C., 2023. Sub-acute effects of psilocybin on EEG correlates of neural plasticity in major depression: Relationship to symptoms. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 37, 687–697. <https://doi.org/10.1177/02698811231179800>
- Stockmeier, C.A., Mahajan, G.J., Konick, L.C., Overholser, J.C., Jurjus, G.J., Meltzer, H.Y., Uylings, H.B.M., Friedman, L., Rajkowska, G., 2004. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol. Psychiatry* 56, 640–650. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.022>
- Suzuki, T., Aoki, T., Kato, H., Yamazaki, M., Misawa, M., 1999. Effects of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist ondansetron on the ketamine- and dizocilpine-induced place preferences in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 385, 99–102. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00762-1](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00762-1)
- Symoens, J., 1990. Ketanserin: a novel cardiovascular drug. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* 1, 219–224.
- Taliaz, D., Stall, N., Dar, D.E., Zangen, A., 2010. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol. Psychiatry* 15, 80–92. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.67>
- Taylor, W.D., McQuoid, D.R., Payne, M.E., Zannas, A.S., MacFall, J.R., Steffens, D.C., 2014. Hippocampus Atrophy and the Longitudinal Course of Late-life Depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry, Anxiety Disorders* 22, 1504–1512. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.11.004>
- Toneatti, R., Shin, J.M., Shah, U.H., Mayer, C.R., Saunders, J.M., Fribourg, M., Arsenovic, P.T., Janssen, W.G., Sealson, S.C., López-Giménez, J.F., Benson, D.L., Conway, D.E., González-Maeso, J., 2020. Interclass GPCR heteromerization affects localization and trafficking. *Sci. Signal.* 13, eaaw3122. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaw3122>
- Vargas, M.V., Dunlap, L.E., Dong, C., Carter, S.J., Tombari, R.J., Jami, S.A., Cameron, L.P., Patel, S.D., Hennessey, J.J., Saeger, H.N., McCorvy, J.D., Gray, J.A., Tian, L., Olson, D.E., 2023. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Science* 379, 700–706. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>
- Vollenweider, F.X., Leenders, K.L., Oye, I., Hell, D., Angst, J., 1997. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 7, 25–38. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(96\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(96)00042-9)
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., Yu, S., Liu, H., 2020. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front. Cell. Neurosci.* 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., Georgiou, P., Fischell, J., Elmer, G.I., Alkondon, M., Yuan, P., Pribut, H.J., Singh, N.S., Dossou, K.S.S., Fang, Y., Huang, X.-P., Mayo, C.L., Wainer, I.W., Albuquerque, E.X., Thompson, S.M., Thomas, C.J., Zarate Jr, C.A., Gould, T.D., 2016. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 533, 481–486. <https://doi.org/10.1038/nature17998>
- Zarate, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., Brutsche, N.E., Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S., Manji, H.K., 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>

- Zhao, X., Du, Y., Yao, Y., Dai, W., Yin, Y., Wang, G., Li, Y., Zhang, L., 2024. Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 38, 489–499. <https://doi.org/10.1177/02698811241249436>
- Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., Lei, T., 2017. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLOS ONE* 12, e0172270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172270>
- Zink, M., Vollmayr, B., Gebicke-Haerter, P.J., Henn, F.A., 2010. Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression. *Neuropharmacology* 58, 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.09.005>
- Zink, M., Vollmayr, B., Gebicke-Haerter, P.J., Henn, F.A., 2009. Reduced Expression of GABA Transporter GAT3 in Helpless Rats, an Animal Model of Depression. *Neurochem. Res.* 34, 1584–1593. <https://doi.org/10.1007/s11064-009-9947-2>
- Žuljević, M.F., 2024. Attitudes and knowledge on psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy (info:eu-repo/semantics/doctoralThesis). University of Split. School of Medicine.

#### Internetové zdroje:

EUDA. *European drug report*. Online. Dostupné z: [MDMA – the current situation in Europe \(European Drug Report 2024\) | www.euda.europa.eu](https://www.euda.europa.eu) [citováno 07-08-2024].

Bethany Halford. *CEN Chemical and Engineering News*. Online. Dostupné z: [Drug companies are investing big in psychedelics, but can they engineer out the trip? \(acs.org\)](https://www.acs.org) [citováno 07-08-2024].

WHO. *World Health Organization International*. Online. Dostupné z: [Depressive disorder \(depression\) \(who.int\)](https://www.who.int) [citováno 07-08-2024].