



El Cerebro Onírico.

Efecto de la ibogaína y la noribogaína sobre la actividad eléctrica cerebral

Universidad de la República
Facultad de Psicología

Estudiante: Juan Pedro Castro Nin

Tutor: Prof. Adj. Ismael Apud

Co-tutor: Prof. Tit. Pablo Torterolo

Montevideo, septiembre 2024

Resumen

Tanto la ibogaína como su metabolito activo noribogaína, han despertado interés debido a sus propiedades antiadictivas. Estudios en ratas muestran que una administración sistémica de una dosis de 40 mg/kg de ibogaína genera un aumento de la vigilia, que presenta características similares al sueño REM (del inglés: *rapid eye movements*). Sin embargo, la rápida metabolización de la ibogaína a noribogaína después de la administración sistémica plantea la necesidad de estudiar los efectos de ambas sustancias de forma central, evitando así la influencia de la metabolización hepática. En el presente estudio investigaremos en ratas previamente preparadas para registros polisomnográficos, los efectos de la administración intracerebroventricular de ibogaína y noribogaína sobre la actividad cerebral durante la vigilia y el sueño. Nos centraremos en el análisis de la potencia y la coherencia espectral del electroencefalograma (EEG). Se espera que la administración intracerebroventricular de ibogaína y noribogaína aumenten el tiempo total de vigilia y disminuyan el tiempo total de sueño. A su vez, hipotetizamos que la ibogaína va a producir un aumento de la potencia espectral, acompañado de una caída en la coherencia en la banda gamma (30 a 100 Hz) del EEG. En cambio, pensamos que la noribogaína no generará cambios en la misma banda de frecuencia. Los resultados proporcionarán importante información objetiva sobre el impacto de la ibogaína y la noribogaína en la función cerebral.

Palabras clave: EEG, oscilaciones, gamma, sueño, REM

Índice

Introducción	4
Problema y preguntas de investigación	8
Objetivos generales y específicos	8
Metodología	9
<i>Animales de experimentación</i>	9
<i>Procedimiento quirúrgico</i>	9
<i>Polisomnografía</i>	9
<i>Análisis de datos</i>	10
Cronograma de ejecución	10
Consideraciones éticas	11
Resultados esperados y plan de difusión	11
Referencias bibliográficas	12

Introducción

Los psicodélicos clásicos o “típicos”, tienen su principal mecanismo de acción a través de los receptores de serotonina 2A (5HT_{2A}) (Nichols, 2016). Por otro lado, los psicodélicos atípicos presentan una farmacología más compleja actuando sobre distintos neurotransmisores y sistemas. La ibogaína es un psicodélico atípico que se extrae de la raíz de la corteza de un arbusto conocido como *Tabernanthe iboga* (Pope, 1969). Tras ser administrada de manera sistémica en humanos y en animales, la ibogaína se metaboliza en noribogaína, su principal metabolito activo (Baumann et al., 2000, 2001). La noribogaína tiene mayor vida media que la ibogaína. Este metabolito alcanza concentraciones significativas a nivel del cerebro en menos de dos horas luego de una administración sistémica de ibogaína (Baumann et al., 2001; Rodríguez et al., 2020).

En el ámbito científico, la ibogaína ha despertado un considerable interés debido a sus propiedades antiadictivas, como se evidencia en estudios observacionales y anecdóticos (Alper et al., 1999, 2000; Brown & Alper, 2018; Köck et al., 2022; Mash et al., 2018; Noller et al., 2018; Schenberg et al., 2014). Recientemente, también se ha investigado su potencial terapéutico para diversos trastornos psiquiátricos y neurológicos, como el traumatismo encéfalo-craneano (Cherian et al., 2024). En estudios preclínicos, se vio una gran efectividad en el tratamiento con sustancias adictivas utilizando paradigmas de autoadministración de opioides, cocaína, alcohol y nicotina (Belgers et al., 2016; Cappendijk & Dzoljic, 1993; Dworkin et al., 1995; Glick et al., 1994; He et al., 2005; Rezvani et al., 1995). A su vez, la ibogaína ha sido utilizada tanto en altas dosis con propósitos medicinales y rituales en ciertas tradiciones de África ecuatorial, como en dosis más bajas para tratar la fatiga y el hambre (Fernandez & Fernandez, 2001; Samorini, 1997-1998).

La ibogaína se considera un psicodélico onirogénico, ya que los efectos subjetivos que produce se asemejan a la experiencia que ocurre durante los sueños (Alper, 2001; Gallo et al., 2023). Para dichos efectos subjetivos se han descrito tres fases según diversos estudios cualitativos en humanos (Alper, 2001). La primera fase, llamada fase aguda (ocurre 4-8 hs luego de la administración), se caracteriza por el predominio de experiencias subjetivas intensas, lo que puede conducir a una revisión profunda de la vida pasada y los patrones de comportamiento. Los sujetos pueden tener visiones vívidas (por ejemplo, ver familiares fallecidos como si estuvieran con vida), alteraciones perceptivas en la audición (los sujetos suelen mencionar la presencia de un zumbido), pensamientos introspectivos, emociones y experiencias espirituales, así como sensaciones físicas como náuseas, ataxia, pesadez

corporal (Brown et al., 2019; Camlin et al., 2018; Dickinson, 2023; Heink et al., 2017; Kohek et al., 2020; Lotsof & Alexander, 2001; Rodger, 2018; Rodríguez-Cano et al., 2023; Schenberg et al., 2017). Esto ha llevado a que en la literatura se utilice a la actividad onírica como una analogía de la experiencia bajo los efectos de la ibogaína. La segunda fase (entre 8-20 horas después de la administración), conocida como fase evaluativa, se caracteriza por un estado reflexivo e introspectivo, durante el cual los individuos reflexionan sobre las experiencias vividas durante la fase aguda. Por último, tenemos la fase denominada estimulación residual (entre 12 y 24 horas después de la administración), donde los sujetos vuelven a conectar con los estímulos externos y se observa cierto nivel de activación (*arousal*) residual o vigilancia (Alper, 2001). Estas fases del efecto de la ibogaína pueden tener importantes implicaciones clínicas, especialmente en el contexto del tratamiento de trastornos de adicción u otros trastornos neuropsiquiátricos, aunque se requieren más investigaciones para comprender completamente su impacto.

Desde el punto de vista de los mecanismos neurobiológicos de la ibogaína, sus efectos más importantes se dan mediante su antagonismo del receptor glutamatérgico NMDA (Chen et al., 1996; Popik et al., 1994), su antagonismo al receptor opioide tipo μ (Antonio et al., 2013) y su agonismo al receptor opioide tipo κ (Staley et al., 1996; Sweetnam et al., 1995). A su vez, presenta una moderada afinidad por el receptor sigma-2 y menor afinidad por el receptor sigma-1 (Bowen et al., 1995; Mach et al., 1995). En menor medida, también tiene afinidad por el receptor 5HT2A (Sweetnam et al., 1995). En cuanto al sistema colinérgico, es un inhibidor no competitivo de los receptores nicotínicos $\alpha 3\beta 4$ (Arias et al., 2010; Glick et al., 2002). Además, la ibogaína inhibe la recaptación de dopamina y serotonina (Jacobs et al., 2007; Wells et al., 1999). Actualmente se han estudiado los efectos neuroplásticos de la ibogaína (Marton et al., 2019), reportando el aumento de los niveles de GDNF (factor neurotrófico derivado de células gliales) y BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro). Estos hallazgos sugieren que la ibogaína puede tener efectos significativos en la plasticidad neuronal, lo que podría contribuir a sus posibles efectos terapéuticos en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. En cuanto a la noribogaína, también posee propiedades antiadictivas (Glue et al., 2016; Mash et al., 2016). Se ha reportado una menor afinidad por el receptor NMDA (Mash et al., 1995), así como una mayor inhibición de la recaptación de la serotonina (10 veces más potente) (Staley et al., 1996) y una menor afinidad por el receptor Sigma (Mash, 2023). En cuanto al receptor 5HT2A, presenta una menor afinidad que la ibogaína (Mash, 2023). Además, se ha observado que es agonista del receptor opioide tipo κ (Baumann et al., 2001; Ona et al., 2023).

Vale destacar que varios de los sistemas neurotransmisores y receptores discutidos en esta sección, incluidos los receptores colinérgicos, la serotonina y la dopamina, forman parte del sistema reticular activador ascendente, el cual desempeña un papel crucial en el ciclo sueño-vigilia (Tortero & Vanini, 2010).

El ciclo sueño-vigilia es un ritmo biológico fundamental en mamíferos, compuesto por dos estados: vigilia y sueño. Durante la vigilia, se produce una interacción óptima con el ambiente que permite llevar a cabo diferentes comportamientos vitales para la supervivencia. El sueño se define como un estado comportamental reversible, caracterizado por una disminución en la interacción con el ambiente, donde cada vez son necesarios más estímulos externos o de mayor intensidad para provocar una reacción, la caída del tono muscular (atonía) y la adopción de una posición adecuada para conservar el calor (Tortero & Vanini, 2010).

La polisomnografía es el método más utilizado para el estudio de aspectos fisiológicos y patológicos del sueño, tanto en la práctica clínica como en modelos animales (Tortero et al., 2022). Esta consta del registro simultáneo de variables electrofisiológicas como el EEG y el electromiograma (EMG). En el sueño se reconocen dos estados comportamentales conocidos como sueño NREM (del inglés: *non-rapid eye movements*) o sueño de ondas lentas, y sueño REM o sueño paradójico. En ratas, durante la vigilia el EEG se caracteriza por presentar oscilaciones de alta frecuencia y baja amplitud, junto con una gran amplitud del EMG. Por otro lado, en el sueño NREM se reconocen dos subetapas: Sueño Ligerero (SL) y Sueño de Ondas Lentas (SOL). El SL es un estado de transición donde se observan ondas de baja frecuencia interrumpidas por oscilaciones de frecuencias más rápidas. El SOL presenta oscilaciones de baja frecuencia (0.5 a 4 Hz) y alta amplitud, junto con husos de sueño (11 a 16 Hz), generados por la actividad tálamo-cortical sincrónica. Luego del sueño NREM, se ingresa en el sueño REM, caracterizado por un EEG similar al de la vigilia y ritmo theta (4 a 9 Hz) en las cortezas posteriores, pero con una baja amplitud en el EMG, indicando atonía muscular, (Tortero et al., 2022; Tortero & Vanini, 2010).

Otro aspecto que permite distinguir los estados de vigilia, sueño NREM y sueño REM están asociados a cambios en la banda de frecuencia gamma (30-100 Hz) (Castro et al., 2013; Cavelli et al., 2015; Cavelli, et al., 2017). Se ha propuesto que dicha banda de frecuencia está involucrada en la integración de eventos neuronales separados espacialmente (anatómicamente), pero correlacionados temporalmente, que dan como resultado una experiencia perceptual unificada. Este proceso se ha denominado “comunicación a través de coherencia” (Fries, 2005). Se ha reportado que la coherencia de la banda gamma en el estado de vigilia entre distintas cortezas es alto, disminuye en el sueño NREM y alcanza sus valores

mínimos en el sueño REM (Castro et al., 2013; Cavelli et al., 2015; 2017), posiblemente dando cuenta de la actividad onírica que ocurre principalmente durante el sueño REM. La caída de la coherencia gamma puede estar relacionada a los receptores NMDA. Se pueden utilizar antagonistas no competitivos de dicho receptor, como la ketamina, que administrada a dosis subanestésicas genera efectos subjetivos de tipo disociativo, probablemente asociados a la caída de la coherencia gamma (Castro-Zaballa, 2019).

Trabajos previos de nuestro grupo en el Laboratorio de Neurobiología del Sueño (Facultad de Medicina, UdelaR.), han demostrado que una dosis de 40 mg/kg de ibogaína (dosis que ha demostrado efectos duraderos en la reducción de la autoadministración de sustancias adictivas en modelos preclínicos) administrada de forma sistémica intraperitoneal (i.p.) en ratas, produce un aumento de la vigilia y una disminución del sueño, especialmente del sueño REM, durante las primeras 2 horas de registro (González et al., 2018). Este aumento de vigilia y disminución del sueño puede resultar contradictorio con el efecto onirogénico producido por la ibogaína, dado que la actividad onírica análoga al efecto de la ibogaína se da principalmente durante el sueño REM. En línea con estos hallazgos, otro estudio de nuestro grupo mostró mediante un análisis de potencia y coherencia espectral de la actividad del EEG, que la vigilia inducida por la ibogaína se asemeja a la actividad que ocurre durante el sueño REM fisiológico, en términos de un aumento de la potencia y una disminución de la coherencia espectral en la banda gamma de frecuencia, a la que se le denominó en inglés *REM-like* (González et al., 2021). Esta fue la primera evidencia de la semejanza entre el efecto de la ibogaína y el sueño REM. Cabe mencionar que dichos efectos podrían estar mediados por el antagonismo de la ibogaína sobre los receptores NMDA.

Sin embargo, la ibogaína cuando se administra de forma sistémica, se metaboliza en pocos minutos a noribogaína (Baumann et al., 2001; Rodríguez et al., 2020). Por esta razón, los resultados mencionados anteriormente no pueden atribuirse únicamente al efecto de la ibogaína, siendo necesario considerar la influencia de su metabolito. Basándonos en esto, hemos llevado a cabo un estudio para caracterizar el efecto de la noribogaína pura, administrada de forma sistémica i.p. en la vigilia y el sueño. Al igual que la ibogaína, la noribogaína produce un aumento de la vigilia y una disminución del sueño, principalmente el sueño REM (Castro-Nin et al., 2024).

En la literatura se encontró un trabajo previo de Dzoljic et al. (1988), en el que administraron ibogaína intracerebroventricular (i.c.v.) en ratas, reportando que una dosis de entre 4-16 µg de ibogaína en ratas tratadas crónicamente con morfina, genera una disminución

de los síntomas de abstinencia. Este es el único estudio previo encontrado donde se administra ibogaína i.c.v. en ratas.

El presente proyecto de investigación propone investigar el efecto de la ibogaína y la noribogaína mediante la administración i.c.v. Esta elección del método de administración se basa en la necesidad de evitar la metabolización hepática inicial y permitir el estudio del efecto agudo de estas sustancias sobre el EEG, al administrarlas directamente en el ventrículo lateral. Se espera que este enfoque proporcione una comprensión más profunda de los efectos de la ibogaína y la noribogaína, lo que a su vez permitirá una mejor comprensión de sus mecanismos de acción y su impacto en la actividad cerebral.

A su vez, en la literatura sobre psicodélicos, existe un debate central sobre si los efectos subjetivos producidos por estas sustancias son necesarios para obtener efectos terapéuticos (Olson, 2020; Yaden & Griffiths, 2020). En este sentido, vale destacar que la ibogaína tiene propiedades antiadictivas. Por lo tanto, dado que los efectos subjetivos de la ibogaína se han descrito como análogos a los que ocurren en los sueños (principalmente en el sueño REM) durante la fase aguda, y el hecho de que existe evidencia en modelos animales sobre dicha semejanza, sería interesante en un futuro utilizar los experimentos de este proyecto para poder discernir si el efecto *REM-like* de la ibogaína potencia o no, el efecto de la reducción de la autoadministración de una droga en un modelo de adicción.

Problema y preguntas de investigación

La ibogaína al ser administrada de forma sistémica en roedores, ha mostrado una gran efectividad en la reducción de la autoadministración de sustancias adictivas (Belgers et al., 2016). A su vez, desde el punto de vista de la actividad eléctrica cerebral, se ha visto que a una dosis de 40 mg/kg genera un patrón de actividad que se asemeja al patrón de actividad que ocurre en el sueño REM (etapa del sueño donde ocurren principalmente los sueños) (González et al., 2021). Sin embargo, aún no se conoce con precisión si dichos efectos se dan por la ibogaína, su principal metabolito la noribogaína, o ambas de forma sinérgica. Por lo tanto, en este proyecto se propone estudiar el efecto de la ibogaína y la noribogaína puras, de forma central, mediante una administración i.c.v. Dado que una administración i.p. de ibogaína se metaboliza rápidamente a noribogaína, mediante una administración i.c.v. se busca evitar dicha metabolización, para ver el efecto puro de ambas sustancias sobre el cerebro.

Como preguntas de investigación, nos planteamos entonces:

- ¿Cuál es la influencia de la administración i.c.v. de ibogaína y noribogaína en las características del ciclo sueño-vigilia en ratas?
- ¿Cómo son los cambios en la potencia espectral de la banda gamma de frecuencia en los distintos estados comportamentales?
- ¿Cómo cambia la sincronización entre las cortezas en la banda de frecuencia gamma en los distintos estados comportamentales?
- ¿Cómo estas alteraciones en la actividad cerebral contribuyen a nuestra comprensión de los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a los efectos de estas sustancias?

Objetivos generales y específicos

OG. Estudiar las características de la vigilia, sueño y la actividad eléctrica cerebral en ratas tratadas con ibogaína y noribogaína i.c.v.

OE1. Determinar mediante polisomnografía, el efecto de la ibogaína y la noribogaína sobre el tiempo de vigilia, sueño NREM y sueño REM, así como las latencias de estos estados de sueño.

OE2. Caracterizar en los animales tratados, el perfil de potencia y coherencia espectral de la banda gamma de frecuencia (30-100 Hz).

Metodología

Animales de experimentación

Se utilizarán 8 ratas macho de la cepa Sprague-Dawley. Los animales serán obtenidos de la Unidad de Reactivos para Biomodelos de Experimentación (URBE), mantenidas en un ambiente controlado, con periodo de luz/oscuridad de 12 horas, con agua y comida disponible.

Procedimiento quirúrgico

Los animales serán anestesiados con una mezcla de Ketamina/Xilacina (100 mg/Kg, 5 mg/Kg respectivamente; i.p.). Luego serán colocados en el aparato estereotáxico, para posicionar de forma horizontal el cráneo y así ubicar una cánula guía sobre el ventrículo lateral izquierdo, y los electrodos (tornillos de acero inoxidable, de 1 mm de diámetro) de registro mediante el método estereotáxico. Para el registro del EEG se implantarán los electrodos monopares sobre la duramadre en el hemisferio derecho, en el bulbo olfatorio, el área motora

primaria, somatosensorial primaria y visual secundaria. Este diseño de registro ya fue utilizado con éxito previamente en el laboratorio, por lo que permitirá la comparación de los resultados obtenidos con la bibliografía previa (Cavelli, et al., 2017; González et al., 2018, 2019; Mondino et al., 2020). A su vez, se colocará un electrodo de referencia sobre el cerebelo, así como electrodos bipolares sobre los músculos de la nuca para registrar EMG. Se utilizará cemento acrílico para fijar el conector a la calota. Luego de la cirugía, se administrará un analgésico c/24 horas por 48 horas (Ketoprofeno, 1 mg/Kg s.c.). Los márgenes de la incisión serán higienizados y se aplicará antibiótico tópico diariamente. Una vez recuperados de la cirugía, los animales serán adaptados a las condiciones experimentales durante 4-6 días.

Polisomnografía

Los registros se realizarán en condiciones de libre movimiento, dentro de una caja de registro, que también es atenuadora de sonidos y caja de Faraday, a temperatura controlada (21-24°C), con agua y comida *ad libitum*.

Se realizarán registros polisomnográficos, registrando la actividad de las áreas corticales mencionadas, lo que permite hacer un análisis detallado (potencia y coherencia) del EEG y el EMG.

Cada animal se registrará durante un periodo de 2 semanas en sesiones individuales de 6 horas (durante la fase de luz). Se realizará una curva dosis-respuesta. En cada sesión se administrará i.c.v. en forma contrabalanceada ibogaína, noribogaína o vehículo cada 48 horas. Las señales bioeléctricas serán amplificadas (x1000) con un amplificador diferencial AC (AM-systems modelo 1700), filtradas (0.1-500 Hz), digitalizadas a 1000 Hz con una tarjeta conversora Analógica-Digital de 16 bits y almacenadas en una PC utilizando el software DasyLab. Luego, los registros serán importados y analizados utilizando el software Spike2 (Cambridge Electronic Design), así como con programas de análisis diseñados en Python.

Dia 1	Dia 2-6	Dia 7	Dia 8	Dia 9	Dia 10	Dia 11	Dia 12	Dia 13	Dia 14
Implante	Recup.	Reg. basal		ibo/nor /veh		ibo/nor /veh		ibo/nor /veh	histología

Recup. - Recuperación; Reg. basal - Registro basal; ibo - ibogaína; nor - noribogaína; veh - vehículo.

Análisis de datos

La clasificación de los estados de sueño y vigilia se hará en ventanas de 10 segundos, de acuerdo al criterio estándar (Rayan et al., 2024) y a nuestras publicaciones previas (Cavelli et al., 2017; González et al., 2018, 2019; Mondino et al., 2020). Luego de la clasificación, se eliminarán las ventanas que contengan artefactos. Posteriormente, se realizará un análisis de distintos parámetros de sueño y vigilia (tiempo total de duración por estado, número de episodios, duración de los episodios, etc.). Finalmente, se llevará a cabo un análisis cuantitativo del EEG, midiendo potencia espectral utilizando el método de Welch. La coherencia espectral se computará como la *Magnitude Squared Coherence*.

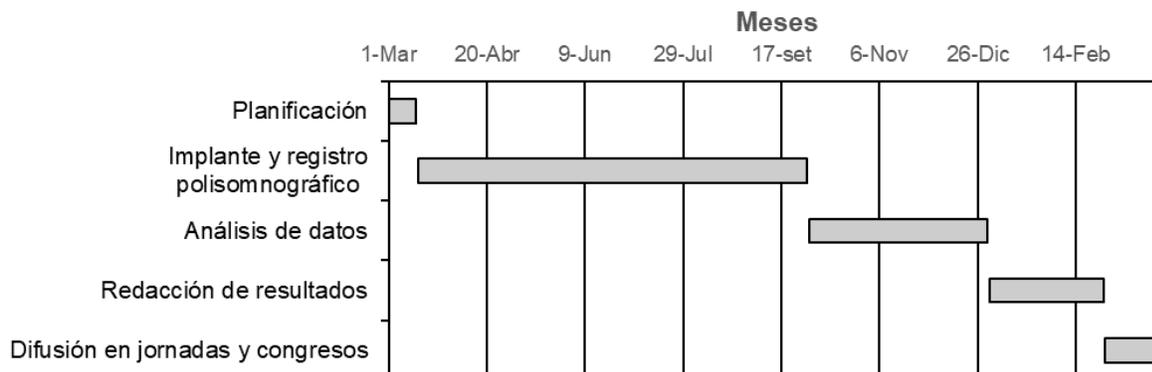
Estadística

Primero se realizará un test de normalidad (test de Lilliefors) para evaluar el tipo de estadística a aplicar.

En caso que la distribución de los valores de potencia y coherencia gamma sean normales, se empleará un ANOVA de dos vías para comparar los cambios entre las distintas dosis, la localización anatómica, y la interacción entre ambas variables. Se aplicará la transformada z' de Fisher a los valores de coherencia gamma para normalizarlos. Si el ANOVA muestra diferencias significativas ($p < 0.05$) van a ser tenidos en cuenta las pruebas *post-hocs* Tukey y Tamhane. En caso que la prueba *post-hoc* no corrija por múltiples comparaciones (y sea necesario), se empleará la corrección de Bonferroni o Benjamini-Hochberg False-Discovery Rates.

En caso que la distribución de los valores de potencia y coherencia gamma no sean normales, se utilizarán alternativas no-paramétricas al ANOVA de dos vías y sus respectivos *post-hocs*.

Cronograma de ejecución



Las actividades se realizarán en el plazo de un año. La primera quincena del primer mes será de planificación y preparación de los setups de registro. De la segunda quincena del primer mes hasta el sexto mes se realizarán las cirugías con los implantes de los electrodos y el registro polisomnográfico. Del séptimo al noveno mes se analizarán los datos obtenidos. Del noveno al onceavo mes se hará la redacción de los resultados. Y en el último mes se presentarán dichos resultados en jornadas y congresos.

Consideraciones éticas

Los procedimientos a realizar se llevarán a cabo de acuerdo con la guía para el uso y cuidado de animales de laboratorio (8va edición, National Academy Press, Washington, DC 2010). A su vez, los estudios se realizarán de acuerdo a la Ley 18.611 “Procedimientos para la utilización de animales en actividades de experimentación, docencia e investigación científica”, reglamentada por el decreto 78/014. Los protocolos experimentales similares fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina (CEUA) y Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA).

Resultados esperados y plan de difusión

Esperamos que la ibogaína y la noribogaína aumenten el tiempo total de vigilia. Preveamos que tanto la ibogaína como la noribogaína produzcan una disminución significativa en el tiempo total de sueño, especialmente en el sueño REM. A su vez, esperamos que tanto ibogaina y noribogaína aumenten la potencia de la banda de frecuencia gamma durante la vigilia. Sin embargo, hipotetizamos basándonos en sus mecanismos de acción mencionados

más arriba, como lo es el antagonismo de la ibogaína sobre los receptores NMDA, que la ibogaína, pero no la noribogaína, disminuirá la coherencia de la banda de frecuencia gamma.

Planeamos difundir estos resultados en artículos científicos, y en congresos y jornadas tanto nacionales como internacionales.

Referencias bibliográficas

Alper, K. R. (2001). Ibogaine: a review. *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, 56, 1–38.

[https://doi.org/10.1016/s0099-9598\(01\)56005-8](https://doi.org/10.1016/s0099-9598(01)56005-8)

Alper, K. R., Lotsof, H. S., Frenken, G. M., Luciano, D. J., & Bastiaans, J. (1999). Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *The American Journal on Addictions/American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, 8(3), 234–242.

<https://doi.org/10.1080/105504999305848>

Alper, K. R., Lotsof, H. S., Frenken, G. M., Luciano, D. J., & Bastiaans, J. (2000). Ibogaine in acute opioid withdrawal. An open label case series. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909, 257–259. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06687.x>

Antonio, T., Childers, S. R., Rothman, R. B., Dersch, C. M., King, C., Kuehne, M., Bornmann, W. G., Eshleman, A. J., Janowsky, A., Simon, E. R., Reith, M. E. A., & Alper, K. (2013). Effect of Iboga Alkaloids on μ -Opioid Receptor-Coupled G Protein Activation. *PLoS One*, 8(10), e77262. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077262>

Arias, H. R., Rosenberg, A., Targowska-Duda, K. M., Feuerbach, D., Yuan, X. J., Jozwiak, K., Moaddel, R., & Wainer, I. W. (2010). Interaction of ibogaine with human $\alpha 3\beta 4$ -nicotinic acetylcholine receptors in different conformational states. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(9), 1525–1535. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.05.011>

Baumann, M. H., Pablo, J., Ali, S. F., Rothman, R. B., & Mash, D. C. (2001). Comparative neuropharmacology of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, noribogaine. *The*

Alkaloids. Chemistry and Biology, 56, 79–113.

[https://doi.org/10.1016/s0099-9598\(01\)56009-5](https://doi.org/10.1016/s0099-9598(01)56009-5)

Baumann, M. H., Pablo, J. P., Ali, S. F., Rothman, R. B., & Mash, D. C. (2000). Noribogaine (12-hydroxyibogamine): a biologically active metabolite of the antiaddictive drug ibogaine.

Annals of the New York Academy of Sciences, 914, 354–368.

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05210.x>

Belgers, M., Leenaars, M., Homberg, J. R., Ritskes-Hoitinga, M., Schellekens, A. F. A., & Hooijmans, C. R. (2016). Ibogaine and addiction in the animal model, a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 6(5), e826. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.71>

Bowen, W. D., Vilner, B. J., Williams, W., Bertha, C. M., Kuehne, M. E., & Jacobson, A. E. (1995). Ibogaine and its congeners are sigma 2 receptor-selective ligands with moderate affinity. *European Journal of Pharmacology*, 279(1), R1–R3.

[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00247-i](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00247-i)

Brown, T. K., & Alper, K. (2018). Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 44(1), 24–36.

<https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1320802>

Brown, T. K., Noller, G. E., & Denenberg, J. O. (2019). Ibogaine and Subjective Experience: Transformative States and Psychopharmacotherapy in the Treatment of Opioid Use Disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 155–165.

<https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1598603>

Camlin, T. J., Eulert, D., Horvath, A. T., Bucky, S. F., Barsuglia, J. P., & Polanco, M. (2018). A phenomenological investigation into the lived experience of ibogaine and its potential to treat opioid use disorders. *Journal of Psychedelic Studies*, 2(1), 24–35.

<https://doi.org/10.1556/2054.2018.004>

Cappendijk, S. L., & Dzoljic, M. R. (1993). Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 241(2-3), 261–265.

[https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90212-z](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90212-z)

Castro-Nin, J. P., Serantes, D., Rodriguez, P., Gonzalez, B., Carrera, I., Torterolo, P., & González, J. (2024). Noribogaine acute administration in rats promotes wakefulness and suppresses REM sleep. *Psychopharmacology*, 241(7), 1417–1426. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06572-2>

Castro, S., Falconi, A., Chase, M. H., & Torterolo, P. (2013). Coherent neocortical 40-Hz oscillations are not present during REM sleep. *The European journal of neuroscience*, 37(8), 1330–1339. <https://doi.org/10.1111/ejn.12143>

Castro-Zaballa, S., Cavelli, M. L., Gonzalez, J., Nardi, A. E., Machado, S., Scorza, C., & Torterolo, P. (2019). EEG 40 Hz Coherence Decreases in REM Sleep and Ketamine Model of Psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 9, 766. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00766>

Cavelli, M., Castro, S., Schwarzkopf, N., Chase, M. H., Falconi, A., & Torterolo, P. (2015). Coherent neocortical gamma oscillations decrease during REM sleep in the rat. *Behavioural Brain Research*, 281, 318–325. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.050>

Cavelli, Matías & Castro, Santiago & Mondino, A. & Gonzalez, J. & Falconi, A. & Torterolo, P. (2017). Absence of EEG gamma coherence in a local activated cortical state: a conserved trait of REM sleep. *translational brain rhythmicity*. 2. 1-13. 10.15761/TBR.1000115

Chen, K., Kokate, T. G., Donevan, S. D., Carroll, F. I., & Rogawski, M. A. (1996). Ibogaine block of the NMDA receptor: in vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology*, 35(4), 423–431. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(96\)84107-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(96)84107-4)

Cherian, K. N., Keynan, J. N., Anker, L., Faerman, A., Brown, R. E., Shamma, A., Keynan, O., Coetzee, J. P., Batail, J.-M., Phillips, A., Bassano, N. J., Sahlem, G. L., Inzunza, J., Millar, T., Dickinson, J., Rolle, C. E., Keller, J., Adamson, M., Kratter, I. H., & Williams, N. R. (2024). Magnesium-ibogaine therapy in veterans with traumatic brain injuries. *Nature Medicine*, 30(2), 373–381. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02705-w>

Dickinson, J. (2023). Transpersonal Intersubjectivity in Ibogaine Experiences: Three cases.

- Anthropology of Consciousness*, 34(1), 161–180. <https://doi.org/10.1111/anoc.12172>
- Dworkin, S. I., Gleeson, S., Meloni, D., Koves, T. R., & Martin, T. J. (1995). Effects of ibogaine on responding maintained by food, cocaine and heroin reinforcement in rats. *Psychopharmacology*, 117(3), 257–261. <https://doi.org/10.1007/BF02246099>
- Dzolja, E. D., Kaplan, C. D., & Dzolja, M. R. (1988). Effect of ibogaine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in chronic morphine-dependent rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 294, 64–70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3233054>
- Fernandez, J. W., & Fernandez, R. L. (2001). “Returning to the path”: the use of iboga[ine] in an equatorial African ritual context and the binding of time, space, and social relationships. *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, 56, 235–247. [https://doi.org/10.1016/s0099-9598\(01\)56017-4](https://doi.org/10.1016/s0099-9598(01)56017-4)
- Fries P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in cognitive sciences*, 9(10), 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
- Gallo, Diego & Gonzalez, Joaquin & Rodríguez, Paola & Castro, Santiago & Scorza, Cecilia & Torterolo, Pablo & Carrera, Ignacio. (2023). Ibogaína: un psicodélico atípico con potencial antiadictivo. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 87(1), 30-46. <https://doi.org/10.46706/PSI/87.1.2>
- Glick, S. D., Kuehne, M. E., Raucchi, J., Wilson, T. E., Larson, D., Keller, R. W., Jr, & Carlson, J. N. (1994). Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Research*, 657(1-2), 14–22. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90948-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90948-2)
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., Kitchen, B. A., & Fleck, M. W. (2002). Antagonism of alpha 3 beta 4 nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration.

European Journal of Pharmacology, 438(1-2), 99–105.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)01284-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)01284-0)

Glue, P., Cape, G., Tunnicliff, D., Lockhart, M., Lam, F., Hung, N., Hung, C. T., Harland, S., Devane, J., Crockett, R. S., Howes, J., Darpo, B., Zhou, M., Weis, H., & Friedhoff, L. (2016). Ascending Single-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Safety Study of Noribogaine in Opioid-Dependent Patients. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 5(6), 460–468. <https://doi.org/10.1002/cpdd.254>

González, J., Cavelli, M., Castro-Zaballa, S., Mondino, A., Tort, A. B. L., Rubido, N., Carrera, I., & Torterolo, P. (2021). EEG Gamma Band Alterations and REM-like Traits Underpin the Acute Effect of the Atypical Psychedelic Ibogaine in the Rat. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 517–525. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00164>

González, J., Cavelli, M., Mondino, A., Pascovich, C., Castro-Zaballa, S., Torterolo, P., & Rubido, N. (2019). Decreased electrocortical temporal complexity distinguishes sleep from wakefulness. *Scientific Reports*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54788-6>

González, J., Prieto, J. P., Rodríguez, P., Cavelli, M., Benedetto, L., Mondino, A., Pazos, M., Seoane, G., Carrera, I., Scorza, C., & Torterolo, P. (2018). Ibogaine Acute Administration in Rats Promotes Wakefulness, Long-Lasting REM Sleep Suppression, and a Distinctive Motor Profile. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 374. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00374>

He, D.-Y., McGough, N. N. H., Ravindranathan, A., Jeanblanc, J., Logrip, M. L., Phamluong, K., Janak, P. H., & Ron, D. (2005). Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Mediates the Desirable Actions of the Anti-Addiction Drug Ibogaine against Alcohol Consumption. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(3), 619–628. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3959-04.2005>

Heink, A., Katsikas, S., & Lange-Altman, T. (2017). Examination of the Phenomenology of the Ibogaine Treatment Experience: Role of Altered States of Consciousness and Psychedelic Experiences. *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(3), 201–208.

<https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1290855>

Jacobs, M. T., Zhang, Y.-W., Campbell, S. D., & Rudnick, G. (2007). Ibogaine, a noncompetitive inhibitor of serotonin transport, acts by stabilizing the cytoplasm-facing state of the transporter. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(40), 29441–29447. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704456200>

Köck, P., Froelich, K., Walter, M., Lang, U., & Dürsteler, K. M. (2022). A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 138, 108717. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108717>

Kohek, M., Ohren, M., Hornby, P., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Bouso, J. C. (2020). The Ibogaine Experience: A Qualitative Study on the Acute Subjective Effects of Ibogaine. *Anthropology of Consciousness*, 31(1), 91–119. <https://doi.org/10.1111/anoc.12119>

Lotsof, H. S., & Alexander, N. E. (2001). Case studies of ibogaine treatment: implications for patient management strategies. *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, 56, 293–313. [https://doi.org/10.1016/s0099-9598\(01\)56020-4](https://doi.org/10.1016/s0099-9598(01)56020-4)

Mach, R. H., Smith, C. R., & Childers, S. R. (1995). Ibogaine possesses a selective affinity for sigma 2 receptors. *Life Sciences*, 57(4), PL57–PL62. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00301-l](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00301-l)

Marton, S., González, B., Rodríguez-Bottero, S., Miquel, E., Martínez-Palma, L., Pazos, M., Prieto, J. P., Rodríguez, P., Sames, D., Seoane, G., Scorza, C., Cassina, P., & Carrera, I. (2019). Ibogaine Administration Modifies GDNF and BDNF Expression in Brain Regions Involved in Mesocorticolimbic and Nigral Dopaminergic Circuits. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 193. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00193>

Mash, D. C., Staley, J. K., Pablo, J. P., Holohean, A. M., Hackman, J. C., & Davidoff, R. A. (1995). Properties of ibogaine and its principal metabolite (12-hydroxyibogamine) at the MK-801 binding site of the NMDA receptor complex. *Neuroscience letters*, 192(1), 53–56. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11608-y](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11608-y)

- Mash, D. C., Ameer, B., Prou, D., Howes, J. F., & Maillet, E. L. (2016). Oral noribogaine shows high brain uptake and anti-withdrawal effects not associated with place preference in rodents. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(7), 688–697. <https://doi.org/10.1177/0269881116641331>
- Mash, D. C., Duque, L., & Page, B. (2018). Ibogaine Detoxification Transitions Opioid and Cocaine Abusers Between Dependence and Abstinence: Clinical Observations and Treatment Outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, 529. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00529>
- Mash D. C. (2023). IUPHAR - invited review - Ibogaine - A legacy within the current renaissance of psychedelic therapy. *Pharmacological research*, *190*, 106620. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106620>
- Mondino, A., Cavelli, M., González, J., Osorio, L., Castro-Zaballa, S., Costa, A., Vanini, G., & Torterolo, P. (2020). Power and Coherence in the EEG of the Rat: Impact of Behavioral States, Cortical Area, Lateralization and Light/Dark Phases. *Clocks & Sleep*, *2*(4), 536–556. <https://doi.org/10.3390/clockssleep2040039>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, *68*(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Noller, G. E., Frampton, C. M., & Yazar-Klosinski, B. (2018). Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *44*(1), 37–46. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1310218>
- Olson, D. E. (2020). The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*, *4*(2), 563–567. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.0c00192>
- Ona, G., Reverte, I., Rossi, G. N., dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., Colomina, M. T., & Bouso, J. C. (2023). Main targets of ibogaine and noribogaine associated with its putative

- anti-addictive effects: A mechanistic overview. *Journal of Psychopharmacology*, 37(12), 1190–1200. <https://doi.org/10.1177/02698811231200882>
- Pope, H. G. (1969). Tabernanthe iboga: an African narcotic plant of social importance. *Economic Botany*, 23(2), 174–184. <https://doi.org/10.1007/BF02860623>
- Popik, P., Layer, R. T., & Skolnick, P. (1994). The putative anti-addictive drug ibogaine is a competitive inhibitor of [3H]MK-801 binding to the NMDA receptor complex. *Psychopharmacology*, 114(4), 672–674. <https://doi.org/10.1007/BF02245000>
- Rayan, A., Agarwal, A., Samanta, A., Severijnen, E., van der Meij, J., & Genzel, L. (2024). Sleep scoring in rodents: Criteria, automatic approaches and outstanding issues. *The European Journal of Neuroscience*, 59(4), 526–553. <https://doi.org/10.1111/ejn.15884>
- Rezvani, A. H., Overstreet, D. H., & Lee, Y. W. (1995). Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 52(3), 615–620. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)00152-m](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)00152-m)
- Rodger, J. (2018). Understanding the Healing Potential of Ibogaine through a Comparative and Interpretive Phenomenology of the Visionary Experience. *Anthropology of Consciousness*, 29(1), 77–119. <https://doi.org/10.1111/anoc.12088>
- Rodríguez-Cano, B. J., Kohek, M., Ona, G., Alcázar-Córcoles, M. Á., dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., & Bouso, J. C. (2023). Underground ibogaine use for the treatment of substance use disorders: A qualitative analysis of subjective experiences. *Drug and Alcohol Review*, 42(2), 401–414. <https://doi.org/10.1111/dar.13587>
- Rodríguez, P., Urbanavicius, J., Prieto, J. P., Fabius, S., Reyes, A. L., Havel, V., Sames, D., Scorza, C., & Carrera, I. (2020). A Single Administration of the Atypical Psychedelic Ibogaine or Its Metabolite Noribogaine Induces an Antidepressant-Like Effect in Rats. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(11), 1661–1672. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00152>
- Samorini, G. (1997-1998). The initiation rite in the Bwiti religion (Ndea Narizanga Sect,

- Gabon). *Jahrbuch für Ethnomedizin*, 6-7, 39-55.
- Schenberg, E. E., de Castro Comis, M. A., Alexandre, J. F. M., Chaves, B. D. R., Tófoli, L. F., & da Silveira, D. X. (2017). Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A qualitative study. *Journal of Psychedelic Studies*, 1(1), 10–19. <https://doi.org/10.1556/2054.01.2016.002>
- Schenberg, E. E., de Castro Comis, M. A., Chaves, B. R., & da Silveira, D. X. (2014). Treating drug dependence with the aid of ibogaine: A retrospective study. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 993–1000. <https://doi.org/10.1177/0269881114552713>
- Staley, J. K., Ouyang, Q., Pablo, J., Hearn, W. L., Flynn, D. D., Rothman, R. B., Rice, K. C., & Mash, D. C. (1996). Pharmacological screen for activities of 12-hydroxyibogamine: a primary metabolite of the indole alkaloid ibogaine. *Psychopharmacology*, 127(1), 10–18. <https://doi.org/10.1007/BF02805969>
- Sweetnam, P. M., Lancaster, J., Snowman, A., Collins, J. L., Perschke, S., Bauer, C., & Ferkany, J. (1995). Receptor binding profile suggests multiple mechanisms of action are responsible for ibogaine's putative anti-addictive activity. *Psychopharmacology*, 118(4), 369–376. <https://doi.org/10.1007/BF02245936>
- Torterolo, P., Gonzalez, J., Castro-Zaballa, S., Cavelli, M., Mondino, A., Pascovich, C., Rubido, N., Murillo-Rodríguez, E., & Vanini, G. (2022). Polysomnography in humans and animal models: basic procedures and analysis, in Murillo-Rodríguez, E. (ed.) *Methodological Approaches for Sleep and Vigilance Research* (pp. 17-32), Academic Press.
- Torterolo, P., & Vanini, G. (2010). Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Revista de Neurología*, 50(12), 747–758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533253>
- Wells, G. B., Lopez, M. C., & Tanaka, J. C. (1999). The effects of ibogaine on dopamine and serotonin transport in rat brain synaptosomes. *Brain Research Bulletin*, 48(6), 641–647. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00053-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00053-2)

Yaden, D. B., & Griffiths, R. R. (2020). The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 568–572. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00194>