

Zajišťuje:	Klinika adiktologie VFN a 1.LF UK v Praze	Garant: Mgr. Roman Gabrhelík, Ph.D., PharmDr. Magdaléna Šustková, Ph.D.,
Fakulta:	1. lékařská fakulta	
Platnost:	od 2014	
Semestr:	n.a.	Vyučující: PharmDr. Magdaléna Šustková, Ph.D., Mgr. Roman Gabrhelík, Ph.D.
Rozsah, examínace:	n.a.	
Body:	n.a.	
E-Kredity:	n.a.	
Způsob provedení zkoušky:	Ústní nebo písemné	Atributy: Adiktologie
Rozsah za školní rok:	6x 90min + 45min	Název: Speciální otázky v biomedicině a biomedicínské adiktologii
Počet míst:	neomezen	
Minimální obsazenost:	neomezen	
Stav předmětu:	vyučován	
Jazyk výuky:	čeština	
Způsob výuky:	kombinovaný	
Úroveň:	Ph.D.	
Vysvětlení:	prof. PhDr. Michal Miovský, Ph.D.	

[Výsledky anket](#) [Termíny zkoušek](#) [Rozvrh](#) [Nástěnka](#)

Anotace

Předmět navazuje na Úvod do biomedicínské adiktologie a doplňuje jej o další oblasti - výzkumné metody užívané v adiktologii (v základním přehledu a se zaměřením na specifické modely závislosti), základy farmakoterapie - jako součásti komplexního terapeutického/preventivního přístupu epidemiologie a klinické studie.

Výstupní znalosti, dovednosti a kompetence studentů (viz část 2) jsou zacílené na obecný teoretický přehled a aplikační možnosti biomedicínského výzkumu v oboru adiktologie.

Lze shrnout, že si studenti osvojí:

- a) přehled výzkumných metod v adiktologii
- b) základní principy epidemiologie
- c) základy (farmako)terapie závislostí na návykových látkách
- d) základní principy klinických studií

Cíl předmětu

Předmět má za cíl seznámit studenty se současnou praxí biomedicínské adiktologie - s výzkumem a teoreticko-praktickou výbavou pro realizaci vlastních výzkumů, pro osvojení kritického pohledu na práce v oboru atd.

Předmět má několik dílčích fokusů. Jedním z nich je základní přehled výzkumných metod používaných v oboru. Dalším je úvod do základních principů epidemiologie závislostí. Základní principy klinických studií budou navazovat na představení fundamentálních základů farmakoterapie v adiktologii.

Deskriptory

2. Výstupní deskriptory předmětu:

Znalosti:

Student prokazuje hluboké a široké znalosti charakteristik vědecko-výzkumného přístupu a metod v oblasti biomedicíny, jejich třídění a výchozího teoretického rámce na úrovni soudobých poznatků v této oblasti. Znalost zahrnuje též přehled v soudobých kritických otázkách aplikace těchto metod v moderní biomedicínské adiktologii a interdisciplinárním a transdisciplinárním výzkumu. Zná a rozumí možnostem kombinace různých výzkumných designů a v jejich rámci pak metodám výběru souboru, metodám sběru dat, metodám zpracování, analýzy, interpretace a publikování dat. Prokazuje schopnost těmto metodám nejen porozumět, ale též je správně aplikovat v souvislosti se specifickými etickými aspekty kvalitativního přístupu.

Dovednosti:

Za využití získaných znalostí a porozumění teoretickému i aplikačnímu rámci biomedicínského přístupu a metod samostatně navrhnout teoretické i praktické řešení vědeckých problémů v oblasti biomedicíny. Je schopen zvolit a kombinovat vhodné výzkumné strategie a metody tak, aby dokázal sestavit jedinečný výzkumný plán adekvátní výzkumnému problému. Je tedy schopen tento problém nejen správně definovat a kategorizovat, ale též navrhnout a stanovit správný postup jeho vědeckého zkoumání případně vyhodnotit chyby a/nebo nedostatky již navrženého postupu. Umí samostatně aplikovat etické zásady na reálný výzkumný postup a identifikovat jeho silné a slabé stránky. Je přitom schopen propojovat poznatky různých oborů a výsledky práce správně interpretovat a zhodnotit.

Kompetence:

Studenti jsou schopni na své úrovni samostatně rozpoznat základní typy epidemiologických problémů a navrhnout postupy a metody, jak dané problémy zkoumat. Jsou schopni čerpat a pracovat se zahraniční literaturou a přenášet moderní poznatky mezi různými modely a aplikovat je do kontextu daného výzkumného problému při zachování eticky korektního postupu.

Literatura

6. Studijní podklady a informační zdroje:

6.1. Povinná literatura:

1. Koob GF (2009). Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology* 56(Suppl 1): 18–31.
2. Koob GF, Lloyd GK, Mason BJ(2009) Development of pharmacotherapies for drug addiction: a Rosetta Stone approach. *Nat Rev Drug Discov.* 8(6): 500–515
3. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *PNAS*, (2011) 108 (37):15037-15042
4. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*1999;10:37-48.
5. Hill AB. The Environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
6. McMichael AJ. Prisoners of the proximate: loosening the constraints on epidemiology in an age of change. *Am J Epidemiol* 1999;149:887-897.
7. Samet JM. Concepts of time in clinical research. *Ann Intern Med* 2000;132:37-44.
8. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Indicator definitions and metadata, 2010.
http://www.who.int/whosis/indicators/WHS10_IndicatorCompendium_20100513.pdf

- [f](#)
9. Samet JM, Munoz A. Evolution of the cohort study. *Epidemiol Rev* 1998;20:1-15.
 10. White E, Hunt JR, Casso D. Exposure measurement in cohort studies: the challenges of prospective data collection. *Epidemiol Rev* 1998;20:43-56.
 11. Cordier S, Stewart PA. Exposure assessment. In W. Ahrens, I. Pigeot, ed. *Handbook of Epidemiology*. Springer: Germany, 2005. pp. 437-462.
 12. Savitz DA. *Interpreting Epidemiologic Evidence: Strategies for Study Design and Analysis*. Oxford University Press: Oxford, 2003. pp.205-241.
 13. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64:1263-1272.
 14. Patz Jr. EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *New Engl J Med* 2000; 343:1627-1633.
 15. Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med*. 1963;268:182-92.
 16. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
 17. Samet JM. Epidemiology and policy: the pump handle meets the new millennium. *Epidemiol Rev* 2000;22:145-54.
 18. Lawrence M. Friedman, Curt D. Furberg, David L. DeMets. *Fundamentals of Clinical Trials* 4th ed. 2010, XVIII, 445 p.

6.2. Doporučená rozšiřující literatura:

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar23;340:c332
2. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA (March 2007). "Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a

systematic sampling review". JAMA 297 (11): 1233–40.

doi:10.1001/jama.297.11.1233

3. The Lancet (2009). "Phase 0 trials: A platform for drug development?". The Lancet 374 (9685): 176–118. doi:10.1016/S0140-6736(09)61309-X
4. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology, 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins:
5. Baltimore, 2008.
6. Savitz DA. Interpreting Epidemiologic Evidence: Strategies for Study Design and Analysis. Oxford
7. University Press: Oxford, 2003. pp. 163-204.
8. Cordier S, Stewart PA. Exposure assessment. In W. Ahrens, I. Pigeot, eds. Handbook of
9. Epidemiology. Springer: Germany, 2005. pp. 437-462.
10. Bailey, K. R. and Crawley, J. N. (2008). Anxiety-related behaviors in mice. Buccafusco, J. J (Ed.), Methods of behavior analysis in neuroscience, 2nd edition (pp. 77-101). Boca Raton (FL): CRC Press.
11. Barclay, L. L. and Gibson, G. E. (1982). Spontaneous open-field behavior in thiamin-deficient rats. J Nutr. Oct; 112 (10): 1899–905.
12. Bardo, M.T. and Bevins., R.A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? Psychopharmacology 153:1; 31–43.
13. Beach, H. D. (1957). Morphine addiction in rats. Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie. Vol 11(2). Jun. 104-112.
14. Becker, H. C., Lopez, M. F., Doremus-Fitzwater T. L. (2011). Effects of stress on alcohol drinking: a review of animal studies. Psychopharmacology (Berl). 2011 November ; 218(1): 131–156.
15. Bozarth, M. A. (1987). Conditioned place preference: a parametric analysis using systemic heroin injections. In Bozarth, M. A. (Ed.) Methods of assessing the

- reinforcing properties of abused drugs. (pp. 241-273). New York, Springer,
16. Burke, A. R., Forster, G. L., Novick, A. M., Roberts, C. L., Watt, M. W. (2013). Effects of adolescent social defeat on adult amphetamine-induced locomotion and corticoaccumbal dopamine release in male rats *Neuropharmacology*. April ; 67C: 359–369.
17. Carter, L. P. and Griffiths, R. R. (2009). Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development *Drug Alcohol Depend.* December 1; 105S1: S14 – S25.
18. Chefer, V. I., Thompson, A. C., Zapata, A., Shippenberg, T. S. (2009). Overview of brain microdialysis. *Curr. Protoc. Neurosci.* April ; Chapter: Unit7.1.
19. Cruz, F. C., Quadros, I. M., Hogenelst, K., Planeta, C. S., Miczek, K. A. (2011). Social defeat stress in rats: Escalation of cocaine and “speedball” binge self-administration, but not heroin. *Psychopharmacology (Berl)*. May; 215(1): 165–175.
20. Curzon, P., Zhang, M., Radek, R. J., Fox, G. B. (2008). The behavioral assessment of sensorimotor processes in the mouse: acoustic startle, sensory gating, locomotor activity, rotarod, and beam walking. Buccafusco, J. J (Ed.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition (pp. 145-177). Boca Raton (FL): CRC Press.
21. Darvesh, A. S., Carroll, R. T., Geldenhuys, W. J., Gudelsky, G. A., Klein, J., Meshul, C. K., Schyl C. J. (2011). In vivo brain microdialysis: advances in neuropsychopharmacology and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* February ; 6(2): 109–127
22. Donald, A. and Overton, D. A. (1991). A Historical Perspective on Drug Discrimination. In Glennon, R. A., *Drug Discrimination: Applications to Drug Abuse Research*. (pp. 5-25). U.S. Government printing office.
23. Fišerová, M. (2000). Historie, příčiny a léčení drogových závislostí. *Postgraduální medicína*; ročník 2; číslo 3; 288 - 298,
24. Fox, R. H. and Histon, S. M. (1958). Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilatation. *J. Physiol.* 142; 219-232

25. Gardner, E., L. (2008). Use of animal models to develop antiaddiction medications. *Curr Psychiatry Rep.* October ; 10(5): 377–384.
26. Glennon, R. A. and Young, R. (2011). An introduction to drug discrimination. In Glennon, R. A., Young, R. (Eds.) *Drug Discrimination: Applications to Medicinal Chemistry and Drug Studies*, First Edition. (pp. 3-17). Published by John Wiley & Sons, Inc.
27. Hall, C., Ballachey, E. L. (1932). A study of the rat's behavior in a field. A contribution to method in comparative psychology. *University of California Publications in Psychology*, Vol 6, 1932, 1–12.
28. Howell, L. L., Fantegrossi, W. E. (2008). Intravenous drug self-administration in nonhuman primates. In Buccafusco, J. J. (Ed.), *Methods of behavior analysis in neuroscience*, 2nd edition (pp. 179-198). Boca Raton (FL): CRC Press.
29. Kelemen, E. and Pašťalková, E. (2000). O studiu paměti u lidí a zvířat. *Vesmír*. Listopad; 633-635.
30. Koob, G. F., Caine, S. B., Roberts, A. J., Parsons, L. H. (2007). Drug self-administration and microdialysis in rodents. In Crawley, J. (Ed.) *What's wrong with my mouse? Strategies for rodent behavior phenotyping*. (pp. 35-54). San Diego, CA: Society for Neuroscience.
31. Kudrle, S. (2003). Úvod do bio-psycho-sociálního modelu závislosti. In K. Kalina (Ed.), *Drogy a drogové závislosti: Mezioborový přístup 1* (pp. 83–89). Praha: Úřad vlády České republiky.
32. Liu, Y., Foll, B. L., Liu, Y., Wang, X., Lu, L. (2008). Conditioned place preference induced by licit drugs: establishment, extinction, and reinstatement. *The Scientific World Journal*, 8, 1228–1245
33. Lynch, W. J., Nicholson, K. L., Dance, M. E., Morgan, R. W., Foley, P. L. (2010). Animal models of substance abuse and addiction: implications for science, animal welfare, and society. *Comp Med*. Jun; 60(3): 177–188.



Klinika adiktologie
1. LF UK a VFN v Praze



34. Mahler, S. V., Moorman, D. E., Feltenstein, M. W., Cox, B. M., Ogburn, K. B., Bachar, M., McGonigal, J. T., Ghee, S. M., See, R. E. (2013) A rodent "self-report" measure of methamphetamine craving? Rat ultrasonic vocalizations during methamphetamine self-administration, extinction, and reinstatement. Behav Brain Res. Jan 1;236(1):78-89.
35. Maier, E. Y., Abdalla, M., Ahrens, A. M., Schallert, T., Duvauchelle, C. L. (2012) The missing variable: ultrasonic vocalizations reveal hidden sensitization and tolerance-like effects during long-term cocaine administration. Psychopharmacology (Berl). Feb;219(4):1141-52. (Maier et al., 2012)
36. Mello, N. K. and Negus, S. S. (1996). Preclinical evaluation of pharmacotherapies for treatment of cocaine and opioid abuse using drug self-administration procedures. Neuropsychopharmacology. Jun; 14(6): 375-424.
37. Miczek, K. A. and O'Donnell, J. M. (1978). Intruder-evoked aggression in isolated and nonisolated mice: effects of psychomotor stimulants and L-dopa. Psychopharmacology (Berl). Apr 14; 57(1): 47-55.
38. Montgomery, K. C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory drive. Journal of Comparative and Physiological Psychology, Vol 48(4), Aug, 254-260.
39. Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. Learning and Motivation. 12; 239-260
40. Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Nečas, V., Grolmusová, L., Kiššová, L., Nechanská, B., Sopko, B., Fidesová, H., Vopravil, J., Jurystová, L. (2013) Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2012 [Annual Report on Drug Situation 2012 – Czech Republic] MRAVČÍK, V (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky.
41. Panlilio, L. V. and Goldberg, S. R. (2007). Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. Addiction. December ; 102(12): 1863–

1870.

42. Pechnick, R. N., Glasner-Edwards, S., Hrymoc, M., Wilkins, J.N. (2007). Preclinical development and clinical implementation of treatments for substance abuse disorders. *Focus*; 5: 151-162.
43. Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. Aug; 14 (3): 149-67.
44. Planeta, C. S. (2013). Animal models of alcohol and drug dependence. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 35: 140-S146
45. Prus, A. J., James, J. R., Rosecrans, J. A. (2008). Conditioned Place Preference. In Buccafusco, J. J. (Ed.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition (pp. 59-76). Boca Raton (FL): CRC Press.
46. Sadananda, M., Natusch, C., Karrenbauer, B., Schwartz, R. K. (2012) 50-kHz calls in rats: effects of MDMA and the 5-HT(1A) receptor agonist 8-OH-DPAT. Pharmacol Biochem Behav. 2012 Apr;101(2):258-64
47. Schramm-Sapyta, N. L., Walker, Q. D., Caster, J. M., Levin, E. D., Kuhn, C. M. (2009). Are adolescents more vulnerable to drug addiction than adults? Evidence from animal models. *Psychopharmacology (Berl)*. Sep; 206(1): 1-21.
48. Spragg, S. D. S. (1940. Morphine addiction in chimpanzees. *Comparative Psychology Monographs*, Vol 15, 7. 132.
49. Stoleran, I. P., Childs, E., Ford, M. M., Grant, K. A. (2011). The role of training dose in drug discrimination: a review. *Behav Pharmacol*. September ; 22(5-6): 415–429.
50. Thompson, T. and Schuster, C. R. (1964). Morphine self-administration , food-reinforced and avoidance behaviors in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia*. Jan; 7; 5: 87-94.
51. Torregrossa, M. M., Kalivas, P. W. (2008). Microdialysis and the neurochemistry of addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. August; 90(2): 261–272.

10



Klinika adiktologie
1. LF UK a VFN v Praze



52. Vaculín, Š. (2000). Etické a právní aspekty použití zvířat k experimentální práci, *Cesk fyziol* 49(1), 30-33.
53. Vorhees, C. V. and Williams, M. T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc.* 1(2): 848–858.
54. Walf, A. A. and Frye C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc.* 2(2): 322–328.
55. Weeks, J. R. (1962). Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science.* Oct 12;138(3537):143-4.
56. Williams, A. M., Reis, D. J., Powell, A. S., Neira, L. J., Nealey, K. A., Ziegler, C. E., Kloss, N. D., Bilimoria, J. L., Smith, C. E., Walker, B. M. (2012) The effect of intermittent alcohol vapor or pulsatile heroin on somatic and negative affective indices during spontaneous withdrawal in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl).* Sep;223(1):75-88.
57. Young, R. (2009). Drug Discrimination. In Buccafusco, J. J. (Ed.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition (pp. 39-58). Boca Raton (FL): CRC Press.
58. Zaostřeno na drogy 8/2013. 1-2. Úřad vlády ČR

11

Metody výuky

3. Organizace a průběh výuky předmětu v kombinované formě:

Přednášky:

Předmět je vyučován blokově, vždy v dohodnutém termínu. Účast na semináři je povinná a je sledovaná docházka tvořící součást závěrečného hodnocení. Výuka bude probíhat ve třech blocích, každý po 3 hodinách (4x45 minut).

Domácí příprava a rozšířené studijní opory:

Součástí sylabu je:

- a) rozšířená doporučená literatura,
- b) rozšířené výukové elektronické opory,
- c) domácí úkoly a doporučení pro domácí přípravu.

Rozšířené konzultační hodiny:

Pro snadnější zvládnutí domácí přípravy je pedagog k dispozici ke konzultacím jednak na svém e-mailu a jednak je k dispozici studentům na on-line chatu po dobu 2 hodin (formou konzultace) v termínu, který je se studenty dohodnut na přednášce a který je lokalizován do zápočtového týdnu.

Požadavky ke zkoušce

5. Požadavky na ukončení/absolvování předmětu:

Na základě docházky je vyžadována 80% účast. V případě nemoci nebo jiné omluvené absence je možné účast na semináři nahradit po dohodě s vyučujícím individuálně zpracovaným tématem v rámci domácí přípravy.

Požadavky k absolvování předmětu:

- a) 20% hodnocení: docházka na semináře (80% účast na seminářích)
- b) 30% hodnocení: aktivita v hodině + úspěšnost ve kvízy
- c) 50% hodnocení (zkouška): závěrečný test znalostí základní pojmů a koncepcí

Výstupní hodnocení:

- a) 100-85 %: výborně
- b) 84-70 %: velmi dobře
- c) 69-55 %: dobře
- d) 54 % a méně: neprospěl

Sylabus

I. tématický blok:

Název a obsah: Výzkumné metody v adiktologii

Studenti získají základní přehled o nejdůležitějších výzkumných přístupech, rovinách a metodách, jež se uplatňují v adiktologii, se zaměřením na specifitější metody, včetně nejnámějších experimentálních modelů závislosti.

V řadě posledních let se v problematice závislosti vychází z tzv. bio-psycho-socio-spirituálního modelu, který vyjadřuje, resp. zdůrazňuje komplexnost problematiky. I proto je obor adiktologie v ČR definován jako samostatný transdisciplinární vědecký obor, který spojuje všechna tato hlediska do jednotné sféry. A proto i výzkum v adiktologii má velmi komplexní a víceúrovňový charakter.

V rámci výzkumu problematiky nadužívání látek (psychotropních, omamných atp.) a závislostního chování (včetně závislosti na návykových látkách) se využívají prakticky veškeré výzkumné roviny: tedy výzkum před-klinický/preklinický a klinický v širokém spektru rovin přístupů/výzkumu: od přípravných fází mimo organismus - syntézy látek včetně potenciálních léčiv, a např. vazebných studií (testování schopnosti látek ovlivňovat vazebná místa/receptory), tedy (sub)molekulární úrovně (*in vitro*), přes výzkum v rovině tkání/tkáňových kultur a celých orgánů (*in situ* metody), k metodám prováděným na celém organismu (*in vivo*) (v bdělém stavu u volně se pohybujících organismů nebo v anestetovaném stavu). Současný výzkum stále více a na všech úrovních využívá různé, často špičkové přístrojové vybavení a automatizaci testování/počítačový sběr a vyhodnocování dat, což výzkumné techniky standardizuje a navíc je objektivizuje (činí je více nezávislými na výzkumníkovi=pozorovateli) atp. Velice významnou úlohu ve veškerém výzkumu má správné statistické zhodnocení dat.

Budou zmíněna některá obecná pravidla výzkumu: standardní/definované podmínky testování (=možnost reprodukovatelnosti výsledků), užití kontrolních/standardních resp. standardním způsobem ovlivňovaných jedinců pro porovnání efektů, pravidla vyplývající ze

statistického hodnocení dat, jež predikuje validitu a využití výsledků a příslušných závěrů atp.

V rámci preklinického experimentálního výzkumu se v metodách převážně užívají laboratorní zvířata (budou zmíněna nejčastěji užívaná a stručně princip volby druhu zvířete do experimentu). Pokusy na zvířatech mají podstatnou roli pro pochopení jak biologických faktorů, tak faktorů prostředí které se podílejí na rozvoji závislostí na návykových látkách. Experiment na zvířeti umožňuje vytvoření specifických podmínek a modelových situací, kde můžeme studovat změny pouze u vybraných prvků, což je v případě humánních studií jen těžko proveditelné. V poslední době je v adiktologickém výzkumu využívána řada specifických experimentálních modelů drogových závislostí na zvířatech, zaměřených na výzkum různých fází procesu závislostí (zahájení užívání návykové látky, rekreační užívání, ztráta kontroly nad užíváním, syndrom odnětí drogy, recidiva atp.), a dále na faktory, které ovlivňují náchylnost k rozvoji závislostí. Experimentální výzkum se vedle výše zmíněných etických principů řídí řadou dalších důležitých obecných pravidel. Experimenty i chov zvířat v době mimo pokusy musí probíhat v akreditovaném standardním prostředí (akreditovaný zvěřinec a pokusné místnosti pro experimenty na celém zvířeti) za standardních podmínek, jež jsou definovány zákonem (v ČR je v současné době platný Zákon č. 246/1992 Sb. na ochranu zvířat proti týrání). Jedná se např. o standardní teplotu a vlhkost v místnosti, dostatečnou zvukovou izolaci, dodržování světelného režimu (většinou nastaveného na 12h cykly) atp. Osoby, které přicházejí do styku s laboratorními zvířaty (ošetřovatelé i výzkumní pracovníci) musí mít odpovídající kvalifikaci a absolvovat proškolení pro práci s pokusnými zvířaty (akreditace pracovníků). Dále, každá experimentální studie musí mít vždy tzv. kontrolní srovnávací skupinu zvířat (což platí i v případě molekulárních a jiných rovin preklinického a někdy i klinického výzkumu). Na rozdíl od „standardní“ srovnávací skupiny (kde je např. místo nového testované látky aplikována již dobře známá látka tzv. „standard“), „kontrolní“ experimentální jedinci procházejí naprosto stejnými pokusnými podmínkami i procedurami jako „testovaní“ jedinci, ale místo testované látky je aplikováno „placebo“/vehikulum.

Mezi experimentálními modely závislostního chování budou probrány: a) test drogou

podmíněné preference místa, b) metody auto-aplikace drogy, c) metoda rozpoznávání drogy, c) metoda auto-stimulace vybraných mozkových struktur slabým elektrickým proudem. Mezi nespécifickými/obecnými výzkumnými metodami v adiktologii budou zmíněny behaviorální metody a mikrodialýza.

V rámci klinického výzkumu bude zmíněn základní přehled metod – včetně využití vysoce citlivých zobrazovacích technik (jež se často využívají i na preklinické úrovni). Využití lidských specifíků ve výzkumu – výhody (slovní popis, sdělení aktuálního stavu i popisy z minulosti - včetně vyjádření pocitů psychického a emočního stavu atp.) a nevýhody (nutná zkreslení – příliš mnoho prvků ve hře, přílišná heterogenita výzkumných skupin; možné zkreslení popisu jedincem, zamlčení, vědomá manipulace, neschopnost vyjádření atp.)

Klíčové koncepty a pojmy:

Komplexní přístup ve výzkumu v adiktologii. Výzkum – obecná pravidla pro správnou výzkumnou praxi – preklinickou i klinickou. Rozdělení/roviny výzkumu, provázanost, typy výzkumu, metody. Statistika.

Preklinický výzkum – experimentální výzkum na zvířatech – nutná přísná pravidla, etika, akreditace pracoviště i pracovníků standardizace, validita atp.

Výběr preklinických metod: obecně využívané metody (behaviorální metody, mikrodialýza atp.), (specifické) experimentální modely závislosti - a) test drogy podmíněné preference místa, b) metody auto-aplikace drogy, c) metoda rozpoznávání drogy, c) metoda auto-stimulace vybraných mozkových struktur slabým elektrickým proudem

Výběr klinických metod: včetně některých vysoce citlivých zobrazovacích technik

Povinná literatura:

1. Mark L. Mitchell , Janina M. Jolley. Research Design Explained Hardcover. Edition: 8th,

Cengage Learning. ISBN-13: 978-1133049838

Doplňková literatura:

1. Bailey, K. R. and Crawley, J. N. (2008). Anxiety-related behaviors in mice. Buccafusco, J. J (Ed.), Methods of behavior analysis in neuroscience, 2nd edition (pp. 77-101). Boca Raton (FL): CRC Press.
2. Barclay, L. L. and Gibson, G. E. (1982). Spontaneous open-field behavior in thiamin-deficient rats. J Nutr. Oct; 112 (10): 1899–905.
3. Bardo, M.T. and Bevins., R.A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? Psychopharmacology 153:1; 31–43.
4. Beach, H. D. (1957). Morphine addiction in rats. Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie. Vol 11(2). Jun. 104-112.
5. Becker, H. C., Lopez, M. F., Doremus-Fitzwater T. L. (2011). Effects of stress on alcohol drinking: a review of animal studies. Psychopharmacology (Berl). 2011 November ; 218(1): 131–156.
6. Bozarth, M. A. (1987). Conditioned place preference: a parametric analysis using systemic heroin injections. In Bozarth, M. A. (Ed.) Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs. (pp. 241-273). New York, Springer,
7. Burke, A. R., Forster, G. L., Novick, A. M., Roberts, C. L., Watt, M. W. (2013). Effects of adolescent social defeat on adult amphetamine-induced locomotion and corticoaccumbal dopamine release in male rats Neuropharmacology. April ; 67C: 359–369.
8. Carter, L. P. and Griffiths, R. R. (2009). Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development Drug Alcohol Depend. December 1; 105S1: S14 – S25.
9. Chefer, V. I., Thompson, A. C., Zapata, A., Shippenberg, T. S. (2009). Overview of brain microdialysis. Curr. Protoc. Neurosci. April ; Chapter: Unit7.1.
10. Cruz, F. C., Quadros, I. M., Hogenelst, K., Planeta, C. S., Miczek, K. A. (2011). Social defeat stress in rats: Escalation of cocaine and “speedball” binge self-administration, but not heroin.

- Psychopharmacology (Berl). May; 215(1): 165–175.
11. Curzon, P., Zhang, M., Radek, R. J., Fox, G. B. (2008). The behavioral assessment of sensorimotor processes in the mouse: acoustic startle, sensory gating, locomotor activity, rotarod, and beam walking. Buccafusco, J. J. (Ed.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition (pp. 145-177). Boca Raton (FL): CRC Press.
 12. Darvesh, A. S., Carroll, R. T., Geldenhuys, W. J., Gudelsky, G. A., Klein, J., Meshul, C. K., Schyl C. J. (2011). In vivo brain microdialysis: advances in neuropsychopharmacology and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* February ; 6(2): 109–127
 13. Donald, A. and Overton, D. A. (1991). A Historical Perspective on Drug Discrimination. In Glennon, R. A., *Drug Discrimination: Applications to Drug Abuse Research.*(pp. 5-25). U.S. Government printing office.
 14. Fišerová, M. (2000). Historie, příčiny a léčení drogových závislostí. *Postgraduální medicína; ročník 2; číslo 3; 288 - 298,*
 15. Fox, R. H. and Histon, S. M. (1958). Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilatation. *J. Physiol.* 142; 219-232
 16. Gardner, E., L. (2008). Use of animal models to develop antiaddiction medications. *Curr Psychiatry Rep.* October ; 10(5): 377–384.
 17. Glennon, R. A. and Young, R. (2011). An introduction to drug discrimination. In Glennon, R. A., Young, R. (Eds.) *Drug Discrimination: Applications to Medicinal Chemistry and Drug Studies*, First Edition. (pp. 3-17). Published by John Wiley & Sons, Inc.
 18. Hall, C., Ballachey, E. L. (1932). A study of the rat's behavior in a field. A contribution to method in comparative psychology. *University of California Publications in Psychology*, Vol 6, 1932, 1–12.
 19. Howell, L. L., Fantegrossi, W. E. (2008). Intravenous drug self-administration in nonhuman primates. In Buccafusco, J. J. (Ed.), *Methods of behavior analysis in neuroscience*, 2nd edition (pp. 179-198). Boca Raton (FL): CRC Press.
 20. Kelemen, E. and Pašťalková, E. (2000). O studiu paměti u lidí a zvířat. *Vesmír.* Listopad; 633-

635.

21. Koob, G. F., Caine, S. B., Roberts, A. J., Parsons, L. H. (2007). Drug self-administration and microdialysis in rodents. In Crawley, J. (Ed.) What's wrong with my mouse? Strategies for rodent behavior phenotyping. (pp. 35-54). San Diego, CA: Society for Neuroscience.
22. Kudrle, S. (2003). Úvod do bio-psycho-sociálního modelu závislosti. In K. Kalina (Ed.), Drogy a drogové závislosti: Mezioborový přístup 1 (pp. 83–89). Praha: Úřad vlády České republiky.
23. Liu, Y., Foll, B. L., Liu, Y., Wang, X., Lu, L. (2008). Conditioned place preference induced by licit drugs: establishment, extinction, and reinstatement. *The Scientific World Journal*, 8, 1228–1245
24. Lynch, W. J., Nicholson, K. L., Dance, M. E., Morgan, R. W., Foley, P. L. (2010). Animal models of substance abuse and addiction: implications for science, animal welfare, and society. *Comp Med*. Jun; 60(3): 177–188.
25. Mahler, S. V., Moorman, D. E., Feltenstein, M. W., Cox, B. M., Ogburn, K. B., Bachar, M., McGonigal, J. T., Ghee, S. M., See, R. E. (2013) A rodent "self-report" measure of methamphetamine craving? Rat ultrasonic vocalizations during methamphetamine self-administration, extinction, and reinstatement. *Behav Brain Res*. Jan 1;236(1):78-89.
26. Maier, E. Y., Abdalla, M., Ahrens, A. M., Schallert, T., Duvauchelle, C. L. (2012) The missing variable: ultrasonic vocalizations reveal hidden sensitization and tolerance-like effects during long-term cocaine administration. *Psychopharmacology (Berl)*. Feb;219(4):1141-52. (Maier et al., 2012)
27. Mello, N. K. and Negus, S. S. (1996). Preclinical evaluation of pharmacotherapies for treatment of cocaine and opioid abuse using drug self-administration procedures. *Neuropsychopharmacology*. Jun; 14(6): 375-424.
28. Miczek, K. A. and O'Donnell, J. M. (1978). Intruder-evoked aggression in isolated and nonisolated mice: effects of psychomotor stimulants and L-dopa. *Psychopharmacology (Berl)*. Apr 14; 57(1): 47-55.
29. Montgomery, K. C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and

10

- exploratory drive. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, Vol 48(4), Aug, 254-260.
30. Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*. 12; 239-260
31. Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Nečas, V., Grolmusová, L., Kiššová, L., Nechanská, B., Sopko, B., Fidesová, H., Vopravil, J., Jurystová, L. (2013) Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2012 [Annual Report on Drug Situation 2012 – Czech Republic] MRAVČÍK, V (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky.
32. Panlilio, L. V. and Goldberg, S. R. (2007). Self-administration of drugs in animals and humans as a model and an investigative tool. *Addiction*. December ; 102(12): 1863–1870.
33. Pechnick, R. N., Glasner-Edwards, S., Hrymoc, M., Wilkins, J.N. (2007). Preclinical development and clinical implementation of treatments for substance abuse disorders. *Focus*; 5: 151-162.
34. Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., Briley, M. (1985). Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. Aug; 14 (3): 149-67.
35. Planeta, C. S. (2013). Animal models of alcohol and drug dependence. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 35: 140-S146
36. Prus, A. J., James, J. R., Rosecrans, J. A. (2008). Conditioned Place Preference. In Buccafusco, J. J. (Ed.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition (pp. 59-76). Boca Raton (FL): CRC Press.
37. Sadananda, M., Natusch, C., Karrenbauer, B., Schwarting, R. K. (2012) 50-kHz calls in rats: effects of MDMA and the 5-HT(1A) receptor agonist 8-OH-DPAT. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012 Apr;101(2):258-64
38. Schramm-Sapyta, N. L., Walker, Q. D., Caster, J. M., Levin, E. D., Kuhn, C. M. (2009). Are adolescents more vulnerable to drug addiction than adults? Evidence from animal models. *Psychopharmacology (Berl)*. Sep; 206(1): 1-21.

39. Spragg, S. D. S. (1940). Morphine addiction in chimpanzees. *Comparative Psychology Monographs*, Vol 15, 7. 132.
40. Stoleran, I. P., Childs, E., Ford, M. M., Grant, K. A. (2011). The role of training dose in drug discrimination: a review. *Behav Pharmacol*. September ; 22(5-6): 415–429.
41. Thompson, T. and Schuster, C. R. (1964). Morphine self-administration, food-reinforced and avoidance behaviors in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia*. Jan; 7; 5: 87-94.
42. Torregrossa, M. M., Kalivas, P. W. (2008). Microdialysis and the neurochemistry of addiction. *Pharmacol Biochem Behav*. August; 90(2): 261–272.
43. Vaculín, Š. (2000). Etické a právní aspekty použití zvířat k experimentální práci, *Cesk fyziol* 49(1), 30-33.
44. Vorhees, C. V. and Williams, M. T. (2006). Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*. 1(2): 848–858.
45. Walf, A. A. and Frye C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2(2): 322–328.
46. Weeks, J. R. (1962). Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. *Science*. Oct 12;138(3537):143-4.
47. Williams, A. M., Reis, D. J., Powell, A. S., Neira, L. J., Nealey, K. A., Ziegler, C. E., Kloss, N. D., Bilimoria, J. L., Smith, C. E., Walker, B. M. (2012) The effect of intermittent alcohol vapor or pulsatile heroin on somatic and negative affective indices during spontaneous withdrawal in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)*. Sep;223(1):75-88.
48. Young, R. (2009). Drug Discrimination. In Buccafusco, J. J. (Ed.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*, 2nd edition (pp. 39-58). Boca Raton (FL): CRC Press.
49. Zaostřeno na drogy 8/2013. 1-2. Úřad vlády ČR

II. tématický blok:

Název a obsah: **Základy (farmako)terapie závislostí na návykových látkách**

Studenti budou seznámeni se základními farmakoterapeutickými postupy, budou jim vysvětleny základní principy a mechanismy ovlivnění jednotlivých fází závislosti a příslušných

komplikací farmakoterapií a aktuální představy resp. nové perspektivní směry v možnostech léčby závislostního chování. Bude kladen důraz na využití neurobiologických poznatků ve farmakoterapii DZ a budou zmíněny nové cíle ve výzkumu léčiv.

Z poznatků které byly zmíněny v předmětě Úvod do neurověd, z uvedených neuronálních a molekulárních vztahů vyplývá představa mnoha-úrovňového a komplexního terapeutického přístupu k DZ (s řadou uplatnění i v prevenci) – jež směřuje ke: a) snížení posilovacích vlastností drogy (pozitivních i negativních), b) zvýšení odměňovacích vlastností u přirozených zdrojů odměny (zlepšení vnímání odměny s nimi spojené), c) inhibici naučených podmíněných asociací (např. rozštěpení vytvořených vazeb mezi podmíněným externím posilovačem a drogou), d) zvýšení motivace k aktivitám nesouvisejícím s drogou a e) zesílení inhibiční kontroly.

Do komplexního léčebného přístupu lze zařadit i farmakoterapii DZ, jež pomáhá řešit případy intoxikací (detoxikace při předávkování), zmírnit výrazné až život ohrožující abstinenční příznaky (v rámci detoxifikace), snaží se snížit bažení po droze a zabránit relapsům (anti-cravingová léčiva; substituce).

Mechanismy účinků léčiv DZ jsou zhruba následující: v současné době klinicky užívaná léčiva převážně a) ovlivňují známé specifické mechanismy efektů drog – nejčastěji působí na příslušné vazebné receptory - jako agonisté (nikotin, metadon), parciální agonisté (buprenorfin, vareniclin) či antagonisté (naloxon, naltrexon), nebo kombinovaným efektem (acamprosat), případně ovlivňují metabolizaci drogy (disulfiram). Další možností je b) ovlivnění výše popsaných obecnějších mechanismů DZ, jež by mohly být využitelné v léčbě některých typů závislostí – je to např. $\alpha 2$ agonista (klonidin) – jež snižuje stresovou noradrenergí aktivitu v době časně abstinence, další látky patří v rámci nových výzkumných směrů mezi potenciální léčiva DZ na bázi ovlivnění DA receptorů (parciální agonisté DA receptorů – D2 (aripiprazol) nebo D3), ovlivnění gabaerní signalizace (modulátory gabaerní neurotransmise), a glutamatergí signalizace (antagonista AMPA receptoru (topiramát), antagonistu NMDA receptoru, agonista metabotropního receptoru mGluR, antagonistu receptoru mGluR5), modulátorů mozkových systémů stresu (CRF1 antagonistu, antagonistu dynorfinu, antagonistu neurokininového 1

receptoru) a c) jiné mechanismy – např. vakcinace (kokainová vakcína) atp. Zvláštní kapitolu ve farmakoterapii DZ tvoří epigenetické přístupy, jež jsou zatím v opravdových začátcích.

Klíčové koncepty a pojmy:

Farmakoterapie, anti-cravingová léčba, zesílení inhibiční kontroly.

Povinná literatura:

Koob GF (2009). Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. *Neuropharmacology* 56(Suppl 1): 18–31.

Koob GF, Lloyd GK, Mason BJ(2009) Development of pharmacotherapies for drug addiction: a Rosetta Stone approach. *Nat Rev Drug Discov.* 8(6): 500–515

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *PNAS*, (2011) 108 (37):15037-15042

III. tématický blok:

Název a obsah: **Epidemiologie a základní principy I.**

Klíčové koncepty a pojmy:

Zaměříme se na následující oblasti:

- Historický vývoj epidemiologického myšlení
- Kauzální modely a modely onemocnění v epidemiologii
- Populace a čas
- Povaha expozice a výsledky
- Měření epidemiologického rizika
- Indikátory zdraví v populaci

Povinná literatura:

1. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 1999;10:37-48.
2. Hill AB. The Environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
3. McMichael AJ. Prisoners of the proximate: loosening the constraints on epidemiology in an age of change. *Am J Epidemiol* 1999;149:887-897.
4. Samet JM. Concepts of time in clinical research. *Ann Intern Med* 2000;132:37-44.
5. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Indicator definitions and metadata, 2010. http://www.who.int/whosis/indicators/WHS10_IndicatorCompendium_20100513.pdf

Doplňková literatura:

1. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, 2008.
2. Savitz DA. *Interpreting Epidemiologic Evidence: Strategies for Study Design and Analysis*. Oxford University Press: Oxford, 2003. pp. 163-204.
3. Cordier S, Stewart PA. Exposure assessment. In W. Ahrens, I. Pigeot, eds. *Handbook of Epidemiology*. Springer: Germany, 2005. pp. 437-462.

IV. tematický blok:

Název a obsah: **Epidemiologie a základní principy II.**

Klíčové koncepty a pojmy:

Zaměříme se na následující oblasti:

- Kohortní studie
- Míry asociace,
- Problémy spojené se sledováním v epidemiologii a sledování zdraví obyvatelstva
- Screening a diagnostická přesnost
- Surveillance

Povinná literatura:

1. Samet JM, Munoz A. Evolution of the cohort study. *Epidemiol Rev* 1998;20:1-15.
2. White E, Hunt JR, Casso D. Exposure measurement in cohort studies: the challenges of prospective data collection. *Epidemiol Rev* 1998;20:43-56.
3. Cordier S, Stewart PA. Exposure assessment. In W. Ahrens, I. Pigeot, ed. *Handbook of Epidemiology*. Springer: Germany, 2005. pp. 437-462.
4. Savitz DA. *Interpreting Epidemiologic Evidence: Strategies for Study Design and Analysis*. Oxford University Press: Oxford, 2003. pp.205-241.
5. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64:1263-1272.
6. Patz Jr. EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *New Engl J Med* 2000; 343:1627-1633.
7. Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med*. 1963;268:182-92.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
9. Samet JM. Epidemiology and policy: the pump handle meets the new millennium. *Epidemiol*



Klinika adiktologie
1. LF UK a VFN v Praze



Rev 2000;22:145-54.

Doplňková literatura:

1. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology, 3rd Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, 2008.

V. tematický blok:

Název a obsah: **Klinické studie I.**

Klíčové koncepty a pojmy:

Zaměříme se na následující oblasti:

- Historie klinických studií
- Definice a vlastnosti klinických studií
- Randomizace
- Typy designů klinických studií
- Maskování intervencí
- Výsledky výsledný / surogátní
- Proces vývoje léčiv

Povinná literatura:

1. Lawrence M. Friedman, Curt D. Furberg, David L. DeMets. Fundamentals of Clinical Trials 4th ed. 2010, XVIII, 445 p.

Doplňková literatura:

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010 Mar23;340:c332
2. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA (March 2007). "Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review". JAMA 297 (11): 1233–40. doi:10.1001/jama.297.11.1233
3. The Lancet (2009). "Phase 0 trials: A platform for drug development?". The Lancet 374 (9685): 176–118. doi:10.1016/S0140-6736(09)61309-X

VI. tematický blok:

Název a obsah: **Klinické studie II.**

Klíčové koncepty a pojmy:

Zaměříme se na následující oblasti:

- Zobecnitelnost a reprezentativita
- Etické otázky
- Velikost souboru
- Otázky sledování dat
- Reportování v klinických studiích/ CONSORT guidelines
- Zveřejnění výsledků klinických studií
- Používání výsledků z klinických hodnocení v rozhodovacích procesech.

Povinná literatura:

1. Lawrence M. Friedman, Curt D. Furberg, David L. DeMets. Fundamentals of Clinical Trials 4th ed. 2010, XVIII, 445 p.

Doplňková literatura:

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010 Mar23;340:c332
2. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA (March 2007). "Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review". JAMA 297 (11): 1233–40. doi:10.1001/jama.297.11.1233
3. The Lancet (2009). "Phase 0 trials: A platform for drug development?". The Lancet 374 (9685): 176–118. doi:10.1016/S0140-6736(09)61309-X

Závěrečný opakovací test: Studenti budou mít možnost ověřit si své znalosti a porozumění problematice kurzu v závěrečném opakovacím testu.

Tento dokument byl vytvořen v rámci projektu „Inovace doktorského studijního programu adiktologie ve VFN v Praze a na 1. LF UK v Praze o aktuální perspektivy v biomedicině“, reg.číslo CZ.2.17/3.1.00/36064