

Az impulzivitás jelenségkörének átfogó elemzése alkohol- és szerencsejátékfüggőség esetében

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalása

Kovács Ildikó



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Pszichiátriai Klinika
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezetők:

Prof. Dr. Janka Zoltán
professor emeritus
SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika

Dr. Andó Bálint
egyetemi adjunktus
SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika

Szeged
2020

Az értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények listája:

- I. Andó, B., **Kovács, I.**, Janka, Z., & Demetrovics, Zs. (2016). Szerencsejáték-használati zavar és alkoholhasználat-zavar – hasonlóságok és különbségek. *Psychiatria Hungarica*, 31(2), 169–175.
- II. **Kovács, I.**, Richman, M.J., Janka, Z., Maraz, A., & Andó, B. (2017). Decision making measured by the Iowa Gambling Task in alcohol use disorder and gambling disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 181, 152–161. IF: 3.322
- III. **Kovács, I.**, Demeter, I., Janka, Z., Demetrovics, Zs., Maraz, A., & Andó, B. (2020). Different aspects of impulsivity in chronic alcohol use disorder with and without comorbid problem gambling. *PLOS One* 15(1): e0227645, DOI: 10.1371/journal.pone.0227645. IF 2019: 2.776

Az értekezéshez kapcsolódó eredeti közlemények összesített impakt faktora: 6.098

Az értekezéshez kapcsolódó konferenciaabsztraktok listája:

- I. **Kovács, I.** (2017). Impairment of decision making measured by the Iowa Gambling Task in alcohol dependence and gambling disorder: A systematic review and meta-analysis. 4th International Conference on Behavioral Addictions, 20-22 February, Haifa, Israel.
- II. **Kovács, I.** (2016). From behavioural addictions to substance related disorders: neurocognitive aspects of impulsivity. ECNP Seminar in Neuropsychopharmacology, 7-9 October, Budapest, Hungary.
- III. **Kovács, I.**, Demeter, I., Demetrovics, Zs., Janka, Z., Maraz, A., & Andó, B. (2019). Impulsivity as risk factor for comorbid problem gambling in chronic alcohol use disorder patients: a clinical exploratory study. 32nd ECNP Congress, 7-10 September, Copenhagen, Denmark.
- IV. **Kovács, I.**, Richman, M., Janka, Z., Maráz, A., & Andó, B. (2017). Characteristics of cognitive impulsivity in alcohol use and gambling disorder: a meta-analysis on decision making assessed with the Iowa Gambling Task. 30th ECNP Congress, 2-5 September, Paris, France.

I. Bevezetés

A Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének ötödik kiadása (DSM-5) új megközelítést vezetett be az addiktív zavarok kategorizálására, mivel a szerencsejáték-használat zavar (angol megfelelője: *Gambling Disorder*; továbbiakban: GD) átkerült az *Impulzuskontroll-zavarok* közül a *Szerrel összefüggő és addiktív zavarok* közé, első és eddigi egyetlen nem szerhez köthető függőségként. A tudományos kutatások abba az irányba mutatnak, hogy a szerrel összefüggő addikciók közül az alkoholhasználat zavara (angol megfelelője: *Alcohol Use Disorder*; továbbiakban: AUD) mutatja a legmagasabb komorbiditást a GD-vel. Azt is kiemelték, hogy a GD hasonló jellegzetességeket mutat, mint a szerrel összefüggő addiktív zavarok (így az AUD), klinikai jegyek, komorbiditás, fiziológia, elmeműködés és terápiás prognózis tekintetében. A két betegség hátterét és jellegzetességeit külön-külön már évtizedek óta vizsgálják tudományos kutatásokban, mégis, a két zavar együttes megjelenésének feltárása eddig kevés figyelmet kapott, ez pedig hangsúlyozza ezek egyidejű előfordulása vizsgálatának a szükségességét. Ezért célunk elsőként az AUD és GD közötti hasonlóságok áttekintése volt, amely során a magasabb mért impulzivitás központi tulajdonságként rajzolódott ki mindkét betegség esetében. Ezt követően szisztematikus szakirodalmi áttekintésen alapuló meta-elemzésben AUD és GD betegek aggregált klinikai adatait vetettük össze a kognitív impulzivitás tükrében egészséges kontrollszemélyek adataival. Emellett az impulzivitás különböző aspektusait tártuk fel komorbid GD tüneteket mutató és nem mutató AUD betegek körében, azt előfeltételezve, hogy a két zavar együttes megjelenését súlyosabb impulzuskontroll-zavar kíséri.

A tanulmányok fő célkitűzései a következők voltak:

- I. Az alkohol- és szerencsejátékfüggőség hasonlóságainak és különbségeinek feltárása.
- II. Alkoholhasználat zavarával és szerencsejáték-használat zavarral diagnosztizált betegek, valamint egészséges kontrollszemélyek differenciálása az Iowa Gambling Task által mért kognitív impulzivitási pontszámaik alapján.
- III. Osztályos kezelésben részesülő alkoholbetegek körében a komorbid szerencsejáték-érintettség vizsgálata.
- IV. Annak feltárása, hogy a két zavar együttesen súlyosabb impulzuskontroll-deficitekkel jár-e együtt krónikus alkoholfogyasztással diagnosztizált, osztályos kezelésben részesülő betegek esetében.

II. Háttér

II.1 Hasonlóságok és különbségek, valamint az impulzivitás szerepe AUD és GD esetében

A GD diagnosztikai kritériumai jelentős átfedést mutatnak az AUD kritériumaival: hasonlóságokat mutatnak annak tekintetében, hogy mindkét esetben csökkenhet az érintettek munkateljesítménye, egzisztenciális problémák és interperszonális nehézségek léphetnek fel, sóvárgás és elvonási tünetek jelentkezhetnek, tolerancia alakulhat ki, gyakoriak a visszaesések, illetve közös jellemző a végrehajtó funkciók diszfunkcionális működése és a magasabb impulzivitás is. Számos tanulmány mutatott rá arra, hogy az impulzivitás tünetként és etiológiai faktorként is jelentkezik. Ez kulcsfontosságú jellemzőnek tekinthető az addiktológiai zavarokban, így az AUD és a GD esetében is, illetve mindkettőnél a diagnosztikai kritériumjellegeket is lehet az impulzivitás keretrendszerében vagy ahhoz kapcsolhatóan értelmezni. Az impulzivitás definiálása azonban igen bonyolult, tekintve, hogy ezt egy igen sokrétű, sokoldalú konstruktumként írják le, amely számos kapcsolódó alterületet foglal magában. Gyakorta hivatkoznak a jelenségre úgy, mint olyan maladaptív viselkedési mintázatok ismételt végzése, amelyek feltételezhetően negatív következményekkel járnak. Ebben az értelemben az impulzív cselekvéseket hirtelen, heves, előzetesen nem átgondolt, külső vagy belső ingerekre adott válaszreakcióknak tekinthetjük, amelyek célja az azonnali örömvagy jutalomszerzés. Az impulzivitás jelen értelmezése hangsúlyosan kezeli a viselkedéses aspektusok mellett az impulzivitás mögött rejlő neurobiológiai és neuropszichológiai komponenseit is.

II.2 Az impulzivitás különböző aspektusai és ezek mérése AUD és GD esetében

A magasabb impulzivitás AUD és a GD esetében nemcsak közös előforduló tünetként, hanem közös mögöttes genetikai vulnerabilitási faktorként is jelentkezik, illetve vizsgált potenciális endofenotípus mindkét betegségben. Az endofenotípus kifejezés olyan mérhető komponenseket jelöl, amelyek explicit módon nem megfigyelhetőek, de kapcsolatot teremtenek a disztális genotípus és a fenotípus, jelen esetben a betegség között. Az AUD és a GD esetében, mivel az impulzivitást nem tekintjük egységes konstruktumnak, így ezt az eddigi tudományos munkákban nem egészlegesen tekintették endofenotípusnak, hanem csupán az egyik aspektusát, a jutalomkésleltetés képességét, mint a kognitív impulzivitás egy formáját tartják kognitív endofenotípusnak. Az impulzivitást az AUD és a GD esetében számos egyéb negatív kísérő jellegzetességgel kapcsolják össze, ilyenek a súlyosabb függőségi tünetek megléte, azaz a súlyosabb alkoholfogyasztás és szerencsejáték-használat, a rosszabb klinikai kimenetel és a

relapszus kockázatának növekedése, amely hangsúlyosan alátámasztja az impulzivitás átfogó vizsgálatának szükségességét e két zavarban.

Annak ellenére, hogy a szakirodalom egyetért abban, hogy az impulzivitás egy komplex, sokrétű konstruktum, még sincs konszenzus annak tekintetében, hogy ezt pontosan hány alterület alkotja és ezek mikből tevődnek össze. Emiatt jelenleg az impulzivitás egyes részterületeinek mérése széles skálán mozog, amelyek az önbevallásos mérőeszközöktől az elektrofiziológiai neurokognitív mérőmódszerekig terjednek. A számos mérési megközelítést négy nagyobb fogalmi kategória alá lehet rendelni, melyek a következők: vonásimpulzivitás, impulzív agresszió, impulzív választás/jutalomkésleltetés, illetve impulzív döntéshozatal/kockázatpreferencia, más néven kognitív impulzivitás.

Az impulzivitás, mint vonás klasszikus értelmezésében a személyiség egy olyan komponensét jelöli, ami olyan viselkedési tendenciákat jelez, amelyeket kevés vagy semmilyen, a várható következmények felmérésére irányuló gondolat vagy mérlegelés nem előz meg. Ezt tradicionálisan egy stabil, öröklött személyiségvonásnak tekintik, amelyet számos önbevallásos mérőeszközzel lehet vizsgálni. Az impulzivitás másik aspektusa az impulzív agresszió, amelyet kiszámíthatatlan vagy hirtelen szándék vagy cselekvésként definiálhatunk, amely során a személy szintén nem veszi számításba a cselekvés lehetséges későbbi következményeit. Fiziológiai értelemben az impulzív agresszió részben biológiailag meghatározott konstruktumnak tekinthető, ahol az agresszív impulzusok megjelenésében a kérgi gátlómechanizmusok, a szerotonin, a prefrontális kéreg, az amygdala és a limbikus rendszer interakciói kulcsszerepet játszanak. Az impulzív választást/jutalomkésleltetést elsősorban neurokognitív módszerekkel mérik, és ez úgy definiálható, mint hirtelen döntéshozatal, valamint kisebb, de azonnali jutalmak preferálása irányába mutatott tendencia a későbbi, nagyobb jutalmazásokkal szemben. Ez az aspektus közvetlenül összekapcsolható az önuralom gyakorlásának vagy a jutalmak késleltetésének képtelenségével, amely fontos jellemzője az addiktológiai zavaroknak. Továbbá, az impulzív döntéshozatalt, mint a kognitív impulzivitás egy formáját, egy olyan komplex kognitív folyamatként határozhatjuk meg, amely során az egyének ki tudják választani a legoptimálisabb cselekvést, amelyet a lehetséges alternatívák mérlegelése előz meg. Addiktológiai zavarokban a döntéshozatalt a gátlófunkciókat célzó neurokognitív teljesítménytesztekkel mérik leginkább. Jelen értekezésben az impulzivitás fentebb részletezett négy alterületét önbevallásos és számítógépes neurokognitív tesztekkel is vizsgáltuk.

III. Célok és hipotézisek

Számos vizsgálat bizonyította, hogy az AUD és a GD hasonló tünettani, etiológiai, epidemiológiai és egyéb pszichiátriai betegségekkel mutatott komorbiditási jellemzőkkel rendelkezik. Ezek közül a magas impulzivitás kulcsfontosságú, mivel nemcsak közös tünet, hanem közös vulnerabilitási faktor és az impulzivitás egyik alterülete, a kognitív impulzivitás közös lehetséges endofenotípusnak is tekinthető a két betegségben. Ezen, és a fentebb részletezett elméleti háttér alapján jelen értekezés két empirikus munkán alapszik, az alábbi kitűzött célokkal:

Első cél: Tudományos vizsgálatok bizonyították, hogy az AUD és a GD is magasabb impulzivitással jellemezhető, de az impulzivitás egyes aspektusainak tekintetében az eredmények nem egyértelműek; egy dimenzió, a kognitív impulzivitás potenciális endofenotípusnak tekinthető mindkét betegségben. Ezek alapján az értekezés első részében (az 1. tanulmányban) az impulzivitás ezen aspektusát vizsgáltuk meg részletekbe menően, egy szisztematikus irodalmi áttekintésre épített kvantitatív meta-analízis keretében. Ebből a célból egy konkrét mérőeszközt választottunk ki az impulzív döntéshozatal mérésére: az Iowa Gambling Task (IGT) próbát, amely egy széles körben használt, a való életben hozott impulzív döntéshozatal laboratóriumi körülmények között történő mérésére tervezett, magas validitást mutató számítógépes neuropszichológiai teszt. Ezek mentén (i) hipotézisünk az volt, hogy az AUD és a GD betegcsoportok is gyengébb teljesítményt mutatnak az IGT által mért döntéshozatalban egészséges, illesztett kontrollcsoporttal összevetve, illetve (ii) az AUD és GD csoportok maguk is elkülöníthetők döntéshozatal szempontjából az IGT pontszámok alapján.

Második cél: A magasabb impulzivitást AUD és GD esetében is összefüggésbe hozták olyan negatív kísérőjelenségekkel, mint a súlyosabb addiktológiai tünetek, úgymint súlyosabb alkoholfogyasztás/intenzívebb szerencsejáték vagy a relapszus magasabb kockázata. A közölt együttes megjelenés dacára azonban ezeket a tanulmányokat csak kizárólagos AUD vagy GD diagnózisok figyelembevételével végezték. Ezek alapján jelen értekezés második részében (a 2. tanulmányban) krónikus alkoholbetegek körében vizsgáltuk a komorbid szerencsejáték-érintettség mértékét egy, az impulzivitás átfogó, részletes feltárását célzó tesztbattéria segítségével. A 2. tanulmányban az impulzivitás, mint összetett, sokrétű konstruktum négy alterületét mértük: a vonásimpulzivitást, az impulzív agressziót, az impulzív választást és az impulzív döntéshozatalt. (iii) Hipotézisünk az volt, hogy osztályos alkoholbetegeknél az együttesen fennálló szerencsejáték-tünetek mértéke illeszkedik a nemzetközi szakirodalom komorbiditási prevalencia-adataiba. Továbbá, (iv) azon krónikus AUD betegek, akiknél GD tünetek is jelen vannak, súlyosabb addiktológiai tüneteket és pszichés tüneteket mutatnak,

illetve (v) magasabb impulzivitás-mutatókkal rendelkeznek a vonásimpulzivitás, az impulzív agresszió, az impulzív választás és az impulzív döntéshozatal tekintetében is.

IV. Módszerek, mérőeszközök és adatelemzés

IV.1 Az 1. tanulmány bemutatása

Az 1. tanulmányban az impulzivitás egyetlen aspektusa, az impulzív döntéshozatal az Iowa Gambling Task (IGT) mérőeszkővel mérve, mint a kognitív impulzivitás egyik formája került kiválasztásra. Az IGT által mért döntéshozatali pontszámokat vizsgáltuk DSM vagy BNO alapján AUD vagy GD diagnózist kapott betegeknél, illetve illesztett egészséges kontrollszemélyek esetében. Jelen szisztematikus irodalmi áttekintés és az erre épülő kvantitatív meta-analízis alapját három tudományos adatbázis áttekintése képezte, amelyekben azonosítottunk minden olyan empirikus tanulmányt, amely a megadott kórképekben az IGT alkalmazásával publikálásra került. A keresés eredményeként kapott 1198 tanulmányból az összes kizárási kritérium érvényesítését követően 17 olyan empirikus tanulmány maradt, amely megfelelt az aggregált empirikus adatok kvalitatív vizsgálatára. Ezekből 23 kontrasztpárt nyertünk az AUD/GD csoport és illesztett egészséges kontrolladataik összehasonlításához, amely a végső adatelemzési egységet képezte. Minden elemzést a Comprehensive Meta-Analysis (CMA) 3.0 szoftver használatával végeztünk, véletlen hatások modell (random-effects model) eljárással, beleértve a publikációs torzítás becslését, a hatásméret-mutatók számítását, az alcsoportok elemzését, a moderátorelemzést és a potenciális moderátorváltozók (férfiak százalékos aránya a mintákban, iskolai végzettség éveiben és életkor) megállapításához használt metaregressziós elemzést is. Az AUD és GD csoportkülönbségek megállapítására a két csoport mintavételi varianciája került kiszámításra, különbségük kiszámítása pedig z-statisztika segítségével történt.

IV.2 A 2. tanulmány bemutatása

A második tanulmány középpontjában az AUD és GD komorbiditása, valamint az impulzivitás tágabb szempontból történő vizsgálata állt. Ebből a célból egy átfogó tesztbattéria került felvételre 103 olyan osztályos kezelésben részesülő alkoholbeteggel, akiknél klinikai szempontból jelentős általános kognitív érintettség nem állt fenn ($IQ > 70$, mentális retardáció övezete felett minden esetben a Weschler Felnőtt Intelligenciateszt negyedik kiadásával, WAIS-IV, mérve), amelyben az alkoholfüggőség súlyossága az Alkoholhasználat Zavarainak Szűrőtesztje (AUDIT), a szerencsejáték-érintettség a South Oaks Szerencsejáték Kérdőív (SOGS-HU), a pszichopatológiai tünetek súlyosságának becslése pedig a Derogatis-féle

Tünetlista (SCL-90-R) alkalmazásával került megítélésre. Az impulzivitás négy dimenziójának átfogó, objektív és szubjektív mérőeszközökkel történő vizsgálata az alábbi öt mérőeszköz segítségével történt: a vonásimpulzivitás a Barratt-féle Impulzivitás Skála (BIS), az impulzív agresszió a Buss-Perry Agresszió Kérdőív (BPAQ), az impulzív választás a Delay Discounting Task (DDT), az impulzív döntéshozatal mérése pedig a Wisconsin Kártyaválogatási Teszt (WCST) és az Iowa Gambling Task (IGT) használatával. A betegek AUD és AUD+Gambling csoportokba lettek sorolva a komorbid szerencsejáték-tünetek fennállása mentén. Független mintás t -próbák és chi-négyzet (χ^2) próba segítségével állapítottuk meg a demográfiai változók különbségeit a két csoportban. Parciális korrelációszámítással tártuk fel az egyes impulzivitás-változók és a szerencsejátékos-érintettségre utaló tünetek súlyosságának kapcsolatát. A demográfiai változók, a pszichés tünetek súlyossága és az impulzivitást mérő változók szerencsejáték-tünetek megjelenési valószínűségére gyakorolt hatásának becslése pedig bináris logisztikus regressziós modellek segítségével történt, amelyekben stepwise szelekciós módszert alkalmaztunk; a hatásméret-mutatók megállapítása pedig a Cohen-féle d értékek kiszámításával történt.

V. Eredmények

V.1 Az 1. tanulmány eredményei

A teljes mintát 792 AUD vagy GD diagnózist kapott beteg, illetve 568 egészséges kontrollszemély alkotta. A véletlen hatások modell (random-effects model) alapján történt becslés károsodott IGT-teljesítményre utalt mind az AUD ($N = 500$; $d = -0.581$, CI: $-89.5 < \delta < -26.6\%$), mind pedig a GD ($N = 292$; $d = -1.034$, CI: $-156.1 < \delta < 50.7\%$) betegcsoportban. Ennek alapján bizonyításra került, hogy AUD betegek kevésbé előnyös döntéshozatali stratégiákat alkalmaznak, mint az egészséges kontrollszemélyek, valamint ugyanez igazolódott GD páciensek esetében is. A két betegcsoport eredményeinek összehasonlítása érdekében kiszámoltuk a mintavételi varianciát az AUD ($v_1 = 0.0056$) és a GD ($v_2 = 0.0061$) esetében is, amelyek alapján a csoportkülönbségek z -értéke is kiszámításra került ($z = -21.0785$). Ez statisztikailag szignifikáns különbséget jelzett a két betegcsoport között, amelynek értelmében a GD betegek esetében a deficit mértéke sokkal kifejezettebb volt, mint az AUD csoportban. A publikációs torzítás és a heterogenitás mértéke is felmérésre került; a standard hibákat ábrázoló „funnel plot” szimmetrikus volt mindkét csoport esetében, az Egger teszt pedig szimmetriát jelzett (intercept = 0.796, P -érték = 0.745). Ehhez hasonlóan, a Begg és Mazumdar teszt sem jelzett publikációs torzítást (Kendall's tau = 0.05929, $p = 0.672$). Tekintve, hogy nagy volt a valószínűsége a kontextuális és metodológiai heterogenitás fennállásának az egyes

tanulmányok egészségügyi rendszerei/kontextusa tekintetében, így az elemzésekben a hatásnagyságok megállapítása is véletlen hatások modell (random-effects model) eljárással történt. Szignifikáns heterogenitás volt megfigyelhető a mintában ($Q_w = 131.217$, $df = 22$, $p < 0.001$), de a két csoport (AUD: $Q_w = 81.72$, $df = 15$, $p < 0.001$; GD: $Q_w = 30.62$, $df = 6$, $p < 0.001$) nem különbözött egymástól heterogenitás tekintetében ($Q_w = 2.097$, $df = 1$, $p = 0.149$). Mivel szignifikáns heterogenitás volt kimutatható, ezért moderátor- és kovariáns elemzéseket folytattunk a mintán. Az első modellben, amely a betegcsoportok és a kontrollminta különbségeit az összes általunk vizsgált moderátorváltozó hatását vizsgálva foglalta magába, egyik vizsgált moderátor változó sem mutatott szignifikáns hatást a döntéshozatali deficit mértékében: sem az életkor (együttható: 0.0270, $p = 0.48$), sem a férfiak aránya a mintában (együttható: 0.0049, $p = 0.46$), sem az iskolai évek száma (együttható: 0.0521, $p = 0.50$), sem pedig a betegcsoportban a kezelés életkori kezdete (együttható: 0.0164, $p = 0.39$) nem mutatott szignifikáns moderátor hatást a döntéshozatali deficitre. Minden moderátor változót külön-külön is vizsgáltunk, amelyek esetében sem a betegek életkora nem bírt szignifikáns hatással (együttható: 0.0098, $p = 0.72$), sem a kezelés életkori kezdete (együttható: 0.0202, $p = 0.24$), sem a nemek aránya a mintában (együttható: 0.0048, $p = 0.41$), sem pedig az iskolai végzettség nem mutatott szignifikáns moderátorhatást (együttható: 0.0236, $p = 0.67$).

V.2 A 2. tanulmány eredményei

Az AUD és az AUD+Gambling csoport nem különbözött egymástól nem, életkor, iskolai végzettség, intellektus, alkoholabúzus életkori kezdete, illetve az elmúlt 30 nap során mutatott absztinencia hosszának tekintetében, de az AUD+Gambling csoportban súlyosabb mértékű alkoholhasználat ($t(100) = -2.489$, $p = 0.014$) és hosszabb, egész életre vetített alkoholfogyasztással töltött idő ($t(100) = -2.109$, $p = 0.037$) volt kimutatható. Parciális korrelációval – amelyben az életkor, az egész életre vetített alkoholfogyasztással töltött idő és az SCL-90-R Globális Súlyossági Indexe (GSI) kovariánsként szerepelt – vizsgáltuk a változók közötti esetleges kapcsolatot, amelyben a szerencsejátékos érintettség súlyossága (SOGS pontszám) szignifikáns korrelációt mutatott a BIS összpontszámmal ($r = 0.278$, $p = 0.006$), míg a többi változó nem mutatott összefüggést a SOGS pontszámmal. Ezek alapján független mintás t -próbákkal tártuk fel a BIS alszkáláinak csoportkülönbségeit. Az AUD+Gambling csoport szignifikánsan magasabb pontszámot mutatott a BIS Tervezés hiánya alszkáláján ($t(100) = -3.024$, $p = 0.003$, Cohen's $d = -0.634$), illetve a BIS összpontszám tekintetében ($t(100) = -2.635$, $p = 0.010$, Cohen's $d = -0.555$), továbbá tendencia szinten szignifikánsan magasabb értéket a BIS Motoros impulzivitás alszkáláján ($t(100) = -1.767$, $p = 0.080$, Cohen's $d = -0.371$).

A demográfiai változók szerencsejáték-tünetek kialakulására gyakorolt hatásának vizsgálatára két bináris logisztikus regressziós modellt építettünk forward stepwise szelekciós módszert alkalmazva, függő változóként az AUD versus AUD+Gambling csoportbontással. Az első bináris logisztikus regresszióban az életkor, a WAIS-IV által mért intelligenciaszint és az SCL-90-R GSI értékei kovariánsként szerepeltek. A BPAQ összpontszám, a BIS összpontszám, a WCST helyes válaszok száma, a WCST hibás válaszok száma, a WCST perszeveratív hibák száma, a DDT érték, az IGT teljes nyereményérték, az IGT előnyös válaszok száma, az IGT hátrányos válaszok száma és az IGT nyerspontszám pedig a szerencsejáték-érintettség kialakulásának lehetséges prediktorváltozóiként kerültek be a modellbe. Az esetleges multikollinearitás fennállásának vizsgálata nem jelzett kollinearitási problémát (toleranciaérték 0.865 és VIF-érték 3.645 alatt minden modellben szereplő változó esetében). A kiindulási (baseline) modell ($B = -0.895$, $S.E. = 0.220$, $Wald \chi^2(1) = 16.507$, $p \leq 0.001$, $OR = 0.408$) 71.0%-os pontosságot jelzett. A bináris logisztikus regressziós modell statisztikailag szignifikáns volt ($\chi^2(1) = 7.324$, $p = 0.007$; $R^2 = 0.101$; Hosmer-Lemeshow-féle illeszkedési teszt: $\chi^2(8) = 2.703$, $p = 0.958$). A magasabb BIS összpontszámok kapcsolatot mutattak a problémás szerencsejáték-tünetek nagyobb megjelenési valószínűségével ($B = 0.057$, $S.E. = 0.022$, $Wald \chi^2(1) = 6.631$, $p = 0.010$, $OR = 1,059$, $95\% \text{ CI} = 1.014 - 1.105$), míg a többi változónak nem volt szignifikáns hatása a modellben.

A második bináris logisztikus regressziós modellben a BIS és a BPAQ alskálái is bevonásra kerültek az összpontszámok mellett, név szerint: BIS Motoros impulzivitás, BIS Figyelmi impulzivitás, BIS Tervezés hiánya, BPAQ Verbális agresszió, BPAQ Fizikai agresszió, BPAQ Düh és BPAQ Hosztilitás pontszámok. Emellett a WCST helyes válaszok száma, a WCST hibás válaszok száma, a WCST perszeveratív hibák száma, a DDT érték, az IGT teljes nyereményérték, az IGT előnyös válaszok száma, az IGT hátrányos válaszok száma és az IGT nyerspontszám mint a szerencsejáték-érintettség kialakulásának lehetséges prediktorváltozóiként kerültek be a modellbe az életkor, a WAIS-IV által mért intelligenciaszint és az SCL-90-R GSI értékeinek kontrollálása mellett. Az esetleges multikollinearitás fennállásának vizsgálata nem jelzett kollinearitási problémát (toleranciaérték 0.819 és VIF-érték 3.808 alatt minden modellben szereplő változó esetében). A kiindulási (baseline) modell ($B = -0.895$, $S.E. = 0.220$, $Wald \chi^2(1) = 16.507$, $p \leq 0.001$, $OR = 0.408$) 70.0%-os pontosságot mutatott. A bináris logisztikus regressziós modell statisztikailag szignifikáns volt ($\chi^2(1) = 8.914$, $p = 0.003$; $R^2 = 0.122$; Hosmer-Lemeshow-féle illeszkedési teszt: $\chi^2(7) = 9.121$, $p = 0.244$). A magasabb BIS Tervezés hiánya alskála pontszámai mutattak kapcsolatot a problémás szerencsejátékos tünetek magasabb megjelenési valószínűségével ($B = 0.143$, $S.E. = 0.051$,

Wald $\chi^2(1) = 7.844$, $p = 0.005$, OR = 1,154, 95% CI = 1.044 – 1.275), míg a többi változónak nem volt szignifikáns hatása a modellben.

VI. Az eredmények megvitatása

Hasonló jellegzetességek figyelhetők meg AUD és GD esetében is klinikai kép, etiológia, komorbiditás, fiziológia, prognosztika és szimptomatológia tekintetében is, ezen közös jellegek közül a mért magas impulzivitás kiemelt jelentőséggel bír. Jelen értekezés fókuszában az impulzivitás átfogó vizsgálata állt külön-külön diagnosztizált AUD és GD kórképekben, illetve a két betegség együttes fennállása esetében. Elsőként aggregált klinikai adatokat elemeztünk egy szisztematikus irodalmi áttekintésre épített kvantitatív meta-analízis keretében, amelyben diagnosztizált AUD és GD betegeket vetettünk össze illesztett kontrollcsoporttal egy neurokognitív mérőeszköz (az IGT) eredményei mentén, amely az impulzivitás egy dimenzióját, a kognitív impulzivitást vizsgálta az impulzív döntéshozatal szempontjából. Ezt követően klinikai vizsgálatban tártuk fel az impulzivitás egyes részterületeinek különbségeit egy objektív és szubjektív mérőeszközöket is magába foglaló tesztbattéria segítségével annak kiderítésére, hogy a krónikus AUD betegek esetében a komorbid szerencsejáték-érintettség súlyosabb impulzuskontroll-deficitekkel jár-e együtt.

Az (i) első hipotézis, miszerint mind AUD mind GD betegek károsodott döntéshozatalt mutatnak az IGT-n egészséges illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva, igazolódott. Egy szisztematikus irodalmi áttekintésre épített meta-elemzésben az AUD és a GD csoport is döntéshozatali deficitet mutatott egy ennek mérésére tervezett számítógépes neuropszichológiai feladatban, az IGT-n, illesztett egészséges kontrollcsoporttal összevetve. Az IGT próba fókuszba kerülésének oka az volt, hogy ez a mérőeszköz az egyik legszélesebb körben elterjedt, klinikai környezetben legtöbbször alkalmazott számítógépes neuropszichológiai mérőmódszer, amelyet a való életben hozott döntések laboratóriumi körülmények közötti modellálására terveztek. Az általunk kimutatott deficit mindkét kórképben összekapcsolható a globális végrehajtó működés zavarával, amelyet szoros összefüggésbe hoztak a visszaeséssel, és ami jelentős tényező, illetve gátja lehet minden gyógyulási folyamatnak. A relapszusprevenció kulcsfontosságú a hosszú távú absztinencia fenntartásában, bár számos AUD és GD beteg nem jár sikerrel a tartós szermentesség elérésében és megtartásában. Ennek oka lehet a diszfunkcionális döntéshozatal, amely akképp jelentkezik, hogy számukra hosszú távon hátránnyal járó stratégiákat követnek, miközben az azonnali jutalmazásokat előnyben részesítik, figyelmen kívül hagyva ezek negatív jövőbeni következményeit.

A (ii) második hipotézis, amely szerint az AUD és GD betegek elkülöníthetők az IGT által mért döntéshozatali eredményeik mentén, szintén bizonyítást nyert, mivel nemcsak hogy mindkét betegcsoport deficitet mutatott a döntéshozatal tekintetében, hanem megerősítésre került, hogy a GD csoport esetében ez a deficit még súlyosabb mértéket mutat, mint az AUD betegeknél. Az aggregált klinikai adatok elemzése arra enged következtetni, hogy nem maga a szerhasználat az, ami a mért döntéshozatali deficit háttérében állhat, hanem inkább egyéb kognitív folyamatok és személyiségvonások, amelyek az addiktív zavarokkal összekapcsolhatók. Annak ellenére, hogy a szakirodalomban a kor, a nem és az iskolai végzettség meghatározó tényezőnek bizonyult az AUD és a GD lefolyásában és mintázataiban, jelen aggregált klinikai adatelemzésben ezen változók moderátor és kovariánsként történő vizsgálata nem mutatott abba az irányba, hogy hatással lennének a mért döntéshozatali deficit mértékére. A mintákon kimutatott jelentős heterogenitás fennállása potenciális magyarázattal szolgálhat erre a megfigyelésre, illetve a nem, a kor és az iskolai végzettség mellett számos olyan tényező, például az intellektus, az absztinencia hossza, vagy olyan egyéb pszichopatológiai tényezők, mint a depressziós és szorongásos tünetek mértéke hozzájárulhat AUD és GD esetében is a fokozott kognitív impulzivitás megjelenéséhez és megértéséhez. Jelen meta-analízis eredményei megerősítik azon tudományos eredményeket, melyek szerint a döntéshozatali deficit, mint az addiktív zavarok egyik magtünete, nem kapcsolható közvetlenül magához a szerfogyasztáshoz, tekintve, hogy egy nem szerhez köthető függőségben, egy viselkedéses függőségben (GD) nemcsak jelentkezett, hanem sokkal kifejezettebben állt fenn, mint egy szerrel összefüggő addiktív zavarban (AUD). Ez alátámasztja a Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének legújabb kiadásában (DSM-5) hozott változást, miszerint a GD átkerült az *Impulzuskontroll-zavarok* közül a *Szerrel összefüggő és addiktív zavarok* közé.

A (iii) harmadik hipotézis, amely szerint az osztályos kezelésben részesülő AUD betegek esetében az együttesen fennálló GD tünetek prevalenciája illeszkedik a nemzetközi trendekbe, szintén igazolódott, mivel krónikus AUD betegek 31.1%-a komorbid szerencsejáték-érintettséget mutatott. Számos nagy elemszámú, lakossági mintát alapul vevő angolszász és nyugat-európai kutatásban nagy átfedés mutatkozott a két diagnosztizált függőség esetében (17-33%, tanulmánytól függően), amely számok lényegesen meghaladják az általános lakossági adatok 0.5-2%-os átfedési arányait.

A (iv) negyedik hipotézis, mely szerint a krónikus AUD betegek, akiknél párhuzamosan szerencsejáték-érintettség is fennáll, súlyosabb függőségi és pszichés tünetekkel jellemezhetők, csak részleges bizonyítást nyert. A jelen értekezésben vizsgált klinikai mintán azon

alkoholbetegek, akiknél komorbid szerencsejáték-érintettség is jelentkezett, súlyosabb alkoholabúzus és hosszabb egész életre vetített alkoholfogyasztással töltött idő volt kimutatható, a súlyosabb pszichés tünetek viszont csak tendencia szintjén jelentkeztek. A tendencia szinten szignifikáns eredmények háttérében állhat, hogy mindkét vizsgált csoportot krónikus, hosszú távú alkoholbeteg minta alkotta, akik esetében a súlyosabb pszichés tünetek meglétét klinikai és szubklinikai mintákon is igazolták már.

Az (v) ötödik hipotézis, amely szerint azon krónikus AUD betegek, akiknél GD tünetek is jelen vannak, magasabb impulzivitásmutatókkal rendelkeznek a vonásimpulzivitás, az impulzív agresszió, az impulzív választás és az impulzív döntéshozatal esetében is, szintén csak részlegesen nyert megerősítést. Csak a magasabb vonásimpulzivitás volt detektálható azon alkoholbetegek esetében, akiknél GD tünetek is fennálltak. Klinikai vizsgálatunkban AUD betegek két csoportját – komorbid szerencsejáték-érintettséget mutató és nem mutató alkoholbetegek – vizsgáltuk egy átfogó tesztbatteria segítségével, amely az impulzivitás négy alterületét szubjektív és objektív mérőeszközökkel ítélte meg. Az intellektus, az életkor, a nem és a pszichés tünetek súlyosságát kontrollálva, azok hatásától függetlenül, csak a magasabb vonásimpulzivitás, valamint ennek egy alterülete, a tervezés hiánya mutatott kapcsolatot az egyszerre fennálló GD tünetekkel krónikus AUD esetében.

A két betegpopuláció közötti további csoportkülönbségek hiányának háttérében az szolgálhat magyarázatul, hogy a folyamatos alkoholabúzus jelentős hatást gyakorol számos olyan kortikális régióra, amely központi szerepet játszik a végrehajtó működésben és a döntéshozatalban; ezek jelen esetben nem mutattak még kifejezettebb hanyatlást a szerencsejáték-tünetekkel komorbid AUD betegek neurokognitív teljesítményében, összevetve GD tünetektől mentes AUD betegek eredményeivel. A vonásimpulzivitás különbözőségétől eltekintve, az, hogy más impulzivitási alterületeken nem mutatkozott eltérés, egybevághat a témában végzett korábbi meta-analízisek eredményeivel. Ezen vizsgálatok arra mutatnak rá, hogy maga az impulzivitás nem tekinthető egy egységes konstruktumnak, sokkal inkább egy számos alterületből összetevődő, sokoldalú jelenségként írható le, amely eltérő módon nyilvánul meg AUD és GD esetében, általános deficitet mutatva a végrehajtó működés, így a kognitív impulzivitás funkcionális rendellenességének tekintetében.

VII. Eredmények összefoglalása és konklúzió

Az impulzivitás kulcsfontosságú jelenségnek tekinthető AUD és GD esetében is, ez képezte jelen értekezés empirikus kutatásainak elméleti keretét. Elsőként a két betegséget külön-külön vizsgáltuk meg az impulzivitás egy aspektusának, az IGT által mért döntéshozatal,

mint a kognitív impulzivitás megnyilvánulásának szemszögéből, a betegektől származó adatokat illesztett egészséges kontrollszemélyek adataival összevetve. Továbbá, annak dacára, hogy a tudományos eredmények az impulzivitást sokoldalú, összetett jelenségként tárgyalják, olyan vizsgálat még nem készült, amelyben az impulzivitás átfogó, több részterületet megragadó elemzését ép intellektusú krónikus alkoholbetegeken annak tükrében végezték volna, hogy egyidejűleg szerencsejáték-érintettségre utaló tünetek jelen voltak-e.

Ezek alapján jelen értekezés új megállapításai a következők:

- I. Döntéshozatali deficit mutatható ki alkoholhasználat zavara (AUD) és szerencsejáték-használat zavar (GD) esetében is.
- II. A döntéshozatali deficit nem magához a szerhez köthető, hanem sokkal inkább az addiktív viselkedéshez, tekintve, hogy GD betegek esetében sokkal kifejezettebb károsodott a döntéshozatal, mint AUD betegeknél.
- III. Az AUD betegek esetében a komorbid GD tünetek prevalenciája 31.1% volt, amely adat illeszkedik a nemzetközi trendekbe.
- IV. Azon krónikus AUD betegek, akiknél egyidőben GD-érintettség is fennállt, súlyosabb alkoholfogyasztást és hosszabb egész életre vetített alkoholizálással töltött időt mutattak.
- V. A szerencsejáték-érintettségre utaló tünetek súlyossága összefüggött a magasabb vonásimpulzivitással krónikus AUD esetében.
- VI. A mért magasabb vonásimpulzivitás növelte a problémás szerencsejáték megjelenésének valószínűségét krónikus alkoholbetegségben.

A komorbid AUD és GD közötti kapcsolat meghatározása és átfogó elemzése adott populációban elősegítheti a klinikusok azon képességét, hogy sokkal személyre szabottabb terápiás megközelítésmódokat dolgozzanak ki, ami a kezelések hatékonyságának növelését is eredményezheti, elősegítve a terápiák költséghatékonyágát, ezzel párhuzamosan csökkentve a visszaesések arányát. Jövőbeni kutatásokban érdemes lenne az impulzivitás egyes dimenzióinak hosszmetzeti jellegzetességeit vizsgálni AUD populációkban, különös tekintettel ezek eltérő megjelenésére az alkoholbetegséggel együttesen megjelenő szerencsejáték-érintettség esetében, amely nagyban hozzájárulhatna a célzott, hatékonyabb kezelési módok kialakításához. A GD tünetek átfogó elemzésének az AUD kezelési rezsimbe történő beépítése segíthetné az AUD és a GD együttes fennállásával kapcsolatos additív káros hatások szerepének mérséklését.

VIII. Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném hálám kifejezni témavezetőimnek: Prof. Dr. Janka Zoltánnak a csalhatatlan pontosságú szakmai vezetésért, valamint Dr. Andó Bálintnak tudományos gondolkodásom immár kilencedik éve tartó formálásáért, melyért mély hálával mondok köszönetet. Lekötelezettje vagyok Dr. Maráz Anikónak is, aki megismertetett a meta-analízisek világával, illetve létfontosságú és mindenre kiterjedő tudományos módszertani segítséget nyújtott. Szeretném megköszönni minden olyan személynek a segítségét, akikkel alkalmam nyílt együtt dolgozni: Prof. Dr. Demetrovics Zsoltnak, Mara Richmannek, Dr. Demeter Ildikónak és Dr. Rózsa Sándornak tartozom köszönettel azon vizsgálatokban nyújtott segítségükért, amelyekre jelen értekezés épült. Szintén hálával tartozom az SZTE Pszichiátriai Klinika Addiktológiai Osztályos kollektívájának segítségéért az osztályos betegek bevonásában, valamint kollégáimnak az Affektív és Pszichoterápiás Részlegen, akik lehetőséget és több mint alkalmas körülményeket biztosítottak számomra jelen disszertáció elkészítéséhez. Végül, de távolról sem utolsó sorban, szeretném legmélyebb hálámat kifejezni édesanyám felé, azon támogatásáért, amelyet egész életemben biztosított számomra, illetve minden szerettem felé, akik nemcsak elviseltek, hanem kísérték és fizikálisan, mentálisan, illetve verbálisan támogattak is az eddig vezető, néhol rögös úton.