

Megvonási szindróma és komorbiditás alkoholhasználat zavarban: fókuszban a szorongás

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalója

Csomós-Pribék Ildikó Katalin, M.A.



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

Témavezetők:

Prof. Dr. Janka Zoltán

professor emeritus

SZTE SZAOK Pszichiátriai Klinika

Dr. Andó Bálint

egyetemi adjunktus

SZTE SZAOK Pszichiátriai Klinika

Szeged

2022

Az értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények listája:

- I. Pribék, I. K.,** Szűcs, K. F., Süle, M., Grosz, G., Ducza, E., Vigh, D., Tóth, E., Janka, Z., Kálmán, J., Datki, Z.L., Gáspár, R., Andó, B. (2021). Detection of acute stress by smooth muscle electromyography: A translational study on rat and human. *Life Sciences*, 277, 119492.

SJR indikátor: D1
Várható IF: 5.037

- II. Pribék, I. K.,** Kovács, I., Kádár, B. K., Kovács, C. S., Richman, M. J., Janka, Z., Andó, B., Lázár, B. A. (2021). Evaluation of the course and treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome with the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol–Revised: A systematic review-based meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 220, 108536.

SJR indikátor: D1
Várható IF: 4.492

- III. Kovács, I., Pribék, I. K.,** Demeter, I., Rózsa, S., Janka, Z., Demetrovics, Z., Andó, B. (2020). The personality profile of chronic alcohol dependent patients with comorbid gambling disorder symptoms. *Comprehensive Psychiatry*, 101, 152183.

SJR Indikátor: Q1
IF: 3.735

- IV. Lázár, B. A., Pribék, I. K.,** Kovács, Cs., Demeter, I., Kálmán, J., Szemelyácz, J., Kelemen, G., Janka, Z., Demetrovics, Z., Andó, B. (2019). [The first step towards a unified approach: validation of the Hungarian version of the Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol, Revised in Hungarian general hospital settings]. *Orvosi Hetilap*, 160(30), 1184–1192.

SJR Indikátor: Q3
IF: 0.497

Az értekezéshez kapcsolódó eredeti közlemények összesített impakt faktora: 13.761

I. BEVEZETÉS

Az alkoholhasználat zavar (alcohol use disorder, *továbbiakban: AUD*) és a szorongás nagyfokú komorbiditást mutatnak, továbbá a szorongás megjelenhet az AUD szövődményeként is. Az alkoholbetegek vizsgálatára különböző kritikus kezelési pontok állnak rendelkezésünkre. Jelen értekezésben az alkoholbetegeket alkoholemegvonási szindróma (alcohol withdrawal syndrome, *továbbiakban: AWS*) esetén vizsgáltuk, mely az AUD egyik leggyakoribb szövődménye, valamint rehabilitáció idején is, amikor már nem állnak fenn az AWS tünetek. Ehhez kapcsolódóan megállapítható a szakirodalom alapján, hogy az alkoholbetegség és a komorbid szorongásos zavar súlyosabb megvonási tüneteket eredményez. A szorongás megjelenik továbbá az AUD korai felépülési szakaszában is, mely a visszaesés egyik legfontosabb indikátorának tekinthető. Ugyanakkor a korai felépülési szakaszban nélkülözhetetlen további komorbid állapotok (pl. szerencsejáték-érintettség) vizsgálata is. A szorongás feltárása különösen fontos az AUD ezen kritikus klinikai szakaszaiban, mivel ez meghatározhatja a kezelés tervezését és kimenetelét is. Jelen értekezésben négy vizsgálatot végeztünk, melyekben átfogóan vizsgáltuk a szorongást eltérő módon megközelítve normál és klinikai populációban, valamint az AUD szövődményét és komorbid állapotát különböző kezelési pontokon. A tanulmányok fő célkitűzései a következők voltak:

1. A laboratóriumi körülmények között kialakított mérsékelt akut szorongás vegetatív válaszának átfogó vizsgálata normál mintán (*1. vizsgálat*).
2. Az AWS lefolyásának vizsgálata a nemzetközileg publikált aggregált Alkohol Megvonási Skála (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol, Revised; *továbbiakban: CIWA-Ar*) összpontszámai alapján meta-analízis segítségével (*2. vizsgálat*).
3. A szorongás feltárása az AUD leggyakoribb szövődményében, az AWS során és a rehabilitáció idején komorbid szerencsejáték-érintettségben, ami az AUD-dal az egyik leggyakoribb komorbid viselkedési addikció (*3. és 4. vizsgálat*).
4. A szorongás megjelenésének szimptomatológiai vizsgálata AWS során (*3. vizsgálat*).
5. A szorongás vizsgálata a személyiség temperamentumváltozójaként az AUD rehabilitációjában (*4. vizsgálat*).
6. A szorongás vizsgálata a személyiség temperamentumváltozójaként alkoholbetegek körében komorbid szerencsejáték-érintettséggel (*4. vizsgálat*).
7. Az alkoholhasználat zavar és a komorbid szerencsejáték-érintettség összehasonlítása a szorongás tükrében (*4. vizsgálat*).

II. HÁTTÉR

Az alkoholhasználat zavar (AUD) az alkoholfogyasztás egy olyan problematikus mintázata, amely klinikailag jelentős károsodáshoz vezet (American Psychiatric Association, 2013). Az AUD lefolyása nagy variációt mutat, továbbá különböző komorbid állapotok kísérhetik és számos szövődmény alakulhat ki a hosszantartó AUD fennállása során. Különböző kritikus kezelési pontok vannak, melyek során megvizsgálhatóak az AUD páciensek: alkoholemegvonási szindróma (AWS) során, amely az AUD egyik leggyakoribb szövődménye és a rehabilitáció szakaszában.

Az alkoholhasználat zavarával diagnosztizált páciensek felénél az alkoholfogyasztás csökkentésével vagy elhagyásával AWS alakul ki. Az AWS vezető tünetei közé tartoznak a vegetatív tünetek (pl. verejtékezés), tremor, hányinger, fejfájás, perceptuális zavarok (auditoros, taktilis vagy vizuális), pszichomotoros agitáció és a szorongás is (American Psychiatric Association, 2013). Az AWS lefolyásának és tüneteinek felismerése, továbbá objektivizálása elengedhetetlen a súlyosabb szövődmények (pl. delirium tremens) kialakulásának megelőzése érdekében. Ezzel szemben az AWS tünetek nélküli szakasz a rehabilitáció során már egy stabilabb időszakként jellemezhető. Az AUD remisszióját szociodemográfiai (pl. nem vagy életkor) és alkohollal kapcsolatos változók, a sóvárgás mértéke, a személyiség, valamint a komorbiditás befolyásolják (Dawson et al., 2007; Lopez-Quintero et al., 2011; Mathew et al., 1979; Moos & Moos, 2006; Tucker et al., 2020).

Az AUD számos komorbid állapottal mutat összefüggést, különösen magas az egyéb addiktológiai zavarokkal mutatott együttjárása. Ehhez kapcsolódóan a szerencsejáték zavar (gambling disorder; GD) az egyik leggyakoribb komorbid viselkedési addikció AUD-ban (Di Nicola et al., 2015). Korábbi vizsgálatok alapján az AUD és a szorongásos zavarok esetében gyakori a szerencsejáték-érintettség előfordulása (el-Guebaly et al., 2006). Továbbá az AUD nagyfokú komorbiditást mutat szorongásos zavarokkal is (Boschloo et al., 2011; Grant et al., 2004; Vorspan et al., 2015). Az akut szorongásnak átfogó pszicho-fiziológiai válasza van, beleértve a fiziológiai (pl. emelkedett pulzusszám, gasztrointesztinális tünetek), pszichológiai (pl. aggodalom és szorongás) és viselkedési (pl. elkerülés) vonatkozásokat. Számos elmélet áll rendelkezésre a szorongás és az AUD közötti komplex kapcsolat leírására. Néhány korábbi modell azt mutatja (pl. az öngyógyító modell), hogy az alkoholfogyasztással a személyek megpróbálják kezelni a pszichés állapotukat (pl. szorongást) (Robinson et al., 2009). Egy további elmélet szerint a krónikus alkoholfogyasztás következtében a betegekben szorongás alakulhat ki (Smith & Randall, 2012). Mindazonáltal arról is beszámoltak, hogy ha egyéb tényezőket (pl. depressziót és/vagy korábbi szerhasználat zavar) is figyelembe veszünk,

melyeket kontrollálunk az AUD kialakulásában, a szorongás korai fennállása már nem volt szignifikáns prediktor tényező az AUD kialakulásában (Goodwin et al., 2002).

Mivel a szorongás magas arányban fordul elő az AUD különböző klinikai szakaszaiban, beleértve a szövődményeket és komorbid állapotokat is, ezért a szorongás és az AUD közötti kapcsolat vizsgálata kulcsfontosságú az alkoholbetegek körében. A szorongás gyakori tünete az AWS során, az AUD-dal diagnosztizált férfiak csaknem 98%-nak volt legalább egy szorongásos tünete alkoholfogyasztás vagy megvonás közben (Schuckit et al., 1990). Ezenkívül a komorbid szorongásos zavart mutató alkoholbetegek súlyosabb megvonási tünetekről számoltak be, mint a szorongásos zavarokkal nem rendelkező betegek (Johnston et al., 1991). Ezenfelül a szorongás tünete a szorongásos zavarok és az AUD együttes fennállása esetén is emelkedett értéket mutat még akkor is, ha már nem állnak fenn az AWS tünetek (Thevos et al., 1991). Azonban korábbi vizsgálatok alapján megállapítható, hogy az állapotssorongás folyamatosan csökkent a szorongásos zavarral diagnosztizált alkoholbetegek körében a detoxifikálás utáni első 4 hétben (Driessen et al., 2001). Komorbiditás esetén pedig a pszichés és szomatikus tünetek gyakran súlyosabbak voltak, ami arra utalt, hogy a komorbiditás nehezítette a kezelést és a prognózis rosszabbodhatott (Pasche, 2012).

Az alkoholbetegség folyamatának vizsgálatára számos mérőeszköz áll rendelkezésre. Ezek közül vannak olyan mérőeszközök, amelyek szorongásindikátorokat tartalmaznak. Az AWS lefolyása során kifejezetten az Alkohol Megvonási Skálát (CIWA-Ar; Sullivan et al., 1989) ajánlják a nemzetközi protokollok és irányelvek (Hoffman & Weinhouse, 2021; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017; Sachdeva et al., 2015). Ez a 10-tételes mérőeszköz a páciens válaszain, valamint a klinikus megfigyelésein alapszik. A tételek az AWS tüneteit vizsgálják (hányinger és hányás, tremor, verejtékezés, auditoros-, vizuális- és taktilis zavarok, fejfájás, orientációzavar, agitáció és szorongás). A szorongás meghatározása ebben a mérőeszközben a páciens megfigyelésével és megkérdezésével történik („Idegesnek érzi magát?”). A tétel 7-pontú Likert-skálán értékeli a szorongás tünetét. Amennyiben a páciens nem mutat szorongást és nyugodt, 0 pontot kap a tételen, 4 pont esetén mérsékelt szorongással jellemezhető, 7 pont esetén pedig akut pánikszerű állapotot mutat (Sullivan et al., 1989). Mivel azonban nem állt rendelkezésre Magyarországon az AWS tüneteit vizsgáló validált mérőeszköz, ezért hazánkban korábban nehéz volt mérni a szorongásos tünetet az AWS során. Ugyanakkor az objektív mérések az AWS lefolyásának, súlyosságának és tüneteinek nyomon követéséhez kulcsfontosságúak, tehát a CIWA-Ar hazai gyakorlatba történő bevezetése sürgető feladat volt. Ezért a CIWA-Ar-t kutatócsoportunk lefordította és validálta (Lázár et al., 2019).

A korai felépülési szakaszban, a rehabilitáció idején a szorongás kérdőívekkel is mérhető. A Spielberger-féle Állapot- és Vonásszorongás Kérdőív (STAI) egy gyakran alkalmazott kérdőív a szorongás vizsgálatára, amely két részből áll: állapotszorongásból és vonásszorongásból. Míg az állapotszorongás a szorongás jelenlegi szintjét jelöli, a vonásszorongás a szorongás megtapasztalására való hajlamot mutatja (szorongás mint személyiségvonás) (Spielberger et al., 1970). A személyiség vizsgálatára a Temperamentum és Karakter Kérdőív (TCI-R; Cloninger, 1999) egy megfelelő mérőeszköz, amely 240 tételből áll és 4 temperamentum- (Ártalomkerülés [HA], Újdonságkeresés [NS], Perzisztencia [PS], Jutalomfüggőség [RD]), valamint 3 karakterdimenziót vizsgál (Transzcendencia [ST], Együttműködés [CO], Önirányítottság [SD]). A szorongás feltárására az Ártalomkerülés temperamentumváltozó alkalmas. A HA egy olyan öröklődő tényező, melynek fontos szerepe van a viselkedésgátlásban (Cloninger et al., 1993). A magasabb HA temperamentumfaktor esetében jellemzőbb az aggodás, a bizonytalanságtól való félelem, illetve a kimerültség érzése. Ezek a viselkedések összefüggést mutatnak a szorongással (Markett et al., 2016). Továbbá a HA erősen korrelál a magas szerotonerg aktivitással (Cloninger, 1986) és egy megfelelő alapot biztosít a szorongás biológiai hátterének feltáráshoz (Markett et al., 2016). Jelen értekezésben a HA-t szorongásindikátornak tekintettük.

Összefoglalva, a szorongás vizsgálata kulcsfontosságú, mivel meghatározhatja a kezelés tervezését és a kezelési eredményeket.

III. CÉLOK ÉS HIPOTÉZISEK

Számos vizsgálat alátámasztotta, hogy a szervezet azonnal reagál egy szorongásos helyzetre (American Psychiatric Association, 2013; Steimer, 2002), ezért elengedhetetlen a szorongás biológiai és pszichológiai vonatkozásainak feltárása. A szorongás komorbiditása magasnak tekinthető addiktológiai zavarokban (Boschloo et al., 2011; Grant et al., 2004). Ezenkívül az AUD nagyfokú komorbiditást mutat egyéb viselkedési addikcióval, a szerencsejáték zavar (GD) prevalenciája az AUD-ban különösen magas. Különböző kritikus kezelési pontok vannak, melyek során megvizsgálhatóak az alkoholbetegek. Jelen értekezésben alkoholmegvonási szindrómában (AWS) és rehabilitáció során elemeztük a szorongást különböző módon. Ezen és a fentebb részletezett elméleti háttér alapján jelen disszertáció négy empirikus vizsgálatra épül a következő célokkal:

Első cél: Látható, hogy a szervezet átfogó választ ad a szorongásra (American Psychiatric Association, 2013; Steimer, 2002). Ezért első célunk az volt, hogy átfogóan megvizsgáljuk az akut szorongás vegetatív válaszát normál populációban. Ezek mentén első

hipotézisünk az volt, hogy (i) a gyomor, vékonybél és vastagbél mioelektromos hullámai, valamint a szívfrekvencia és a testhőmérséklet emelkedett, a galvános bőrellenállás pedig alacsonyabb értéket mutat egy szorongást kiváltó szituációban normál populáción (1. vizsgálat).

Második cél: A klinikai mintában az AUD-ot két lépésben vizsgáltuk: az AWS során és a korai felépülési szakaszban, AWS tünetek fennállása nélkül. Ebből a célból az AWS lefolyását meta-analízissel elemeztük az Alkohol Megvonási Skála (CIWA-Ar) aggregált összpontszámainak segítségével. Ezért megvizsgáltuk a CIWA-Ar pontszámok változását, mely lehetővé tette a mérőeszköz ökológiai érvényességének tesztelését. Következő hipotézisünk az volt, hogy (ii) a CIWA-Ar egy ökológiaileg érvényes eszköz, melynek segítségével követhető az AWS lefolyása, mely során csökkenő pontszámokat fog mutatni (2. vizsgálat). Mivel azonban a CIWA-Ar Magyarországon egyelőre nem volt még validált mérőeszköz, ezért kutatócsoportunk validálta (Lázár et al., 2019). A szakirodalom alapján a komorbid szorongásos zavarral diagnosztizált alkoholbetegek súlyosabb AWS tüneteket mutattak, mint a komorbid szorongásos zavarokkal nem rendelkező alkoholbetegek. Ezért elengedhetetlen a szorongás tünettani vizsgálata AWS-ben. Következésképpen a szorongásra összpontosítva vizsgáltuk szimptomatológiailag az AWS tüneteit, mely során azt feltételeztük, hogy (iii) a szorongás követi az AWS lefolyását a CIWA-Ar alapján, amely az AWS során folyamatosan csökkenő értékeket eredményez (3. vizsgálat). Továbbá feltételeztük, hogy (iv) a szorongás az egyik legjelentősebb tünetként jelentkezik az AUD akut fázisában, AWS során (3. vizsgálat).

Harmadik cél: A korai felépülési szakaszban a fokozott szorongás az absztinencia alatt még AWS tünetek nélkül is fennmaradhat. A rehabilitáció idején azonban a betegek személyiségstruktúrája is mérhetővé válik. Vizsgálatunkban egy széleskörben használt önbevallásos személyiségkérdőívet használtunk, a Temperamentum és Karakter Kérdőívet (TCI-R; Cloninger, 1999), amelyben az Ártalomkerülés (Harm Avoidance, HA) változót tekintettük szorongásindikátornak. Bár az AUD esetében az egyik legmagasabb komorbiditást a GD mutatja a viselkedési addikciók közül, kevés az olyan szakirodalom, amely az alkoholbetegeket komorbid GD tünetekkel és anélkül vizsgálná a személyiségstruktúra alapján. Ebből a célból elsőként a GD tünetekkel rendelkező és a tünetek nélküli alkoholbetegek szorongásszintjét egy normatív mintához viszonyítva vizsgáltuk. Ezután az alkoholbetegeket összehasonlítottuk a GD tünetekkel rendelkező alkoholbetegekkel a szorongás indikátorának tekinthető Ártalomkerülés változó mentén. Azt feltételeztük, hogy (v) az Ártalomkerülés temperamentumváltozó magasabb értéket mutat alkoholbetegeknél komorbid GD tünetekkel és

anélkül is a normatív mintához képest (4. vizsgálat). További hipotézisünk volt, hogy (vi) az Ártalomkerülés temperamentumváltozó még magasabb értékeket mutat azoknál az alkoholbetegeknél, akiknél fennállnak GD tünetek is összevetve azokkal a páciensekkel, akik nem rendelkeznek komorbid GD tünettől (4. vizsgálat).

IV. MÓDSZEREK

1. vizsgálat: Az állapotssorongás mérése normál populáción

Az 1. vizsgálatban a stressz által kiváltott szorongás vegetatív hatásait vizsgáltuk normál populáción. Huszonegy önkéntes személy vett részt a Trier Szociális Stressz Tesztben (TSST; Kirschbaum et al., 1989), amely egy mérsékelt akut stresszt kialakító szituációs feladat. A TSST során a résztvevők háromszor értékelték a szorongásszintjüket a Spielberger-féle Állapotssorongás Kérdőíven (STAI) (nyugalmi szakasz, stressz indukció és normalizációs szakasz). Továbbá fiziológiai paramétereket is vizsgáltunk a TSST protokoll során egy Holter készülékkel, amely szimultán és non-invazív módon mért 5 paramétert (gyomor, vastagbél és vékonybél mioelektromos hullámai, szívfrekvencia, testhőmérséklet és galvános bőrellenállás). A gasztrointesztinális paraméterek elektromos aktivitásának nagyságát és változását teljesítményspektrum sűrűséggel (PsD_{max}) határoztuk meg. A STAI pontszámokat ismételt mérések variáncianalízissel, a fiziológiai paramétereket Wilcoxon-féle előjeles rangpróba segítségével elemeztük.

2. vizsgálat: Az AWS lefolyásának és a CIWA-Ar ökológiai validitásának elemzése

A 2. vizsgálatban az Alkohol Megvonási Skála (CIWA-Ar; Sullivan et al., 1989) aggregált összpontszámaival vizsgáltuk meta-analízis segítségével az AWS lefolyását, amely lehetővé tette a mérőeszköz ökológiai validitásának elemzését. A vizsgálatba olyan empirikus publikációk kerültek bevonásra, amelyek közölték a mintanagyságot, továbbá a CIWA-Ar pontszámok átlag-szórását olyan AWS iránydiagnózisú pácienseknél, akiknél bizonyítékokon alapuló kezelést használtak (benzodiazepin [BZD] és nem-benzodiazepin [nBZD] csoport). Az adatelemzés egysége az AWS kezelés két fázisának kumulatív átlag CIWA-Ar pontszámának összehasonlítása volt két mérési intervallum (1-3. nap és 4-9. nap) esetében. Négy tudományos adatbázisban kerestünk kutatásokat “ciwa” keresőkifejezéssel, amely 1054 találatot eredményezett. Az összes kizárási kritérium alkalmazása után 11 empirikus vizsgálat felelt meg az aggregált empirikus adatok kvantitatív elemzéséhez szükséges feltételeknek. Minden elemzés a Comprehensive Meta-Analysis Software 3.0 (2020) szoftverrel készült véletlen hatások modell eljárással. Publikációs torzítás becslést és hatásméret-mutatók számítását is

végeztünk, továbbá moderátorelemzéssel elemeztük a férfiak arányának és az életkornak a CIWA-Ar összpontszám változására gyakorolt moderátor hatását.

3. vizsgálat: A szorongás potenciális szerepe alkoholmegvonási szindróma lefolyása során

A 3. vizsgálatban a szorongás potenciális szerepét vizsgáltuk alkoholmegvonási szindrómában, így szimptomatológiailag elemeztük az AWS lefolyását. Elsőként lefordítottuk és validáltuk a CIWA-Ar mérőeszközt 30 osztályos kezelésben résztvevő alkoholbeteg körében, akiket alkohol okozta megvonási szindrómával diagnosztizáltak (Lázár et al., 2019). A CIWA-Ar kétnaponta 10 napon keresztül került felvételre összesen 6 alkalommal. A vizsgálatok strukturált módon, képzett klinikus által végzett interjúk és megfigyelések segítségével történtek. A validálást követően a szorongás szerepét vizsgáltuk tünettani elemzéssel. Ehhez kapcsolódóan értékeltük a CIWA-Ar tételek átlag- és szórásértékeit a szorongás tételére fókuszálva. Ezt követően Friedman-próbával elemeztük a tételek változásait a 6 mérés során, valamint pszichometriai méréseket is végeztünk (Cronbach alpha-értékek számítása és tétel-totál korrelációk).

4. vizsgálat: A szorongás alkoholhasználat zavar és komorbid szerencsejáték-érintettség esetében

A 4. vizsgálatban az AUD és a szerencsejáték-érintettség komorbiditását vizsgáltuk a szorongásra fókuszálva rehabilitáció idején. Egy átfogó tesztcsomag került felvételre 104 olyan kezelésben résztvevő alkoholbeteggel, akinél nem állt fenn klinikailag jelentős kognitív érintettség (IQ 70+), melyet a Wechsler Felnőtt Intelligenciateszt negyedik kiadásával vizsgáltunk (Wechsler, 2008). Az Alkoholhasználat Zavarainak Szűrőtesztjét (AUDIT) alkalmaztuk az AUD súlyosságának mérésére (Allen et al., 1997; Gerevich et al., 2006) és a szerencsejáték-érintettség vizsgálatára a South Oaks Szerencsejáték Kérdőívet (SOGS) használtuk (Gyollai et al., 2013; Lesieur & Blume, 1987). A Temperamentum és Karakter Kérdőívet (TCI-R) alkalmaztuk a személyiségdimenzió értékelésére, melyben az Ártalomkerülés faktort (HA) tekintettük a szorongásindikátornak (Cloninger, 1999; Rózsa et al., 2004, 2005). A pácienseket két csoportba soroltuk (AUD és AUD+GD) a komorbid szerencsejáték-érintettség alapján kétlépes klaszterelemzés segítségével. Ezt követően egymintás T-próbával összehasonlítottuk a magyar normatív minta T-értékeit (T-pontok: 50, SD = 10) az AUD és az AUD+GD csoportokkal. Majd egyszempontos kovariancia analízissel (ANCOVA) összehasonlítottuk az AUD és AUD+GD csoportokat a T-értékek mentén,

melyben az AUDIT pontszám kovariánsként szerepelt. Végezetül, Hedges-féle g értékek kerültek kiszámításra a csoportok hatásméret nagyságának meghatározására.

V. EREDMÉNYEK

Az eredmények közlésénél csak a legfontosabb eredmények kerülnek összefoglalásra.

1. vizsgálat: Az állapotsszorongás mérése normál populáción

Az 1. vizsgálatban, 7 férfi és 9 nő vett részt ($N = 16$), átlagéletkoruk 23.56 év ($SD = 1.315$) volt. A stressz által kiváltott szorongásos szituáció során az átlagpontszámok szignifikáns változást mutattak a három fázisban ($F(1.46, 21.91) = 18.18; p < 0.001$). A STAI pontszámok szignifikánsan magasabb értéket mutattak a stresszindukciót követően a nyugalmi ($p < 0.001$) és a normalizációs szakaszhoz ($p < 0.001$) képest.

Az önbevallásos szorongásszinttel egyidejűleg összehasonlítottuk a nyugalmi és a stresszindukciós fázis fiziológiai paramétereit. A stresszindukció során amíg a gyomor ($Z = -1.977; p = 0.048$) és a vékonybél PsD_{max} értékei ($Z = -2.045; p = 0.041$) szignifikánsan magasabbak voltak, addig a vastagbél PsD_{max} értékei nem mutattak szignifikáns eltérést ($Z = -0.659; p = 0.51$). A szívfrekvencia ($Z = -3.464; p < 0.001$) és a testhőmérséklet ($Z = -2.628; p = 0.009$) szignifikánsan magasabb, a galvános bőrellenállás szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutatott ($Z = 2.919; p = 0.004$). Ezek az eredmények azt mutatták, hogy az akut vegetatív válasz egyidejűleg jelentkezett a fokozott szorongás előfordulásával normál populációban.

2. vizsgálat: Az AWS lefolyásának és a CIWA-Ar ökológiai validitásának elemzése

A végső elemzésben kilenc tanulmányt vizsgáltunk, amely 10 kontrasztpárt eredményezett. Összesen 423 pácienszt vizsgáltunk a jelen meta-analízisben. A Begg és Mazumdar tesztek nem jeleztek publikációs torzítást (BZD [Kendall's tau = $-0.5, p = 0.221$], nBZD [Kendall's tau = $-0.5, p = 0.22$]) és az Egger teszt szimmetriát mutatott (Intercept = $-4.774, p = 0.177$). A vizsgálatok módszertani eltérései miatt jelentős heterogenitást vártunk, amely teljesült, így szignifikáns heterogenitást találtunk a mintában ($Q_w(9) = 32.946, p < 0.001; I^2 = 72.68$).

A random hatások modell alapján a két mérési intervallumban szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető, amely a CIWA-Ar összpontszámok csökkenését jelentette az AWS lefolyása során ($d = -0.945; CI: -1.140 < \delta < -0.750; p < 0.001$). Végül, moderátorelemzést végeztünk, azonban sem a férfiaránynak (coefficient: $0.02; p = 0.48$), sem az életkornak

(coefficient: 0.10; $p = 0.216$) nem volt szignifikáns moderátor hatása a CIWA-Ar összpontszám változására.

3. vizsgálat: A szorongás potenciális szerepe alkoholmegvonási szindróma lefolyása során

A harmadik vizsgálatban, 24 férfi és 6 nő vett részt ($N = 30$), az átlagéletkoruk 45.7 év ($SD = 9.5$) volt. A Friedman-próba alapján a Szorongás tétel pontszám szignifikánsan csökkent a hat mérés során ($p < 0.001$). A további 9 tétel pontszáma szintén szignifikánsan csökkent az AWS lefolyása során ($p < 0.001$) kivéve az Orientáció tételt ($p = 0.152$). A 6 mérés átlagai és szórásai alapján a szorongás központi tünetként jelentkezett AWS-ben. A Szorongás a második legmagasabb átlagértéket mutatta a 6. napig, majd a 8. napon megközelítőleg megegyezett a Tremor átlagértékével, majd a 10. napon ugyan már alacsony értéket mutatott, de mégis a tünetek közül a legmagasabb értékkel rendelkezett. Látható tehát, hogy a Szorongás tétel pontszámának csökkenése lassú volt és a szorongás tünete stabilabb volt az AWS során.

A CIWA-Ar érvényes és megbízható mérőeszköz kifejezetten a megvonás kezdeti szakaszában (az első 3 mérés során) (Lázár et al., 2019), így ezeket a méréseket elemeztük a Szorongás tétel pszichometriai vizsgálatában. A tétel-totál korrelációs elemzések azt mutatták, hogy a Szorongás tétel erős korrelációs együtthatóval rendelkezik, különösen az első mérés alkalmával ($r = 0.793$). A Szorongás tétel törlése során a Cronbach-alfa értékek alapján a belső konzisztencia mértéke csökkent. Ebben az esetben az első mérés esetében a Cronbach-alfa értékek 0,732-ről 0,644-re csökkentek. Ezek a csökkenések a második, illetve a harmadik méréseknél is megfigyelhetők voltak. Megállapítható, hogy az AWS-ben a szorongás döntő szerepet játszik és a Szorongás tétel nélkül a mérőeszköz megbízhatósága csökken.

4. vizsgálat: A szorongás alkoholhasználat zavar és komorbid szerencsejáték-érintettség esetében

Az AUD és AUD+GD csoportokat elsőként normatív mintával hasonlítottuk össze a szorongás indikátorának tekinthető HA temperamentumváltozó vonatkozásában. Az eredmények alapján a HA az AUD ($t = 3.073$, $p = 0.003$, Hedges' $g = 0.384$) és az AUD+GD csoport esetében is ($t = 4.319$, $p < 0.001$, Hedges' $g = 0.756$) szignifikánsan magasabb értéket mutatott, mint a normatív minta. Ezt követően az AUD és AUD+GD csoportok kerültek összehasonlításra az AUDIT pontszám kontrollálása mellett. Az eredmények alapján a HA értéke szignifikánsan magasabb értéket mutatott az AUD+GD csoportban ($F(82, 14) = 6.683$, $p < 0.001$, Hedges' $g = 0.409$), mint az AUD csoportban.

VI. MEGBESZÉLÉS

Az alkoholhasználat zavar (AUD) és a szorongás magas komorbiditást mutat a tudományos szakirodalom alapján (Boschloo et al., 2011; Grant et al., 2004; Vorspan et al., 2015). Jelen értekezés célja a szorongás következményeinek átfogó felmérése volt normál populációban, valamint az AUD szövődményének és komorbid állapotának vizsgálata volt különböző kezelési pontok esetében. A szorongást különbözőféleképpen közelítettük meg. Az *1. vizsgálatban* a szorongás akut vegetatív hatásait mutattuk ki normál populációban, ami egy fokozott fiziológiai állapotot eredményezett szorongást kiváltó helyzetben. Klinikai mintában az AUD-ot szorongás tekintetében különböző klinikai szakaszokban vizsgáltuk: alkoholmegvonási szindrómában (AWS) és korai felépülési szakaszban. Alátámasztottuk, hogy az AWS lefolyása megfelelően követhető a kutatócsoportunk által validált Alkohol Megvonási Skála (CIWA-Ar) segítségével (*2. vizsgálat*), ezáltal az AWS tünetei mérhetővé váltak. Kimutattuk továbbá azt is, hogy a szorongás az AUD teljes klinikai lezajlásában megjelent, központi tünetként jelentkezett akut fázisban (AWS) (*3. vizsgálat*), és a beteg személyiségstruktúrájában is markánsan megfigyelhető volt a felépülés következő szakaszában (rehabilitáció). Továbbá, amennyiben az AUD-dal komorbid állapot (szerencsejáték-érintettség) is megjelent, a szorongást magasabb értékek jellemezték (*4. vizsgálat*).

Az első hipotézis (*i*), miszerint a szervezet átfogóan és azonnal reagál a szervezet vegetatív válaszában megjelenő szorongásos helyzetre, beigazolódott. Az önbevallásos STAI kérdőív eredményei alapján kimutattuk, hogy a szorongásszint megemelkedett a Trier Szociális Stressz Teszt stresszindukciója során (TSST; Kirschbaum et al., 1989). A szorongásszint emelkedése párhuzamosan jelentkezett a fiziológiai reakciókkal is (gyomor és vékonybél mioelektromos hullámai, pulzusszám, testhőmérséklet és galvános bőrellenállás). Jelen eredmények hangsúlyozták, hogy egy átfogó vegetatív válasz volt kimutatható stressz által kiváltott szorongásos helyzetben, és különösen a bél-agy tengelynek (GBA) volt kiemelkedő szerepe, mely lehetővé teszi a kétirányú kommunikációt a központi idegrendszer és a gyomor-bél traktus között idegi és humorális utakon keresztül (De Palma et al., 2014). A paraméterek ezen változása hozzájárul a szorongást kiváltó mechanizmusok megértéséhez. Továbbá elmondható, hogy a szorongás fiziológiai reakcióinak vizsgálata elengedhetetlen a különféle pszichiátriai zavarokkal diagnosztizált betegek körében. Például a stressz és a szorongás részt vehet az affektív és alkoholhasználat zavar kialakulásában, és döntő szerepet játszhat ezen állapotok lefolyásában (Becker, 2012; Goodwin et al., 2002), ezért a szorongásszint vizsgálata kulcsfontosságú a pszichiátriai zavarok szempontjából.

A második hipotézist (ii) alátámasztottuk, miszerint az Alkohol Megvonási Skála (CIWA-Ar) egy ökológiailag érvényes mérőeszköz, melynek segítségével követhető volt az AWS lefolyása. A meta-analízis eredményei alapján az aggregált CIWA-Ar összpontszám követte az AWS lefolyását, ami arra utalt, hogy eredményeink a CIWA-Ar összpontszám szignifikáns csökkenését mutatták az AWS során. Ezek az eredmények azt jelezték, hogy a CIWA-Ar megfelelően monitorozta az AWS lefolyását, ami a mérőeszköz ökológiai érvényességét támasztotta alá. Az eredmények alapján a CIWA-Ar alkalmas volt az AWS részletes tünettani vizsgálatára. A CIWA-Ar szimptomatológiai elemzése alapján, a harmadik hipotézist (iii) alátámasztottuk, mivel a szorongás megjelent és követte az AWS lefolyását. Továbbá a negyedik hipotézis (iv) is beigazolódott, mivel a szorongás volt az egyik legjelentősebb tünet az AWS során. Az eredményeink azt mutatták, hogy a szorongás értéke különösen magas volt az AWS kezdetén, mert ez a tétel mutatta a második legmagasabb pontszámot a CIWA-tételek közül. Ezenkívül fontos kiemelni, hogy a szorongás tünete csökkent az AWS során, és csökkenése stabilnak tekinthető. Továbbá belső konzisztencia elemzés esetében a mérés megbízhatósága gyengült a Szorongás tétel elhagyásával.

Az ötödik hipotézist (v) alátámasztottuk, mivel az Ártalomkerülés (HA) temperamentumváltozó emelkedett értéket mutatott alkoholbetegek esetében GD tünetekkel és anélkül is a normatív mintához képest. Az alkoholbetegek szorongást jelző Ártalomkerülés értékének háttérében az állhat, hogy az alkoholt öngyógyítási lehetőségként használják a negatív érzelmek csökkentésére és enyhítésére (Robinson et al., 2009). Hasonlóképpen elképzelhető, hogy az emberek gyakran azért játszanak szerencsejátékokat, mert szeretnék elkerülni a negatív érzelmeket, ezért ez a viselkedés önszabályozási és megküzdési mechanizmus lesz az egyén számára (Ledgerwood & Petry, 2010).

A hatodik hipotézis (vi) beigazolódott, mivel az Ártalomkerülés temperamentumfaktor még magasabb értékeket mutatott azoknál az alkoholbetegeknél, akiknél fennálltak GD tünetek, mint a GD tünetek nélküli alkoholbetegeknél. A negyedik és ötödik hipotézis alapján tehát a szorongásindikátor Ártalomkerülés temperamentumváltozó markánsan jelentkezett az AUD csoportban és az AUD+GD csoportban is a normatív mintához képest, és ha az alkoholbetegeknél komorbid GD-érintettség is fennállt, akkor a szorongást indikáló Ártalomkerülés temperamentumfaktor még magasabb volt. Ezek az eredmények egy új perspektívát nyitnak, amely alkalmas az alkoholbetegek komorbid szerencsejáték-érintettségének maladaptív hatására fókuszáló személyiségkonstellációk bemutatására. A szorongás tehát ebben az időszakban is megjelenik, ám egy másik formában. Ehhez kapcsolódóan megállapítható, hogy elengedhetetlenek az olyan egyénre szabott kezelési

formák, amelyek a komorbid szorongásos tünetek feltárását hangsúlyozzák a rehabilitáció során. Ezek az eredmények továbbá alkalmasak egy olyan komplex kezelési megközelítés kidolgozására, amely a személyiségstruktúra szerepére összpontosít a relapszusok kialakulásának csökkentésében és jótékony hatással van a kezelési eredményekre (Crescentini et al., 2015; Ledgerwood & Petry, 2006).

Eredményeink rávilágítottak a szorongás átfogó vizsgálatának jelentőségére AUD esetén, mivel látható, hogy a szorongás megjelenik az AUD szövődményében és komorbid állapotában is. Ennélfogva egy olyan átfogó mérési lehetőséget javasolunk a szorongás meghatározására, amely magába foglalja a non-invazív fiziológiai mérést, a klinikus megfigyeléseit, valamint az önbevallásos kérdőíveket is. Ez a keret kiemeli a szorongásszint komplex megértését, és új perspektívát kínál a megelőzés és a kezelés terén is. További kutatások szükségesek a kezelési kimenetek (pl. relapszus) és a sóvárgás szerepének vizsgálatához, melyek szoros kapcsolatban állnak a szorongással és hatással vannak a visszaesésre is (Sinha et al., 2011). Összefoglalva, az alkoholhasználat zavarhoz kapcsolódó komorbid állapotokat nehéz kezelni, a kezeletlen szorongás pedig befolyásolhatja az életminőséget, és hozzájárulhat a visszaeséshez. Ezért a megfelelő terápia kialakítása kulcsfontosságú, és célzott prevenció programokra van szükség, amelyek a szorongásra mint komorbid állapotra fókuszálnak.

VII. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS KONKLÚZIÓ

Jelen értekezés a szorongás szerepét hangsúlyozta az alkoholhasználat zavar (AUD) klinikai lefolyásában. Ezért a szorongást átfogóan és eltérően meghatározva vizsgáltuk normál és klinikai mintán az AUD szövődménye és komorbid állapota esetén is. Négy vizsgálatot végeztünk, és különböző mérőeszközöket rendeltünk a vizsgálati személyek állapotához igazítva. A jelen értekezés új megállapításai a következők:

1. Normál mintán az akut vegetatív válasz egyszerre jelent meg a fokozott szorongással együtt, jelezve a szervezet globális és átfogó hatását a szorongásra.
2. A gyomor és a vékonybél fokozott válaszreakciója jelentkezett szorongásos helyzetben, ami alátámasztja a bél-agy tengely későbbi vizsgálatának jelentőségét.
3. Első alkalommal igazoltuk aggregált CIWA-Ar pontszámok alapján a CIWA-Ar ökológiai érvényességét.
4. A szorongás a tünettani elemzések alapján az alkoholmegvonási szindróma egyik központi tüneteként jelentkezett, azaz a szorongás a megvonás indikátoraként értelmezhető, ezért a szorongás monitorozása különösen fontos.

5. A szorongás alkoholmegvonási szindróma nélkül, a rehabilitáció idején is fennáll a HA temperamentumváltozó alapján.
6. Komorbid szerencsejáték-érintettség esetén a szorongás még hangsúlyosabb alkoholbetegek körében, ami arra utalhat, hogy a komorbid zavart mutató betegek sérülékenyebbek, ezért a relapszusnak való kitettségük még nagyobb lehet.

Eredményeink rávilágítanak a szorongás átfogó vizsgálatának jelentőségére AUD-ban. Mivel az AUD és a szorongás együttes előfordulása súlyosabb prognózist okozhat, ezért különösen fontos feltárni e zavarok komorbiditását. Mindazonáltal az AUD kezelése komorbid állapotok fennállása esetében nehéznek tekinthető, a kezeletlen szorongás hozzájárulhat a visszaeséshez és befolyásolhatja az életminőséget. Ezért a kezelés hatékonysága növekedhet, ha figyelembe vesszük az AUD-ban jelentkező szorongást. Továbbá kiemelt szerepe van az olyan egyénre szabott terápiák alkalmazásának, melyek a szorongás szintjére összpontosítanak. Az alkoholmegvonási szindróma esetében további kutatások szükségesek a szorongás és a szorongás további megnyilvánulásainak átfogó vizsgálatához a rehabilitáció után.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Prof. Dr. Janka Zoltánnak és Dr. Andó Bálintnak, hogy megalkották a kutatások koncepcióit és lehetőséget adtak vezetésükkel a tudományos készségeim fejlesztésére. Továbbá szeretném megköszönni Prof. Dr. Kálmán Jánosnak a vizsgálatok kereteinek biztosítását. Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinika Addiktológiai Kutatócsoportjának, különösen Dr. Kádár Bettina Katának, Dr. Kovács Csenge Sárának és Dr. Lázár Bence Andrásnak a munkájukért. Hálás vagyok a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinika Addiktológiai Osztálya dolgozóinak és betegeinek a közreműködésükért és munkájukért. Külön köszönettel tartozom Dr. Kovács Ildikónak is, aki segített a meta-analízis elméleti és módszertani háttérének megismertetésében. Ezúton szeretném megköszönni Dr. Datki Zsoltnak és a Szegedi Tudományegyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetének munkatársainak, különösen Dr. Gáspár Róbertnek és Dr. Szűcs Kálmán Ferencnek az együttműködést, amely lehetővé tette transzlációs kutatásunkat.

Köszönetnyilvánításom nem lenne teljes, ha nem mondanék köszönetet férjemnek, Dr. Csomós Árpád Tibornak, aki mindvégig biztatott a Ph.D. képzés során. Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni szeretteimnek, hogy támogattak és türelmesek voltak hozzám az értekezés megírása során.