

Az alkohol okozta dependencia klinikai következményei:

a komplikált megvonási szindróma

Ph.D. értekezés téziseinek összefoglalója

dr. Kádár Bettina Kata



Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem

Témavezető:

Dr. habil Andó Bálint Ph.D.

Egyetemi Docens

Pszichiátriai Klinika

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2024

Az értékezés alapjául szolgáló közlemények

1. Az értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények listája:

1. **Kádár BK**, Gajdics J, Pribék IK, Andó B, Lázár BA. Characterization of alcohol-related seizures in withdrawal syndrome. *EPILEPSIA OPEN* 00:1-10. (2024)

SJR Indikátor: Q1

Várható IF: 4,0

2. Pribék IK, **Kádár BK**, Péter L, Daróczy J, Bajsz A, Kovács CS, Demeter I, Janka Z, Urbán R, Demetrovics Zs, Lázár BA, Kovács I, Kálmán J, Andó B. Seasonality and Delirium Tremens in Hospitalized Patients with Alcohol Dependence Syndrome. *EUROPEAN ADDICTION RESEARCH* 29:83-91 (2023)

SJR Indikátor: Q1

Várható IF: 3,9

2. Az értekezés alapjául szolgáló összefoglaló közlemény:

1. **Kádár BK**, Pribék IK, Gajdics J, Szemelyácz J, Andó B, Lázár BA. Az alkoholmegvonásos szindróma ellátása: új perspektívák [Assessment of alcohol withdrawal syndrome: new perspectives] *ORVOSI HETILAP* 164: 1487-1496. (2023)

SJR Indikátor: Q4

Várható IF: 0,6

Az értekezéshez kapcsolódó eredeti közlemények összesített impakt faktora: 8,5

1. Bevezetés

Az alkoholhasználat zavarai a National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 2016-ban kiadott jelentése szerint a hetedik haláloknak tekinthetők világszerte (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018). Az alkohol okozta dependencia (AD), mely az egyik leggyakoribb szerhasználat zavarnak tekinthető, prevalenciája az Egészségügyi Világszervezet (WHO) legutóbbi jelentése szerint Európában 3,7%, míg Magyarországon 10%-ra tehető (World Health Organization, 2018).

Az AD lefolyását és kimenetelét számos tényező befolyásolja. Ezen faktorok három nagyobb csoportra oszthatóak: 1) szociológiai és környezeti („külső”), 2) demográfiai és 3) klinikai vagy biológiai („belső”) kockázati faktorok.

Az AD-vel diagnosztizált páciensek a betegség rövid-, közép- és hosszútávú szövődményei miatt kerülnek ellátásra. Az egyik leggyakoribb komplikáció, mely az alkohol-dependens egyének felénél osztályos kezelést igényel az ún. alkohol okozta megvonási szindróma (AMSZ).

Az AMSZ két fő típusa különíthető el: a nem-komplikált és a komplikált megvonási szindróma. Az AMSZ-szal küzdő páciensek esetében megközelítőleg 20%- a komplikált megvonási szindróma, mely a megvonásos konvulzív rosszullétek (mKR) és / vagy a delírium tremens (DT) kialakulását jelenti. Habár az mKR-nek és a DT-nek számos rizikó faktorát azonosították már, a DT környezeti kockázati tényezőit, mint a szezonalitást, az mKR klinikai jellegzetességeit és rizikó faktorait, az mKR és a DT közötti kapcsolatot továbbá az mKR és az AMSZ súlyossága közötti összefüggéseket részleteiben még nem tárták fel.

Ezáltal, a jelen értekezésben összefoglalt három közlemény alapvető céljait a következők képezték:

- 1) retrospektív vizsgálatban feltárni a DT klinikai jellegzetességei, rizikó faktorait továbbá kapcsolatát a szezonalitással (*1. vizsgálat*);
- 2) retrospektív vizsgálatban feltárni az mKR klinikai jellegzetességeit és kockázati tényezőit, fókuszálva az ún. kindling mechanizmus indirekt faktorainak tekinthető tényezőkre, mint az előzményben szereplő AMSZ-ra, mKR-re és DT-re, továbbá megvizsgálni, hogy az mKR megjelenése milyen kapcsolatban áll a DT kialakulásával (*2. vizsgálat*);

3) végül utánkövetéses vizsgálatban feltárni az mKR megjelenése és az AMSZ Alkohol Megvonási Skálával (AMS) mért súlyossága közötti kapcsolatot AMSZ-szal hospitalizált páciens körében (3. vizsgálat).

2. Háttér

Az AD, az addikciók és a szerhasználat zavarok leggyakoribb formája, jelentős egészségügyi, szociális és gazdasági terhet ró a társadalomra (GBD 2016 Alcohol Collaborators, 2018; Horvat et al., 2018; Paksi et al., 2021; World Health Organization, 2018). Az AD egy spektrum betegségnek tekinthető, ahol a enyhe formák a külső és belső kockázati tényezők hatására súlyossá válhatnak.

Az AD kialakulásában és fenntartásában számos neurobiológiai, pszichológiai és környezeti tényező azonosítható. Az olyan jól azonosítható pszichológiai jellegzetességek, mint az újdonságkeresése, a jutalomfüggőség, továbbá az impulzivitás mellett (Cloninger et al., 1993; Foulds et al., 2017; Kovács et al., 2017), Nora Volkow és munkatársai bizonyították az alapvető neurobiológiai eltéréseket is, melyek kulcsfontosságú szerepet játszanak nem kizárólag az AD-ben, hanem más addikciókban is (Koob & Volkow, 2016). Ezen tényezők elsősorban a függőség alapvető mechanizmusaira világítanak rá, míg a klinikai következmények kialakulásában a krónikus alkoholhasználat okozta toxikus hatásoknak is jelentős szerepe van. Az alapvető neurokémiai változások az alábbiak szerint foglalhatóak össze: a gamma-aminovajsav receptorainak a downregulációja, a N-metil-D-aszpartát receptor upregulációja, a dopamin, a szerotonin és noradrenalin rendszerek működésének felborulása, továbbá a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely túlműködése (Brodie, 2002; Krystal et al., 2003; Kumar et al., 2009; Volkow et al., 2007).

A krónikus alkoholhasználat neurális és metabolikus hatásai vezetnek mind a rövid-, közép- és hosszútávú következmények kialakulásához. A legfontosabb rövid- és középtávon kialakuló következménynek az AMSZ tekinthető. Az AD-vel diagnosztizált páciens közel fele szenved megvonási szindrómától osztályos kezelésük során (Maldonado et al., 2014; Schuckit, 2014). Az AMSZ egy életet veszélyeztető, összetett, neuropszichiátriai betegségnek tekinthető. Az AMSZ során potenciálisan megjelenő súlyos szövődmények alapján a megvonási szindrómát két csoportra oszthatjuk: az ún. nem-komplikált- és komplikált AMSZ-ra. A kórházi kezelések 10-20%-ban komplikált megvonási szindrómával találkozhatunk, ahol mKR és/vagy DT jelenik meg.

A komplikált megvonási szindróma kockázati tényezőinek feltárása az elmúlt néhány évtizedben az AMSZ vizsgálatára vonatkozó közlemények fókuszába került (Wood et al., 2018). A rizikó tényezők feltárásában, az egyes biomarkerek és a kórtörténet mellett, az egyes tünetbecslőskálák, mint az AMS (Lázár et al., 2019; Pribék et al., 2021; Sullivan et al., 1989), a Richmond Agitáció-Szedáció Skála (Sessler et al., 2002) és az ún. Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale (PAWSS) (Maldonado et al., 2014) jelentőségét is igazolták.

A DT előfordulása, mely a megvonási szindróma legsúlyosabb formájának tekinthető, 5-15% közötti és a mortalitása az optimális terápia mellett is eléri az 5%-ot (Maldonado et al., 2014; Wood et al., 2018). Annak ellenére, hogy a DT egészségügyileg jelentős tényezőnek tekinthető, gyakran fel nem ismert és aluldiagnosztizált kórkép. Az elmúlt évtizedekben számos kockázati tényezőt igazoltak a DT kialakulásában, úgy, mint az idősebb életkort, a szomatikus társbetegségek fennállását, az elektrolit zavarokat, a magas vérnyomást és az előzményben szereplő mKR-t és DT-t (Goodson et al., 2014; Wood et al., 2018). Újabb vizsgálatok felvetették a szezonális és egyéb környezeti tényezők szerepét az alkoholhasználati mintázat megváltozásában (Carpenter, 2003; Cho et al., 2001; Ventura-Cots et al., 2019), ugyanakkor a DT kialakulása és a szezonálitása közötti kapcsolat ez idáig ismeretlen.

A komplikált megvonási szindróma másik formája az mKR, mely egy speciális, alkalmi, provokált konvulzív rosszullétnek tekinthető. A megvonási szindróma során megjelenő mKR jelentőségét a későbbiekben kialakuló AMSZ és/vagy konvulzív rosszullétek esetében igazolták (Eyer et al., 2011; Kim et al., 2015). Mindezek mellett, az mKR szerepe a DT kialakulásában is felmerült. Ezáltal, az AMSZ során megjelenő mKR vizsgálata kulcsfontosságú.

Az elmúlt évtizedekben az ún. kindling mechanizmus jelentőségét az mKR kialakulásában számos szerző javasolta (Becker, 1998; Eyer et al., 2011; Hillemecher et al., 2012; Kim et al., 2015). Bizonyításra került továbbá, hogy az mKR olyan genetikai, biológiai és molekuláris jellegzetességekkel rendelkezik, ami eltér az egyéb provokált rohamoktól seizures (Gorwood et al., 2003; Grzywacz et al., 2012; Pestana et al., 2019). Habár a szakirodalomban nincs egyetértés az mKR megjelenése és a DT kialakulása közötti kapcsolatra vonatkozóan, egyes szerzők felvetették, hogy az mKR megjelenése anticipálja a DT kialakulását, ugyanakkor más szerzők a konvulzív rosszullétekre úgy tekintenek, mint a DT tünetére. Ugyanakkor, bizonyításra került, hogy azon páciensek, akik DT-ben és mKR-ben szenvednek hasonló genetikai tulajdonságokkal bírnak, és ezen kórképek az AD specifikus alcsoportjának

tekinthetőek (Gorwood et al., 2003; Grzywacz et al., 2012; Pestana et al., 2019). Mindezek ellenére, egyes vizsgálatok igazolták, hogy a férfi nem, az idősebb életkor, az előzményben szereplő mKR az mKR kialakulásának kockázati tényezői (Eyer et al., 2011; Wood et al., 2018). Korábbi vizsgálatok azt is feltárták, hogy azon páciensek esetében, ahol mKR megjelent a megvonási szindróma során megvonási tünetek súlyossága később érte el csúcspontját az AMS módosított verziójával mérve, azon páciensekhez viszonyítva, akiknél mKR nem volt jelen (Eyer et al., 2011).. Továbbá az is igazolták, hogy a maximum pontszámban a két csoport között nem volt különbség.

Összefoglalva elmondható, hogy a komplikált megvonási szindróma megelőzése kiemelt jelentőséggel bír az AD-vel kezelt páciensek ellátásában. Ezáltal, az mKR és a DT kockázati tényezőinek feltárása kulcsfontosságú. Habár korábbi vizsgálatok számos tényezőt igazoltak a komplikált megvonási szindróma kialakulásának hátterében, a szezonális és a DT, az mKR klinikai jellegzetességei és a rizikó faktorai, az mKR és a DT közötti interakció továbbá az mKR megjelenése és a megvonási tünetek súlyossága közötti kapcsolat részben ismertek.

3. Célok

A komplikált megvonási szindróma, mely magában foglalja az mKR és a DT kialakulását, számos szövődémmel jár. Ezáltal, a komplikált AMSZ optimális diagnózis és kezelése jelentősen csökkentheti a AD-vel diagnosztizált páciensek halálozási mutatóit. Sőt, az mKR és a DT kockázati tényezőinek karakterizálása közelebb vezethet a megvonási szindróma átfogóbb megértéséhez. Habár, az elmúlt évtizedekben számos rizikó faktorát azonosították a komplikált megvonási szindrómának, a DT külső kockázati tényezőire, az mKR klinikai jellegzetességeire, az mKR és a DT, az mKR és az AMSZ súlyossága közti kapcsolatára vonatkozóan ismereteink hiányosak.

Ezáltal a jelen értekezésben összefoglalt munkák három fő célt fogalmaztak meg.

Első cél: Korábbi vizsgálatok számos szociodemográfiai és klinikai kockázati tényezőit feltárták a DT-nek. A szezonális szerepét pszichiátriai és szomatikus kórképekben is igazolták. Ily módon az első cél a DT klinikai jellegzetességeinek, kockázati tényezőinek és kapcsolatának feltárása képezte a szezonálissal retrospektív mintán. Tekintettel, hogy a DT az AD lefolyása során jelentkező legsúlyosabb klinikai komplikáció, a DT-t olyan kórlapokban vizsgáltuk, ahol az elsődleges diagnózis az AD volt, és a kórlapokat a AD, AD és AMSZ, illetve az AD és DT csoportok elosztásában elemeztük (1. vizsgálat).

Második cél: A megvonási szindróma lefolyása során megjelenő alkalmi, provokált konvulzív rosszulléteknek klinikai jelentőségük kiemelkedő, figyelelembe véve a konvulzió hosszú távú következményeit, a halálozási mutatókat, továbbá annak potenciális interakcióját a DT-vel. Mindezek ellenére, kevés adat áll rendelkezésre az ilyen típusú konvulzió klinikai jellegzetességeire vonatkozóan. Egyes közlemények a „kindling mechanizmus” lehetséges szerepét igazolták mind az mKR, mind a komplikált AMSZ kialakulásában. Ily módon, a második cél az mKR klinikai jellegzetességeinek, kockázati tényezőinek feltárása képeztem különös tekintettel a kindling indirekt faktorai, mint a kórelőzményben szereplő mKR, DT és AMSZ. További célunk volt az mKR megjelenésének és a DT kapcsolatának meghatározása retrospektív klinikai mintákon. Tekintettel, hogy az mKR elsődlegesen a megvonási szindrómában jelenik meg, az mKR-t olyan kórlapokban vizsgáltuk, ahol az elsődleges diagnózis az AMSZ volt, ahol a kórlapokat az mKR diagnózisának megléte alapján differenciáltuk és elemeztük (2. vizsgálat).

Harmadik cél: Egyes szerzők felvetették, hogy az AMSZ súlyosságát az mKR megjelenése befolyásolja. Ugyanakkor más közlemények arra a megállapításra jutottak, hogy a megvonási szindróma tüneteinek súlyossága független lehet a konvulziók megjelenésétől. Az AMSZ súlyosságának mérésére arany standardnak tekinthető az AMS. Ezáltal, a 3. vizsgálat alapvető célját az mKR megjelenése és az AMSZ AMS segítségével mért súlyossága közötti kapcsolat meghatározása képezte utánkövetéses klinikai mintán, ahol a páciensek elsődleges diagnózisa AMSZ volt (3. vizsgálat).

4. Módszerek

A három vizsgálat a Helsinki Deklarációban foglaltak szerint történt. A három vizsgálat a Szegedi Tudományegyetem Kutatásetikai Bizottsága által jóváhagyott etikai engedély szerint valósult meg (etikai engedélyek száma: 30/2016-SZTE [1. és 2. vizsgálat]; 82/2022-SZTE [2. vizsgálat]; 28/2018-SZTE [3. vizsgálat]). A statisztikai elemzések mind a három vizsgálat esetében az IBM SPSS 24 programcsomag segítségével történtek. (IBM Corp. Released 2016., 2016).

1. vizsgálat: A delirium tremens klinikai jellegzetességeinek és kockázati tényezőinek feltárása

A 1. vizsgálatban a DT klinikai jellegzetességeit és kockázati tényezőit vizsgáltuk retrospektív elrendezésben klinikai mintán. 1591 páciens a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai

Klinikáján 2008 és 2015 között rendelkezésre álló AD fődiagnózissal rendelkező 2900 kórlapját elemeztük. A demográfiai (életkor, nem) változók, a szezonális, a felvétel éve és hónapja, a lakcím, a szomatikus és pszichiátriai társbetegségek és az AMSZ és a DT diagnózisa kerültek rögzítésre. Az AD, de AMSZ és/vagy DT diagnózisokkal rendelkező kórlapok az AD csoportba (1), az AMSZ diagnózissal igen, de DT diagnózisokkal nem rendelkező kórlapok az AMSZ csoportba (2), míg az AMSZ és DT diagnózisokkal rendelkező kórlapok a DT csoportba (3) kerültek. Elsőként, megvizsgáltuk a három csoportban a szociodemográfiai változók közötti különbségeket. Egyszempontos ANOVA segítségével megvizsgáltuk az életkori különbségeket, Khi négyzet próbával a hajléktalanság és a szomatikus- és pszichiátriai komorbiditások közötti különbségeket a három csoport között. A szezonálissal kapcsolatos vizsgálatainkat Khi négyzet próbával vizsgáltuk. Két multinomiális logisztikus regresszió analízist végeztünk a kockázati faktorok feltárására a három csoportban. Az első regressziós modellben a referencia csoport az AD volt. Míg a második regressziós modellben az AMSZ csoport. Független változók voltak mindkét analízisben az életkor, a nem, a hajléktalanság, a komorbid szomatikus és pszichiátriai betegségek és a szezonális. Így vizsgáltuk a szezonális összefüggését a DT megjelenésével a szociodemográfiai és a klinikai változók kontrollja mellett. Statisztikailag $p < 0,05$ tekintettük szignifikánsnak.

2. vizsgálat: A megvonásos konvulzív rosszullét klinikai jellegzetességeinek és kockázati tényezőinek feltárása

A 2. vizsgálatban az mKR klinikai jellegzetességeit, kockázati tényezőit és kapcsolatát a DT megjelenésével tártuk fel retrospektív elrendezésben klinikai mintán. 1630 páciens a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikáján 2008 és 2023 között rendelkezésre álló AMSZ és/vagy DT fődiagnózissal rendelkező 2851 kórlapját elemeztük. Az mKR diagnózisnak a BNO-10 szerinti alkalmi, provokált konvulzív rosszullétet tekintettük. Azon kórlapok, melyeknél epilepszia szindróma és benzodiazepin használat zavar diagnózis is rögzítésre került kizárásra kerültek. Rögzítésre kerültek a demográfiai adatok (életkor és nem), a pszichiátriai és szomatikus társbetegségek, az elektrolit szintek, a máj enzimek értékek és az előzményben szereplő AMSZ, DT és mKR. Két csoport került kialakításra az mKR megléte szerint: AMSZ mKR-rel (mKR^+) és mKR nélkül (mKR^-). A demográfiai változók, a labor paraméterek és a pszichiátriai továbbá szomatikus társbetegségeket mindkét csoportban megvizsgáltuk. Emellett az mKR megjelenésére vonatkozó kockázati tényezők is feltárásra kerültek. Khi négyzet próba és független mintás t-próbákat használtunk a fenti változók összehasonlítására vonatkozóan az mKR^+ és mKR^- alcsoportokban. Multinomiális logisztikus

regresszió módszerét alkalmaztunk, ahol a függő változó az mKR és a DT megjelenése volt az mKR esetében. Független változóknak a két csoport közötti szignifikáns különbségek voltak a két csoport (mKR⁺ és mKR⁻), továbbá amennyiben a DT volt a függő változó, az mKR-t tekintettük független változónak.

3. vizsgálat: A megvonásos konvulzív rosszullét és az alkohol okozta megvonási szindróma tüneteinek súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata

A 3. vizsgálatban, az mKR megjelenésének és a megvonási szindróma tüneti súlyosságának kapcsolatát vizsgálatuk után követéses módszerrel. Vizsgálatunkban a Szegedi Tudományegyetem Pszichiátriai Klinikáján 2019 és 2020 között AMSZ iránydiagnózissal felvételre került páciens kerültek beválogatásra, akik AMSZ és AD diagnózisokkal rendelkeztek, az AMS skálán elért összpontszámuk minimum 7 volt és fix-dózisú klórdiazepoxid terápiában részesültek. Kizárási kritériumok voltak: azon páciensek, akik esetében DT, epilepszia szindróma, benzodiazepin használat zavar diagnózisa, klinikailag szignifikáns belszervi és vagy neurológiai megbetegedés és elektrolit zavar továbbá jelentős transzamináz szint eltérések álltak fent. Két csoportot képeztünk az mKR fennállása alapján: mKR⁺ (n=18) és mKR⁻ (n=28). A páciensek osztályos kezelése során felvételre került az Alkoholhasználat Zavarainak Szűrőtesztje (AUDIT) és minden második nap az AMS tíz napig. A demográfiai adatok és a laboratóriumi paraméterek rögzítésre kerültek. Független mintás t-próbát alkalmaztunk az AUDIT összepontszámok összevetésére a két csoportban. Továbbá vegyes-elrendezésű ANOVA-t használtunk az AMS összepontszámaiban bekövetkezett változások közötti különbségek feltárására.

5. Eredmények

Az eredmények közlésénél csak a legfontosabb eredmények kerülnek összefoglalásra.

1. vizsgálat: A delirium tremens klinikai jellegzetességeinek és kockázati tényezőinek feltárása

Vizsgálataink során feltártuk, hogy a teljes mintában az ADS AMSZ és DT nélkül 17,3% (ADS csoport; n = 502), az AMSZ DT nélkül 70,5% (AMSZ csoport; n = 2045), míg a DT 12,2%-ban (DT csoport; n = 353) fordult elő. A teljes mintában az átlag életkor 49,69 (SE = 0,21) volt. A DT csoportban (M = 55,21; SE = 0,552) az életkor szignifikánsan magasabb volt az AD (M = 49,73; SE = 0,576) ($p < 0,001$) és az AMSZ (M = 48,71; SE = 0,238) ($p < 0,001$) csoportokéhoz képest. Eredményeink alapján a DT csoportban volt a legmagasabb (73,08%) a

szomatikus komorbiditások aránya. A pszichiátriai komorbiditások tekintetében az ADS csoportban volt a legmagasabb az arány (68,92%). A szezonális és a DT összefüggéseit vizsgálva, feltártuk, hogy a DT legmagasabb megjelenése tavasszal volt (36,8%), mely szignifikánsnak adódott a többi évszakhoz képest ($\chi^2(3) = 27,666; p < 0,001$). Az évszakok közül a március hónapban bizonyult szignifikánsan magasabbnak (13,9%) a DT megjelenése a többi hónaphoz képest ($\chi^2(11) = 33,168; p < 0,001$). Az első multinomiális regressziós modellben feltártuk, hogy a magasabb életkor (OR = 1,034; 95% CI = 1,020–1,048), a szomatikus társbetegségek magasabb (OR = 2,963; 95% CI = 2,168–4,049) és a pszichiátriai társbetegségek alacsonyabb (OR = 0,142; 95% CI = 0,103–0,196) aránya, továbbá a tavaszi évszak szignifikáns kockázati tényezői voltak a DT-nek az AD csoporthoz viszonyítva. A második regressziós modellben feltártuk, hogy a magasabb életkor (OR = 1,044; 95% CI = 1,032–1,056), a szomatikus társbetegségek magasabb (OR = 2,677; 95% CI = 2,060–3,478), a pszichiátriai társbetegségek alacsonyabb (OR = 0,339; 95% CI = 0,258–0,446) aránya továbbá a tavaszi évszak (OR = 1,751; CI = 1,263–2,427) szignifikáns prediktorai voltak a DT-nek a AMSZ csoporthoz viszonyítva a szociodemográfiai és a klinikai változók kontrollja mellett. Eredményeink ezáltal feltárták, hogy az idősebb életkor, a szomatikus társbetegségek magasabb és a mentális társbetegségek alacsonyabb aránya továbbá a tavaszi hónap a DT kialakulásának kockázati tényezői lehetnek.

2. vizsgálat: A megvonásos konvulzív rosszullét klinikai jellegzetességeinek és kockázati tényezőinek feltárása

Ezen vizsgálatunkban feltártuk, hogy a teljes mintában az mKR előfordulása 9,7% (n = 276), a DT előfordulása 14,7% (n = 420), míg a nem-komplikált AMSZ előfordulása 85,3% (n = 2431) volt. A komplikált AMSZ előfordulása 22,2%-nak (n = 634) adódott. Míg az mKR és a DT együttes előfordulása 2,2% (n = 62) volt. A szomatikus társbetegségek szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő az mKR⁺ csoportban (63,8%), az mKR⁻ csoporthoz viszonyítva (53,5%; $\chi^2 = 10,569, p = 0,001, OR = 1,529$). Az előzményben szereplő DT ($t(299,899) = -3,544, p < 0,001$) és mKR ($t(278,506) = -7,021, p < 0,001$) is szignifikánsan magasabb arányban fordult elő az mKR⁺ ($M_{hDT} = 0,22; M_{hARS} = 1,08$) csoportban az mKR⁻ ($M_{hDT} = 0,09; M_{hARS} = 0,09$) csoporthoz viszonyítva. A laboratóriumi paramétereket tekintve szignifikáns eltérést nem találtunk a két csoport között. Az első regressziós modellben feltártuk, hogy a DT előfordulásának aránya, az előzményben szereplő mKR szignifikánsan magyarázó tényezői az mKR megjelenésének. A második modellben feltártuk, hogy az mKR szignifikánsan növeli a DT előfordulásának valószínűségét. Eredményeink feltárták, hogy a

DT jelenléte, az előzményben szereplő mKR, a szomatikus társbetegségek az mKR kialakulásának kockázati tényezői. Továbbá megállapítottuk, hogy az mKR jelenléte a DT kialakulásának prediktora.

3. vizsgálat: A megvonásos konvulzív rosszullét és az alkohol okozta megvonási szindróma tüneteinek súlyossága közötti kapcsolat vizsgálata

A minta 15 fő nő (32,6%) és 31 fő férfi (67,4%) páciensből állt ($n=46$). A CIWA-Ar összpontszámok szignifikánsan csökkentek a 6. vizit alkalmával ($F(1,736, 76,397) = 193,989$, $MSE = 5819,722$, $p < 0,001$). A Bonferroni poszthoc teszt megmutatta, hogy az 5. és a 6. vizit alkalmával mért pontszámok statisztikailag nem különböztek egymástól ($p = 0,130$). A két csoport (mKR⁺ és mKR⁻) a CIWA-Ar összpontszámainak csökkenését tekintve szignifikáns különbséget nem mutatott ($F(1, 44) = 16,784$, $MSE = 388$, $p = 0,536$). Ezen túlmenően, a CIWA-Ar pontszámok csökkenésének összehasonlítására a két csoport között, minden páciens hat vizitjére a pontszámokból egy indexszámot hoztunk létre. A hat pontszámra görbét illesztettünk, majd az indexszámokat a két csoport között független mintán t-próba segítségével hasonlítottuk össze. Szignifikáns különbséget a két csoport között így sem azonosítottunk ($t(44) = -1,143$, $p = 0,515$). Eredményeink felvetik annak a tényét, hogy az mKR megjelenése független lehet az AMSZ tüneteinek súlyosságától.

6. Megbeszélés

Az AMSZ egy olyan életet veszélyeztető, neuropszichiátriai kórkép, mely az alkoholdependens páciensek felénél megjelenik. Az AMSZ ellátása során az elsődleges szempont a komplikált megvonási szindróma kialakulásának megelőzése. Korábbi vizsgálatok számos „külső” (szociológiai és környezeti) és „belső” (demográfiai és klinikai) kockázati tényezőt igazoltak az mKR és a DT kialakulásában. Ugyanakkor, a szezonális szerepe a DT-ben, az mKR klinikai jellegzetességeire, az mKR és a DT, továbbá az mKR és a megvonási szindróma súlyosságára vonatkozóan ismereteink ez idáig hiányosak voltak. Mindezek alapján, a jelen értekezésben összefoglalt munkák alapvető célját a komplikált megvonási szindróma átfogó vizsgálat a képezte.

Az 1. vizsgálatban a DT klinikai jellegzetességeit és kialakulásának kockázati tényezőit vizsgáltuk retrospektív módszerrel klinikai mintán. Az eredményeink feltárták, hogy a DT előfordulása 12% volt a teljes mintán. Az eredményeink igazolták továbbá, hogy az idősebb életkor, a szomatikus komorbiditások magasabb megjelenése és a pszichiátriai

komorbiditások alacsonyabb megjelenése a DT rizikó faktorainak tekinthetőek. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a DT előfordulása 5-15% közötti, a komplikált megvonási szindrómáé 10-20% közötti (Maldonado et al., 2014; Wood et al., 2018). Eredményeink igazolták ezen megfigyeléseket. Továbbá, az idősebb életkor és a szomatikus komorbiditások jelentőségét DT-ben szintén feltárták, melyeket jelen nyolcéves időszakban történt elemzéseink megerősítettek. A kor jelentősége döntően azzal magyarázható, hogy az idősebb páciensek feltételezhetően hosszabb ideig vannak kitéve az alkohol káros hatásainak, több szomatikus és pszichiátriai megbetegedéssel rendelkeznek és általános egészségi állapotuk is rosszabb lehet (Kraemer et al., 1997). Az olyan szomatikus komorbiditások szerepét, mint az infekciók, a májbetegségek és a kardiovaszkuláris megbetegedések jelentős szerepét a DT megjelenésére vonatkozóan korábbi vizsgálatok szintén igazolták (Goodson et al., 2014). Habár, a pszichiátriai megbetegedések a DT kialakulásának kockázati tényezője is lehet (Gajdics et al., 2023), a jelen eredmények azzal magyarázhatóak, hogy azon páciensek, akiknél DT jelent meg, feltételezhetően súlyosabb AD-ban szenvedtek, és az ellátás fókuszát, a DT kezelését tekintve másodlagos pszichiátriai diagnózisuk nem kerültek felismerésre. Az 1. vizsgálatban igazoltuk továbbá, hogy az évszakok, elsősorban a tavasz kockázati tényező a DT kialakulására vonatkozóan. Korábbi vizsgálatok eredményei igazolták, hogy a tél és a kora-tavaszi befolyásolja az immunitás és a vitamin szinteket, sőt az alkoholfogyasztás mintázatát is (Fares, 2013; Klimstra et al., 2011; Ostojic et al., 2012; Witkiewitz et al., 2011). Tekintettel arra, hogy a jelen munkában a március bizonyult kritikus hónapnak a DT kialakulására vonatkozóan, egy úgynevezett „késő téli” hatás feltételezhető a DT megjelenésére nézve, melyet ez idáig a szakirodalomban nem írtak le.

A 2. vizsgálatban az mKR klinikai jellegzetességeit, kialakulásának kockázati tényezőit, továbbá viszonyát a DT-vel vizsgáltuk retrospektív módszerrel klinikai mintán. Az eredményeink feltárták, hogy az mKR közel 10%-ban jelenik meg, míg a komplikált megvonási szindróma 20%-ban. Ezen eredmények megerősítik és kiegészítik a korábbi vizsgálatok által meghatározottakat, azáltal, hogy egy 15 éves, klinikai mintán történtek vizsgálatunk. Eredményeink azt is feltárták, hogy a DT fennállása, a szomatikus társbetegségek, az előzményben szereplő DT és mKR szignifikánsan nagyobb arányban jelennek meg azon páciensek körében, ahol mKR kialakul. Megállapítottuk továbbá, hogy a DT fennállása, az előzményben szereplő mKR és a szomatikus társbetegségek az mKR kialakulásának kockázati tényezői. Korábbi vizsgálatok feltárták, hogy az előzményben szereplő mKR, az AD miatt történő osztályos kezelés előfordulása és az kortikális léziók

magasabb arányt mutatnak azon páciensek körében, ahol a kezelés során mKR megjelenik (Eyer et al., 2011). A vizsgálat ezen eredményei megerősítik és kiegészítik a korábbi vizsgálatok eredményeit, továbbá felvetik a „kindling mechanizmus” közvetett szerepét az mKR kialakulásában. Mindezek mellett az eredményeink feltárták, hogy az mKR a DT kialakulásának kockázati tényezője. Korábbi vizsgálatok feltárták, hogy azon páciensek, akik mKR-ben vagy DT-ben szenvedtek genetikai hasonlóságokat és eltéréseket mutatnak azon alkohol-dependens egyénekhez képest, akiknél a két kórállapot nem jelent meg. Ezek alapján feltételezhető, hogy ezen páciensek egy specifikus alcsoportját alkotják az AD-val küzdő betegeknek. Eredményeink alátámasztják ezen feltételezéseket.

A 3. vizsgálatban, feltártuk az mKR megjelenése és a megvonási szindróma tüneteinek AMS-sal mért súlyossága közötti összefüggéseket. Korábbi vizsgálatok úgy találták, hogy az mKR nem kulcstünete a megvonási szindrómának (Foy et al., 1988; Manikant et al., 1992; Sellers et al., 1983; Shaw et al., 1981; Sullivan et al., 1989).. Érdekes módon, az AMS eredeti verziójában, a Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol (CIWA-A) skálában még szerepelt az mKR tétel, melyet későbbi pszichometriai elemzések során úgy találtak, hogy rontja a skála alkalmazhatóságát (Foy et al., 1988; Manikant et al., 1992; Sellers et al., 1983; Shaw et al., 1981; Sullivan et al., 1989).. Ugyanakkor tekintettel a kindling mechanizmus szerepére, az elmúlt évtizedekben más szerzők felvetették, hogy az mKR kulcsfontosságú szerepet játszik a megvonási szindróma lefolyásában (Kim et al., 2015).. Eredményeink feltárták, hogy az AMS maximális pontszáma és a pontszámok csökkenésében nincs különbség azon páciensek körében, ahol megvonási szindrómájuk során mKR megjelent illetve nem jelent meg. Ily módon eredmények azon korábbi vizsgálatok eredményeit támogatják, melyek feltételezték, hogy az mKR megjelenése független a megvonási szindróma súlyosságától, ezáltal feltételezhető, hogy ezen páciensek egy specifikus alcsoportját képezik az AD-ban szenvedő betegeknek.

Összefoglalva elmondható, hogy a jelen értekezésben összefoglalt vizsgálatok egyrészt korábbi megfigyeléseket támogatnak, másrészt új kockázati tényezőit tárták fel a komplikált megvonási szindrómának. Összességében, jelen vizsgálataink feltárták, hogy az mKR megjelenése és a tavaszi hónap a DT kockázati tényezői. Mindezek mellett igazoltuk, hogy a DT megjelenése, a szomatikus társbetegségek, az előzményben szereplő mKR az ARS kialakulásának rizikó faktorai. Végül feltártuk, hogy az mKR megjelenése független a megvonási szindróma súlyosságától.

7. Eredmények összefoglalása és konklúziók

A jelen értekezésben összefoglalt eredményeink alapján megállapítható, hogy a komplikált megvonási szindróma egy összetett, súlyos következménye az AD-nek. Mindezek alapján az AD ellátása során azon kockázati tényezők feltárására kell törekedni, melyek a DT és az mKR kialakulásában jelentős szerepet játszanak, ugyanis ezen kórállapotok megelőzésével csökkenthető a letális szövődmények kialakulása.

A vizsgálatok eredményei alapján a jelen értekezés eredeti megállapításai a következők:

1. A DT kialakulásában a tavasz, illetve a március hónap kockázati tényezőnek tekinthető, ezek és a korábbi vizsgálatok alapján a DT kialakulására vonatkozóan “késő téli” hatás érvényesül.

2. Megállapítottuk, hogy osztályos kezelésben részesülő páciensek az mKR megjelenését tekintve klinikai jellegzetességeik mentén különbségeket mutatnak. Feltártuk, hogy ezen csoportban a férfi nem aránya, a DT megjelenése, a szomatikus társbetegségek aránya és az előzményben szereplő mKR és DT szignifikánsan magasabb arányban jelenik meg, mint azon csoportban, ahol mKR nem azonosítható.

3. Feltártuk továbbá, hogy a szomatikus társbetegségek, a DT megjelenése és az előzményben szereplő mKR az mKR kialakulásának kockázati tényezői, mely eredmény közvetett módon támogatja a kindling mechanizmust.

4. Eredményeink feltárták, hogy a megvonási szindróma során megjelenő mKR a DT kialakulásának kockázati tényezője.

5. Megállapítottuk, hogy az mKR megjelenését a megvonási szindróma súlyossága nem befolyásolja.

Habár, a jelen értekezésben összefoglalt vizsgálatok a komplikált megvonási szindróma számos, új kockázati tényezőit feltárták, és hangsúlyozzák az AMSZ klinikai szövődményeinek klasszifikálását, a jövőben további vizsgálatok szükségesek az mKR és DT természetének jobb megértése érdekében.

8. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom Dr. Andó Bálint Tanár Úrnak, témavezetőmnek, a doktori tanulmányaim során biztosított folyamatos támogatásáért, türelméért, emberi és szakmai tanácsaiért, útmutatásáért.

Külön köszönettel tartozom férjemnek, Dr. Lázár Bence Andrásnak, szeretetéért, türelméért, támogatásáért, bátorításáért és segítségéért kutatómunkám során.

Szeretném megköszönni a Pszichiátriai Klinika Addiktológiai Munkacsoportjának: Dr. Pribék Ildikó Katalinnak, Péter Leának és Gajdics Jankának a produktív és barátságos munkahelyi légkör megteremtését. Továbbá társzerzőimnek, segítségükért, munkájukért és inspirációjukért.

Szeretném továbbá megköszönni Dr. Kálmán János Professzor Úrnak, a Pszichiátriai Klinika tanszékvezetőjének, hogy támogatták doktori tanulmányaimat.

Legmélyebb hálámmal tartozom Családomnak szeretetükért, türelmükért és támogatásukért.