

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A megerősítéssel tanulási folyamatok módosulása a
hangulati élet zavaraihoz asztmás betegek körében**

Dr. Szilasi Magdolna Emma

Témavezető: Dr. Zsuga Judit



DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2018.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések.....	1
2. Bevezetés	3
2.1. Krónikus légúti gyulladásos megbetegedések.....	3
2.2. Asztma bronchiale.....	3
2.3. Az életminőség tényezői a krónikus légúti betegségekben, különös tekintettel az asztmára.....	4
2.4. Megerősítéssel tanulás és a distressz (szorongásos és depressziós) zavarok interakciója	5
3. Irodalmi áttekintés.....	7
3.1. Megerősítéssel tanulás: a Bellman-egyenlet	7
3.1.1. Modell-független megerősítéssel tanulás	8
3.1.2. Modell-alapú megerősítéssel tanulás	9
3.2. A megerősítéssel tanulás proaktív elmélete	10
3.3. Az irisin/BDNF tengely és az agyi jutalmazó rendszer kapcsolata	13
3.4. A megerősítéssel tanulás és a hangulati élet zavarának kapcsolata	15
3.5. A hangulatzavar, az asztma jól ismert komorbiditása.....	15
4. Célkitűzések.....	17
5. Anyagok és módszerek	18
5.1. A jel-kontextus kongruencia proaktív használata	18
5.2. A bevont asztmás betegek vizsgálati protokollja	18
5.3. Légzésfunkciós vizsgálatok.....	19
5.4. Laboratóriumi vizsgálatok.....	20
5.5. Az irisin és a BDNF szérumszint meghatározása	21
5.6. A Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve (SGRQ)	22
5.7. Statisztikai elemzés	23
6. Eredmények.....	25
6.1. Proaktív agy: a környezet modellezése	25
6.2. Orbitofrontális kortex: a megerősítéssel tanulás jutalom attribútuma.....	26
6.3. Az irisin/BDNF tengely hatása a hangulati életre asztmás betegek között.....	30
6.3.1. A bevont asztmás populáció jellemzése	30

6.3.2.	A betegek összehasonlítása a hangulati élet zavarának tekintetében	31
6.3.3.	Az SGRQ hatás pontszámának kapcsolata az irisin/BDNF szinttel.....	32
7.	Megbeszélés	36
7.1.	A modell-alapú megerősítéses tanulás struktúrái.....	36
7.2.	A modell-független jutalom becslési hibajel kiszámítása	38
7.3.	A világmodell frissítése.....	40
7.4.	Hipotézisünk klinikai relevanciája	42
7.5.	Az irisin/BDNF tengely összefüggése az asztmás betegek hangulati állapotával	43
8.	Új eredmények	48
9.	Összefoglalás.....	49
10.	Summary.....	50
11.	Hivatkozásjegyzék	51
12.	Kulcsszavak	70
13.	Keywords	71
14.	Köszönetnyilvánítás	72

1. Rövidítések

% pred	A referenciaérték százalékában kifejezve
ACC	anterior cinguláris kortex
apoA1	apolipoprotein A1
apoB	apolipoprotein B
ATS	American Thoracic Society
BDNF	Agyi neurotrófikus faktor
BTPS	Testhőmérsékletre és normál légköri nyomásra való korrekció (100%-os relatív páratartalom mellett)
CI	Konfidencia intervallum
CK	Kreatin-kináz
COPD	Krónikus obstruktív tüdőbetegség
CRP	C-reaktív fehérje
dIPFC	Dorsolaterális prefrontális kortex
ECCS	European Coal and Steel Community
EF	Mozgás faktor
ELISA	Enzim-kötött immunoszorbens vizsgálat
ERR α	Ösztrogénhez kötött receptor alfa
ERS	European Respiratory Society
FEF 25-75%	A vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség
FEV1	Erőltetett kilégzési másodperctérfogat
FEV1/FVC %	FEV ₁ és FVC aránya a referenciaérték százalékában kifejezve: Tiffeneau index
fMRI	Funkcionális mágneses rezonancia képalkotás
FNDC5	Fibronectin type III domain-containing protein 5
FRC	Funkcionális reziduális kapacitás
FVC	Erőltetett kilégzési vitálkapacitás
GFR	Glomeruláris filtrációs ráta
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOT	Glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT	Glutamát-piruvát-transzamináz
HDL	High-density lipoprotein
HgA1c	Hemoglobin A1c (glikált hemoglobin)
HOMA	Homeosztatikus modellértékelés
IQR	Interkvartilis terjedelem
LDH	Laktát dehidrogenáz
LDL	Low-density lipoprotein
IOFC	Laterális OFC
LOWESS	Helyileg súlyozott szórásgörbe simítás
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LTP	Hosszútávú potenciózás
mOFC	Mediális OFC
OFC	Orbitofrontális kortex
PGC1 α	Peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor-gamma-koaktivátor 1 alfa
PPTgN	Pedunculo-pontin-tegmentális magok
preSMC	Pre-supplementáris motoros kortex
R _{aw}	Légúti áramlási ellenállás
RPE	Jutalom becslési hibajel
RV	Reziduális térfogat
SD	Standard deviáció
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
sTSH:	Pajzsmirigy stimuláló hormon
TLC	Totálkapacitás
VS	Ventrális striátum
VTA	Ventrális tegmentális terület
γ GT	Gamma-glutamil-transzferáz

2. Bevezetés

2.1. Krónikus légúti gyulladásos megbetegedések

A 21. század legjelentősebb népegészségügyi kihívása a nem-fertőző krónikus betegségek visszaszorítása. Az egészségpolitika fő célja a korai halálozás elkerülése és az egészségügyi kiadások csökkentése. A négy nagy, viselkedéssel kapcsolatos kockázati tényező (dohányzás, alkoholfogyasztás, túlzott kalóriabevitel és a fizikai aktivitás hiánya) négy nagy betegség-klaszterrel áll összefüggésben: kardiovaszkuláris betegségek, daganatos betegségek, cukorbetegség és krónikus légúti betegségek. Ezt számos nemzetközi szakpolitikai irányelv megállapítja, többek között az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation, WHO) által kiadott „Global action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013-2020” szakmai összefoglaló is (WHO, 2013, Mitchell et al., 2011).

A krónikus légúti gyulladással járó megbetegedések közé tartoznak a bronchiektázia, az emfizéma, valamint a krónikus obstruktív tüdőbetegségek (COPD), illetve az asztma különböző típusai (Héja et al., 2011). Vizsgálataink az asztmát érintik, így a kórkép jellemzői az alábbiakban részletesen tárgyalásra kerülnek. Ezen megbetegedések ismert súlyos társadalmi és gazdasági terhei mellett fontos megemlíteni a betegek életminőségére gyakorolt kiemelkedő hatásukat (Ferkol et al., 2014; Mathers et al., 2006).

2.2. Asztma bronchiale

Az asztma a légutak krónikus gyulladásos rendellenessége, melynek kialakulásában számos gyulladásos sejt és sejtproduktum játszik szerepet. A légúti nyálkahártya gyulladása és a kialakuló hiperreaktivitás eredményeként visszatérő, sítólással és változó súlyosságú nehézlégzéssel, mellkasi szorítás érzéssel, köhögéssel járó epizódok jelentkeznek, főként éjszaka és/vagy kora reggel. Ezen tünetek rendszerint diffúz, de változó mértékű légúti obstrukcióval társulnak, mely spontán vagy gyógyszeres terápiára teljesen vagy legalábbis részben reverzibilis (Global Initiative for Asthma 2017). Az asztma, mint krónikus betegség véglegesen nem gyógyítható, de megfelelő gyógyszeres kezeléssel és preventív tevékenységekkel a tünetek jól kontrollálhatók. Az aktuális nemzetközi irányelv (GINA 2017)

éppen ezért egy asztma-kontroll alapú terápiát javasol a betegek állapotának folyamatos követése és ezáltal a terápia ismételt áttekintése révén.

2.3. Az életminőség tényezői a krónikus légúti betegségekben, különös tekintettel az asztmára

Gyakran kutatott és meghatározó szempont a krónikus betegségben szenvedő embereknél a fizikai és a mentális jóllét mértéke, az életminőség megítélése. Az életminőségi szempontok megjelenését az orvostudományban az Egészségügyi Világszervezet 1946-os egészségdefiníciója alapozta meg, melyszerint: „Az egészség a teljes testi, lelki és szociális jólét állapota, és nem csupán a betegség vagy a fogyatékosság hiánya.” (WHO, 1946). Bullinger és mtsai. (2000) szerint az egészséggel kapcsolatos életminőség látens konstruktum, mely a jóllét és a cselekvőképesség pszichés, szociális és szomatikus dimenzióit írja le, s amely a beteg emberek mindennapi tapasztalatát tükrözi. A szakirodalomban található életminőségi fogalmak sorát tovább elemezve: „Az életminőség az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan azt életterének kultúrája, értékrendszere, valamint saját céljai, elvárásai, mintái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely magában foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet meghatározó tényezőihez fűződő viszonyát” (WHO, 1997, Nagy et al., 2011, Becker, 1992).

A betegség nagymértékben befolyásolja az életminőséget, hatást gyakorol a fizikai állapotra és a mindennapi fizikai aktivitásra. Számos kutatás alátámasztja, hogy a légúti tünetek és a légzési nehézségek súlyossága rontja az életminőséget, továbbá, hogy az életminőség pontosabban jellemezhető a tünetek szubjektív megítélésével, mintsem a betegség objektív paraméterei alapján (Orosz et al., 2010; Mészáros et al., 2011).

Az alacsony szocioökonómiai státusz - a krónikus légúti megbetegedésekkel élők körében is - rosszabb életminőségi-mutatókkal áll összefüggésben (Eisner et al., 2011; Miravitlles et al., 2011). Ezenkívül asztmás betegek körében igen gyakoriak a különböző mentális megbetegedések, melyek rosszabb asztmakontrollal és életminőséggel párosulnak (Lavoie et al., 2005). A megélt szorongás különböző mértékben lehet hatással a tüneti percepciójára, így a betegség gondozására is, továbbá asztmához társulva gyakoribb hospitalizációval és magasabb dózisú kortikoszteroid-bevitellel mutat kapcsolatot (Kullowatz et al., 2007).

Különböző mentális komorbiditások zavarok (depresszió, generalizált szorongás) fennállása esetén egyidejűleg fellépő nehézlégzés olyan fenyegető élmény lehet a beteg számára, mely nagymértékben rontja a pszichés megbetegedéshez társuló testi tünetek megélését, így azok felnagyításához, majd pánik rohamok kialakulásához vezetnek (Livermore et al., 2010).

2.4. Megerősítéses tanulás és a distressz (szorongásos és depressziós) zavarok interakciója

A közelmúltban felvetették, hogy a szorongásos és depressziós, együttesen distressz (Renna et al., 2017) zavarok hátterében álló közös idegi-viselkedési mechanizmus a beszűkült és merev kontextuális tanulás (Renna et al., 2017). A kontextuális tanulás egy olyan alapvető asszociációs tanulási forma, mely a megerősítéses tanulási folyamatokban és a motivált viselkedésben szerepet játszik (Zsuga et al., 2016a). A kontextuális tanulás során szigorú statisztikai szabályszerűségeken alapuló kontextus keretek jönnek létre a jelek, a hozzájuk rendelt környezeti összefüggések (Bar, 2007) és az ehhez tartozó jutalom integrációja révén (Zsuga et al. 2016a). Ezek a kontextus keretek, mentális térképként, kiindulási pontjai lehetnek a jövőre irányuló predikcióknak, ezáltal meghatározva a maximális jutalom elérésére irányuló a motivált magatartást.

A depresszív zavar és a szorongás karakterisztikus tünetei közvetlenül kapcsolódnak a kontextuális tanulás módosulásához (Bar, 2009). Az irisin - agyi eredetű neurotrofikus faktor (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) tengely egy lehetséges molekuláris útvonal, amely a megerősítéses tanulást az affektív viselkedésekhez kapcsolja, mivel egyfelől szerepet játszhat a megerősítéses tanulásban, tekintettel a szabályozó funkciójára azon struktúrákban, melyek a megerősítéses tanulásra jellemző kontextuális kereteket hozzák létre, másfelől befolyásolhatja a hangulati életet, ahogy azt pl. a depresszió neurotrófiás elmélete is felveti (Duman et al., 2006; Jeon és Kim, 2016).

A viselkedés megváltozását a megerősítéses tanulás paradigmáihoz szorosan kapcsolódó motiváció és jutalom által vezérelt motiváció és a jutalomhoz kapcsolódó tanulási folyamatok alapvetően határozzák meg. Ezen folyamatok hátterében a mezokortiko-limbikus rendszer működése húzódik meg. A korábban részletezett kockázati magatartások hátterében kórtani tényezőként fogalmazódott meg a mezokortiko-limbikus rendszer diszfunkciója, ami felveti e rendszer befolyásolásának lehetséges központi szerepét a nem-fertőző betegségek megelőzésében, illetve progressziójának lassításában (Zsuga et al., 2016a).

A fenti klinikai megfigyeléseink alapján különösen fontos a viselkedés szabályozásában résztvevő idegi struktúrák azonosítása és azok működésének feltárása, melynek eredményeként új diagnosztikai markerek és terápiás célpontok azonosítása válhat lehetővé.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Megerősítéses tanulás: a Bellman-egyenlet

A megerősítéses tanulás olyan asszociatív tanulási forma, melyet a stimulus vagy a cselekvés jutalmazó értéke szabályoz (Maia, 2009; Niv, 2009). A gépi tanulás koncepciója formálisan is leírja a megerősítéses tanulást a Bellman-egyenlet révén (Barto, 1998):

$$V^{\pi}(s) = \sum_{a \in A(s)} \pi(s,a) \sum_{s'} T(s,a,s') \cdot [R(s,a,s') + \gamma V^{\pi}(s')]$$

ahol:

$V^{\pi}(s)$ = az adott állapot értéke

$a \in A(s)$ = a rendelkezésre álló cselekvéskészlet

$\pi(s,a)$ = a cselekvésválasztást irányító szabálykészlet – stratégia

$T(s,a,s')$ = állapot-átmenet valószínűségi mátrix

$R(s,a,s')$ = jutalom függvény

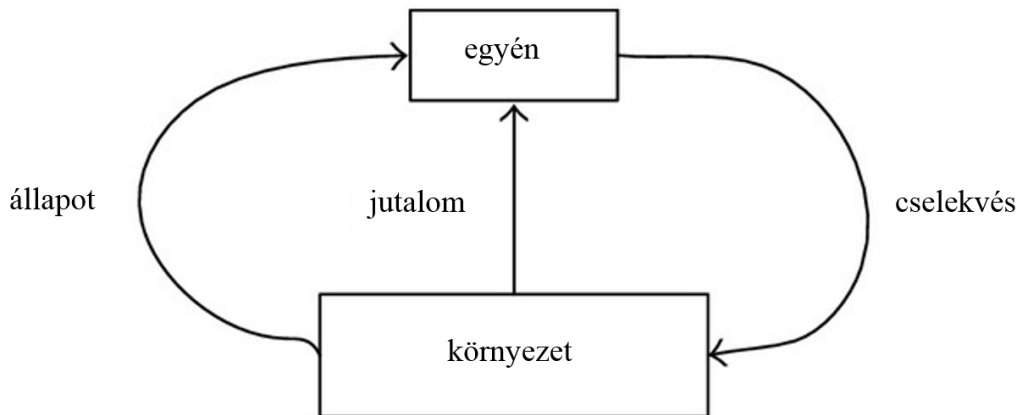
γ = diszkont ráta

$V^{\pi}(s')$ = a jövőbeni állapot értéke.

A Bellman-egyenlet a megerősítéses tanulás központi tétele, melynek lényege egy állapot értékelése: az adott állapotban az azonnali és a késleltetett jutalom értékének meghatározása, illetve azon folyamat leírása, mely eredményeként egy bizonyos állapothoz egy bizonyos jutalom társul. Az állapot értékét a jutalomhoz kapcsolódó attribútumok (cselekvéskészlet, stratégia és diszkont ráta), a biológiai individuum (egyén) környezetre vonatkozó ismeretei (melyet a jutalomfüggvény ír le) és az egyén számára ismeretlen környezeti faktorok (melyeket az állapot-átmenet valószínűség jellemez) határozzák meg. Ennek megfelelően, míg a cselekvésválasztás és annak szabályszerűségei egyénfüggőek, a jutalom funkció és az állapot-átmenet valószínűség a környezet jellemzői, melyek az egyén befolyásán kívül állnak, a megerősítéses tanulási problémák középpontjában tehát ezen két függvényhez kapcsolódó információk megszerzésének szükségessége áll (Zsuga et al., 2016a).

A megerősítéses tanulás egy asszociatív tanulási forma, mely során a tanulást végző egyén interakcióban áll a környezetével, ami tükröződik az egyén cselekvéseiben (1. ábra). Az egyén folyamatosan visszajelzést kap a környezetétől, mely alapján választ egy cselekvést,

majd a választott cselekvés függvényében jutalmat kap és egy új állapotba kerül. A megerősítéssel tanulás segítségével az egyén folyamatosan értékeli cselekvései hatásosságát, annak függvényében, hogy azok mennyire eredményezik a jutalom hosszútávú maximalizálását, meghatározva az egy cselekvéshez társítható állapotok értékét (Xiao et al., 2014). A Bellman egyenlet értelmében egy állapot értéke az adott állapotban elérhető jutalom és az abból az állapotból elérhető állapotokban realizálható jutalmak időben diszkontált összege (Maia, 2009).



1. ábra: A megerősítéssel tanulás keretrendszere. Az egyén választ egy cselekvést, a környezet reagál erre új állapotok generálásával, majd valamikor az egyén jutalmat kap (Xiao et al., 2014).

Az egyén által alkalmazott megközelítés szempontjából ez történhet egyrészt egy „világmodell” kialakításával (modell-alapú megerősítéssel tanulás), másrészt egy ilyen modell nélkül, a környezetből történő mintavételezéssel (modell-független megerősítéssel tanulás) (Barto, 1998; Niv et al., 2008).

3.1.1. Modell-független megerősítéssel tanulás

A modell-független megerősítéssel tanulás során, az egyén környezetével való közvetlen kölcsönhatásán keresztül mintát vesz a környezetéből. Ez alapján (és tapasztalatai felhasználásával) az egyén predikciókat generál, vagyis kiszámítja az állapot-cselekvés párok jövőbeni értékét, hozzájárulva ezzel a jövőbeni tanulás frissítéséhez (Barto, 1998; Zsuga et al., 2016; Niv et al., 2008). A modell-független rendszert a stimulus, illetve a jövőben várható jutalom irányítja, azaz kiszámításra kerül a jutalom összegének diszkontált értéke, ami a jutalombecslési hiba későbbi generálásának az alapja (Doll et al., 2012; Schultz et al., 1997).

A „dopamin jutalom becslési hiba” hipotézis értelmében a modell-független megerősítéses tanulás neurobiológiai szubsztrátuma a fázisos dopamin felszabadulás. Az elmélet szerint a váratlan jutalom (vagy a váratlan jutalmat előrejelző szenzoros jel) észlelése esetén, a ventrális tegmentális területből (VTA) fázisosan dopamin szabadul fel, ami a szinaptikus plaszticitáson keresztül vezet a modell-független tanuláshoz (Schultz et al., 1997; Colombo et al., 2014). Ezt a fázisos dopamin felszabadulást a jutalombecslési hibajel megnyilvánulásának tekintik, amely a becsült és a tényleges jutalom értéke közötti különbségként a modell-független megerősítéses tanulást mozgatja (Niv, 2009; Schultz et al., 1997).

3.1.2. Modell-alapú megerősítéses tanulás

A modell-alapú megerősítéses tanulás központi eleme a környezeti modell („világmodell”), melyben a közvetlen tapasztalat a Bellman-egyenlet jutalom-függvényének megszerkesztésére (tehát az állapotokhoz társuló jutalom és az állapotok közti átmenet valószínűségének kiszámítására) szolgál. Általánosan elfogadott, hogy a modell-alapú megerősítéses tanulás a problémamegoldások során a modellt használja a jövőre vonatkozó szimulációk elvégzésére, mely eredményeként jövőt érintő predikciókat végez. A predikciók alapján vagy csak az adott állapot értékét határozza meg, meg megkísérli az egyén stratégiáját optimalizálni, úgy hogy a jutalom halmozott összegét hosszútávon maximalizálja. A világmodell tartalmazza az állapotkészletet, az egyes állapotokhoz kapcsolódó jutalmat, az ezek közötti kapcsolatot, illetve az állapotok közti átmenetek valószínűségét, amely lehetővé teszi a jövőre vonatkozó predikciók generálását az állapotokkal és állapot-cselekvés párokkal kapcsolatban (Glascher et al., 2010; Beaty et al., 2016).

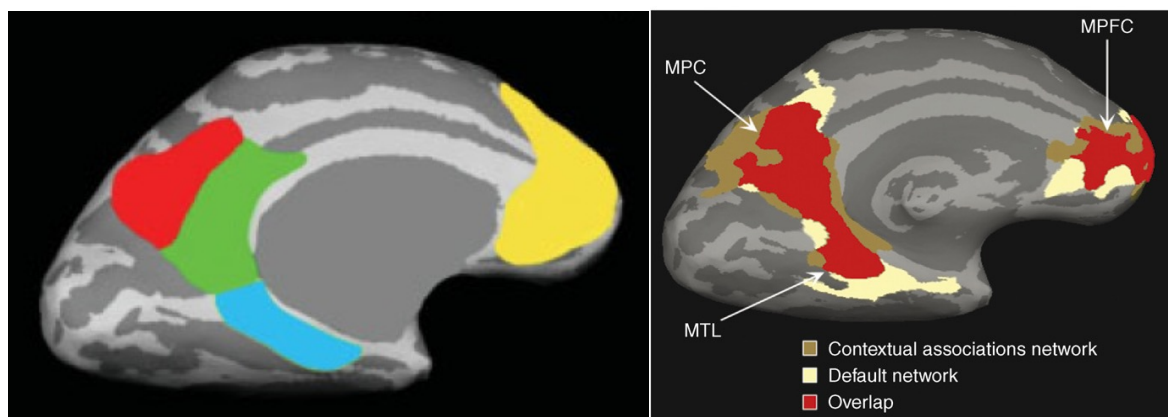
A modell-alapú és modell-független tanulás koncepciója tehát a megerősítéses tanulás problémáinak megoldására szolgáló két különböző megközelítést testesíti meg. Ez a megkülönböztetés számos következménnyel jár az állapot értékek megtanulása, frissítése, valamint a predikciók, az előretekintő szimulációk és a viselkedés optimalizálásának képessége vonatkozásában. Miközben a modell-független tanulási folyamatok jól jellemezhetőek, a modell-alapú megerősítéses tanulás mechanizmusai nehezebben feltérképezhetőek, amit már a velük kapcsolatban használt fogalmak helyenkénti homályossága is mutat.

Később bemutatandó eredményeink szerint a modell-alapú és modell-független tanulás a proaktív agy koncepcióját használva hozható közös nevezőre. A továbbiakban kitérünk arra is, hogy az egyén miként határozza meg a számára releváns állapotokat, cselekvéseket és hogyan modellezi a környezetet, továbbá hogy mely tulajdonságok befolyásolják az egyén által meghatározott állapotokat, illetve hogy az egyén képes-e megalkotni a környezet egyszerűsített ábrázolását oly módon, hogy az állapot-tér kódolásának komplexitása csökkenjen.

3.2. A megerősítéses tanulás proaktív elmélete

A megerősítéses tanulás proaktív modellje olyan elméleti keret, amely alkalmas a modell-független és a modell-alapú megerősítéses tanulást integrációjára (Zsuga et al., 2016a). A proaktív agy koncepcióját használva leírhatóak a modell-alapú megerősítéses tanulás neurobiológiai alapjai, a modell-független és a modell-alapú tanulásban résztvevő neurobiológiai struktúrák szerkezeti és funkcionális összefüggései. A proaktív agy koncepciót Bar (200X) dolgozta ki. Megfigyelései központjában az agy kontextuális asszociációs hálózatának és az agyi alaphálózat nagyfokú átfedése állt.

A megerősítéses tanulás proaktív elmélete szerint a ventrális striatum (VS) olyan központ, mely anatómiailag összekapcsolja a modell-független (pedunculo-pontin tegmentális magok (PPTgN), VTA) és a modell-alapú (amygdala, hippocampus és orbitofrontális kortex (OFC)) struktúrákat, továbbá integrálja az ezekből beérkező információkat és meghatározza egy adott állapot jutalom értékét (Zsuga et al., 2016a). A modell-független és modell-alapú agyi struktúrák neuroanatómiai kapcsolatai alapján elmondható, hogy ezek a rendszerek komplementerek egymás funkcióiban és kölcsönösen befolyásolják egymást (O'Doherty et al., 2015; Daw et al., 2011; Lee, 2014). A ventrális striátum és más modell-alapú struktúrák (hippocampus, mediális OFC (mOFC), amygdala) egymással való kapcsolatai (Goto et al., 2008), valamint ezen területeknek az ún. agyi alaphálózattal való átfedése (2. ábra) (Amft et al., 2014; Buckner et al., 2008) alapján feltételezhető, hogy a modell-alapú megerősítéses tanuláshoz használt környezeti modell az agyi alaphálózatra épül (Zsuga et al., 2016a).



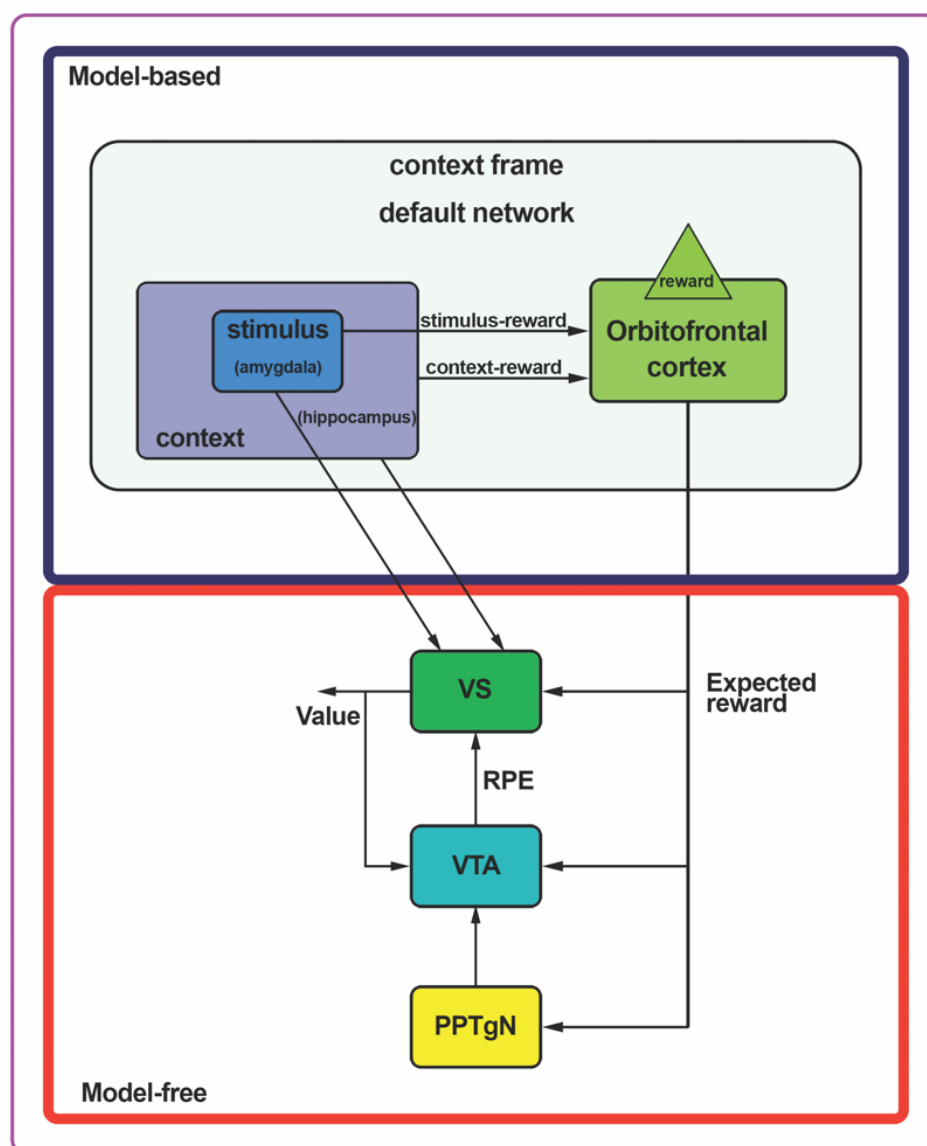
2. ábra: Az agyi alaphálózat és a tipikus kontextuális asszociációs hálózat mediális nézete (Bar et al., 2007). Rövidítések: mediális temporális lebeny (MTL), mediális prefrontális kortex (MPFC), mediális parietális kortex (MPC).

Eszerint az agyi alaphálózat a szenzoros eredetű, nyers környezeti információkból és a gondolatok mozgósítása révén előrejelzéseket készít. Ezen elemi gondolati építőelemek teszik lehetővé a környezeti információk hasznosítását a jövőbeli események bekövetkezési valószínűségének becslésében, segítve a kétértelműséggel, bizonytalansággal való megküzdést (Bar, 2004, 2009). Az agyi alaphálózat egyik lényegi funkciója tehát a környezet kontextuális keretekbe történő rendezése (Bar, 2004; 2007). A külső állapotokból és a belső memóriából származó információk kontextuális keretekbe történő rendezése egyben az adott állapot jutalommal kapcsolatos információját is tartalmazza, ezáltal alapja lehet a jutalom maximalizálását szolgáló predikciók készítésének és a viselkedés módosításának (Bar, 2007; Tal és Bar, 2014, Zsuga et al 2016a).

A proaktív agy koncepciója alapján értelmezni lehet, hogyan hozza létre az agy a környezet azon egyszerűsített reprezentációit, melyek a modell-alapú megerősítéses tanuláshoz használhatóak, illetve, hogy ezek a reprezentációk hogyan szerveződnek a releváns ingerek és cselekedetek azonosításának támogatására. A megerősítéses tanulás integratív, proaktív keretrendszere a modell-alapú struktúrák (OFC, anterior cinguláris kortex (ACC)) és a Bellman-egyenlet jutalmazási, valamint stratégiájának összekapcsolásával olyan matematikai formalizmust biztosít, ami további segíti a modell-alapú megerősítéses tanulás mechanizmusainak megértését. Munkám során bemutatom, azon megfontolásokat mely alapján felvetettük, hogy az OFC kiszámolja a Bellman-egyenlet jutalom függvény attribútumát, melybe integrálja az állapot-jutalom kontingenseket és az állapot-cselekvés-állapot átmeneteket. A mOFC a proaktív agy koncepciója szerint egy a jel-kontextus kongruencián alapuló jutalmazási tervet formál a jel (amygdala) és a kontextus (hippocampus) integrálásával, mialatt a laterális OFC (lOFC) hozzájárul a cselekvés-

választáshoz az érték-feladat probléma megoldásával. Az ACC, mint a cselekvésválasztás egyik legfontosabb struktúrája, kiszámolja a Bellman-egyenlet stratégia függvényét a korábbi művelethez kapcsolódó jutalomtörténet rögzítése mellett.

A proaktív keretrendszer alapján feltételezhető, hogy az OFC-beli glutaminerg efferensek manipulálásával a VTA dopaminerg neuronjainak funkciója befolyásolható, továbbá, hogy a modell-alapú és a modell-független megerősítéses tanulás kölcsönhatásban van a dopaminerg jutalom-becslési hibajel révén (3. ábra), hiszen a VTA dopamin fázisos felszabadításával több, a modell-alapú megerősítéses tanulásban résztvevő struktúrát is (OFC, hippocampus, amygdala, ACC, insuláris kortex) befolyásolni képes (O'Doherty, 2015).



3. ábra: A megerősítéses tanulás proaktív modellje (Zsuga et al., 2016a)

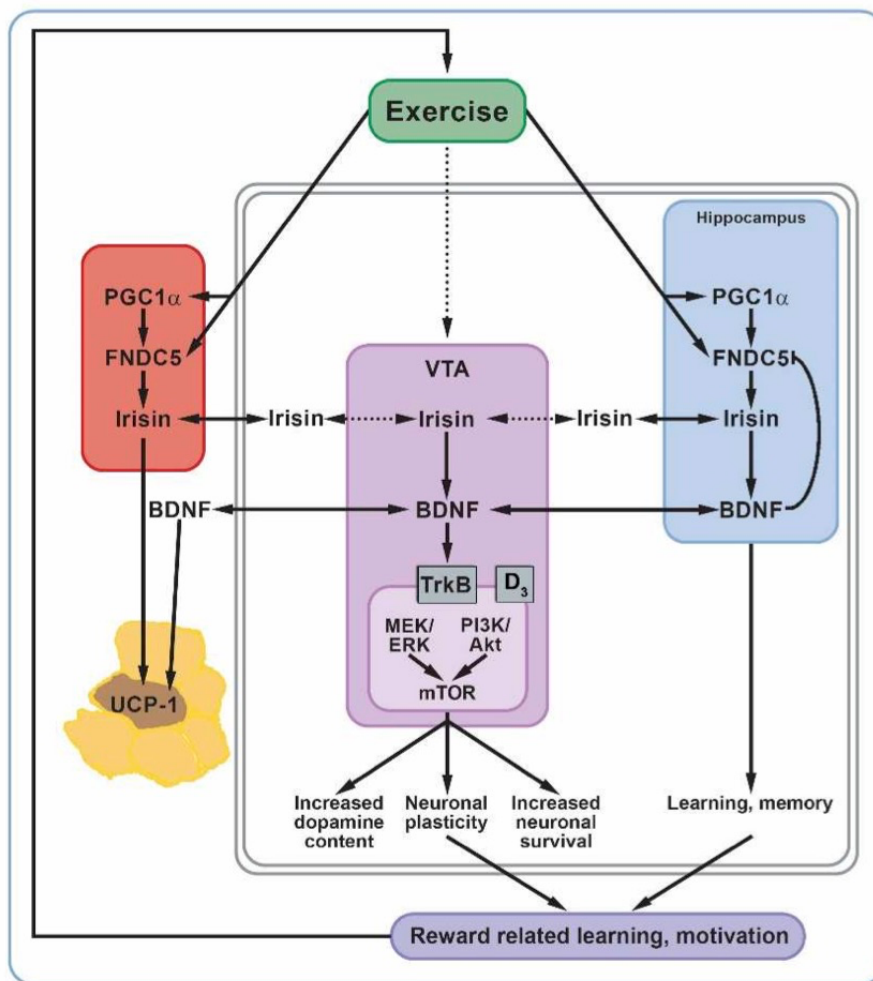
3.3. Az irisin/BDNF tengely és az agyi jutalmazó rendszer kapcsolata

A megerősítéses tanulás háttérében álló struktúrák neurobiológiai funkcióinak háttérében több bizonyított, illetve lehetséges modulátor is áll. Korábbi vizsgálatunkban felvetettük, majd klinikailag is megerősítettük az irisin/BDNF tengely és a megerősítéses rendszer kapcsolatát. (Zsuga et al., 2016b; Papp et al., 2017; Brunoni et al., 2008; Ihara et al., 2016). Eszerint az irisin/BDNF tengely működése megváltozik a hangulati élet zavarában szenvedő COPD-s betegekben (Papp et al., 2017). Mások bizonyították a BDNF gén-polimorfizmus szorongással és depresszióval (együtt: distress disorder: Renna et al., 2017) való kapcsolatát asztmában, így feltételezték, hogy a genetikai variánsok jelentős szerepet játszanak a szorongásos zavarok patogenezisében az asztma kontextusában (Yang et al., 2016).

Az irisin egy (többek között) izomösszehúzódás által szabályozott myokin, melyet Boström és kollégái fedeztek fel egerekben és emberekben. Az irisin igen konzervatív fehérje, ami a transzmembran fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) limitált proteolízisével keletkezik (Boström et al., 2012). Az FNDC5/irisin expressziója a vázizomban a legnagyobb, fizikai aktivitás hatására fokozódik (Wrann et al., 2013). Miután az irisin az FNDC5 hasítása után a szisztémás keringésbe kerül, fokozza a zsírszövetben a termogenezist és elősegíti a fehér zsírszövet barnává alakulását (Boström et al., 2012). Képes átjutni a vér-agy gáton, de expresszálódik is a központi idegrendszerben, többek között a középgyban és a hippocampusban (Phillips et al., 2014), melyek a megerősítéses tanulási folyamatok alapvető struktúrái (Zsuga et al., 2016a,b). A központi idegrendszerben (a hippocampusban és a VTA-ban) az irisin BDNF expressziót indukál (Wrann et al., 2013). A PGC1 α /FNDC5 útvonal és az irisin/BDNF tengely összekapcsolják az izomműködést a zsírszövet differenciálódással és az agy egyes funkcióival. Fizikai aktivitás esetén a PGC-1 α /ERR α transzkripció komplex fokozza az FNDC5 expresszióját, amiből irisin keletkezik, ami mint „mozgás faktor” (EF) előidézi az adipociták fehér – barna transzformációját. Az irisin az agyban fokozza a hippocampális neuronok BDNF termelését (Doron et al., 2013).

A BDNF egy neurotrofin, amely részt vesz az agy érési folyamataiban és plaszticitásának megőrzésében (Chao et al., 2006). A szinaptikus kapcsolatok erősségének befolyásolása révén a BDNF hozzájárul a jutalomhoz kapcsolódó változásokhoz és így befolyásolja a viselkedést is (Yan et al., 2005). Az egyén BDNF genotípusának jelentőségét a fizikai aktivitás BDNF szekrécióra kifejtett hatásának igazolásával mutatták ki enyhe kognitív károsodásban szenvedő betegekben (Nascimento et al., 2015). Ez a kutatás arra is rámutatott,

hogy a mozgás által indukált irisin termelés és a következményes BDNF produkció közötti kapcsolat klinikai jelentőséggel bír. Ezenkívül a mezokortiko-limbikus rendszer és a BDNF kapcsolatát mutatja az is, hogy a BDNF több, a megerősítéses tanulási rendszerhez tartozó neuronális struktúrában is expresszálódik (Nees et al., 2015). A BDNF mint növekedési faktor fokozza a neuronok életképességét, szabályozza a dopamin felszabadulását, továbbá hozzájárul az ún. long-term potencírozás kialakulásához, ami a megerősítéses tanulással járó változások alapját képezi (Nees et al., 2015; Yan et al., 2005) (4. ábra).



4. ábra: A hippocampus PGC-1 α /FNDC5/BDNF útvonalaának modellje fizikai aktivitás során. Az emelkedett FNDC5 génexpresszió serkenti a BDNF gén expresszióját. A BDNF az idegsejtek túlélésének, differenciálódásának és plaszticitásának fő szabályozója az agyban, segíti a kognitív és memória funkciókat, ezáltal a tanulást is (Zsuga et al., 2016b).

Korábbi klinikai vizsgálatok eredményei alapján felvethető az irisin/BDNF tengely szerepe a mezokortiko-limbikus rendszer működésében (Collo et al., 2014). Az irisin befolyása a megerősítéses tanuláshoz kapcsolódó folyamatokra vélhetően a BDNF szintjének módosításán keresztül érvényesül (Zsuga et al. 2016b), ami a megerősítéses tanulás és a motivált magatartás jutalomhoz kapcsolódó struktúráira hat, mint pl. a VTA és a hippocampus (Marosi és Mattson, 2014; Camandola et al., 2017; Nees et al., 2015; Cagniet et al., 2017; Latsko et al., 2016). Ezek alapján fontosnak tartottuk az irisin/BDNF tengely és a szorongásos illetve hangulati zavarok (distress disorder) kapcsolatának vizsgálatát.

3.4. A megerősítéses tanulás és a hangulati élet zavarának kapcsolata

A kontextuális tanulás alapvető mechanizmus a megerősítéses tanulásban és a motivált viselkedésben, Eddig több pszichés rendellenességet értelmeztek került feltérképezésre a kontextuális tanulás paradigmájának értelmében. Súlyos depresszív megbetegedésben a késleltetett jutalom magasabb diszkont rátával kerül figyelembe vételre (modell-független paraméter), ez klinikailag reményvesztettségként és a jövőbe való befektetési hajlam csökkenéseként jelentkezik (Pulcu et al., 2014). Megállapították továbbá, hogy az anhedónia kapcsolatba hozható a jutalommal kapcsolatos primer érzékenység csökkenésével (modell-függő paraméter) (Huys et al., 2013). A korábbi eredmények szerint a BDNF-nek szerepe van hangulati zavarok létrejöttében és fennmaradásában, sőt e kórállapotok jelenlétének illetve súlyosságának értékelésére is alkalmasnak látszik (Levada et al., 2016; Latsko et al., 2016; Cagni et al., 2017).

3.5. A hangulatzavar, az asztma jól ismert komorbiditása

A generalizált szorongásos zavar és a súlyos depresszív rendellenesség a leggyakoribb pszichiátriai betegségek közé tartoznak (Renna et al., 2017), melyek az asztma bronchiale jól ismert komorbiditásai. A szorongásos zavarok és az asztma tüneteinek egymást erősítő kapcsolata bizonyítottnak tekinthető, előbbieik kezelése tehát részét kell képezze a megfelelő terápiás adherencia és életminőség biztosításának (Global Initiative for Asthma, 2017). Számos vizsgálat igazolta a szorongásos zavar fokozott prevalenciáját az asztmás betegek körében az átlag populációhoz képest, melyet többek között a World Mental Health Survey adatai is alátámasztanak (Scott et al., 2007). Nagy prospektív tanulmányok tanúsága szerint az asztma és a szorongásos zavarok között kétirányú kapcsolat van, amit a gyermekkori mentális

rendellenességek előfordulása és a későbbi felnőttkori asztma között (Scott et al., 2007; Patten et al., 2008; Brunner et al., 2014; Loerbroks et al., 2010). A hangulati zavarok átmeneti provokációja légúti hiperreaktivitást okoz, ami utánozza az asztmás exacerbációra jellemző légzési tüneteket (Opolski és Wilson, 2005). Ez a kétirányú kapcsolat ok-okozati összefüggést sugall, ami indokoltá teszi az interakció alapját képező közös neurobiológiai utak tisztázását (Goodwin, 2016).

4. Célkitűzések

A viselkedés mindenkori változását a jutalomhoz kapcsolódó tanulási folyamatok irányítják, amelyek egyébként felelőssé tehetőek a korai halálozáshoz vezető legfontosabb népbetegségek hátterében álló káros viselkedési formák („szenvedélyek”) kialakításáért és fenntartásáért. Felvethető, hogy e rizikómagatartások hátterében a mezokortiko-limbikus rendszer diszfunkciója (vagy legalábbis nem célszerű működése) áll, ami tetten érhető a megerősítéses tanulás folyamatának kedvezőtlen megváltozásában is. Ezek alapján fontos a magatartásváltozások hátterében álló idegi struktúrák azonosítása, funkcióik feltérképezése, a szabályozás mind neuronális, mind humorális aspektusából, ami potenciálisan új diagnosztikus és terápiás célpontok azonosításához vezethet.

Ennek megfelelően célunk volt:

1. A modell-alapú megerősítéses tanulás kialakításában résztvevő struktúrák és azok funkciójának azonosítása, különös tekintettel az orbitofrontális cortexnek a jutalomfüggvény kialakításában betöltött szerepére.
2. A megerősítéses tanulás proaktív modelljének klinikai relevanciáját tisztázni.
3. A kidolgozott modell humorális szabályozásával kapcsolatosan megvizsgálni, hogy a megerősítéses tanulás rendellenességének talaján kialakuló hangulatzavar együtt jár-e az irisin/BDNF tengely működésének változásával asztmás betegek körében.

5. Anyagok és módszerek

5.1. A jel-kontextus kongruencia proaktív használata

Elméleti alapon egy olyan modellt hozunk létre, amely képes megmagyarázni, hogyan hozza létre az agy a környezet belső reprezentációit, hogyan azonosítja a releváns ingereket, összefüggéseket és cselekvéseket. A megerősítéses tanulás proaktív modelljének koncepciójára építve a modell-alapú tanulás funkcionális anatómiai feltárása, továbbá a jel-kontextus kongruencia proaktív használata, a megerősítéses tanulás jutalom funkciójának megépítéséhez való szerepének elemzése olyan vizsgálható feltevéseket eredményeznek, melyek potenciális klinikai relevanciát rejtenek magukban. A jelen munka elméleti megfontolásai alapján kidolgozott modellünk összhangban áll a rendelkezésre álló kísérleti eredményekkel.

5.2. A bevont asztmás betegek vizsgálati protokollja

Az asztmás betegek körében (n=163) végzett vizsgálatunk a STROBE egyezmény keresztmetszeti vizsgálatokra vonatkozó irányelveivel összhangban került kidolgozásra (Von Elm et al., 2007). A bemutatott munka megfelel a Helsinki Nyilatkozat által megfogalmazott követelményeknek, továbbá a Debreceni Egyetem kutatásetikai bizottsága által a vizsgálat elkezdését megelőzően jóváhagyásra került (DEOEC RKEB/IKEB 3632-2012). A bevonás előtt írásos tájékoztatáson alapuló beleegyezést kaptunk minden résztvevőtől.

A vizsgálat betegtoorzási időszaka 2012. szeptember 1-től 2013. október 15-ig tartott. A Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinikáján ez idő alatt megjelent, krónikus obstruktív tüdőbetegséggel gondozott ambuláns betegek kerültek bevonásra. A betegbevonást a kutatás hipotézisét nem ismerő pulmonológusok végezték, kiküszöbölve ezzel a szelekció torzító hatásait. Összesen 167 asztmás beteg került bevonásra, akikben az irisin/BDNF tengely érintettségét vizsgáltuk a szorongásos zavarral összefüggésben. Minden beteg részt vett az asztma-kontroll alapú kezelési programban, a GINA és a hazai irányelveknek megfelelően (Boulet et al., 2012; Tamási et al., 2012). A legtöbb beteg rendszeresen részesült inhalatív kortikoszteroid (n=156) és/vagy hosszúhatású β_2 -agonista terápiában. Kizárási kritérium volt benignus vagy malignus daganat megléte, illetve a vizsgálat időpontját megelőző 1 hónapban fennálló, bármilyen akut gyulladással járó

megbetegedés. A vizsgálatunkba való bevonás során rögzítésre kerültek a releváns demográfiai, antropometriai és anamnesztikus adatok (dohányzási szokások, cukorbetegség, diszlipidémia és magas vérnyomás), továbbá a betegek éhgyomri vérvételen estek át. A dohányfüst expozíciót doboz-években fejeztük ki, figyelembe véve mind a múltbeli mind a jelenlegi dohányzás időtartamát és mértékét.

A betegség-specifikus életminőséget a Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos, validált, obstruktív tüdőbetegségekre specifikus kérdőívének (Meguro et al., 2007) hivatalos magyar verziójával vizsgáltuk, a kérdőív tulajdonosának írásos engedélyét követően (Paul Jones, University of London, London, Egyesült Királyság, 2012. 08. 28.).

5.3. Légzésfunkciós vizsgálatok

Az asztmás betegek légzésfunkciós vizsgálatát az ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) kritériumoknak (Stocks et al., 2001; Miller et al., 2005; Wanger et al., 2005) megfelelően Piston teljestest pletizmográf segítségével végeztük, amely a kabin hőmérsékletére, nyomására és páratartalmára automatikusan korrigált (BTPS), továbbá automatikus kalibrációs és szivárgás teszttel volt felszerelve. A betegek a reggeli mérést megelőzően a szokásos módon alkalmazták gyógyszereiket, így az eredmények a terápiásan kontrollált értékeknek felelnek meg. A mérések során a három legjobb, technikailag megfelelően végzett manőver paraméterei kerültek kiválasztásra. A rezisztenciagörbék esetében legalább két különálló és technikailag megfelelő mérést végeztünk (minden mérés esetén legalább 5 rezisztenciagörbe került dokumentálásra), ahol a mért értékeket csak akkor fogadtuk el, ha az eredmények azonosak voltak. A tüdőfunkciós értékeket nyers formában, illetve a gyártó által használt algoritmusok (ECCS: European Coal and Steel Community) által szolgáltatott normál százalékos értékében (% pred) fejeztük ki.

A statisztikai analízisünkhöz a következő paramétereket vettük figyelembe:

- Légúti áramlási ellenállás (R_{aw} , kPa s/L)
- Erőltetett kilégzési másodperctérfogat a referenciaérték százalékában kifejezve (FEV_1 % pred)
- Erőltetett kilégzési vitálkapacitás a referenciaérték százalékában kifejezve (FVC % pred)
- FEV_1 és FVC aránya a referenciaérték százalékában kifejezve (FEV_1/FVC % pred)

- A vitálkapacitás 25-75% tartományában mért átlagos áramlási sebesség, a referenciaérték százalékában kifejezve (FEF 25-75 % pred)
- Reziduális térfogat a referenciaérték százalékában kifejezve (RV % pred)
- Totálkapacitás a referenciaérték százalékában kifejezve (TLC % pred)
- Az RV és TLC aránya a referenciaérték százalékában kifejezve (RV/TLC % pred).

5.4. Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálathoz felhasznált vérmintákat reggel, éhgyomorra vettük le. A laboratóriumi vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének standard működési eljárásainak megfelelően végeztük (a korábban leírt módon, ld. Papp et al., 2017). A vérszérum illetve a vérplazma mintákból az alábbi paraméterek szintjei kerültek kimutatásra:

1. A szénhidrát anyagcsere paraméterei:
 - Éhgyomri glükóz (mmol/L)
 - Inzulin (mU/L)
 - Glikált hemoglobin (HgA1c) (%)
2. A lipid homeosztázis paraméterei:
 - Összkoleszterin (mmol/L)
 - Triglicerid (mmol/L)
 - LDL-koleszterin (mmol/L)
 - HDL-koleszterin (mmol/L)
 - Lipoprotein (a) (mg/L)
 - ApoA1 (g/L)
 - ApoB (g/L)
3. A vesefunkció paraméterei:
 - Glomeruláris filtrációs ráta (GFR) (ml/perc/1,73m²)
 - Urea (mmol/L)
 - Kreatinin (μmol/L)
4. Májfunkciós paraméterek
 - GOT (U/L)
 - GPT (U/L)
 - γGT (U/L)

5. Az izomzat állapotát leíró paraméterek:

- CK (U/L)
- LDH (U/L)

6. Gyulladásos paraméterek:

- C-reaktív fehérje (CRP) (mg/L)
- Prokalcitonin ($\mu\text{g/L}$)
- Fibrinogén (g/L).

A CRP értéket dichotomizáltuk: a magas illetve normál CRP csoportba a női páciensek esetén 4,6 mg/l, a férfi betegek esetén 5,2 mg/l határértéknek megfelelően. A HOMA indexet a korábban leírt módon számítottuk ki (Zsuga et al., 2007). Az irisin és a BDNF meghatározására szánt szérummintákat további elemzésig 1 órán belül lefagyasztottuk és -80°C -on tároltuk.

5.5. Az irisin és a BDNF szérum-szint meghatározása

A szérum irisin szinteket egy a kereskedelemben kapható ELISA kittel (Phoenix Pharmaceuticals Burlingame, CA, USA) határoztuk meg a gyártó utasításainak megfelelően. Összegezve, 50 μl standardhoz vagy mintához (kétszeresen hígítva) 25 μl primer antitestet és 25 μl biotinylált peptidet adtunk minden mintához, majd szobahőmérsékleten két órán át inkubáltuk. A lemezeket ezt követően négyszer mostuk és 100 μl SA-HRP oldatot adtunk hozzá mintánként, majd ismét újabb egy órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk. Mosás után 100 μl /minta szubsztrát oldatot adtunk hozzá, majd újabb egy órás inkubációt követően 100 μl /minta 2 normális HCl oldattal zártuk le a reakciót. Az abszorbancia 450 nm-en azonnal olvasható volt. A gyártó által megadott adatokkal összhangban az irisin standard görbe lineáris volt az 1,34-29,0 ng/ml tartományban (a detektálási határ 1,34 ng/ml volt).

A BDNF szinteket is a gyártó instrukciónak megfelelően mértük (Sigma-Aldrich, MO, USA). A mintákat és a standardokat (100-szorosan hígítva) 96 lyukú anti-BDNF monoklonális antitesttel bevont mikrolemezekre vittük fel, majd egy éjszakán át 4°C -on inkubáltuk. Ezután a lemezeket négyszer mostuk és 100 μl biotinylált anti-humán BDNF detektáló antitestet adtunk minden egyes mintához. A lemezeket ezután enyhe rázással 1 órán át inkubáltuk. A lemezeket mostuk és 100 μl Horseradisch peroxidáz (HRP) Streptavidin oldatot adtunk minden mintához és finom rázás mellett 45 percig inkubáltuk. A mintákat

ismét lemostuk, majd a színreakció kiváltása érdekében mintánként 100 µl Tetrametilbenzidin (TMB) egy lépéses szubsztrát reagenst adtunk hozzá, melyet újabb 30 perc inkubáció követett. A reakciót a gyártó által mellékelte stop-oldattal állítottuk le, majd az abszorbanciát 450 nm-en mértük automata mikrolemez leolvasó segítségével. A kimutatási határ a BDNF esetén 80 pg/ml alatt volt.

Mindegyik ELISA vizsgálat során a standard görbe az optikai sűrűség és a koncentráció lineáris kapcsolatát mutatta. Minden mérés duplikátumban történt.

5.6. A Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve (SGRQ)

A betegek betegségükkel összefüggő életminőségét az egyik legelterjedtebben használt, validált, 50 kérdést tartalmazó, légúti betegségben szenvedő egyéneknél alkalmazható kérdőívvel, a Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) segítségével mértük fel. A felméréshez használt hivatalos magyar verzió 1 hónapos időszakra vonatkozóan méri az obstruktív légúti betegség életminőségre kifejtett hatását (Jones et al., 1991; Papp et al., 2017).

Az SGRQ a betegség-specifikus életminőséget három ún. komponens pontszámmal és egy összpontszámmal írja le. A komponens pontszámok a beteg által megélt tünetek súlyosságára, a beteg tevékenységeinek korlátozott voltára és a betegségnek a beteg életére gyakorolt hatására vonatkoznak. Ez utóbbi a hatás (impakt) komponens, ami a pszichoszociális funkciók zavarainak széles skáláját kvantifikálja. Korábbi vizsgálatok leírták, hogy a hatás komponens erős korrelációt mutat a hangulati élet zavaaraival (különösen a distressz zavarokkal). A betegség-specifikus életminőség romlását összességében a három komponens eredőjeként kapott összpontszám fejezi ki (Jones et al., 1991).

A pontszámokat százalékban fejeztük ki, ahol a 100% a legrosszabb, a 0% pedig a legjobb szubjektív egészségi állapotot jelezte. Klinikailag akkor tekinthető szignifikánsnak egy eltérés, ha a százalékos skálán 4 pontnyi eltérés észlelhető (Jones, 2005). A kiértékelést két, egymástól független vizsgáló végezte a rendelkezésünkre bocsájtott SGRQ kalkulátor segítségével (Ferrer et al., 2002). Az értékelőknek nem volt ismerete a betegek irisin- és BDNF-szintjéről. A két vizsgáló által kapott pontszámokat Spearman korrelációval hasonlítottuk össze, melynek eredménye 0,976 ($p < 0,001$) a tüneti komponens, 0,997 ($p < 0,001$) az aktivitás komponens, 0,998 ($p < 0,001$) az impakt komponens pontszám és 0,998 ($p < 0,001$) az összpontszám vonatkozásában. A statisztikai elemzéshez a két egymástól független értékelő által kapott eredmények átlagát használtuk.

5.7. Statisztikai elemzés

A folytonos változók normalitását Shapiro-Wilk tesztel vizsgáltuk. Két normális eloszlású adathalmazt Student-féle t-tesztel hasonlítottuk, a nem normális eloszlásúak összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet használtunk. A gyakorisági tényezők statisztikai összehasonlítása Pearson χ^2 tesztel történt.

Az adatokat az SGRQ hatás komponens pontszámának mediánja alapján dichotomizáltuk. A medián 22,53% volt, így az ennél magasabb hatás komponens pontszámú betegeknél (n=83) a hangulatzavar (distress disorder) súlyosabb, míg az ez alattiaknál (n=84) a hangulatzavar enyhébb érintettségét tételeztük fel. A hatás komponens pontszám és az irisin-szint reciproka közötti kapcsolatot Pearson korrelációval vizsgáltuk egyrészt a teljes betegpopulációra vonatkozóan, másrészt külön-külön is elvégeztük az alacsonyabb és magasabb BDNF-szintű szegmensekben. Ezen túlmenően a hangulatzavar és a szérum irisin-szint közötti összefüggést először egyszerű, majd többszörös lineáris regresszióval is megvizsgáltuk. A HgA_{1c}, HOMA index, CK, HDL-koleszterin, triglicerid, sTSH és R_{aw} paraméterek log-transzformációja, az urea reciproka és a glükóz koncentráció négyzetének reciprok formája tette lehetővé a regressziós vizsgálatba bevonni kívánt paraméterek normális eloszlását.

A regresszióanalízis során első lépésben egyszerű lineáris regressziót végeztünk a hangulati élet zavarát jellemző hatás komponens pontszámot és az irisin (reciprokát) meghatározó szignifikáns regresszorok meghatározására. A többszörös lineáris regressziós modellbe (mellyel a hangulati élet zavarát jellemző hatás komponens pontszám és az irisin koncentráció kapcsolatát vizsgáltuk) az egyszerű lineáris regressziót követően a hatás pontszám és az irisin szignifikáns regresszorai, valamint ún. *a priori* változók (életkor, nem, testmagasság) kerültek bevonásra. A többi SGRQ pontszámot a hatás pontszámmal való magas kollinearitásuk miatt nem raktuk bele a kiindulási modellbe. A szignifikáns tüdőfunkciós paramétereket főkomponens elemzés során egyesítettük egyetlen, a tüdőfunkciót ebben a populációban általánosan leíró paraméterbe. Az így kapott paraméterek egyidejűleg kerültek be a többszörös lineáris regressziós modellbe, majd a modellből lépésenként minden olyan adatot kivettünk, ami nem járult hozzá szignifikánsan a modellhez. A végleges modell az irisin szintet (illetve annak reciprokát), az *a priori* paramétereket, az egyesített tüdőfunkciós paramétert, valamint a diszlipidémia jelenlétére/hiányára utaló információt tartalmazta.

A végső modellt a BDNF-szint mediánja szerint rétegeztük (a medián 311,4 $\mu\text{mol/L}$ volt), ezzel egy alacsonyabb, illetve magasabb BDNF-szinttel rendelkező betegpopulációt definiálva. A modell heteroszkedaszticitását Cook-Weisberg és Ramsey teszt segítségével vizsgáltuk.

Statisztikai elemzésünkhöz a Stata 13.0 szoftvert (Stata Corporation) használtuk. Az értékek számtani közép $\pm$ SD vagy medián (interkvartilis terjedelem) formában kerültek megadásra, kivéve a regressziós koefficienseket, melyeket azok 95%-os konfidencia intervallumával (KI) mutattunk be.

6. Eredmények

6.1. Proaktív agy: a környezet modellezése

A modell-alapú tanulás során az agy létrehozza a környezet belső modelljét, ami alapján az egyén értelmezi környezetét és megtervezi stratégiáját. (O'Doherty et al., 2015). A világmodell tartalmazza a külső és a belső (interoceptív, viszceroszenzoros, affektív és kognitív) környezet lényeges jellemzőit. A munkacsoport egy korábbi közleményében a Bar (2007) által kidolgozott proaktív agyi koncepcióra építve az feltételezte, hogy a modell-alapú tanulás az asszociációkon alapuló kontextuskereteket használja fel, hogy jövőbeli mentális ezeken alapuló predikciókat alakítson ki (Zsuga et al., 2016a). Ennek a koncepciónak a kulcsa kontextuális keretek létrehozása, amely a stimulusok és azok összefüggéseinek rendezésével jön létre. Ezek a kontextusok magukba foglalják a belső (kognitív/affektív, beleértve a jutalomhoz kapcsolódó) interoceptív (fiziológiai és neurohumorális), valamint a külső (térbeli, időbeli, szociális és kulturális) elrendezéseket (Maren et al., 2013; Fanselow et al., 2010). Így tehát a kontextuskeretek tartalmazzák az a priori információkat a jutalom skaláris értékéről (Braem et al., 2012), valamint a kontextushoz kapcsolódó jellegzetességeket (tipikus, generikus reprezentációk és állandó jellemzők formájában). Következésképpen a kontextuskeretek magukba foglalják a lehetséges stimulust, az azt előrejelző jeleket, ezek kapcsolatát, valamint ezek affektív és jutalom értékét (Bar, 2007, 2004). Ezen kívül a kontextuskeretek tartalmazzák a statisztikai szabályszerűségeken alapuló jel-kontextus asszociációkat, melyek a környezet megtapasztalásán keresztül hozzájárulnak a világmodell kialakulásához (a lehetőségekkel, térbeliséggel és időbeliséggel is kapcsolatban). A kontextuskeretek szervezése lehetővé teszi, hogy egy rosszul feldolgozott jelhez vagy kontextushoz kapcsolódó információk asszociációs folyamatok által aktiválják a legfontosabb kontextuskereteket (Bar, 2004; Barrett et al., 2009). Ez segít abban, hogy az egyén megbirkózzon a bizonytalansággal és a kétértelműséggel, ugyanis a nyers kontextuális információk a legfontosabb kontextuskeretek aktiválásával elősegítik a jel legvalószínűbb jelentésének gyors azonosítását (Davidson et al., 2010).

Úgy véljük, hogy a környezet modellezése kontextuskeretek használatával megbízható hipotézist jelent arra vonatkozóan, hogy az egyén miként hozza létre a környezet egyszerűsített ábrázolását és azt a világmodellt, mely a modell-alapú tanulás alapvető attribútuma.

A környezet kontextuális keretekké való átalakítása a jel-kontextus kongruencia útján valósul meg. A jel-kontextus szabályozás a pavlovi tanulás központi paradigmája (Hall, 2002). E szabályozási folyamat jelentősége a kognitív és az affektív folyamatokban egyre inkább elfogadott (Maren et al., 2013). A jel és a kontextus viszonyát több párhuzamos, gazdagon összekapcsolt rendszer együttes működése adja meg. Az egyik meghatározó struktúra az amygdala, ami központi szerepet játszik a stimulus affektív tartalmának kinyerésében (Schoenbaum et al., 2003), ezzel befolyásolva a döntéshozást. Efferenseit az OFC-be juttatja, melyek a szubliminális dedukciókra vonatkozó és a motiváció szempontjából releváns információkat szállítanak (De Martino et al., 2006).

A kontextus kondicionálásában résztvevő másik fontos idegrendszeri struktúra a hippocampus, amely nélkülözhetetlen a jelek komplex ábrázolásában. Az OFC-vel való kapcsolata révén, azon túl, hogy integrálja a deklaratív információkat más információkkal, a motivált viselkedést is befolyásolja (Maren et al., 2013; Schoenbaum et al., 2003). Közelmúltbeli megfigyelések szerint a hippocampus és az OFC közötti interakció részt vesz a kontextuális tanulásban és a kontextusok által vezérelt memória támogatásában (De Martino et al., 2006). Ezen megfontolásokat a megerősítéses tanulás proaktív modelljébe ágyazva elmondható, hogy az amygdala jel-jutalom, a hippocampus pedig kontextus-jutalom kontingenseket formál (Zsuga et al., 2016a).

A megerősítéses tanulás proaktív modellje alapján vizsgálva a jel-kontextus asszociációkat reprezentáló struktúrákat felvetjük, hogy az OFC központi szerepet tölt be a megerősítéses tanulásban az amygdalából érkező jel-jutalom és a hippocampusból kapott kontextus-jutalom információk integrálása révén, ezekből kiszámítva az állapot-jutalom értékét.

6.2. Orbitofrontális kortex: a megerősítéses tanulás jutalom attribútuma

Számos kutatás és beszámoló eredményeinek integrálásával bemutatjuk azon központi felvetésünket, miszerint a Bellman-egyenlet jutalmazási funkcióját ($R(s,a,s')$) az egyénnek a környezetére vonatkozó ismeretei határozzák meg, továbbá ennek háttérében az OFC különböző részeinek jól meghatározható szerepei állnak (az állapot-jutalom valamint állapot-cselekvés-állapot kontingensek kiszámítása révén). A jutalom funkció tartalmazza az információkat a jutalom skaláris értékéről, valamint az állapot-cselekvés-állapot kontingensekről.

A megerősítéses tanulás proaktív modelljének és mások kísérleti eredményeinek integrálásával elmondható, hogy az mOFC összegzi az amygdala és a hippocampus által szolgáltatott jel és kontextus alapú információkat a jel-kontextus kongruencia értékelését eredményezve. A jel-kontextus kongruencia alapján azonosítható lesz az adott állapotban észlelhető jelhez tartozó legmegfelelőbb kontextuális keret, amely feldolgozásával kinyerhetők a várható jutalomra vonatkozó információk. További kutatásokban betekintést nyerhetünk arra vonatkozóan, hogy a IOFC hozzájárul a cselekvés kiválasztásához azáltal, hogy hozzáférést biztosít az állapot-cselekvés-állapot kontingensekhez.

Hipotézisünk további alátámasztására a következőkben bemutatjuk mások releváns elméleti és kísérleti eredményeit.

Az OFC integratív funkciója jól illeszkedik funkcionális anatómiájához, mivel összeegyeztet minden információt, melyek a szenzoros modalitásokból (vizuális, auditoros, stb.) és a szubkortikális területekből (hippocampus, amygdala, ventrális striatum, VTA) származnak (Verstynen et al., 2014). Ennek megfelelően az OFC képes összegezni a konkrét és az absztrakt multiszenzoros, perceptuális inputokat a memóriából származó információkkal az előzetes stimulusra, az állapot tranzakciókra, valamint az ehhez asszociált eredmények affektív és ösztönző értékeire nézve (Wilson et al., 2014; Schoenbaum et al., 2003; Farovik et al., 2015). Számos vizsgálat feltételezte az OFC reprezentatív funkcióját a megerősítéses tanulás modelljében. A mi hipotézisünkhöz hasonlóan Schoenbaum és kollégái egy olyan modellt állítottak fel, melyben az OFC kódolja a „feladatállapotokat” azáltal, hogy integrálja a külső ingereket a memóriából származó információkkal. Ennek a modellnek a centrális eleme az OFC integratív képessége, továbbá az, hogy meghatározza az adott állapot helyét a kognitív térképen (Wilson et al., 2014). A legújabb kísérleti eredmények megerősítették ezt a koncepciót, elektrofiziológiai bizonyítékot szolgáltatva arról, hogy az OFC értékalapú sémákban kódolja a kontextushoz kapcsolódó információkat. Bemutatták továbbá, hogy az OFC együttesen tartalmazza az információkat a stimulusról, a kontextusról, a viselkedési válaszokról és az állapotokhoz kapcsolódó jutalmakról (Farovik et al., 2015). Ezen kívül leírták, hogy az OFC által emittált szignál - amit vér oxigénszint-függő (BOLD) funkcionális mágneses rezonancia képalkotó (fMRI) eljárással vizsgáltak - korrelál a cselekvésválasztás jutalom értékével, így lehetővé teszi a potenciális állapotok megkülönböztetését azok relatív értékei alapján (Levy et al., 2012; Rushworth et al., 2011). Az állapot értékelése automatikusan megtörténik még akkor is, ha a jel prezentálása a döntéshozatal szükségessége nélkül megy végbe (Noonan et al., 2010). További eredmények arra engednek következtetni, hogy az OFC olyan keretet rögzít a belső és a külső állapotokról, ami magába foglalja a

jutalmakat is (Takahashi et al., 2011). Az OFC léziós vizsgálatai igazolták, hogy az OFC-nek mélyreható szerepe van az új állapotok (pl. kontextuskeretek) létrehozásában a belsőleg elérhető információk alapján. Ezen kontextuális információknak a döntéshozatalba való integrálása az OFC alapvető tevékenysége. OFC-károsodott betegek szabálytalan döntéseket hoztak a döntéshozatali kontextus figyelmen kívül hagyása miatt, ami ezzel párhuzamosan a BOLD szignál csökkenésében voltában mutatkozott meg az ehhez kapcsolódó területeken (De Martino et al., 2006; Fellows, 2006).

Az OFC szerepét a jutalom függvény szempontjából meghatározó kredit-hozzárendelésben szintén alátámasztják irodalmi adatok. A kredit-hozzárendelés a cselekvésválasztás szempontjából meghatározó folyamat, ami a viselkedésre nézve releváns ingerületet társítja a kedvező kimeneteket eredményező cselekvéssel, az állapot-cselekvés-állapot kontingensek észlelése révén (Rushworth et al., 2011). Az OFC (több beszámolóban: IOFC) a kredit-hozzárendelés struktúrájaként tekinthető, mely együttesen kódolja a közelmúltban tapasztalt állapot-átmeneteket és jutalmakat, úgy egyidejűleg módosítja az adott cselekvés súlyát összhangban annak jutalmazó értékével az adott kontextusban (Wilson et al., 2014; Verstynen, 2014). Egyes neuron felvételek szintén azt mutatták, hogy az IOFC tartalmazza a jutalom eléréséhez szükséges állapot átmenetekkel kapcsolatos információt, még hozzá oly módon, hogy ezek a reprezentációk reaktiválódnak és fennmaradnak a különböző jutalomformáknál (Rushworth et al., 2011). Makákó majmokon végzett léziós vizsgálatok kimutatták, hogy a IOFC sérülésekor gyakori volt az olyan impulzusok választása, melyekhez nem társult elégséges jutalom. Ez alapján az OFC integrálni képes a jellel, kontextussal és cselekvéssel kapcsolatos bemeneti információkat (Walton et al., 2010).

Rushworth és mtsai azonban kimutatták, hogy az OFC hippocampusból és parahippocampusból származó inputokat használ a feladatspecifikus szabályok megszerzésére és alkalmazására (Rushworth et al., 2011). Az OFC egyidejűleg szolgáltat információt a jutalom identitásáról, értékéről, helyéről, a viselkedésbeli válaszokról és más jellemzőkről, továbbá az OFC neuronjai egy adott feladat minden aspektusát kódolják az adott állapottal és az állapotok közti átmenetek valószínűségeivel kapcsolatosan. Korábbi vizsgálatok kiemelik továbbá az OFC neuronokra érkező jelekkel összhangban álló várható kimenetelt tükröző szignalizációs képességét, azaz azt a sajátosságukat, hogy képesek a kimenetel értékét jelezni az adott körülmények és jelek tükrében (Schoenbaum et al., 2009). Ez rávilágít az OFC változó környezeti feltételekhez történő alkalmazkodásban betöltött szerepére, mivel lehetővé teszi az adaptív viselkedést a jelek, állapotok, állapot-átmenetek és a jutalmak közötti új

asszociációk kialakításával (Schoenbaum et al., 2009; Izquierdo et al., 2004; Chudasama et al., 2003; Hornak et al., 2004; Takahashi et al., 2009).

Takahashi és munkatársai feltárták továbbá az OFC meghatározó szerepét a viselkedés befolyásolásában és az asszociatív információk frissítésében (Takahashi et al., 2009). Azon elméleti feltevés támogatása, miszerint az OFC a modell-alapú megerősítéses tanulási rendszer lényeges része, tükröződik abban a vizsgálatban is, mely szerint a lOFC-sérült állatok a kapott jutalomért a specifikus jel vagy jel-cselekvés párra vonatkozó információk jóváírása helyett olyan jelet bocsátanak ki, amely a kapott összes jutalom történetének súlyozott átlagára jellemző. Ez a feldolgozás a modell-független megerősítéses tanulási rendszerre jellemző (Maia, 2009; Barts, 1998), vagyis a modell-alapú rendszer sérülése esetén a modell-független rendszer képes előbbi helyébe lépni.

Összefoglalásul elmondható, hogy az OFC szerepe kiemelkedően fontos a megerősítéses tanulásban, hiszen meghatározza a megerősítéses tanulás jutalom attribútumát, így integratív funkciója révén hozzájárul a modell-alapú megerősítéses tanuláshoz. Az amygdalából (ahol az inger érzelmi és motivációs értékének szubkortikális feldolgozása zajlik) és a hippocampusból (ami kontextus-jutalmazási kontingenseket formál) származó információk integrálása révén az mOFC kontextuskeretek létrehozását teszi lehetővé a jel-kontextus kongruencia értékelésével és az állapot-cselekvés-állapot kontingensek hozzáféréseinek biztosításával. Ezen kontextuális keretek tartalmazzák a várható jutalomhoz kapcsolódó információkat is, ami a megerősítéses tanulás proaktív modellje értelmében befolyásolja a motivált viselkedést, ezáltal lehetővé téve a kognitív pszichoterápia hatásmechanizmusának értelmezését is.

Munkám során hozzájárultam a modell-alapú megerősítéses tanulás kialakításában résztvevő struktúrák feltérképezéséhez és azok funkciójának azonosításához, továbbá részt vettem az irodalom feldolgozásában, ábrákat és táblázatokat készítettem. Vizsgáltam a megerősítéses tanulás proaktív agyi koncepcióján alapuló kognitív pszichoterápia lehetséges hatásmechanizmusait, ezáltal hipotézisünk klinikai relevanciáját is.

6.3. Az irisin/BDNF tengely hatása a hangulati életre asztmás betegek között

6.3.1. A bevont asztmás populáció jellemzése

Az asztmás betegcsoportunk alapvető kiindulási jellemzőit korábban részleteztük (Tajti et al., 2017). A teljes mintában a medián irisin szint (IQR) 7,87 (7,15-8,82) ng/mL, a szérum $\pm$ BDNF szint $314,46 \pm 118,68$ ng/mL volt. Sem a szérum irisin szintek sem pedig a szérum BDNF szintek nem mutattak statisztikai különbséget a nemek tekintetében. A fő demográfiai és anamnesztikus adatok, a tüdőfunkció, a laboratóriumi paraméterek, valamint az SGRQ pontszámok az 1. táblázatban vannak összefoglalva.

Paraméterek	Érték	Paraméterek	Érték
Életkor (év)	48 (36 – 58)	γ GT (U/L)	22 (16 – 33)
Nem (nő/férfi)	91/76	CK (U/L)	111,5 (81 – 160)
Dohányos (n/i)	145/22	LDH (U/L)	196 (180 – 224)
Dohányzás (év)	0 (0-1)	Glükóz (mmol/L)	5 (4,3 – 5,4)
Dohányzás (doboz-évek)	0 (0 – 3,375)	Insulin (mU/L)	9,1 (6,3 – 17)
Cukorbetegség (n/i)	159/8	HgA1C (%)	5,4 (5 – 5,8)
Diszlipidémia (n/i)	118/49	HOMA	2,00 (1,30 – 4,13)
RR szisztolés (mmHg)	131,56 $\pm$ 15,24	Koleszterin (mmol/L)	5,30 $\pm$ 1,18
RR disztolés (mmHg)	84,31 $\pm$ 10,68	LDL-C (mmol/L)	3,16 $\pm$ 0,93
Magasvérnyomás (n/i)	104/63	HDL-C (mmol/L)	1,4 (1,2 – 1,8)
Betegség időtartama (év)	15 (10 – 20)	Apo-A1 (g/L)	1,59 $\pm$ 0,29
Derékbőség (cm)	96,37 $\pm$ 13,07	ApoB (g/L)	0,99 (0,85 – 1,18)
Súly (kg)	75 (65 – 88)	Lp(a) (mg/L)	122,5 (52 – 376)
Magasság (m)	1,68 $\pm$ 0,10	TG (mmol/L)	1,3 (0,9 – 2)
BMI (kg/m ²)		CRP (high/low)	30/136
irisin (μ mol/L)	7,87 (7,15 – 8,82)	Fibrinogén (g/L)	3,33 $\pm$ 0,64
BDNF (μ mol/L)	314,46 $\pm$ 118,68	Prokalcitonin (μ g/L)	0 (0 – 0)
Urea (mmol/L)	4,4 (3,9 – 5,5)	Szteroid használat (nem/igen)	11/156
Kreatinin (μ mol/L)	69 (58 – 79)	SGRQ Tünetek pontszám	28,65 (11,70 – 51,75)
GFR (ml/min/1.73m ²)	91 (85 – 91)	SGRQ Hatás pontszám	22,53 (8,93 – 38,44)
GOT (U/L)	19,5 (16 – 25)	SGRQ Aktivitás pontszám	47,24 (23,61 – 59,45)
GPT (U/L)	19 (14 – 29)	SGRQ Összpontszám	32,16 (17,10 – 47,11)

1. táblázat: Az asztma kohorsz főbb jellemzői (n = 167). Az adatokat átlag $\pm$ SD vagy medián (interkvartilis terjedelem) formában adtuk meg, hacsak másképpen nem jelezzük. n/f: nő/férfi; n/i: nem/igen; SGRQ: a Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve

6.3.2. A betegek összehasonlítása a hangulati élet zavarának tekintetében

A hatás pontszám mediánja (22,53) mentén definiált két, 84 illetve 83 páciens magába foglaló asztmás betegcsoport a legtöbb vizsgálati paraméter szempontjából homogénnek bizonyult. Mindazonáltal a súlyosabb hangulatzavarban szenvedő (magasabb pontszámú) betegek szignifikánsan idősebbek és alacsonyabbak voltak, emellett többet dohányoztak. A magasabb hatás pontszámú csoportban ezen kívül gyakoribb volt a diszlipidémia (67/17; 51/32; $p=0,009$) és a hipertónia (62/22; 42/41; $p=0,002$), továbbá szignifikánsan magasabb volt a triglicerid- (1,2 (0,9-1,8) mmol/L; 1,6 (1-2) mmol/L $p=0,04$) és a fibrinogén-szint ($3,18\pm0,62$ g/L; $3,49\pm0,62$ g/L $p=0,001$). A szérum irisin-szint viszont alacsonyabb volt (8,187 (7,402-9,312) ng/mL; 7,666 (6,838-8,54) ng/mL $p=0,02$) a magasabb hatás pontszámú csoportban, de szignifikánsan rosszabbak voltak a tüdőfunkciós paraméterek is (2. táblázat).

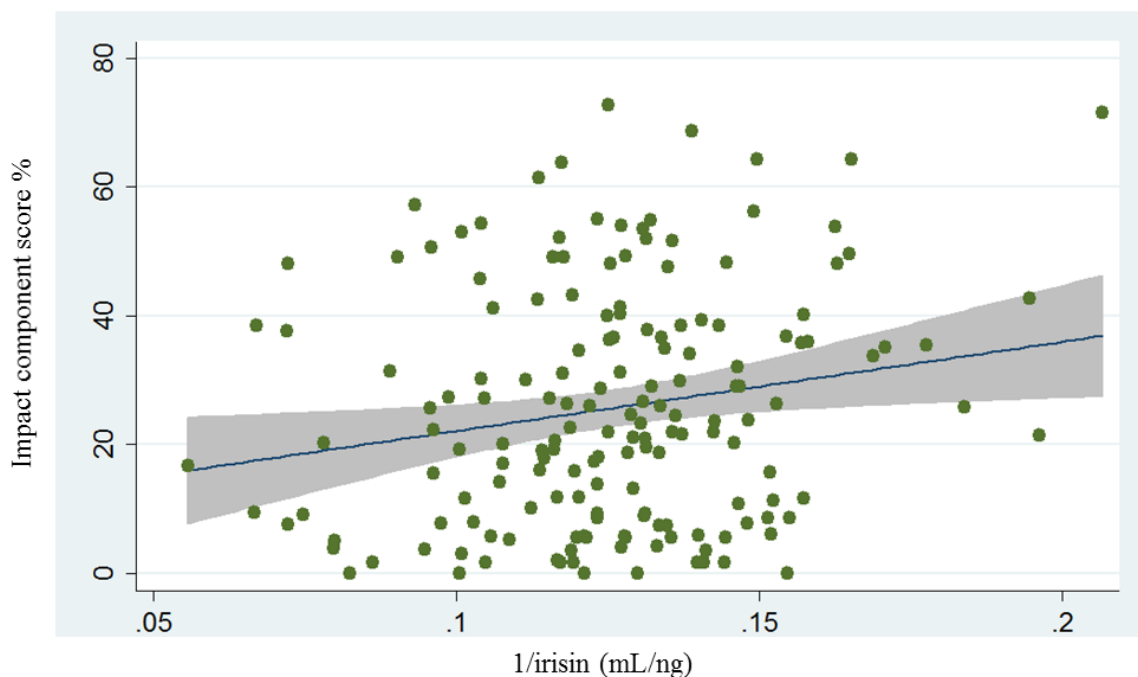
<i>Paraméterek</i>	<i>Alacsonyabb hatás pontszám</i>	<i>Magasabb hatás pontszám</i>	<i>p-érték</i>
Életkor (év)	40,5 (28,5 – 59,5)	52 (43 – 57)	0,003
Nem (n/f)	43/41	48/35	0,389
Dohányos (n/i)	76/8	69/14	0,161
Dohányzás (doboz-évek)	0 (0 – 0,5)	0 (0 – 5)	0,03
Dohányzás (év)	0 (0 – 0)	0 (0 – 3)	0,22
Cukorbetegség (n/i)	81/3	78/5	0,458
Diszlipidémia (n/i)	67/17	51/32	0,009
Magasvérnyomás (n/y)	62/22	42/41	0,002
RR szisztolés (mmHg)	130,10 $\pm$ 15,26	133,02 $\pm$ 15,17	0,22
RR diastolés (mmHg)	84,66 $\pm$ 10,38	83,96 $\pm$ 11,02	0,67
Szívinfarktus (n/i)	83/1	80/3	0,306
Stroke (n/i)	83/1	81/2	0,553
Betegség időtartam (év)	15 (8 – 20)	15 (10 – 20)	0,63
Derékbozság (cm)	94,76 $\pm$ 13,75	97,96 $\pm$ 12,23	0,12
Súly (kg)	75 (65 – 85,5)	75 (66 – 88)	0,50
Magasság (m)	1,70$\pm$0,10	1,66$\pm$0,10	0,003
Irisin (ng/mL)	8,187 (7,402 – 9,312)	7,666 (6,838 – 8,54)	0,02
BDNF (ng/mL)	318,24 $\pm$ 125,54	310,63 $\pm$ 111,96	0,68
Urea (mmol/L)	4,2 (3,8 – 5,8)	4,7 (3,9 – 5,3)	0,92
Kreatinin (μ mol/L)	70 (59 – 80)	68 (56 – 79)	0,43
GFR (mL/min/1,73m ²)	91 (88 – 91)	91 (85 – 91)	0,17
GOT (U/L)	20 (17 – 25)	19 (16 – 25)	0,31
GPT (U/L)	19 (14 – 32)	19 (15 – 26)	0,62
γ GT (U/L)	19 (15 – 31)	24 (16 – 34)	0,15
CK (U/L)	115 (88 – 179)	105 (73 – 150)	0,06
LDH (U/L)	196 (179 – 226)	197 (181 – 222)	0,87
Glükóz (mmol/L)	5 (4,2 – 5,4)	5 (4,3 – 5,5)	0,44

Inzulin (mU/L)	8,95 (5,75 – 15,85)	9,5 (6,9 – 19,5)	0,16
HgA1c (%)	5,3 (5 – 5,7)	5,5 (5,2 – 5,8)	0,09
HOMA index	1,88 (1,22 – 3,33)	2,005 (1,42 – 4,73)	0,18
Cholesterol (mmol/L)	5,21±1,08	5,40±1,26	0,29
LDL-C (mmol/L)	3,11±0,84	3,22±1,009	0,47
HDL-C (mmol/L)	1,4 (1,2 – 1,7)	1,4 (1,2 – 1,8)	0,78
Triglicerid (mmol/L)	1,2 (0,9 – 1,8)	1,6 (1 – 2)	0,04
CRP (mg/L)	1,2 (0,5 – 3,3)	1,9 (0,8 – 4)	0,06
CRP (alacsony/magas)	71/12	65/18	0,226
Fibrinogén (g/L)	3,18±0,62	3,49±0,62	0,001
Prokalcitonin (µg/L)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,31
sTSH (mU/L)	1,76 (1,07 – 2,33)	1,7 (1,21 – 2,48)	0,71
FVC % pred	95,33±13,59	90,05±13,58	0,02
FEV1 % pred	90,27±13,86	82,33±15,20	<0,001
FEF25-75 % pred	72,56±22,06	61,11±21,05	0,001
RV % pred	129 (112 – 146)	139 (124 – 169)	0,01
RV/TLC % pred	117,60±19,11	129,46±19,32	<0,001
R_{aw}	0,2 (0,17 – 0,25)	0,24 (0,19 – 0,32)	0,003
Szteroid használat (i/n)	76/8	80/3	0,124
Tünetek pontszám	15,43 (8,40 – 26,87)	50,46 (31,44 – 66,22)	<0,001
Aktivitás pontszám	29,38 (11,56 – 42,82)	59,45 (47,68 – 66,95)	<0,001
Összpontszám	17,10 (9,22 – 25,57)	47,11 (37,88 – 56,10)	<0,001

2. táblázat: Az asztmás kohorsz SGRQ hatás pontszám alapján bontott két csoportjának fő jellemzői. Az alacsonyabb (n = 84) és a magasabb (n = 83) hatás pontszámú csoportok adatait átlag ± SD vagy medián (interkvartilis terjedeleme) formában mutatjuk be, hacsak másképpen nem jelezzük. Két csoport közötti különbséget p<0,05 esetén tekintettünk szignifikánsnak (vastagon szedve).

6.3.3. Az SGRQ hatás pontszámának kapcsolata az irisin/BDNF szinttel

A hatás pontszám és az irisin szérumszint reciproka közötti kapcsolat szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a teljes asztmás betegpopulációra nézve (Pearson korrelációs koefficiens: 0,19; p=0,014) (5. ábra). A korrelációs koefficiens növekedett és ezáltal erősebb kapcsolatot mutatott (sőt, a kisebb betegszám ellenére statisztikailag szignifikáns maradt) a magasabb BDNF-szintű rétegben, ugyanakkor csökkent (és elvesztette statisztikai szignifikanciáját) az alacsonyabb BDNF-szintű csoportban: a Pearson-féle korrelációs koefficiens rendre 0,25 (p=0,025) és 0,11 (p=0,3).



5. ábra: A hatás pontszám és az irisin szérumszint reciprokának korrelációja a teljes asztmás betegpopulációban (n=167). A szürke zóna a 95%-os konfidencia intervallumot jelzi, míg a kék vonal az irisin és a hatás komponens pontszám adatpárokra illesztett egyenest mutatja.

Ez arra enged következtetni, hogy magasabb szérum irisin-szint mellett az asztmás páciensek pszichoszociális funkciója jobb magasabb szintű, továbbá ez a kapcsolat erősebb, ha magasabb szérum irisin koncentráció magasabb szérum BDNF-szinttel társul.

Az egyszerű lineáris regresszió ezt alátámasztó eredményekre vezetett a hatás pontszám és az irisin-szint reciproka közötti kapcsolat értékelése során (3. táblázat), mely kapcsolat szignifikáns maradt a többszörös lineáris regresszió során is.

A hatás pontszám és az irisin reciproka tehát erős szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott (β : 147,74; KI: 42.17, 253.30; $p=0,006$), ami még kifejezettebb volt a magasabb BDNF-szintű betegcsoportban (β : 213,38; KI: 56.38, 370.38; $p=0,008$). Ezzel összhangban az alacsonyabb BDNF-szintű rétegben csak meglehetősen gyenge és statisztikailag nem szignifikáns asszociációt találtunk (β : 60,89; KI: -108.55, 230.33; $p=0,48$).

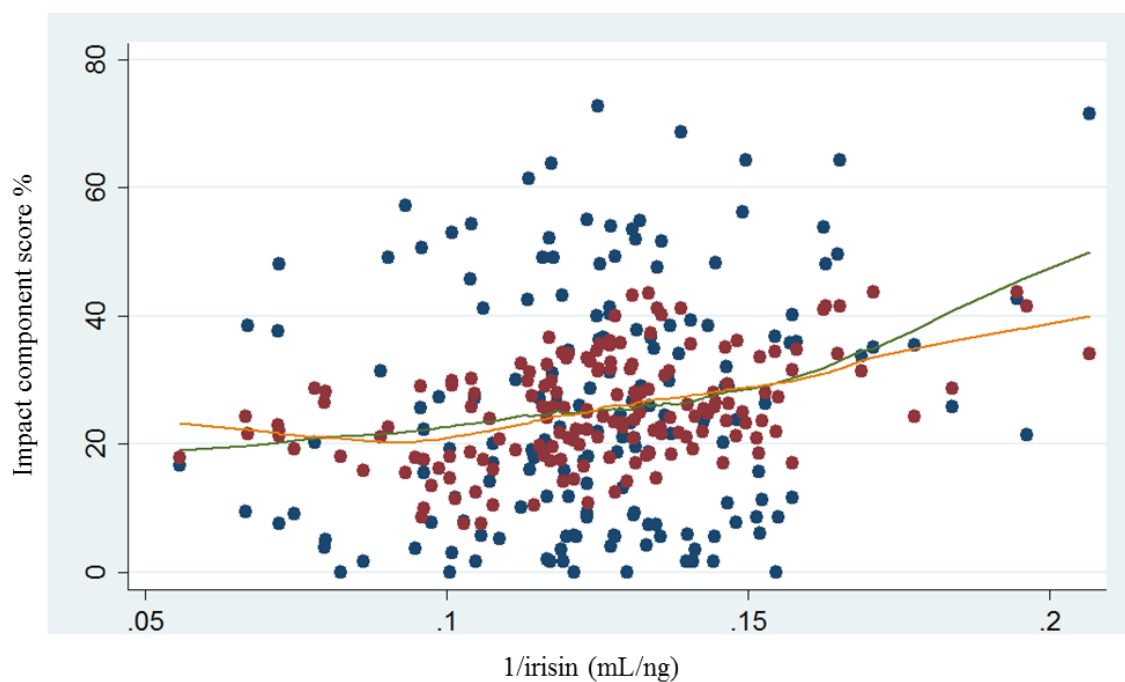
Mindhárom modell (a teljes modell és a két réteg is) szignifikáns volt ($p<0,001$, $p=0,040$, $p=0,003$). A Cook-Weisberg teszt nem mutatott heteroszkedaszticitást sem a teljes modell, sem a magasabb, illetve az alacsonyabb BDNF-szintű réteg esetében ($p=0,55$, $p=0,22$, $p=0,79$, az említés sorrendjében).

<i>Paraméterek</i>	<i>Koefficiens (95% CI)</i>	<i>p-érték</i>
<i>A hatás pontszám egyszerű lineáris regressziója</i>		
életkor	0,30 (0,122; 0,49)	0,001
irisin reciproka	138,54 (28,47; 248,61)	0,014
magasság	-50,58 (-78,01; -23,15)	<0,01
albumin	-1,43 (-2,40; -0,47)	0,004
log CK	-6,27 (-11,72; -0,83)	0,024
log TG	5,10 (0,08; 10,12)	0,046
fibrinogén	5,41 (1,07; 9,75)	0,015
FVC % pred	-0,31 (-0,52; -0,11)	0,003
FEV1% pred	-0,33 (-0,52; -0,15)	0,001
FEF25-75% % pred	-0,18 (-0,31; -0,05)	0,005
RV % pred	0,09 (0,0002; 0,17)	0,049
RV/TLC % pred	0,28 (0,14; 0,42)	<0,001
log R _{aw}	8,98 (1,91; 16,05)	0,013
tünetek pontszám	0,52 (0,44; 0,61)	<0,001
aktivitás pontszám	0,56 (0,47; 0,65)	<0,001
összpontszám	0,94 (0,90; 0,99)	<0,001
diszlipidémia	9,72 (3,75; 15,70)	0,002
magasvérnyomás	8,36 (2,71; 14,00)	0,004
atheroszklerózis	13,32 (2,20; 24,44)	0,019
obezitás	8,20 (2,47; 13,93)	0,005
szteroid használat	11,23 (0,06; 22,41)	0,049
GFR	6,39 (0,55; 12,24)	0,032
<i>Az irisin reciprokának egyszerű lineáris regressziója</i>		
Lp(a)	$1,39 \cdot 10^{-5}$ ($1,89 \cdot 10^{-6}$; $2,59 \cdot 10^{-5}$)	0,024
SGRQ tüneti pontszám	$2,6 \cdot 10^{-4}$ ($5,35 \cdot 10^{-5}$; $4,67 \cdot 10^{-4}$)	0,014
SGRQ összpontszám	$2,17 \cdot 10^{-4}$ ($1,04 \cdot 10^{-5}$; $4,24 \cdot 10^{-4}$)	0,040
szívinfarktus	0,03 (0,009; 0,057)	0,008
szteroid használat	0,02 (0,002; 0,032)	0,029

3. táblázat: A hatás pontszámának és az irisin-szint reciprokának szignifikáns prediktorai egyszerű lineáris regresszióval meghatározva a teljes asztmás betegcsoportban (n = 165, két beteg adatai hiányosak voltak).

A Ramsey teszt, illetve a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással végzett vizsgálata (LOWESS) (7. ábra) is a modellek jó illeszkedését mutatta mind a teljes mintára, mind a magasabb és az alacsonyabb BDNF-szint szerinti rétegekre (p=0,51, p=0,28, p=0,55).

A végső többszörös lineáris regressziós modell az irisin-szint reciproka és az a priori paraméterek mellett csak a diszlipidémiát tartalmazta, mint olyan további determinánst a hatás komponens pontszám tekintetében, ami szignifikáns pozitív kapcsolatot mutat a hangulatzavar mértékével az asztmás betegek körében (β : 7,01; KI: 0.85, 13.35; p=0,026). Ez a kapcsolat csak a teljes populációban volt szignifikáns.



6. ábra: A hangulati élet zavarát jelző hatás komponens pontszám és az irisin-szint reciprokának modellje. A kék pontok az eredeti adatpárokat jelölik, míg a bordó pontok a többszörös lineáris regresszió eredményeként kapott illesztett adatpárokat. A zöld vonal az eredeti adatpárok, míg a sárga az illesztett adatpárok helyileg súlyozott szórásgörbe simítással illesztett görbéi.

7. Megbeszélés

A megbeszélés első részében a jel-kontextus elméleti kereteit és a megerősítéses tanulásban részt vevő alapvető struktúrák működését értelmezem a megerősítéses tanulás proaktív agyi modelljének keretében. Áttekintem továbbá a modell-alapú és a modell-független megerősítéses tanulás neurobiológiai kapcsolatait a mezokortiko-limbikus dopaminerg rendszerrel, különös tekintettel a jutalom becslési hiba kiszámításában betöltött szerepükre. Bemutatom azokat az elméleteket is, melyek összhangban vannak a modell-független és modell-alapú megerősítéses tanulás proaktív agyi koncepciójával arra vonatkozóan, hogy hogyan történik a modell-alapú rendszer frissítése a modell-független megerősítéses tanulás szignálja által.

7.1. A modell-alapú megerősítéses tanulás struktúrái

Számos feltételezés látott napvilágot az OFC megerősítéses tanulásban betöltött szerepére vonatkozóan. Munkánk során a megerősítéses tanulást leíró Bellman-egyenlet specifikus attribútumát, a jutalomfüggvényt, az OFC funkciójának tulajdonítottuk. Felvetettük továbbá, hogy a megerősítéses tanulás proaktív modelljéből levezetett jel-kontextus asszociációk révén az OFC integratív szerepet játszik, mely az amygdalából és a hippocampusból származó, a jellel és a kontextussal kapcsolatos információkat a várható jutalom tekintetében dolgozza fel. Az OFC kiszámítja a Bellman-egyenlet jutalmazási attribútumait, hozzájárulva a megerősítéses tanuláshoz a jel-kontextus kongruencia értékelése és a jel/kontextus/cselekvés/jutalom kontingensek kontextuskeretekbe történő leképezése révén. Az OFC így a jutalom funkció használatával becsléseket készít az elvárt jutalom tekintetében. Az OFC szerepe a megerősítéses tanulási folyamatban tehát oly módon valósul meg, hogy képes a környezet folyamatos modellezésére, annak kontextuális keretekbe történő leképezésére, a jel-kontextus kongruencia kiszámítása révén pedig predikciók alkotására a jutalom értékére vonatkozóan. A modell specifikusságának felmérése érdekében azonban figyelembe kell venni az elméletünk által érintett struktúrák funkciójának más elméletekben való értelmezését is. Ilyen az anterior cinguláris kortex (ACC), a dorsolaterális prefrontális kortex (dlPFC), a pre-szupplementáris motoros kortex (preSMC) és az insuláris kortex (Glimcher, 2011; Holroyd et al., 2008). Elemzésünk során megállapítottuk, hogy ezen

struktúrák szerepe jól körülhatárolható és elkülöníthető az OFC a megerősítéses tanulás proaktív modellje által kijelölt szerepétől.

Az ACC legelfogadottabb funkciója, a kognitív kontrollt igénylő döntéshozatali feladatokban való részvétel. Két elmélet, melyek figyelembe veszik az ACC lehetséges szerepeit, arra épül, hogy az ACC részt vesz a cselekvés kiválasztásában a cselekvés-kimenetel kapcsolatok értékelése alapján (Brown, 2009; Kennerley et al., 2006; Teuchies et al., 2016; Ito et al., 2009). Ehhez hozzátartozik a cselekvés kimenetelének monitorozása és integrálása is (Behrens et al., 2007).

Az „értékelő” elmélet szerint az ACC a cselekvést monitorozza azzal a céllal, hogy detektálja a cselekvés eredményeként észlelhető tényleges és elvárt kimenetel közti különbséget, mely alapján hibajelet képez (Brown, 2009). A cselekvés kapcsán megvalósuló tényleges és a várt kimenetel alapján a jutalom becslési hibához hasonló hibajel keletkezhet, mely az egyes cselekvések eredményének kiszámíthatatlanságát tükrözik (Jessup et al., 2010).

A „válasz szelekciós” teória szerint az ACC a hibák detektálása és korrigálása helyett, a cselekvés előzményeire alapozva irányítja az akaratlagos választásokat (Kennerley et al., 2006).

Összefoglalva: az ACC két ponton is hozzájárulhat a cselekvésválasztáshoz.

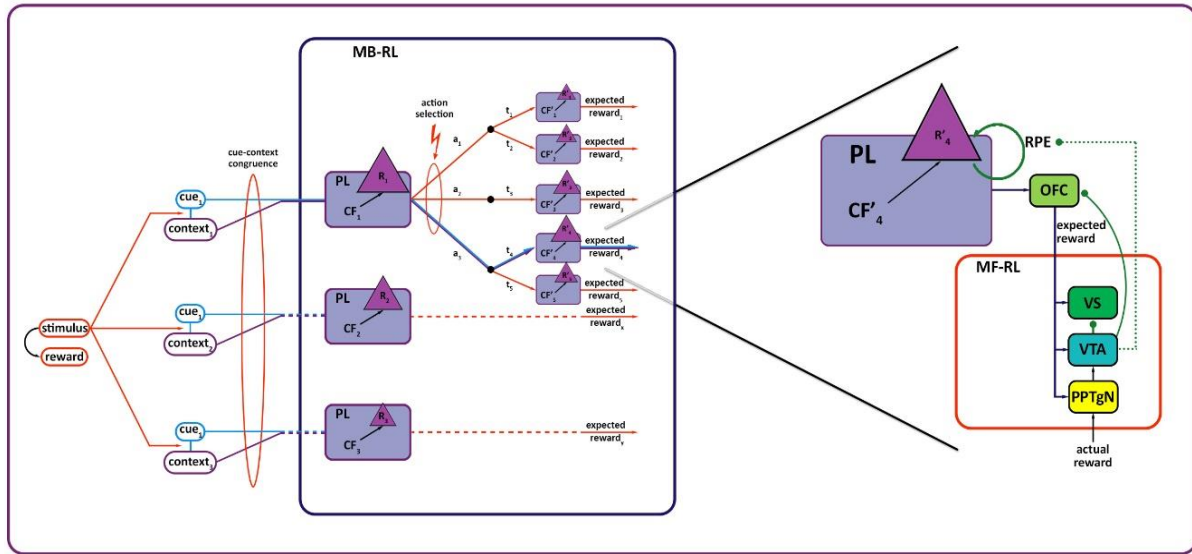
Az insuláris kortex szerepét a modell-független megerősítéses tanulásban Glimcher és munkatársai kizárták, mivel működése nem felelt a modell-független jutalom előrejelzési hiba elmélet által körvonalazott axiomatikus kritériumoknak (Glimcher, 2011). Mindamellett az insuláris kortex a modell-alapú megerősítéses tanulás struktúrájának tekinthető, amit az is mutat, hogy szoros kapcsolata van a modell-alapú struktúrákkal: amygdala magvak, OFC, ventrális striatum, ACC és dlPFC (Singer et al., 2009). Az ezekkel a struktúrákkal való kapcsolódás az insuláris kortex sajátos neuronjai, az ún. Economo-neuronok révén valósul meg (Seeley et al., 2007). Az insula (összhangban funkcionális kapcsolataival) a viselkedési szempontból fontos stimulusok észleléseért és az idegi erőforrások koordinációjáért felelős (Uddin, 2015). Az insula anatómiai kapcsolatai révén a felszálló interoceptív és viszceroszenzoros ingereket integrálja oly módon, hogy a szubjektív érzéseket döntést befolyásoló ingerekké alakítja (Singer et al., 2009). Az anterior insula egyben a szaliensz hálózat meghatározó funkcionális alegységének, a dorsalis ACC-t is magába foglaló kauzális kiáramlási hálózatnak (causal outflow network) végpontja (Seeley et al., 2007). A kauzális kiáramlási hálózat két másik hálózat, az agyi alaphálózat és a végrehajtó hálózat működését is koordinálja. Az insula gazdag kimenő kapcsolatai révén olyan ellenőrző szignált bocsát ki, amely képes az agyi alaphálózat és a végrehajtó hálózat aktivitási szintjét megváltoztatni. Ezt

az fMRI vizsgálatok dinamikus kauzális modellezéssel formálisan is igazolták (Chen et al., 2013).

Összegezve elmondható, hogy az insula központi szerepet játszik a szaliensz hálózat működésében és részt vesz az agyi alaphálózat és a végrehajtó hálózat aktiválásának koordinálásában, úgy, hogy a szervezet optimális választ tudjon adni az észlelt ingerre (Uddin, 2015). Ezzel az insula közvetett, mégis jelentős hatást gyakorol a modell-alapú megerősítéses tanulásra. Összegezve eredményeinket elmondható, hogy a modell-alapú megerősítéses tanulásban résztvevő struktúrák működése megfeleltethető az a megerősítéses tanulás egyes attribútumainak (pl.: mOFC: jutalomfüggvény előállítása; IOFC: kredit-társítás; ACC: cselekvésválasztás, insuláris kortex: szaliensz). Mindazonáltal vannak olyan közlemények is, melyek más funkciót tulajdonítanak ezen struktúráknak (pl.: az ACC és az insuláris kortex kódolná a jutalom becslési hibajelet) (Ribas-Fernandes et al., 2011; Sallet et al., 2007).

7.2. A modell-független jutalom becslési hibajel kiszámítása

A modell-független és modell-alapú tanulás kétirányú kölcsönhatásának feltételezésével számos tesztelhető hipotézisnek enged teret. Egyrészt, az OFC glutaminerg efferensei számos, a modell-független jutalom-becslési hibajel generálásában résztvevő struktúrával állnak kapcsolatban, köztük a PPTgN-nel (amely a VTA egyik legerősebb excitátoros afferense) (Kobayashi et al., 2007; Okada et al., 2009), a VTA-val (ami a modell-független dopamin tanulási szignált emittálja) (Lodge, 2011) és a ventrális striátummal (Goto et al., 2008; Grace et al., 2007). A ventrális striátumgenerálja az állapot-érték függvényt a különböző bejövő információk integrálásával (van der Meer et al., 2010; Jessup et al., 2014) (7. ábra).



7. ábra: A „proaktív” kulcsinger-kontextus (cue-context) kongruencia használata a megerősítéses tanulás jutalom függvényének kiépítésében. **Bal panel:** Az észlelt kulcsingert (cue) és annak kontextusát (context) párhuzamos és egymással gazdagon összekapcsolt rendszerek dolgozzák fel, melynek középpontja az amygdala és a hippocampus. A pavlovi tanulás révén az egyes állapotokban tapasztalható jel, a számára megfelelő kontextuális keretbe integrálva tárolódik (a jelek alsó indexe azt jelzi, hogy egy jel különböző állapotokban észlelhető, ennek megfelelően különböző jutalmakkal társulhat). Ezek a kontextuális keretek magukba foglalják a kontextus állandó jellemzőit. Számítógépes modellek és elméleti megfontolások alapján feltételezzük, hogy a kontextuskeretek jellemzői közé tartoznak a jutalomhoz kapcsolódó információk is. A proaktív agy koncepciója (Bar, 2004) szerint egy váratlan inger gyorsan aktiválja az előzetes tapasztalatok alapján legmegfelelőbbnek látszó kontextuskeretet, mely funkció OFC működéséhez köthető. Az OFC tehát létrehozza világmodell jutalomfüggvényét, amely alapján egy adott jel képes a kulcsinger-kontextus kongruencia alapján legrelevánsabb kontextus keretet azonosítani, ezáltal beszűlni az adott állapot várható értékét. Ezt a keretet kiindulópontként használva előzetes szimulációkat végez a várható jutalom becsléséhez és a stratégia optimalizálásához (sötétkék vonal). **Jobb panel:** A legrelevánsabb kontextuális keret aktiválásakor a várható jutalomhoz kapcsolódó információkkal kapcsolatos információk az OFC működése kapcsán mobilizálódnak. Az OFC a glutaminerg efferens neuronjai segítségével a ventrális striatum, a VTA és a PPTgN aktiválódódik. A VTA kibocsátja a jutalom becslési hibajelzést, amely a modell-független megerősítéses tanulás rendszeréből ered (a tényleges jutalom és elvárt jutalmazási információk integrálásával). Mások észrevételeivel összhangban hipotézisként felállítjuk, hogy az OFC által közvetített elvárt jutalominformáció beépül a jutalom becslési hibajelébe (szaggatott zöld vonal), illetve hogy a jutalom becslési hibajel frissíti a világmodellben az egy adott állapothoz kapcsolódó jutalom skaláris értékét. Rövidítések: a: cselekvés; t: átmenet; CFx: kontextuskeret; MB-RL: modell-alapú megerősítéses tanulás; MF-RL: modell-független megerősítéses tanulás; PL: pavlovi tanulás; Rx: jutalom; RPE: jutalom becslési hiba; OFC: orbitofrontális kortex; VS: ventrális striatum; VTA: ventrális tegmentális area; PPTgN:

pedunculo-pontin-tegmentális nucleus; fekete pont: átmeneti állapot; fekete nyíl: glutaminerg moduláció; zöld nyíl: dopaminerg moduláció

A PPTgN aktiválásával az OFC a VTA legjelentősebb excitátoros afferensét aktiválja, ezáltal befolyásolva a VTA dopaminerg neuronjait, ami a dopaminerg a neuronok fázisos kisülésében, azaz a dopamin fázisos felszabadulásában nyilvánul meg. Ezt az anatómiai útvonalat viselkedéses tesztek is alátámasztották, kimutatva, hogy az OFC-ből kibocsátott elvárt jutalomra vonatkozó jele hozzájárul a jutalom becslési hibajelhez, változó kontingenciák esetén is (Schoenbaum et al., 2009).

További kísérleti eredmények, mégpedig olyan paradigmákkal történő vizsgálatok alapján, melyek a várható kimenetellel kapcsolatos információk alapján frissülő hibajeleket vizsgálják (pl. pavlovi instrumentális transzfer, pavlovi túlbecsülés feladata, pavlovi kondicionált megerősítés), ami szintén az OFC a jutalom becslési hibajel kiszámításában való részvételét feltételezi (Schoenbaum et al., 2009). A dopaminerg neuronok kisülésére irányuló vizsgálatok továbbá azt mutatták, hogy funkciójuk függ az OFC inputtól (Takahashi et al., 2011), mivel egységleges elvezetési technikával (single-unit recording) az OFC és a VTA reciprok kapcsolatát mutatták ki. Ez arra a következtetéshez vezetett, hogy az OFC hozzájárulása a becslési hibajelhez a dopamin neuronok befolyásolásán keresztül megy végbe, mivel az OFC-ben a jutalmazást előrejelző egységleges elvezetés jele egyértelműen a VTA által kibocsátott becslési hibajellel volt kapcsolatban (Takahashi et al., 2009). Kimutatták továbbá azt is, hogy az OFC-ből származó afferentáció hiánya esetén a dopaminerg hibajelek nem szolgálnak információval a különböző állapotok és az abból fakadó eltérő jutalmak különbségére vonatkozóan (Takahashi et al., 2011). Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a VTA dopaminerg neuronjainak funkciója megváltoztatható az OFC-ből származó glutaminerg afferens működés befolyásolásával, ami történhet a jel-kontextus manipulálásával vagy például transzkraniális mágneses stimuláció.

7.3. A világmodell frissítése

Egy másik tesztelhető hipotézis a modell-független dopaminerg szignállal kapcsolatos. A megerősítéses tanulás proaktív modellje alapján ugyanis feltehetőleg ez a jel frissíti a modell-alapú megerősítéses tanulás világmodelljét és cselekvésválasztását.

A megerősítéses tanulás proaktív modelljének összekapcsolása a Bellman-egyenlet matematikai formalizmusával megfelelő elméleti keret ahhoz, hogy következtetéseket

lehessen levonni a környezeti tér- és időbeli kontingenciákról, ami megjelenik a jutalomfüggvényben és a cselekvésválasztásban. Elméletünk szerint a jutalom skaláris értékére vonatkozó információkat a kontextuális keretek kódolják, úgy, hogy az adott ingerhez kapcsolódó legmegfelelőbb kontextus keret kiválasztása a jel-kontextus kongruencia alapján történik. Mindazonáltal proaktív modellünkben arra lehet következtetni, hogy a jutalom skaláris értékével kapcsolatos visszajelzés - ami mint jutalom becslési hibajel jelenik meg - frissíti a jel-releváns kontextuskeretnek jutalmazási attribútumait. A korábban leírt neurobiológiai megfigyelések azt mutatják, hogy a VTA dopaminerg neuronjainak fő célpontjai a ventrális striatum (ami a megerősítéses tanulás érték szignált bocsájtja ki), az amygdala, a hippocampus, az OFC, az ACC és az insuláris kortex (Glimcher, 2011; Holroyd et al., 2008; Grace et al., 2007; Kelley, 2004; Pennartz et al., 2011). Figyelembe véve a három tényező szabályt, ami a Hebb-szabály kiterjesztett formáját (miszerint a szinaptikus jelátvitel fokozódik, ha a pre- és posztzinaptikus excitáció egybeesik a dopamin felszabadulással, hosszútávú potencírozás előidézése révén (Pickering et al., 2014; Houk et al., 1995), feltehető, hogy a dopamin felszabadulásakor (jutalom becslési hibajel, mint tanító szignál) a jel (amygdala), a kontextus (hippocampus) és a jel-kontextus kongruencia (OFC) egymással összekapcsolódnak, úgy, hogy ezáltal megváltozhat a jutalomfüggvény (így a világmodell is). Emiatt a modell-független jutalom becslési hibajel alapvető a modell-alapú rendszer világmodelljének frissítéséhez.

Rámutatunk továbbá arra, hogy az ACC szabályozza a cselekvésválasztást így hozzájárul a megfelelő stratégia kialakításához. Ezzel összhangban elmondható, hogy a dopaminerg jutalom becslési hibajelek hozzájárulnak a cselekvésválasztás folyamatához az ACC-ben. A fentiekből következik, hogy a jutalom becslési hibajel irányítja azt a döntést hogy, a cselekvéskészletben rendelkezésre álló számos motoros jel közül melyik legyen kiválasztva, ezáltal tulajdonképpen a teljes motoros rendszert is befolyásolja (Holroyd et al., 2008). Tehát a jutalom becslési hibajel meghatározza a cselekvésválasztást és ily módon frissíti a stratégiát.

Következtetéseink további közvetett bizonyítékot jelentenek a modell-független és a modell-alapú rendszer közti interakcióra, sugallva azt, hogy a modell-független jutalom becslési hibajel hozzájárulhat a modell-alapú tanulás modelljének frissítéséhez a jutalom skaláris értékének a releváns kontextuskeretben való megváltoztatásával, továbbá frissíti a stratégia alapját képező cselekvésválasztást a jutalom hosszútávú maximalizálása érdekében.

7.4. Hipotézisünk klinikai relevanciája

A proaktív agyi koncepció és a megerősítéses tanulás elméleti ütköztetése klinikai jelentőséggel bír. Egy klinikai példa, mely összekapcsolja a jel-kontextus kongruenciát a megerősítéses tanulás koncepciójával, a drogfüggő betegeknél megfigyelhető addiktív viselkedés. Kimutatták, hogy a kábítószerrel összefüggésbe hozható környezete (kontextusok) megnöveli a dopaminerg neuronok készenlétét úgy, hogy a drogfogyasztást előrevetítő jelek észlelése esetén fokozott lesz a fázisos dopamin felszabadulás. Ez a megfigyelés összecseng azzal, hogy a dopaminerg neuronok idő előtt reagálnak a drogfogyasztást elővetítő jelekre, a striatum kábítószer okozta megváltozása miatt. Ezek a jelenségek a VTA és VTA-t szabályozó struktúrákba irányuló OFC általi modulációjának módosulásával magyarázhatók, amely eredő hatása a dopaminerg neuronok aktivitásának és tüzelési kapacitásának megváltozása lehet (Lodge, 2011). Klinikailag ezek a jelenségek a kábítószer fogyasztáshoz kapcsolódó környezet preferálásaként jelenhet meg addikció esetén, azonban ez a jelenség nem figyelhető meg a nem-függő egyének körében (Leyton et al., 2014).

A továbbá, azáltal, hogy felvetettük azt, hogy, hogy a jutalom-függő információk feldolgozását és a cselekvésválasztást a kulcsingerre és kontextusra vonatkozó információk szabályozzák (pl. a kulcsinger-kontextus kongruencia alapján legmegfelelőbb kontextuskeret mobilizálása révén) így megfelelő keretet tudunk nyújtani a viselkedés-módosítás konceptualizálásához. Tekintettel arra, hogy a megerősítéses tanulás által használt jutalom (melyek a kulcsinger-kontextus-jutalom együttes előfordulását leíró statisztikai szabályszerűségek függvényei), ezek direkt manipulációja felülírhatja a korábbi szabályszerűségeket a jutalom függvény megváltoztatását eredményezve. A kognitív viselkedésterápia néhány jelenleg alkalmazott technikája (pl. deszenzitizáció, láncolás, három vagy hétoszlopos technika) ezen keretben jól értelmezhetőek. A technológiai fejlődés adta lehetőségekre alapozva könnyebbé válhat egyes mentális folyamatok például álmodozás, vizualizáció érzékeltetése (Bar, 2007), hozzájárulva ezzel a modell-alapú megerősítéses tanulás világmodelljének megváltoztatásához. A új technológia megoldások segítségével a páciensek virtuális környezetben végezhetnek olyan tevékenységeket, melynek során olyan élményekkel szembesülnek (a pavlovi, de akár operáns kondicionálási paradigmák elsajátítása révén), ami a kulcsingerek, kontextusok és jutalmak időbeli-térbeli kontingenciáinak módosításán keresztül hozzájárulhat jövőbeni viselkedés módosításához.

7.5. Az irisin/BDNF tengely összefüggése az asztmás betegek hangulati állapotával

Vizsgálatunk legfontosabb eredményének azt tartjuk, hogy a hangulati élet zavarának (szorongásos és/vagy depresszív hangulat) SGRQ hatás pontszámmal jellemzett súlyossága erős és pozitív lineáris kapcsolatot mutatott a szérum irisin-szint reciprokával felnőtt, asztmás betegekben, akik *lege artis* asztma terápiában részesültek (a legtöbb beteg kapott inhalatív kortikoszteroidot). Érdekes módon a szorongásos és/vagy depresszív zavar (distressz zavar) súlyossága szorosabb összefüggést mutatott a szérum irisin koncentráció reciprokával a magasabb szérum BDNF-szintű betegcsoportban, mint az alacsonyabb BDNF-szintű betegek között (akiknél ez a kapcsolat statisztikailag nem is volt szignifikáns). A korrelációanalízissel azonosított kapcsolatot szignifikánsnak találtuk az *a priori* változók és a potenciális zavaró tényezők többszörös lineáris regresszióval való elemzése után is. A végleges többszörös lineáris regressziós modell a diszlipidémia szignifikáns regresszor szerepét is feltárta.

Ezen vizsgálatunk fő eredménye szerint tehát a szérum irisin-szint fordítottan arányos az asztma bronchiáléban szenvedő betegek distressz zavarának (szorongás és depresszív hangulati zavarral) súlyosságával, amit a szérum BDNF-szint befolyásol. Ez a befolyásoló hatás az irisin és a BDNF közötti interakció lehetőségét veti fel a szorongásos/hangulati zavar összefüggésében. Ez erősíti azt a hipotézisünket, miszerint az irisin a BDNF expresszióra gyakorolt hatásán keresztül befolyásolhatja a megerősítéses tanulás szempontjából alapvető fontosságú folyamatot a kontextuális tanulást (Zsuga et al., 2016b). Ez összhangban van azzal a korábbi megállapításunkkal is, hogy az irisin/BDNF tengely módosul a szorongásos/hangulati zavarral küzdő COPD-s páciensekben (Papp et al., 2017). Wrann és munkatársai (2013) arról számoltak be, hogy az irisin a hippocampusban indukálja a BDNF expresszióját. Többen fölvetették az FNDC5/irisin/BDNF tengely szerepét az agy különböző kóros állapotaiban (Chen et al., 2016; Ryan és Nolan, 2016; Camandola és Mattson, 2017; Satoh et al., 2017).

Megjegyzendő azonban, hogy a klinikai eredmények nem egybehangzóak az irisin és a BDNF koncentrációk közötti összefüggéssel kapcsolatban. Egy kis esetszámú vizsgálatban nagy állóképességgel bíró sportolókat és ülő életmódot folytató kontrollokat hasonlítottak össze. Mind az irisin és a BDNF szintek, mind a kognitív teljesítmény mutatói a sportolók között voltak magasabbak (Belviranlı et al., 2016). Egy másik vizsgálatban három hónapos CrossFit edzés növelte fiatal önkéntesek aerob kapacitását és BDNF-szintjét, az irisin-szintjüket azonban nem (Murawska-Cialowicz et al., 2015). Az irisin szerepére vonatkozó ellentmondások további vizsgálatokat tesznek szükségessé (Farshbaf et al., 2016).

A szorongás és a depresszió a hagyományos betegség-osztályozások (pl. BNO, DSM) szerint különböző entitások (Renna et al., 2017). Ennek ellenére folyamatosan tapasztalható a szorongásos és a depresszív rendellenességek nagyfokú komorbiditása, melynek alapján a legújabb DSM-V kézikönyv (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V: DSM-V) elfogadott egy kombinált szorongásos és depressziós betegség-kategóriát (Wegner et al., 2014). A korábban szigorúan különállónak osztályozott két entitás konvergenciája felveti ezek háttérében az esetleges közös neurobiológiai kórfolyamatok jelenlétét (Renna et al., 2017). Ezzel összhangban, a szorongást és a depressziót a megerősítéses tanulás proaktív modelljének elméleti keretében értelmezve felmerül, hogy e két rendellenesség háttérében ugyanazon rendszer diszfunkciója áll.

A megerősítéses tanulás egy alapvető folyamat, amely az egyéni magatartást oly módon irányítja, hogy az azonnali és a halmozott jövőbeni jutalmakat hosszú távon maximalizálódjanak (Maia, 2009). Az agynak két, alapvetően eltérő, de szorosan összekapcsolt tanulási rendszere van, a modell-alapú és a modell-független megerősítéses tanulás. Ezek abban különböznek egymástól, hogy az egyik az ún. világmodell segítségével (ld. korábban), a másik pedig enélkül készíti az egyes állapotok várható értékére vonatkozó predikcióit. A modell-alapú megerősítéses tanulás a kontextuális tanulás azon formája, mely többek között a hippocampus, az amygdala és a mOFC működésének eredményeként a világmodell segítségével dolgozik (Zsuga et al., 2016a). A modell-független megerősítéses tanulás aktuális információk megszerzése érdekében folyamatosan mintákat vesz a környezetéből és összehasonlítja ezeket a várt értékekkel, melyből a VTA dopaminerg neuronjainak működése révén jutalom becslési hibajelét képez (Schultz et al., 1997; Schultz, 2007). A két rendszer kölcsönösen befolyásolja egymást, egyrészt a korábban leírt dopaminerg jutalom becslési hibajel révén, ami hozzájárul a kontextuskeretek jutalmazási attribútumának frissítéséhez, másrészt a modell-független rendszer struktúráiban a mOFC glutaminerg efferenseinek moduláló hatása révén, beleértve a VTA-t is (Zsuga et al., 2016a). Érdemes ezen a ponton megemlíteni továbbá, hogy a megerősítéses tanulás számos attribútumának (pl. tanulási ráta) módosulását leírták már szorongásos és depressziós zavarokkal kapcsolatban (Huys et al., 2013; Treadway et al., 2013; Pulcu et al., 2014).

Az irisin és mediátora, a BDNF olyan humorális tényezők, melyek hatásukat több struktúrára gyakorolva fejtik ki (pl. hippocampus, amygdala, VTA), ennek megfelelően potenciálisan modulálják a megerősítéses tanulást (Zsuga et al., 2016b). Az irisin akár perifériás, akár neuronális eredetű, képes a BDNF expresszió fokozására ezekben a központokban (Wrann et al., 2013; Camandola és Mattson, 2017), jóllehet a pontos

molekuláris mechanizmus még nincs azonosítva (Xu, 2013; Camandola és Mattson, 2017). A BDNF egyfelől szabályozza a dopamin 3 (D3) receptor jelátviteli útvonalait a VTA-ban (Guillin et al., 2003; Collo et al., 2014), ami a dopamin hatásának módosítása révén fontos szerepet játszik a modell-független megerősítéses tanulási rendszer strukturális plaszticitásában (Schultz, 2007). Ezen kívül a BDNF hozzájárul a hosszútávú potencírozás (LTP) és a szinaptikus plaszticitás alapjául szolgáló neurogenesishez és neuronális differenciálódáshoz a modell-alapú rendszerben (az amygdalában, a hippocampusban és a prefrontális kortexben egyaránt) (Chen et al., 2016; Camandola és Mattson, 2017).

Összefoglalásul tehát megállapíthatjuk, hogy az irisin/BDNF tengely számos olyan struktúra működését modulálja, ami a megerősítéses tanulás alapjául szolgáló neurobiológiai rendszer része.

A BDNF a szorongásos megbetegedésekben egyik ismert biomarkere (Polyakova et al., 2015; Ihara et al., 2016). A BDNF-szint csökkenése a depresszió progressziójával és a neurogenesis gátlásával társul, így strukturális és egyben funkcionális változásokat okoz a hippocampusban (Jeon és Kim, 2016). Antidepresszánssal történő vizsgálatok kimutatták, hogy az adekvát gyógyszeres terápia növeli a BDNF szintjét és ezáltal elősegíti a hippocampalis idegsejtek képződését, illetve fokozza a neuronális plaszticitást (Groves, 2007; Jeon és Kim, 2016). A BDNF depresszióval kapcsolatos oki szerepét a depresszió neurotróp elmélete foglalja össze (Duman et al., 2006; Bus et al., 2015). Húsz vizsgálat szisztematikus áttekintése és meta-analízise alapján Brunoni és munkatársai arra a következtetésre jutottak (2008), hogy a BDNF koncentrációja korrelál a depresszió változásával, továbbá a depresszió antidepresszáns terápia melletti javulása megnövekedett BDNF-szinttel és neurogenesis-sel jár. A depresszióval való kapcsolat kiemeli a BDNF jelentőségét. Bus és munkatársai arról számoltak be, hogy kétéves nyomon követés során a bazális BDNF-szint jelentősen csökkent remittáló depressziós betegeknél (Bus et al., 2015).

A BDNF hatásának komplexitását egyre inkább elismerik, mivel a neuronális plaszticitás változásainak sokszor ellentétes következményei eltérő útvonalak aktiválódásának (hippocampus vagy VTA/ventrális striatum) számlájára írhatók (Groves, 2007). A preklinikai modellek azt mutatják, hogy a megnövekedett BDNF-szint a VTA-ban és a ventrális striátumban depresszió kialakulásához vezethet (Jeon és Kim, 2016). Emiatt korábban úgy gondolták, hogy a BDNF a különböző neurális hálózatok aktivitásfüggő plaszticitásának kritikus modulátora lehet (Allen és Dawbarn, 2006; Farshbaf et al., 2016).

Korábban az irisin/BDNF tengely szorongásos betegségek kialakulásában betöltött lehetséges szerepét COPD-s betegcsoportban vizsgáltuk (Papp et al, 2017). Habár a jelenlegi, asztmás betegekre tett megállapításainkhoz hasonlóan a COPD-s páciensek esetében is szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk a hatás pontszám és a szérumszint reciproka között (β : 419,97; KI: 204.31, 635.63; $p < 0,001$), a szérumszint befolyása éppen ellentétes volt. Ez azt jelenti, hogy COPD-s betegek esetében a lineáris asszociáció az alacsonyabb BDNF szintű betegpopulációban volt erősebb (β : 434,11; KI: 166.17, 702.05; $p = 0,002$) (Papp et al., 2017).

A BDNF-szint eltérő befolyását az asztmás és a COPD-s betegek számára számos okkal lehet magyarázni. A BDNF légúti áramlás-korlátozottságot és hiperreaktivitást vált ki asztmás állatmodellekben és asztmás emberekben egyaránt (Lommatzsch et al., 2005a, 2009; Prakash and Martin, 2014; Lommatzsch et al., 2003; Braun et al., 2004). A COPD légúti patológiájában viszont a BDNF szerepét a légúti remodellinggel hozták összefüggésbe (Pera et al., 2014). Az a tény, hogy mindkét betegpopuláció klinikai kezelés alatt állt, szintén eltérő következményeket vonhat maga után. Az asztma terápiájában első választásként az erős lokális gyulladáscsökkentő hatású inhalatív kortikoszteroidok jönnek szóba, melyek kiegészülhetnek β_2 -agonista rohamoldókkal (Global Initiative for Asthma, 2017). COPD esetén elsőként a β_2 -agonisták indikáltak (GOLD 1, 2 kezelési lépcső), a kortikoszteroidokkal való kombináció csak a későbbi stádiumokban ajánlott (GOLD 3, 4 lépcső) (Vogelmeier et al., 2017). Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a β_2 -agonisták növelik a BDNF-szintet a vérlemezékben és így a plazmában, amivel légúti hiperreaktivitást okoznak. Ez a káros hatás ellensúlyozható inhalációs kortikoszteroidok együttes alkalmazásával (Lommatzsch et al., 2009). Ennek alapján a BDNF eltérő hatása az általunk vizsgált két betegségben magyarázható, bár a kérdés tisztázása további vizsgálatokat igényel.

Asztmás betegek szérumszintjéről viszonylag kevés információ áll rendelkezésre. A jelen vizsgálatunkban mért BDNF-szintek ugyan meghaladják a Virchow munkacsoport által vizsgált asztmások BDNF szintjeit (Lommatzsch et al., 2005a, 2005b), de beleférnek abba a négy nagyságrendet felölelő intervallumba, amelyet különböző betegségben szenvedőkön és egészségeseken mértek ELISA kittel (0,005-280 ng/ml). Legjobb tudomásunk szerint asztmás betegek szérumszintjéről nem áll rendelkezésre korábbi beszámoló. Más vizsgálatok ugyanakkor hasonló irisin-szinteket mértek dohányzó COPD-sekben, dohányzó nem COPD-sekben és nemdohányzó egyéneknél (az említés sorrendjében): 26,3 ng/ml (IQR: 22.6, 32.4), 53,7 ng/ml (IQR: 46.7, 62.8) és 58,5 ng/ml (IQR: 42.8, 78.9) (Kureya et al., 2016).

A jelen vizsgálatunkban a végső többszörös regressziós modell alapján megállapítottuk, hogy a diszlipidémia a hatás pontszám szignifikáns determinánsa, jelezve, hogy a lipid metabolizmus egyidejű zavara súlyosabb szorongásos/hangulati zavarral társul asztmában. A diszlipidémia lehetséges befolyásoló szerepe az asztma patogenezisében már korábban felmerült. Kimutatták, hogy a diszlipidémia fennállása emelkedett asztma prevalenciával jár. Preklinikai (Gowdy és Fessler, 2013) és klinikai (Fenger et al., 2013) vizsgálatok eredményei alapján a diszlipidémia az asztma fontos kockázati tényezője. Ezt alátámasztó eredményre jutottak Rastogi és munkatársai is, akik szerint a diszlipidémia egyenesen a tüdő funkcióvesztésének prediktora (Rastogi et al., 2015).

Jelen vizsgálatunk legfontosabb korlátját a szorongásos/hangulati rendellenességek SGRQ hatás pontszámmal történő kvantifikációja jelentette. Ezt a szorongásos és hangulati zavarok DSM-V szerinti azonosításával járó többlet megterhelés elkerülése miatt választottuk. Ezen túlmenően az asztmához társuló pszichés tünetek és a mentális betegségekre jellemző tünetek közötti átfedés miatt amúgy is óvatosan kellett volna kezelni a pszichiáter bevonásával felállított diagnózisokat (Porsbjerg és Menzies-Gow, 2017). Ugyanakkor az SGRQ hatás pontszám és a depresszív valamint szorongásos zavarok közötti összefüggés régóta ismert (Jones et al., 1992). Eredményeink így megengedik azt a következtetést, hogy az irisin/BDNF útvonal megváltozott működése összefüggésben van a szorongásos/hangulati zavarok kialakulásával asthma bronchiale-ban szenvedő betegekben.

Ezen szempontok figyelembe vételével felvethető, hogy az irisin/BDNF tengely változása a jutalomhoz kapcsolódó motiváció károsodásához vezethet, hátráltatva ezzel az asztma kezeléséhez szükséges páciens adherencia kialakulását és így csökkentve a kezelés hatékonyságát.

8. Új eredmények

1. Az orbitofrontális kortex (OFC) integratív funkciója kiemelkedő jelentőségű a megerősítéses tanulási döntéshozatalban:
 - a mediális OFC a jel-kontextus kongruencia alapján kontextuskereteket azonosít
 - a laterális OFC hozzáférést biztosít a cselekvésválasztás-tartományhoz.
2. Az anterior cinguláris kortex (ACC) a cselekvésválasztás fontos szereplője a korábbi művelethez kapcsolódó jutalomtörténet rögzítése révén.
3. A megerősítéses tanulás proaktív modellje lehetőséget ad a kognitív pszichoterápia hatásmechanizmusának értelmezésére.
4. A megerősítéses tanulás rendellenességével járó hangulatzavar az irisin/BDNF tengely működésének módosulásával társul asztmás betegek körében.

9. Összefoglalás

Munkám során több tesztelhető hipotézist állítottunk fel a modell-alapú megerősítéses tanulásra vonatkozóan. A modell-alapú megerősítéses tanulás alapjául szolgáló struktúrák funkcióját társítottuk a Bellman-egyenlet egyes specifikus attribútumaihoz. Felvetettük továbbá, hogy a modell-alapú tanulási rendszer modellje a kulcsinger/kontextus/jutalom információk kontextuskeretekbe történő rendezésével jön létre, ily módon egyszerre rögzíti az egyes környezeti állapotok ingerrel, cselekvéssel és jutalommal kapcsolatos információit. A modell-független és a modell-alapú rendszer kétirányú kapcsolatát illetően is tettünk két felvetést. Egyrészt, mivel a modell-független struktúrák (PPTgN és VTA) a jutalom értékével kapcsolatos bemenő információkat dolgoznak fel, a kulcsinger-kontextus manipulációk lehetővé teszik a modell-független dopaminerg szignál megváltoztatását. Másrészt a jutalom becslési hibajelet közvetítő dopaminerg szignál hozzájárulhat a modell-alapú megerősítéses tanulás modelljének és stratégia funkciójának frissítéséhez. Emellett a megerősítéses tanulás proaktív agyi modelljének klinikai relevanciáját is bemutattuk: a kulcsinger-kontextus asszociációk használatával létrejön egy olyan reprezentációs architektúra, melynek révén megtörténhet az egyes pszichés rendellenességek konceptualizálása, ami lehetőséget teremt a kognitív pszichoterápia hatásmechanizmusának megértésére.

A klinikai betegmintán végzett vizsgálataink legfontosabb megállapítása, hogy az irisin/BDNF tengely működésének módosulása összefüggésbe hozható a szorongásos és/vagy hangulati zavarok kialakulásával asztmás betegek körében. Legjobb tudomásunk szerint jelen vizsgálatunk állapította meg elsőként a szérumszintű irisin és BDNF koncentrációk inverz kapcsolatát a szorongásos/hangulati zavarok súlyosságával asztmás betegekben. A szérumszintű irisin-szint (reciproka) és az SGRQ hatás pontszáma közötti pozitív kapcsolat még erősebb, ha a szérumszintű BDNF-szint magasabb.

Ezek alapján felvetjük, hogy az irisin/BDNF tengely változása a jutalomhoz kapcsolódó motiváció károsodásához vezet, ami hátráltatja az asztmás páciensekben az asztma hatékony kezeléséhez szükséges adherencia kialakulását és így csökkenti a kezelés hatékonyságát.

10. Summary

In summary, we put forward several testable hypotheses regarding how the brain handles model-based reinforcement learning. We postulated several structures of the model-based network to be involved in computing specific attributes of the Bellman equation, the mathematical formalism used to conceptualize machine learning based accounts of reinforcement learning. Furthermore, we provided a plausible mechanism of how the model, used by model-based learning system, is created by organizing cue, context, reward information into context frames and capturing conjoint information of stimulus, action and reward. In addition, based on the bidirectional interaction of model-free and model-based structures we made two further propositions. One, given the reward value related input to the model-free structures (PPTgN and VTA), cue-context manipulations or transcranial magnetic stimulation may be applied to alter the model-free dopaminergic signal. Two, reward prediction error related dopamine signal may contribute to the update of both the model and the policy functions of model-based reinforcement learning. Finally, our proactive framework for reinforcement learning has clinical implications as it builds on the use of cue-context associations to offer a representational architecture, upon which behavioral interventions may be conceptualized.

In addition to our theoretical work, we attested the hypothesis that altered reinforcement learning based processes e.g. contextual learning manifested clinically in the form of distress disorders is paralleled by the alteration of the irisin/BDNF axis in asthma patients. To the best of our knowledge, the current study is the first to assess the relationship among serum irisin level, serum BDNF level and the occurrence (and severity) of distress disorder in asthma. The strong positive association between the reciprocal of serum irisin and Impacts score (i.e., the inverse proportionality between serum irisin and Impacts score) in the multiple linear regression model indicates that circulating irisin is associated with a lower occurrence and/or milder extent of distress disorder. Our further finding that irisin's effect is more pronounced if serum BDNF level is higher adds clinical evidence to prior observations in preclinical models regarding this pathway. Nevertheless, precise mechanisms should be elucidated in the future.

Summarizing, irisin may contribute to BDNF's ability to influence mood and anxiety by altering contextual learning in structures under BDNF control thus induce the evolution of distress disorder.

11. Hivatkozásjegyzék

1. Allen, S. J., and Dawbarn, D. (2006) Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin. Sci.* 110, 175–191. doi: 10.1042/CS20050161
2. Allman, J. M., Watson, K. K., Tetreault, N. A., Hakeem, A. Y. (2005) Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 9(8):367–73
3. Amft, M., Bzdok, D., Laird, A. R., Fox, P. T., Schilbach L., Eickho S. B. (2014) Definition and characterization of an extended social-affective default network. *Brain Struct Funct.* 220(2):1031–49
4. Bar, M. (2004) Visual objects in context. *Nat Rev Neurosci.* 5(8):617–29. 24
5. Bar, M. (2007) The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions. *Trends Cogn. Sci.* 11, 280–289. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.005
6. Bar, M. (2009) A cognitive neuroscience hypothesis of mood and depression. *Trends Cogn. Sci.* 13, 456–463. doi: 10.1016/j.tics.2009.08.009
7. Bar, M. (2009) The proactive brain: memory for predictions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 364(1521):1235–43
8. Bar, M., Amino, E., Mason, M., Fenske, M. (2007) The units of thought. *Hippocampus.* 17(6):420–8
9. Bar, M., Neta, M. (2008) The proactive brain: using rudimentary information to make predictive judgments. *J Consum Behav.* 7(4–5):319–30
10. Barrett, L. F., Bar, M. (2009) See it with feeling: affective predictions during object perception. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 364(1521):1325–34
11. Barto, A. G. (1998) Reinforcement learning: An introduction. Cambridge: MIT Press
12. Baxter, M. G., Murray, E. A. (2002) The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci.* 3(7):563–73
13. Beaty, R. E., Benedek, M., Silvia, P. J., Schacter, D. L. (2016) Creative cognition and brain network dynamics. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 20(2):87–95
14. Becker, P. (1992) Die Bedeutung integrativer Modell von Gesundheit und Krankheit für die Prävention und Gesundheitsförderung. Anforderungen an allgemeine Modelle von Gesundheit und Krankheit In: Paulus, P.: Prävention und Gesundheitsförderung. Perspektiven für die psychosoziale Praxis. GwG- Verlag. Köln. 91–108

15. Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Walton, M. E., Rushworth, M. F. (2007) Learning the value of information in an uncertain world. *Nat Neurosci.*10(9):1214–21.
16. Belviranlı, M., Okudan, N., Kabak, B., Erdogan, M., and Karanfilci, M. (2016) The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *Phys. Sportsmed.* 44, 290–296. doi: 10.1080/00913847.2016.1196125
17. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., et al. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481, 463–468. doi: 10.1038/nature 10777
18. Boulet, L. P., FitzGerald, J. M., Levy, M. L., Cruz, A. A., Pedersen, S., Haahtela, T., et al. (2012) A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur. Respir. J.* 39, 1220–1229. doi: 10.1183/09031936.00184511
19. Braem, S., Verguts, T., Roggeman, C., Notebaert, W. (2012) Reward modulates adaptations to conflict. *Cognition.* 125(2):324–32
20. Braun, A., Lommatzsch, M., Neuhaus-Steinmetz, U., Quarcoo, D., Glaab, T., McGregor, G. P., et al. (2004) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) contributes to neuronal dysfunction in a model of allergic airway inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 141, 431–440. doi: 10.1038/sj.bjp.0705638
21. Brown, J. W. (2009) Conflict effects without conflict in anterior cingulate cortex: multiple response effects and context specific representations. *Neuroimage.* 47(1):334–41
22. Brown, J. W. (2009) Multiple cognitive control effects of error likelihood and conflict. *Psychol Res PRPF.* 73(6):744–50
23. Brunner, W. M., Schreiner, P. J., Sood, A., and Jacobs, D. R. Jr. (2014) Depression and risk of incident asthma in adults. The CARDIA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 189, 1044–1051. doi: 10.1164/rccm.201307-1349OC
24. Brunoni, A. R., Lopes, M., and Fregni, F. (2008) A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11, 1169–1180. doi: 10.1017/S1461145708009309
25. Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., Schacter, D. L. (2008) The brain's default network. *Ann N Y Acad Sci.* 1124(1):1–38
26. Bullinger, M., Siegrist, J., Ravens-Sieberer U. (2000) Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive. Göttingen, Hogrefe

27. Bus, B. A., Molendijk, M. L., Tendolkar, I., Penninx, B., Prickaerts, J., Elzinga, B., et al. (2015) Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain derived neurotrophic factor over time. *Mol. Psychiatry* 20, 602–608. doi: 10.1038/mp.2014.83
28. Cagni, F. C., Campêlo, C. L. D. C., Coimbra, D. G., Barbosa, M. R., Júnior, L. G. O., Neto, A. B. S., et al. (2017) Association of BDNF Val66MET polymorphism with Parkinson's disease and depression and anxiety symptoms. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 29, 142–147. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16040062
29. Camandola, S., and Mattson, M. P. (2017) Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J.* 36, 1474–1492. doi: 10.15252/embj.201695810
30. Chao, M. V., Rajagopal, R., and Lee, F. S. (2006) Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin. Sci.* 110, 167–173. doi: 10.1042/CS20050163
31. Chen, A. C., Oathes, D. J., Chang, C., Bradley, T., Zhou, Z. W., Williams, L. M., et al. (2013) Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(49):19944–9
32. Chen, N., Li, Q., Liu, J., and Jia, S. (2016) Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 32, 51–59. doi: 10.1002/dmrr.2660
33. Chudasama, Y., Robbins, T. W. (2003) Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci.* 23(25):8771–80
34. Collo, G., Cavalleri, L., and Spano, P. (2014) Structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons produced by drugs of abuse: critical role of BDNF and dopamine. *Front. Pharmacol.* 5:259. doi: 10.3389/fphar.2014.00259
35. Colombo M. (2014) Deep and beautiful. the reward prediction error hypothesis of dopamine. *Stud Hist Philos Sci C: Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 45:57–67
36. Davidson, T. L., Kanoski, S. E., Chan, K., Clegg, D. J., Benoit, S. C., Jarrard, L. E. (2010) Hippocampal lesions impair retention of discriminative responding based on energy state cues. *Behav Neurosci.* 124(1):97–105
37. Daw, N. D., Gershman, S. J., Seymour, B., Dayan, P., Dolan, R. J. (2011) Model-based influences on humans' choices and striatal prediction errors. *Neuron.* 69(6):1204–15

38. Daw, N. D., Niv, Y., Dayan, P. (2005) Uncertainty-based competition between prefrontal and dorsolateral striatal systems for behavioral control. *Nat Neurosci.* 8(12):1704–11
39. De Martino, B., Kumaran, D., Seymour, B., Dolan, R. J. (2006) Frames, biases, and rational decision making in the human brain. *Science.* 313(5787):684–7
40. Doll, B. B., Simon, D. A., Daw, N. D. (2012) The ubiquity of model-based reinforcement learning. *Curr Opin Neurobiol.* 22(6): 1075-1081
41. Doron, L., Gil, S., Yaron, G., Ariel, R. (2013) Gene Trends: On Muscle, Fat, and Brain Surprising connections between seemingly unrelated tissues. *GEN Exclusives*
42. Duman, R. S., and Monteggia, L. M. (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* 59, 1116–1127. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013
43. Eisner, M. D., Blanc, P. D., Omachi, T. A., Yelin, E. H., Sidney, S., Katz, P. P., ... Iribarren, C. (2011) Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 65(1). 26–34
44. Failla, M. D., Conley, Y. P., and Wagner, A. K. (2016) Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in traumatic brain injury–related mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. *Neurorehabil. Neural Repair* 30, 83–93. doi: 10.1177/1545968315586465
45. Fanselow, M. S. (2010) From contextual fear to a dynamic view of memory systems. *Trends Cogn Sci.* 14(1):7–15
46. Farovik, A., Place, R. J., McKenzie, S., Porter, B., Munro, C. E., Eichenbaum, H. (2015) Orbitofrontal cortex encodes memories within value-based schemas and represents contexts that guide memory retrieval. *J Neurosci.* 35(21):8333–44
47. Farshbaf, M. J., Ghaedi, K., Megraw, T. L., Curtiss, J., Faradonbeh, M. S., Vaziri, P., et al. (2016) Does PGC1 α /FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? *Neuromolecular Med.* 18, 1–15. doi: 10.1007/s12017-015-8370-x
48. Fellows, L. K. (2006) Deciding how to decide: ventromedial frontal lobe damage affects information acquisition in multi-attribute decision making. *Brain.* 129(Pt 4):944–52
49. Fenger, R., Gonzalez-Quintela, A., Linneberg, A., Husemoen, L., Thuesen, B., Aadahl, M., et al. (2013) The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respir. Med.* 107, 816–824. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.001

50. Ferkol, T. and Schraufnagel, D. (2014) The global burden of respiratory disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(3), pp. 404-406
51. Ferrer, M., Villasante, C., Alonso, J., Sobradillo, V., Gabriel, R., Vilagut, G., et al. (2002) Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *Eur. Respir. J.* 19, 405–413. doi: 10.1183/09031936.02.00213202
52. Glascher, J., Daw, N., Dayan, P., O'Doherty, J. P. (2010) States versus rewards: dissociable neural prediction error signals underlying model-based and model-free reinforcement learning. *Neuron*. 66(4):585–95
53. Glimcher, P. W. (2011) Understanding dopamine and reinforcement learning: the dopamine reward prediction error hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13(108 Suppl 3):15647–54
54. Global Initiative for Asthma (2017) Global Strategy for Asthma, Management, and Prevention. Global Initiative for Asthma. Elérhető online at: www.ginasthma.org
55. Goodwin, R. D. (2016) Toward improving our understanding of the link between mental health, lung function, and asthma diagnosis. The challenge of asthma measurement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 194, 1313–1315. doi: 10.1164/rccm.201610-2016ED
56. Goodwin, R. D., Jacobi, F., and Thefeld, W. (2003) Mental disorders and asthma in the community. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1125–1130. doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1125
57. Goto, Y., Grace, A. A. (2008) Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends Neurosci.* 31(11):552–8
58. Gowdy, K. M., and Fessler, M. B. (2013) Emerging roles for cholesterol and lipoproteins in lung disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 26, 430–437. doi: 10.1016/j.pupt.2012.06.002
59. Grace, A. A., Floresco, S.B., Goto, Y., Lodge, D. J. (2007) Regulation of ring of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends Neurosci.* 30(5):220–7
60. Groves, J. (2007) Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol. Psychiatry* 12, 1079–1088. doi: 10.1038/sj.mp.4002075
61. Guillin, O., Griffon, N., Bezard, E., Leriche, L., Diaz, J., Gross, C., et al. (2003) Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: therapeutic implications in Parkinson's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 480, 89–95. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.08.096

62. Hall, G. (2002) Associative structures in Pavlovian and instrumental conditioning. In: Pashler H, Gallistel R, editors. *Steven's handbook of experimental psychology: learning, motivation, and emotion*, vol 3, 3rd edn. New York: Wiley; p. 1–45
63. Héja, G. and Surján, G. (2011) XML Representation of the Hungarian Translation of the Updated ICD10, 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, Springer, pp. 1157-1160
64. Hogg, J. C., Chu, F., Utochaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L., et al. (2004) The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 350, 2645–2653. doi: 10.1056/NEJMoa032158
65. Holroyd, C. B., Coles, M. G. (2008) Dorsal anterior cingulate cortex integrates reinforcement history to guide voluntary behavior. *Cortex.* 44(5):548–59
66. Hornak, J., O'Doherty, J. E., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris RG, Bullock P, et al. (2004) Reward related reversal learning after surgical excisions in orbitofrontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci.* 16(3):463–78
67. Houk, J. C., Davis, J. L., Beiser, D. G. (1995) *Models of information processing in the basal ganglia.* Cambridge: MIT Press
68. Howard, J. D., Gottfried, J. A., Tobler, P. N., Kahnt, T. (2015) Identity-specific coding of future rewards in the human orbitofrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112(16):5195–200
69. Huys, Q. J., Pizzagalli, D. A., Bogdan, R., and Dayan, P. (2013) Mapping anhedonia onto reinforcement learning: a behavioural meta-analysis. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 3:12. doi: 10.1186/2045-5380-3-12
70. Ihara, K., Yoshida, H., Jones, P. B., Hashizume, M., Suzuki, Y., Ishijima, H., et al. (2016) Serum BDNF levels before and after the development of mood disorders: a case-control study in a population cohort. *Transl. Psychiatry* 6:e782. doi: 10.1038/tp.2016.47
71. Ito, S., Stuphorn, V., Brown, J. W., Schall, J. D. (2003) Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science.* 302(5642):120–2
72. Izquierdo, A., Suda, R. K., Murray, E. A. (2004) Bilateral orbital prefrontal cortex lesions in rhesus monkeys disrupt choices guided by both reward value and reward contingency. *J Neurosci.* 24(34):7540–8

73. Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., and Kessing, L. V. (2016) Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder—Results from a prospective study. *J. Affect. Disord.* 197, 167–174. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.040
74. Jeon, S. W., and Kim, Y. (2016) Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. *Int. J. Mol. Sci.* 17:381. doi: 10.3390/ijms17030381
75. Jessup, R. K., Busemeyer, J. R., Brown, J. W. (2010) Error effects in anterior cingulate cortex reverse when error likelihood is high. *J Neurosci.* 30(9):3467–72
76. Jessup, R. K., O'Doherty, J. P. (2014) Distinguishing informational from value-related encoding of rewarding and punishing outcomes in the human brain. *Eur J Neurosci.* 39(11):2014–26
77. Jones, P. W. (2005) St. George's respiratory questionnaire: MCID. *COPD* 2, 75–79. doi: 10.1081/COPD-200050513
78. Jones, P. W., Quirk, F. H., and Baveystock, C. (1991) The St George's respiratory questionnaire. *Respir. Med.* 85, 25–31. doi: 10.1016/S0954-6111(06)80166-6
79. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., and Littlejohns, P. (1992) A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, 1321–1327. doi: 10.1164/ajrccm/145.6.1321
80. Kelley, A. E. (2004) Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron.* 44(1):161–79
81. Kennerley, S. W., Walton, M. E., Behrens, T. E., Buckley, M. J., Rushworth, M. F. (2006) Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci.* 9(7):940–7
82. Kheirouri, S., Noorazar, S. G., Alizadeh, M., and Dana-Alamdari, L. (2016) Elevated brain-derived neurotrophic factor correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes. *Cogn. Behav. Neurol.* 29, 24–31. doi: 10.1097/WNN.0000000000000089
83. Kobayashi, Y., Okada, K. (2007) Reward prediction error computation in the pedunculopontine tegmental nucleus neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 1104:310–23
84. Kullowatz, A., Kanniess, F., Dahme, B., Magnussen, H., Ritz, T. (2007) Association of depression and anxiety with health care use and quality of life in asthma patients. *Respiratory Medicine*, 101(3). 638–644

85. Kureya, Y., Kanazawa, H., Ijiri, N., Tochino, Y., Watanabe, T., Asai, K., et al. (2016) Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 194, 345–351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7
86. Latsko, M. S., Gilman, T. L., Matt, L. M., Nylocks, K. M., Coifman, K. G., and Jasnow, A. M. (2016) A novel interaction between Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) gene polymorphism (rs4570625) and BDNF Val66Met predicts a high-risk emotional phenotype in healthy subjects. *PLoS ONE* 11:e0162585. doi: 10.1371/journal.pone.0162585
87. Lavoie, K. L., Cartier, A., Labrecque, M., Bacon, S. L., Lemièrre, C., Malo, J-L. ... Ditto, B. (2005) Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respiratory Medicine*, 99(10). 1249–1257
88. Lee, S. W., Shimojo, S., O'Doherty, J. P. (2014) Neural computations underlying arbitration between model-based and model-free learning. *Neuron*. 81(3):687–99
89. Levada, O. A., Cherednichenko, N. V., Trailin, A. V., and Troyan, A. S. (2016) Plasma brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for the main types of mild neurocognitive disorders and treatment efficacy: a preliminary study. *Dis. Markers* 2016:4095723. doi: 10.1155/2016/4095723
90. Levy, D. J., Glimcher, P. W. The root of all value: a neural common currency for choice. *Curr Opin Neurobiol.* 2012;22(6):1027–38
91. Leyton, M., Vezina, P. Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: a neurodevelopmental model. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35(6):268–76
92. Livermore, N., Sharpe, L., McKenzie, D. (2010) Panic attacks and panic disorder in chronic obstructive pulmonary disease: A cognitive behavioral perspective. *Respiratory Medicine*, 104(9). 1246–1253
93. Lodge, D. J. (2011) The medial prefrontal and orbitofrontal cortices differentially regulate dopamine system function. *Neuropsychopharmacology*. 36(6):1227–36
94. Loerbroks, A., Apfelbacher, C. J., Bosch, J. A., and Stürmer, T. (2010) Depressive symptoms, social support, and risk of adult asthma in a population-based cohort study. *Psychosom. Med.* 72, 309–315. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d2f0f1
95. Lommatzsch, M., Braun, A., and Renz, H. (2003) Neurotrophins in allergic airway dysfunction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 992, 241–249. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03154.x

96. Lommatzsch, M., Lindner, Y., Edner, A., Bratke, K., Kuepper, M., and Virchow, J. C. (2009) Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. *Thorax* 64, 763–769. doi: 10.1136/thx.2008.110916
97. Lommatzsch, M., Schloetcke, K., Klotz, J., Schuhbaeck, K., Zingler, D., Zingler, C., et al. (2005a) Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 115–120. doi: 10.1164/rccm.200406-758OC
98. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., et al. (2005b) The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol. Aging* 26, 115–123. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002
99. Maia, T. V. (2009) Reinforcement learning, conditioning, and the brain: successes and challenges. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 9, 343–364. doi: 10.3758/CABN.9.4.343
100. Maren, S., Phan, K. L., Liberzon, I. (2013) The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci.* 14(6):417–28
101. Marosi, K., Mattson, M. P. (2014) BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab.* 25(2): 89-98
102. Mathers, C. D. and Loncar, D. (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos med*, 3(11), pp. e442
103. Meguro, M., Barley, E. A., Spencer, S., and Jones, P. W. (2007) Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest* 132, 456–463. doi: 10.1378/chest.06-0702
104. Mészáros, Á., Szabó, L., Ágh, T., Fujsz, E., Bártfai, Z. (2011) Asztmakontrollszint és élet-minőség mérése Magyarországon a mindennapi gyakorlatban. *Tüdőgyógyászat*, 5(4). 28–31
105. Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., et al. (2005) Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 26, 319–38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
106. Miravittles, M., Naberan, K., Cantoni, J., Azpeitia, A. (2011) Socioeconomic status and health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 82(5). 402–408
107. Mitchell, N. S., Catenacci, V. A., Wyatt, H. R., Hill, J. O. (2011) Obesity: overview of an epidemic. *Psychiatr Clin North Am* 34(4):717–32

108. Murawska-Cialowicz, E., Wojna, J., and Zuwała-Jagiello, J. (2015) Crossfit training changes brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body composition of young physically active men and women. *J. Physiol. Pharmacol.* 66, 811–821. Elérhető online: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_15/pdf/811_12_15_article.pdf
109. Nagy, L. és Barabás, K. (2011) Az egészségműveltség és egészségmagatartás diagnosztikus mérésének lehetőségei, In: Csapó Benő, Zsolnai Anikó (szerk.) *Kognitív és affektív fejlődési folyamatok diagnosztikus értékelésének lehetőségei az iskola kezdő szakaszában*. Budapest: Tankönyvkiadó, 2011. pp. 173–224
110. Nascimento, C. M., Pereira, J. R., Pires de Andrade, L., Garuffi, M., Ayan, C., Kerr, D. S., et al. (2015) Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different BDNF Val66Met genotypes. *J. Alzheimer's Dis.* 43, 81–91. doi: 10.3233/JAD-140576
111. Nees, F., Witt, S. H., Dinu-Biringer, R., Lourdasamy, A., Tzschope, J., Vollstädt-Klein, S., Millenet, S., Bach, C., Poustka, L., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L., Bromberg, U., Büchel, C., Conrod, P. J., Frank, J., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Mann, K., Martinot, J. L., Paus, T., Pausova, Z., Robbins, T. W., Smolka, M. N., Rietschel, M., Schumann, G., Flor, H. (2015) IMAGEN consortium. BDNF Val66Met and reward-related brain function in adolescents: role for early alcohol consumption. *Alcohol.* 49(2): 103–110
112. Nelson, H. S., Weiss, S. T., Bleecker, E. R., Yancey, S. W., and Dorinsky, P. M. (2006) The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 129, 15–26. doi: 10.1378/chest.129.1.15
113. Niv, Y., Montague, P. R. (2008) Theoretical and empirical studies of learning. *Neuroeconomics: Decision making and the brain*; p. 329–50
114. Niv, Y. (2009) Reinforcement learning in the brain. *J Math Psychol.* 53(3):139–54
115. Noonan, M. P., Walton, M. E., Behrens, T. E., Sallet, J., Buckley, M. J., Rushworth, M. F. (2010) Separate value comparison and learning mechanisms in macaque medial and lateral orbitofrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 107(47):20547–52
116. O'Doherty, J. P., Lee, S. W., McNamee, D. (2015) The structure of reinforcement-learning mechanisms in the human brain. *Curr Opin Behav Sci.* 1:94–100
117. Okada, K., Toyama, K., Inoue, Y., Isa, T., Kobayashi, Y. (2009) Different pedunculopontine tegmental neurons signal predicted and actual task rewards. *J Neurosci.* 29(15):4858–70

118. Opolski, M., and Wilson, I. (2005) Asthma and depression: a pragmatic review of the literature and recommendations for future research. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 1:18. doi: 10.1186/1745-0179-1-18
119. Orosz, M., Gálffy, G., Kovács, D., Ágh, T., Mészáros, Á. (2010) Az asthmás és COPD-s betegek életminőségét befolyásoló tényezők. *Medicina Thoracalis*, 63(4). 277–283
120. Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., and Kastin, A. J. (1998) Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology* 37, 1553–1561. doi: 10.1016/S0028-3908(98)00141-5
121. Papp, C., Pak, K., Erdei, T., Juhasz, B., Seres, I., Szentpéteri, A., et al. (2017) Alteration of the irisin – brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 12, 2023–2033
122. Patten, S. B., Williams, J. V., Lavorato, D. H., Modgill, G., Jetté, N., and Eliasziw, M. (2008) Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen. Hosp. Psychiatry* 30, 407–413. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2008.05.001
123. Pennartz, C. M., Ito, R., Verschure, P. F., Battaglia, F. P., Robbins, T. W. (2011) The hippocampal-striatal axis in learning, prediction and goal-directed behavior. *Trends Neurosci.* 34(10):548–59
124. Pera, T., Zuidhof, A. B., Smit, M., Menzen, M. H., Klein, T., Flik, G., et al. (2014) Arginase inhibition prevents inflammation and remodeling in a guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 349, 229–238. doi: 10.1124/jpet.113.210138
125. Phillips, C., Baktir, M. A., Srivatsan, M., and Salehi, A. (2014) Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front. Cell. Neurosci.* 8:170. doi: 10.3389/fncel.2014.00170
126. Pickering, A. D., Pesola, F. (2014) Modeling dopaminergic and other processes involved in learning from reward prediction error: contributions from an individual differences perspective. *Front Hum Neurosci.* 30(8):740
127. Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., and Schroeter, M. L. (2015) BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 174, 432–440. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044
128. Porsbjerg, C., and Menzies-Gow, A. (2017) Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management. *Respirology* 22, 651–661. doi: 10.1111/resp.13026

129. Prakash, Y. S., and Martin, R. J. (2014) Brain-derived neurotrophic factor in the airways. *Pharmacol. Ther.* 143, 74–86. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.006
130. Pulcu, E., Trotter, P., Thomas, E., McFarquhar, M., Juhász, G., Sahakian, B., et al. (2014) Temporal discounting in major depressive disorder. *Psychol. Med.* 44, 1825–1834. doi: 10.1017/S0033291713002584
131. Rastogi, D., Fraser, S., Oh, J., Huber, A. M., Schulman, Y., Bhagtani, R. H., et al. (2015) Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 191, 149–160. doi: 10.1164/rccm.201409-1587OC
132. Renna, M. E., Quintero, J. M., Fresco, D. M., and Mennin, D. S. (2017) Emotion regulation therapy: a mechanism-targeted treatment for disorders of distress. *Front. Psychol.* 8:98. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00098
133. Ribas-Fernandes, J. J., Solway, A., Diuk, C., McGuire, J. T., Barto, A. G., Niv, Y., et al. (2011) A neural signature of hierarchical reinforcement learning. *Neuron*. 71(2):370–9
134. Rudebeck, P. H., Murray, E. A. (2011) Dissociable effects of subtotal lesions within the macaque orbital prefrontal cortex on reward-guided behavior. *J. Neurosci.* 31(29):10569–78
135. Rushworth, M. F., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., Behrens, T. E. (2011) Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*. 70(6):1054–69
136. Ryan, S. M., and Nolan, Y. M. (2016) Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 61, 121–131. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.12.004
137. Sallet, J., Quilodran, R., Rothé, M., Vezoli, J., Joseph, J., Procyk, E. (2007) Expectations, gains, and losses in the anterior cingulate cortex. *Cogn A ect Behav Neurosci.* 7(4):327–36
138. Satoh, A., Imai, S., and Guarente, L. (2017) The brain, sirtuins, and ageing. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 362–374. doi: 10.1038/nrn.2017.42
139. Schoenbaum, G., Roesch, M. R., Stalnaker, T. A., Takahashi, Y. K. (2009) A new perspective on the role of the orbitofrontal cortex in adaptive behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 10(12):885–92
140. Schoenbaum, G., Setlow, B., Ramus, S. J. (2003) A systems approach to orbitofrontal cortex function: recordings in rat orbitofrontal cortex reveal interactions with di erent learning systems. *Behav Brain Res.* 146(1):19–29

141. Schultz, W., Dayan, P., Montague, P. R. (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 275(5306):1593–9
142. Schultz, W. (2007) Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci*. 30, 203–210. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.007
143. Scott, K. M., Von Korff, M., Ormel, J., Zhang, M., Bruffaerts, R., Alonso, J., et al. (2007) Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen. Hosp. Psychiatry* 29, 123–133. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2006.12.006
144. Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., et al. (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*. 27(9):2349–56
145. Singer, T., Critchley, H. D., Preuscho, K. (2009) A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 13(8):334–40
146. Stocks, J., Godfrey, S., Beardsmore, C., Bar-Yishay, E., Castile, R., and ERS/AT Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. (2001) European Respiratory Society/American Thoracic Society Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur. Respir. J*. 17, 302–312. doi: 10.1183/09031936.01.17203020
147. Tajti, G., Gesztelyi, R., Pak, K., Papp, C., Keki, S., Szilasi, M. E., Mikaczo, A., Fodor, A., Szilasi, M., Zsuga, J. (2017) Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine level in COPD patients with systemic markers of low-grade inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 12: 873-884
148. Tajti, G., Papp, C., Kardos, L., Keki, S., Pak, K., Szilasi, M. E., et al. (2018) Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in bronchial asthma patients lacking evidence for systemic inflammation. *Allerg. Asthma Clin. Immunol*. 14:2. doi: 10.1186/s13223-017-0226-5
149. Takahashi, Y. K., Roesch, M. R., Stalnaker, T. A., Haney, R. Z., Calu, D. J., Taylor, A. R., et al. (2009) The orbitofrontal cortex and ventral tegmental area are necessary for learning from unexpected outcomes. *Neuron*. 62(2):269–80
150. Takahashi, Y. K., Roesch, M. R., Wilson, R. C., Toreson, K., O'Donnell, P., Niv, Y., et al. (2011) Expectancy-related changes in ring of dopamine neurons depend on orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*. 14(12):1590–7

151. Tal, A., Bar, M. (2014) The proactive brain and the fate of dead hypotheses. *Front Comput Neurosci.* 8: 138
152. Tamási, L., Balikó, Z., Bálint, B., Bártfai, Z., Bauknecht, É., Böszörményi Nagy, G., et al. (2012) Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelvei felnőttkorban. *Med. Thoracalis* 65, 307–328. Available online at: <https://lib.semmelweis.hu/sepul/pdf/2012/a567>
153. Teuchies, M., Demanet, J., Sidarus, N., Haggard, P., Stevens, M. A., Brass, M. (2016) Influences of unconscious priming on voluntary actions: role of the rostral cingulate zone. *Neuroimage.* 135:243–52
154. Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., and Zald, D. H. (2013) Perceived stress predicts altered reward and loss feedback processing in medial prefrontal cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 7:180. doi: 10.3389/fnhum.2013.00180
155. Uddin, L. Q. (2015) Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 16(1):55–61
156. Van der Meer, M. A., Johnson, A., Schmitzer-Torbert, N. C., Redish, A. D. (2010) Triple dissociation of information processing in dorsal striatum, ventral striatum, and hippocampus on a learned spatial decision task. *Neuron.* 67(1):25–32
157. Verstynen, T. D. (2014) The organization and dynamics of corticostriatal pathways link the medial orbitofrontal cortex to future behavioral responses. *J Neurophysiol.* 112(10):2457–69
158. Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., et al. (2017) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195, 557–582. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
159. Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., et al. (2007) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Prev. Med.* 45, 247–251. doi: 10.1016/j.ypmed.2007.08.012
160. Walton, M. E., Behrens, T. E., Buckley, M. J., Rudebeck, P. H., Rushworth, M. F. (2010) Separable learning systems in the macaque brain and the role of orbitofrontal cortex in contingent learning. *Neuron.* 65(6):927–39
161. Wanger, J., Clausen, J., Coates, A., Pedersen, O., Brusasco, V., Burgos, F., et al. (2005) Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 26:511. doi: 10.1183/09031936.05.00035005

162. Wegner, M., Helmich, I., Machado, S. E., Nardi, A., Arias-Carrion, O., and Budde, H. (2014) Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta-analyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 13, 1002–1014. doi: 10.2174/1871527313666140612102841
163. WHO (World Health Organisation) (1946) Constitution, Geneva
164. WHO (World Health Organization) (1997) WHOQOL; Measuring quality of life. WHO, Geneva
165. WHO (World Health Organization) (2013) Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1)
166. Wilson, R. C., Takahashi, Y. K., Schoenbaum, G., Niv, Y. (2014) Orbitofrontal cortex as a cognitive map of task space. *Neuron*. 81(2):267–79
167. Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., et al. (2013) Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 18, 649–659. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.008
168. Xiaoke, Z., Fei, Z., Quanm L., Yuchen, F. and Wei H. (2014) A Sarsa(λ)-Based Control Model for Real-Time Traffic Light Coordination. *ScientificWorldJournal*. 2014: 759097. doi: 10.1155/2014/759097
169. Xu, B. (2013) BDNF (I) rising from exercise. *Cell Metab.* 18, 612–614. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.008
170. Yan, Q., Feng, M., and Yan, S. (2005) Different expression of brain- derived neurotrophic factor in the nucleus accumbens of alcohol- preferring (P) and- nonpreferring (NP) rats. *Brain Res.* 1035, 215–218. doi: 10.1016/j.brainres.2004.12.039
171. Yang, Y., Zhao, M., Zhang, Y., Shen, X., and Yuan, Y. (2016) Correlation of 5- HTT, BDNF and NPSR1 gene polymorphisms with anxiety and depression in asthmatic patients. *Int. J. Mol. Med.* 38, 65–74. doi: 10.3892/ijmm.2016.2581
172. Zsuga, J., Biro, K., Papp, C., Tajti, G., and Gesztelyi, R. (2016a) The “proactive” model of learning: integrative framework for model-free and model-based reinforcement learning utilizing the associative learning-based proactive brain concept. *Behav. Neurosci.* 130:6. doi: 10.1037/bne0000116

173. Zsuga, J., Tajti, G., Papp, C., Juhasz, B., and Gesztelyi, R. (2016b) FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Med. Hypotheses* 90, 23–28. doi: 10.1016/j.mehy.2016.02.020
174. Zsuga, J., Török, J., Magyar, M. T., Valikovics, A., Gesztelyi, R., Lenkei, Á., et al. (2007) Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. *Metab. Clin. Exp.* 56, 394–399. doi: 10.1016/j.metabol.2006.10.023



Nyilvántartási szám: DEENK/43/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szilasi Magdolna Emma

Neptun kód: QR9KUG

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

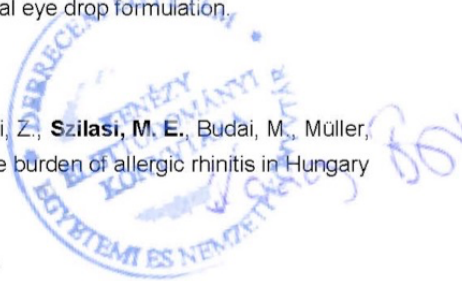
1. **Szilasi, M. E.**, Pák, K., Kardos, L., Varga, V. E., Seres, I., Mikáczó, A., Fodor, A., Szilasi, M., Tajti, G., Papp, C., Gesztelyi, R., Zsuga, J.: The alteration of irisin - brain-derived neurotrophic factor axis parallels severity of distress disorder in bronchial asthma patients.
Front. Neurosci. 11, 1-12, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2017.00653>
IF: 3.566 (2016)
2. Zsuga, J., Bíró, K., Tajti, G., **Szilasi, M. E.**, Papp, C., Juhász, B., Gesztelyi, R.: 'Proactive' use of cue-context congruence for building reinforcement learning's reward function.
BMC Neurosci. 17 (70), 70, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12868-016-0302-7>
IF: 2.312





További közlemények

3. Tajti, G., Papp, C., Kardos, L., Kéki, S., Pák, K., **Szilasi, M. E.**, Gesztelyi, R., Mikáczó, A., Fodor, A., Szilasi, M., Zsuga, J.: Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in bronchial asthma patients lacking evidence for systemic inflammation.
Allerg Asthma Clin. Immunol. 14 (2), 1-12 -, 2018.
IF: 2.869 (2016)
4. Tajti, G., Gesztelyi, R., Pák, K., Papp, C., Kéki, S., **Szilasi, M. E.**, Mikáczó, A., Fodor, A., Szilasi, M., Zsuga, J.: Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine level in COPD patients with systemic markers of low-grade inflammation.
Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 12, 873-884, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S127373>
IF: 3.157 (2016)
5. Ivancsó, I., Bohács, A., Szalay, B., Toldi, G., **Szilasi, M. E.**, Müller, V., Losonczy, G., Rigó, J., Vásárhelyi, B., Tamási, L.: Circulating periostin level in asthmatic pregnancy.
J. Asthma. 53 (9), 900-906, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2016.1165697>
IF: 1.746
6. Roy, R. J., Budai, L., Kiss, L., **Szilasi, M. E.**, Petrikovics, I., Budai, M.: Liposomal Encapsulation of Photoprotector Molecules.
J. Pharm. Nanotech. 3 (3), 18-21, 2015.
7. Csillag, A., Kumar, B. V., Szabó, K., Szilasi, M., Papp, Z., **Szilasi, M. E.**, Pázmándi, K. L., Boldogh, I., Rajnavölgyi, É., Bácsi, A., László, F. J.: Exposure to inhomogeneous static magnetic field beneficially affects allergic inflammation in a murine model.
J. R. Soc. Interface. 11 (95), 20140097-20140097, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2014.0097>
IF: 3.917
8. Wijesooriya, C., Budai, M., Budai, L., **Szilasi, M. E.**, Petrikovics, I.: Optimization of liposomal encapsulation for ceftazidime for developing a potential eye drop formulation.
J. Basic Clin. Pharma. 4 (3), 73-75, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0976-0105.118810>
9. Szilasi, M., Gálffy, G., Fónay, K., Márk, Z., Rónai, Z., Szalai, Z., **Szilasi, M. E.**, Budai, M., Müller, V., Somfay, A., Horváth, I., Tamási, L.: A survey of the burden of allergic rhinitis in Hungary from a specialist's perspective.
Multidiscip. Respir. Med. 7 (1), 1-6, 2012.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0047-6374\(85\)90041-7](http://dx.doi.org/10.1016/0047-6374(85)90041-7)
IF: 0.151





10. Szilasi, M., Fodor, A., Szluha, K., Szántó, J., Tóth, L., **Szilasi, M. E.**, Budai, M., Adamecz, Z.:
Ismeretlen primer tumor kemo-radioterápiás kezelésnek eredményei.
Med. Thorac. 65 (2), 106-110, 2012.
11. Szilasi, M., Horváth, Á., Dolinay, T., Szántó, J., Brugós, L., Lengyel, L., Kiss, S. S., **Szilasi, M. E.**,
Adamecz, Z.: IIIA-B stádiumú NSCLC elsővonalbeli Taxotere-Cisplatin konkuráló kemo-
radioterápiájának eredményei 42 irresektábilis daganatos beteg vizsgálata alapján.
Magyar Onkol. 50 (3), 233-236, 2006.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,718

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,878**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai
ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján
elvégezte.

Debrecen, 2018.02.20.



12. Kulcsszavak

Modell-alapú megerősítéses tanulás, proaktív agy, Bellman-egyenlet, jutalom funkció, stratégia funkció, jel-kontextus kongruencia, irisin, BDNF, szorongásos zavar, bronchiális asztma, SGRQ, teljes test pleizmográfia

13. Keywords

Modell-based reinforcement learning, proactive brain, Bellman equation, reward function, policy function, cue-context congruence, irisin, BDNF, distress disorder, bronchial asthma, SGRQ, whole-body plethysmography

14. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a segítséget témavezetőmnek, **Dr. Zsuga Judit**nak.

Köszönetet mondok a **Kognitív és Affektív Idegtudományi Munkacsoport** összes munkatársának, továbbá a Tüdőgyógyászati Klinika kollaborátorainak, akik segítettek a munkámat: **Dr. Gesztelyi Rudolf, Dr. Tajti Gábor, Dr. Pák Krisztián, Dr. Szilasi Mária, Dr. Mikáczó Angéla, Dr. Fodor Andrea, Dr. Papp Csaba, Dr. Juhász Béla, Dr. Kardos László, Dr. Seres Ildikó és Dr. Varga Viktória.**

Köszönöm családom és barátaim támogatását is.

Témátámogatás: Debreceni Egyetem, Magyar Pulmonológiai Alapítvány Tudományos Pályázat (2015), Nemzeti Agykutatói Program (**KTIA_13_NAP-A-V/2**), Nemzetgazdasági Minisztérium (**GINOP-2.3.2-15-2016-00062, GINOP-2.3.2-15-2016-00005 és AGR-PIAC-13-1-2013-0008**) tudományos kutatási támogatása. (A felsorolt támogatások kizárólag a kutatás anyagi fedezetét biztosították, nem volt szerepük a kutatási terv kidolgozásában, az adatok gyűjtésben, elemzésében és azok interpretálásában.)