

EGYETEMI DOKTORI (Phd) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

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

Dr. Szilasi Magdolna Emma

Témavezető: Dr. Zsuga Judit



DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2018.

**A megerősítéses tanulási folyamatok módosulása a hangulati élet zavaraiiban
asztmás betegek körében**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Szilasi Magdolna, általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem egészségtudományok doktori iskolája
(megelőző orvostan és népegészségtan programja) keretében

Témavezető: Dr. Zsuga Judit, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Bálint Beatrix, PhD

Dr. Brugós László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Bártfai Zoltán, PhD

Dr. Bálint Beatrix, PhD

Dr. Brugós László, PhD

Dr. Vecsernyés Miklós, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, „A” Épület tanterme

2018. június 15. 13 óra

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
1.1. Általános megfontolások	1
1.2. Megerősítéses tanulás: a Bellman-egyenlet.....	3
1.3. A megerősítéses tanulás proaktív elmélete.....	5
1.4. Az irisin/BDNF tengely és az agyi jutalmazó rendszer kapcsolata.....	6
1.5. A megerősítéses tanulás és a hangulati élet zavarának kapcsolata.....	6
1.6. A hangulatzavar, az asztma jól ismert komorbiditása	7
1.7. Célkitűzések.....	8
2. Anyagok és módszerek.....	9
1.8. A jel-kontextus kongruencia proaktív használata.....	9
1.9. A bevont asztmás betegek vizsgálati protokollja	9
1.10. Légzésfunkciós vizsgálatok	10
1.11. Laboratóriumi vizsgálatok.....	11
1.12. Az irisin és a BDNF szérumszint meghatározása	11
1.13. A Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve.....	11
1.14. Statisztikai elemzés.....	12
3. Eredmények	14
1.15. Proaktív agy: a környezet modellezése	14
1.16. Orbitofrontális cortex: a megerősítéses tanulás jutalom attribútuma.....	15
1.17. Az irisin/BDNF tengely hatása a hangulati életre asztmás betegek között	16
1.17.1. A bevont asztmás populáció jellemzése	17
1.17.2. A betegek összehasonlítása a hangulati élet zavarának tekintetében.....	17
1.17.3. Az SGRQ hatás pontszámának kapcsolata az irisin/BDNF szinttel	17
4. Megbeszélés.....	19
1.18. A jel-kontextus kongruencia 'proaktív' használata	19
1.18.1. Az OFC sajátossága a jutalom funkció tekintetében	19
1.18.2. A model-független jutalom becslési hibajel kiszámítása az OFC-ből származó input használata révén.....	20
1.18.3. A világmodell frissítése	21
1.18.4. Hipotézisünk klinikai relevanciája.....	22

1.18.5. Az irisin/BDNF tengely összefüggése az asztmás betegek hangulati állapotával	22
5. Új eredmények.....	25
6. Összefoglalás	26
7. Köszönetnyilvánítás	27

1. Bevezetés

1.1. Általános megfontolások

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.

A krónikus légúti gyulladással járó megbetegedések közé tartozik az asthma bronchiale (a továbbiakban: asztma) is, melynek ismert súlyos társadalmi és gazdasági terhei mellett fontos megemlíteni a betegek életminőségére gyakorolt kedvezőtlen hatását. Az asztma a légutak krónikus gyulladással járó rendellenessége, melynél a légúti nyálkahártya gyulladása és a kialakuló hiperreaktivitás miatt visszatérő, sípolással és változó súlyosságú nehézlégzéssel, mellkasi szorítás érzéssel, köhögéssel járó epizódok jelentkeznek. Ezen tünetek rendszerint változó mértékű, diffúz légúti obstrukcióval társulnak. Az asztma, mint krónikus betegség véglegesen nem gyógyítható, de megfelelő gyógyszeres kezeléssel és preventív tevékenységekkel a tünetek jól kontrollálhatóak. Az aktuális nemzetközi irányelv (GINA 2017) éppen ezért asztma-kontroll alapú terápiát javasol a betegek állapotának folyamatos követése és ezáltal a terápia ismételt áttekintése révén.

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, mely szerint: „Az egészség a teljes testi, lelki és szociális jólét állapota, és nem csupán a betegség vagy a

fogyatékoság hiánya.”. A betegség nagymértékben befolyásolja az életminőséget, hatást gyakorol a fizikai állapotra és a mindennapi fizikai aktivitásra. Bizonyos mentális zavarok, komorbiditások (depresszió, generalizált szorongás) egyidejű fennállása esetén a nehézlégzés olyan fenyegető élmény lehet a beteg számára, ami nagymértékben rontja a testi tünetek megélését, azok jelentőségének túlértékeléséhez, akár pánik rohamok kialakulásához is vezethet.

A közelmúltban felvetették, hogy a szorongásos és depressziós zavarok (a továbbiakban összefoglalólag: distressz zavarok) hátterében közös idegi-viselkedési mechanizmus áll: a beszűkült és merev kontextuális tanulás. A kontextuális tanulás olyan alapvető asszociációs tanulási forma, ami a megerősítéssel tanulási folyamatokban és a motivált viselkedésben fontos szerepet játszik. A kontextuális tanulás során szigorú statisztikai szabályszerűségeken alapuló kontextus keretek jönnek létre a jelek, a hozzájuk rendelt környezeti összefüggések és az ehhez tartozó jutalom integrációja révén. Ezek a kontextus keretek, mintegy 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.

Az irisin - agyi eredetű neurotrofikus faktor (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) tengely olyan molekuláris útvonal, amely a megerősítéssel tanulást az affektív viselkedésekhez kapcsolhatja, mivel egyfelől szerepet játszhat a megerősítéssel tanulásban (tekintettel szabályozó funkciójára azon struktúrákban, melyek a megerősítéssel tanulásra jellemző kontextuális kereteket hozzák létre), másfelől befolyásolhatja a hangulati életet (ahogy azt pl. a depresszió neurotrófiás elmélete is felveti).

A viselkedés megváltozását a megerősítéssel tanulás paradigmáihoz szorosan kapcsolódó motiváció és a jutalomhoz kapcsolódó tanulási folyamatok alapvetően határozzák meg. Ezen folyamatok hátterében a mezokortiko-limbikus rendszer működése húzódik meg. A korábban részletezett (egészségkárosító) 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.

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.

1.2. Megerősítéses tanulás: a Bellman-egyenlet

A megerősítéses tanulás olyan asszociatív tanulási forma, melyet a stimulus vagy a cselekvés jutalmazó értéke szabályoz. 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.

A megerősítéses tanulás során a tanulást végző egyén interakcióban áll a környezetével, ami tükröződik az egyén cselekvéseiben. 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 Bellman egyenlet értelmében egy állapot értéke az adott állapotban elérhető jutalom és az abból az állapotból elérhető állapotokban realizálható jutalmak időben diszkontált összege. Az egyén által alkalmazott megközelítés szempontjából ez történhet egyrészt egy „világmodell” kialakításával (modell-alapú megerősítéses tanulás), másrészt egy ilyen modell nélkül, a környezetből történő mintavételezéssel (modell-független megerősítéses tanulás).

A modell-független megerősítéses tanulás során, az egyén környezetével való közvetlen kölcsönhatásán keresztül mintát vesz a környezetéből, predikciókat generál, vagyis kiszámítja az állapot-cselekvés párok jövőbeni értékét, hozzájárulva ezzel a jövőbeni tanulás frissítéséhez. 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.

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. 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.

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.

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.

A megerősítéses tanulás proaktív modellje olyan elméleti keret, amely alkalmas a modell-független és a modell-alapú megerősítéses tanulást integrációjára. A proaktív agy koncepcióját használva, melynek központjában az agy kontextuális asszociációs hálózatának és az agyi alaphálózat nagyfokú átfedése áll, leírhatóak a modell-alapú megerősítéses tanulás neurobiológiai alapjai, a modell-független és a modell-alapú tanulásban résztvevő neurobiológiai struktúrák szerkezeti és funkcionális összefüggései.

1.3. A megerősítéses tanulás proaktív elmélete

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. A ventrális striátum és más modell-alapú struktúrák (hippocampus, mediális OFC (mOFC), amygdala) egymással való kapcsolatai, valamint ezen területeknek az ún. agyi alaphálózattal való átfedése alapján feltételezhető, hogy a modell-alapú megerősítéses tanuláshoz használt környezeti modell az agyi alaphálózatra épül, melynek lényegi funkciója a környezet kontextuális keretekbe történő rendezése. 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.

A proaktív agy koncepciója 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, hiszen a VTA dopamin fázisos felszabadításával több, a modell-alapú megerősítéses tanulásban

résztevő struktúrát is (OFC, hippocampus, amygdala, ACC, insuláris kortex) befolyásolni képes.

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

Korábbi vizsgálatunkban felvetettük, majd klinikailag is megerősítettük az irisin/BDNF tengely és a megerősítéses rendszer kapcsolatát. Mások bizonyították a BDNF gén-polimorfizmus szorongással és depresszióval (együtt: distress disorder) való kapcsolatát asztmában, így feltételezték, hogy a genetikai variánsok jelentős szerepet játszanak a szorongásos zavarok patogenezisében az asztma kontextusában.

Az irisin egy (többek között) izomösszehúzódás által szabályozott myokin, mely egy igen konzervatív fehérje, ami a transmembran fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) limitált proteolízisével keletkezik. Az FNDC5/irisin expressziója a vázizomban a legnagyobb, fizikai aktivitás hatására fokozódik. Miután az irisin az FNDC5 hasítása után a szisztémás keringésbe kerül, fokozza a zsírszövetben a termogenezist és elősegíti a fehér zsírszövet barnává alakulását. Képes átjutni a vér-agy gáton, de expresszálódik is a központi idegrendszerben, többek között a középagyban és a hippocampusban, melyek a megerősítéses tanulási folyamatok alapvető struktúrái. A központi idegrendszerben az irisin BDNF expressziót indukál.

A BDNF egy neurotrofin, amely részt vesz az agy érési folyamataiban és plaszticitásának megőrzésében. A szinaptikus kapcsolatok erősségének befolyásolása révén a BDNF hozzájárul a jutalomhoz kapcsolódó változásokhoz és így befolyásolja a viselkedést is. 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. 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.

1.5. 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. Megállapították továbbá, hogy az anhedónia kapcsolatba hozható a jutalommal kapcsolatos primer érzékenység csökkenésével (modell-függő paraméter). A korábbi eredmények szerint a BDNF-nek szerepe van hangulati zavarok létrejöttében és fennmaradásában, sőt e kórállapotok jelenlétének illetve súlyosságának értékelésére is alkalmasnak látszik.

1.6. A hangulatzavar, az asztma jól ismert komorbiditása

A generalizált szorongásos zavar és a súlyos depresszív rendellenesség a leggyakoribb pszichiátriai betegségek közé tartoznak, melyek az asztma bronchiale jól ismert komorbiditásai. A szorongásos zavarok és az asztma tüneteinek egymást erősítő kapcsolata bizonyítottan tekinthető, előbbiek kezelése tehát részét kell képezze a megfelelő terápiás adherencia és életminőség biztosításának. Számos vizsgálat igazolta a szorongásos zavar fokozott prevalenciáját az asztmás betegek körében az átlag populációhoz képest. 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. A hangulati zavarok átmeneti provokációja légúti hiperreaktivitást okoz, ami utánozza az asztmás exacerbációra jellemző légzési tüneteket.

Ez a kétirányú kapcsolat ok-okozati összefüggést sugall, ami indokoltá teszi az interakció alapját képező közös neurobiológiai utak tisztázását.

1.7. 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 cortex-nek 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.

2. Anyagok és módszerek

1.8. 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 rejtene magukban. A jelen munka elméleti megfontolásai alapján kidolgozott modellünk összhangban áll a rendelkezésre álló kísérleti eredményekkel.

1.9. A bevont asztmás betegek vizsgálati protokollja

Az asztmás betegek körében (n=163) végzett vizsgálatunk a STROBE egyezmény keresztmetszeti vizsgálatokra vonatkozó irányelveivel összhangban került kidolgozásra. 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. 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 hivatalos magyar verziójával vizsgáltuk, a kérdőív tulajdonosának írásos engedélyét követően.

1.10. Légzésfunkciós vizsgálatok

Az asztmás betegek légzésfunkciós vizsgálatát az ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) kritériumoknak megfelelően Piston teljes test 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: R_{aw} , FEV_1 % pred, FVC % pred, FEV_1/FVC % pred, FEF 25-75 % pred, RV % pred, TLC % pred, RV/TLC % pred.

1.11. 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 vérszérum illetve a vérplazma mintákból az alábbi paraméterek szintjei kerültek kimutatásra: a szénhidrát anyagcsere, a lipid homeosztázis, a vesefunkciós, a májfunkciós, az izomzat állapotát leíró és a gyulladásos paraméterek. 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. Az irisin és a BDNF meghatározására szánt szérummintákat további elemzésig 1 órán belül lefagyasztottuk és -80°C-on tároltuk.

1.12. 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. A BDNF szinteket is a gyártó instrukciónak megfelelően mértük (Sigma-Aldrich, MO, USA). Az abszorbanciát 450 nm-en mértük automata mikrolemez leolvasó segítségével. 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 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.

1.13. A Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve

A betegek betegségükkel összefüggő életminőségét 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.

Az SGRQ a betegségsspecifikus 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 pontszámokat százalékban fejeztük ki, ahol a 100% a legrosszabb, a 0% pedig a legjobb szubjektív egészségi állapotot jelezte. A kiértékelést két, egymástól független vizsgáló végezte, akiknek 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.

1.14. Statisztikai elemzés

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

3. Eredmények

1.15. 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. A világmodell tartalmazza a külső és a belső (interoceptív, viszceroszenzoros, affektív és kognitív) környezet lényeges jellemzőit. A munkacsoport egy korábbi közleményében a proaktív agyi koncepcióra építve azt feltételezte, hogy a modell-alapú tanulás az asszociációkon alapuló kontextuskereteket használja fel, hogy jövőbeli mentális ezeken alapuló predikciókat alakítson ki. 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. Így tehát a kontextuskeretek tartalmazzák az a priori információkat a jutalom skaláris értékéről, valamint a kontextushoz kapcsolódó jellegzetességeket (tipikus, generikus reprezentációk és állandó jellemzők formájában).

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, 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.

A környezet kontextuális keretekké való átalakítása a jel-kontextus kongruencia útján valósul meg. A jel-kontextus szabályozás a pavlovi tanulás központi paradigmája. 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, ezzel befolyásolva a döntéshozást.

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. Közelmúltbeli megfigyelések szerint a hippocampus és az OFC közötti interakció részt vesz a kontextuális tanulásban és a kontextusok által vezérelt memória támogatásában. Ezen megfontolásokat a megerősítéssel tanulás proaktív modelljébe ágyazva elmondható, hogy az amygdala jel-jutalom, a hippocampus pedig kontextus-jutalom kontingenseket formál.

1.16. Orbitofrontális kortex: a megerősítéssel tanulás jutalom attribútuma

A Bellman-egyenlet jutalmazási funkcióját 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). 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. A IOFC hozzájárul a cselekvés kiválasztásához azáltal, hogy hozzáférést biztosít az állapot-cselekvés-állapot kontingensekhez. 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. 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. Az OFC együttesen tartalmazza az információkat a stimulusról, a kontextusról, a viselkedési válaszokról és az állapotokhoz kapcsolódó jutalmakról. Ezen

kontextuális információknak a döntéshozatalba való integrálása az OFC alapvető tevékenysége.

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 kimenetelleket eredményező cselekvéssel, az állapot-cselekvés-állapot kontingensek észlelése révén. 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. 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. Feltárták továbbá az OFC meghatározó szerepét a viselkedés befolyásolásában és az asszociatív információk frissítésében.

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.

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

1.17.1. A bevont asztmás populáció jellemzése

Az asztmás betegcsoportunk (n=167) alapvető kiindulási jellemzőit tekintve kiemelendő, hogy a beteg populáció átlag életkora 48 év volt, a betegek közül 91 nő vett részt a vizsgálatban és 22-en voltak dohányosak. 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.

1.17.2. 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 és a hipertónia, továbbá szignifikánsan magasabb volt a triglicerid- és a fibrinogén-szint, valamint szignifikánsan rosszabbak voltak a tüdőfunkciós paraméterek is, viszont a szérum irisin-szint alacsonyabb volt.

1.17.3. 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; $p=0,014$). 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 ($p=0,3$). 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, 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).

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.

4. Megbeszélés

1.18. A jel-kontextus kongruencia 'proaktív' használata

1.18.1. Az OFC sajátossága a jutalom funkció tekintetében

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.

Az ACC legelfogadottabb funkciója a kognitív kontrollt igénylő döntéshozatali feladatokban való részvétel. Az ACC részt vesz a cselekvés kiválasztásában a cselekvés-kimenetel kapcsolatok értékelése alapján. Ehhez hozzátartozik a cselekvés kimenetelének monitorozása és integrálása is. Az ACC a hibák detektálása és korrigálása helyett a cselekvés előzményeire alapozva irányítja az akaratlagos választásokat. Összefoglalva: az ACC két ponton is hozzájárulhat a cselekvésválasztáshoz.

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. Az insula (összhangban funkcionális kapcsolataival) a viselkedési szempontból fontos stimulusok észleléséért és az idegi erőforrások koordinációjáért felelős. Anatómiai kapcsolatai révén a felszálló interoceptív és viszceroszenzoros ingereket integrálja oly módon, hogy a szubjektív érzéseket döntést befolyásoló ingerekké alakítja. Továbbá 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. Ezzel az insula közvetett, mégis jelentős hatást gyakorol a modell-alapú megerősítéses tanulásra.

1.18.2. A modell-független jutalom becslési hibajel kiszámítása az OFC-ből származó input használata révén

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), a VTA-val (ami a modell-független dopamin tanulási szignált emittálja) és a ventrális striátummal (generálja az állapot-érték függvényt a különböző bejövő információk integrálásával). 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. Az OFC-ből kibocsátott elvárt jutalomra vonatkozó jele hozzájárul a jutalom becslési hibajelhez, változó kontingenciák esetén is.

A dopaminerg neuronok kisülésére irányuló vizsgálatok továbbá azt mutatták, hogy funkciójuk függ az OFC inputtól. Ez arra a következtetéshez vezetett, hogy az OFC hozzájárulása a becslési hibajelhez a dopamin neuronok befolyásolásán keresztül megy végbe. 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.

1.18.3. A világmodell frissítése

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 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 cortex. 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, 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.

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.

1.18.4. Hipotézisünk klinikai relevanciája

A proaktív agyi koncepció és a megerősítéses tanulás elméleti ütköztetése klinikai jelentőséggel bír. Feltételezve, hogy a jutalom-függő információk feldolgozását és a cselekvésválasztást a kulcsingerre és kontextusra vonatkozó információk szabályozzák, megfelelő keretet tudunk nyújtani a viselkedés-módosítás konceptualizálásához. A megerősítéses tanulás által használt jutalom 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, 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.

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

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. 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 végleges többszörös lineáris regressziós modell a diszlipidémia szignifikáns regresszor szerepét is feltárta.

Ezen vizsgálatunk fő eredménye szerint tehát a szérumban lévő irisin-szint fordítottan arányos az asztma bronchiáléban szenvedő betegek distressz zavarának (szorongás és depresszív hangulati zavarral) súlyosságával, amit a szérumban lévő 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.

A szorongás és a depresszió konvergenciája felveti ezek háttérében az esetleges közös neurobiológiai kórfolyamatok jelenlétét. 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. 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, a másik pedig nélkül készíti az egyes állapotok várható értékére vonatkozó predikcióit. 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.

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. Az irisin akár perifériás, akár neuronális eredetű, képes a BDNF expresszió fokozására ezekben a központokban. A BDNF egyfelől szabályozza a dopamin 3 (D3) receptor jelátviteli útvonalait a VTA-ban, ami a dopamin hatásának módosítása révén fontos szerepet játszik a modell-független megerősítéses tanulási rendszer strukturális plaszticitásában. Ezen kívül a BDNF

hozzájárul a hosszútávú potencírozás (LTP) és a szinaptikus plaszticitás alapjául szolgáló neurogenezishez és neuronális differenciálódáshoz a modell-alapú rendszerben (az amygdalában, a hippocampusban és a prefrontális kortexben egyaránt). Összefoglalásul tehát megállapíthatjuk, hogy az irisin/BDNF tengely számos olyan struktúra működését modulálja, ami a megerősítéses tanulás alapjául szolgáló neurobiológiai rendszer része.

Korábban az irisin/BDNF tengely szorongásos betegségek kialakulásában betöltött lehetséges szerepét COPD-s betegcsoportban vizsgáltuk. Habár a jelenlegi, asztmás betegekre tett megállapításainkhoz hasonlóan a COPD-s páciensek esetében is szignifikáns pozitív kapcsolatot találtunk a hatás pontszám és a szérumszint irisin-szint reciproka között, a szérumszint BDNF-szint befolyása éppen ellentétes volt. Ez azt jelenti, hogy COPD-s betegek esetében a lineáris asszociáció az alacsonyabb BDNF szintű betegpopulációban volt erősebb.

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. A COPD légúti patológiájában viszont a BDNF szerepét a légúti remodellinggel hozták összefüggésbe. Az a tény, hogy mindkét betegpopuláció klinikai kezelés alatt állt, szintén eltérő következményeket vonhat maga után. A β_2 -agonisták növelik a BDNF-szintet a vérlemezékben és így a plazmában, amivel légúti hiperreaktivitást okoznak. Ez a kóros hatás ellensúlyozható inhalációs kortikoszteroidok együttes alkalmazásával.

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 fennállása emelkedett asztma prevalenciával jár és az asztma fontos kockázati tényezője.

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.

5. 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.

6. 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 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 hibajelel 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 szérumban irisin és BDNF koncentrációk inverz kapcsolatát a szorongásos/hangulati zavarok súlyosságával asztmás betegekben. A szérumban irisin-szint (reciproka) és az SGRQ hatás pontszáma közötti pozitív kapcsolat még erősebb, ha a szérumban 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.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a segítséget témavezetőmnek, **Dr. Zsuga Juditnak**.

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 Agykutatási 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.)



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., Vársárhelyi, 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 irreszekábilis 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 tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.02.20.

