

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Az FNDC5/irisin/BDNF tengely szerepe a megerősítő tanulás
és a hangulat szabályozásában egészséges és kóros körülmények
között**

Dr. Papp Csaba

TÉMAVEZETŐ: Dr. Zsuga Judit



DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2017.

Az FNDC5/irisin/BDNF tengely szerepe a megerősítéssel tanulás és a hangulat szabályozásában egészséges és kóros körülmények között

értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében egészség tudományok tudományágban

Írta: Dr. Papp Csaba általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája (Megelőző orvostan és népegészségtan programja) keretében

Témavezető: Dr. Zsuga Judit, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Szőke Éva, PhD

Dr. Vecsernyés Miklós, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Paragh György, az MTA doktora

tagok: Dr. Bugán Antal, kandidátus

Dr. Dózsa Csaba, PhD

Dr. Szőke Éva, PhD

Dr. Vecsernyés Miklós, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

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

2017. július 7. 13 óra

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	1
1.1	Általános megfontolások	1
1.2	Modell-független és modell-alapú megerősítéses tanulás	3
1.3	A proaktív agy	4
1.4	A jutalmazó rendszer modulálása: az FNDC5/irisin/BDNF tengely	5
1.5	A hangulati élet zavara és a megerősítéses tanulás paradigmája	6
1.6	A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és a hangulatzavarok	6
1.7	Célkitűzések	7
2	Anyagok és módszerek	8
2.1	A megerősítéses tanulás proaktív modellje	8
2.2	A COPD-s betegek vizsgálati protokollja	8
2.3	Légzésfunkciós vizsgálatok	9
2.4	Vérvétel és rutin laboratóriumi vizsgálatok	9
2.5	A szérum irisin és BDNF meghatározása	10
2.6	A Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve (SGRQ)	10
2.7	Statisztikai elemzés	11
3	Eredmények	12
3.1	A megerősítéses tanulás proaktív modellje	12
3.2	Az irisin és a BDNF hatása a hangulati életre COPD-s betegek körében	13
3.2.1	A bevont COPD-s populáció jellemzése	13
3.2.2	A betegek összehasonlítása a hangulati élet érintettsége szempontjából	13
3.2.3	Az SGRQ Hatás pontszámának kapcsolata a szérum irisin- és BDNF-szinttel	13
4	Megbeszélés	15
4.1	A proaktív modell elemei	15
4.1.1	Az agyi alaphálózat környezet-modellje	15
4.1.2	Modell-alapú pavlovi tanulás: az amygdala-VS és a stimulus-jutalom kontingencia kapcsolata	15
4.1.3	Modell-alapú pavlovi tanulás: a hippocampus-VS és a kontextus-jutalom kontingencia viszonya	16
4.1.4	Modell-alapú pavlovi tanulás: az OFC és a jutalommal kapcsolatos sajátosságok integrációja az agyi alaphálózat által létrehozott kontextuális keretekbe	16
4.1.5	Ventralis striatum: a megerősítéses tanulás értékfüggvénynek meghatározása a modell-alapú és a modell-független rendszerek bemenő információinak integrálásával	17
4.2	A megerősítéses tanulás proaktív modelljének előzményei	18
4.3	Az irisin- és a BDNF-szint összefüggése COPD-s betegek SGRQ által tükrözött hangulati állapotával	19
5	Új eredmények	21
6	Összefoglalás	22
7	Köszönetnyilvánítás	23
8	Saját publikációk	24

1 Bevezetés

1.1 Általános megfontolások

Mára egyértelművé vált, hogy a krónikus nem fertőző betegségek terjedésének megfékezése az egyik legjelentősebb kihívás, mellyel a fejlett országoknak meg kell küzdeniük. Ezt tükrözi számos nemzetközi szakpolitikai irányelv is, többek között az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) által megfogalmazott „Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020” kiadvány is. A WHO a mozgásszegény életmódot, az egészségtelen táplálkozást, a dohányzást és a túlzott alkoholfogyasztást azonosította, mint a legnagyobb súlyú krónikus nem fertőző betegségek háttérében álló rizikófaktorokat. Ezek a rizikófaktorok világszerte elsődlegesen felelősek a korai halálozást okozó betegségek kialakulásáért, mint amilyenek a kardiovaszkuláris betegségek, a daganatos megbetegedések, a cukorbetegség és a krónikus gyulladásos légúti megbetegedések. Mindazonáltal ezek a kockázati tényezők inkább tekinthetők rizikó-magatartásoknak, mint egyszerű rizikófaktoroknak, melyek megváltoztatása (illetve ezen keresztül az életmód változása) jelenti a krónikus nem fertőző megbetegedések megelőzésének illetve progressziójuk lassításának leghatékonyabb eszközét.

A különböző viselkedésformák megváltoztatásának közös gyökere a megerősítéses tanulás (reinforcement learning) által szabályozott motivált viselkedés módosítása. Ennek alapján alapvetően fontos a viselkedésváltozás háttérében álló neuronális mechanizmusok és azokat moduláló autokrin/parakrin/endokrin faktorok feltárása, mely eredményeként új diagnosztikai markerek és új terápiás célpontok azonosítása válhat lehetővé.

A megerősítéses tanulás az asszociatív tanulás egyik formája, amelyre jellemző, hogy a tanulás irányítója egy skaláris jutalom szignál oly módon, hogy a tanulás a várakozások teljesülésének elmaradása esetén valósul meg. A gépi tanulás paradigmájának adaptálásával a megerősítéses tanulást úgy lehet meghatározni, hogy a tanulást végző ágens (egyén) interakcióban áll a környezetével, ami az állapotok véges készlete, továbbá az ágens számára ismeretlen és befolyásolhatatlan. A megerősítéses tanulás a pavlovi tanulás segítségével összekapcsolja az állapotokat a jutalmakkal úgy, hogy társítja a neutrális állapot-specifikus stimulust és a jutalmat előre vetítő stimulust azok előfordulási

valószínűsége (kontingenciája) alapján, illetve az instrumentális tanulás segítségével meghatározza az optimális akciót úgy, hogy az hosszútávon maximalizálja az elérhető jutalmat. Az ágens által alkalmazott megközelítés szempontjából ez történhet az ágens környezetről alkotott modelljének használatával vagy anélkül. Eszerint a megerősítéses tanulóssal kapcsolatos paradigmákat két megközelítésben lehet értelmezni attól függően, hogy az ágens megkísérli-e a külső illetve belső környezet modellezését. Eddigi ismereteink alapján a modell-alapú és a modell-független megerősítéses tanulás eltérő neuronális struktúrák működéséhez kapcsolható, az előbbihez elsősorban a hippocampus, amygdala és az orbitofrontális cortex (OFC) tartozik, míg az utóbbihoz a mesencephalon dopaminerg neuronjai.

A magatartásváltozás hátterében álló neuronális struktúrák meghatározó szerepének ismerete mellett fontos e rendszerek humorális tényezők által történő modulálásának feltárása is. A BDNF (brain-derived neurotrophic factor) egy olyan neurotrofin, ami jelentősen befolyásolja az agy érését, fenntartását és plaszticitását. A BDNF több neurotranszmitter, elsősorban a dopamin és a szerotonin felszabadulását szabályozza. Ezzel összhangban a BDNF szintje befolyásolja a szinaptikus kapcsolatok erősségét, hozzájárul a megerősítéses tanulóssal járó változások alapját adó ún. long-term potentiation kialakulásához és így a viselkedés változásához is. A BDNF a központi idegrendszer számos területén szintetizálódik, többek között a köztiagyban (area ventralis tegmentalis, VTA) és a hippocampusban. Emellett perifériás szervek is expresszálják, mint pl. a harántcsíkolt izom, a máj és a zsírszövet. A periférián termelődött BDNF átjut a vér-agy gáton és nagy affinitású (tirozin-kináz típusú) receptorához, a tropomyosin-related kinase B (TrkB) receptorhoz kapcsolódva fejt ki hatását.

A BDNF és a mezokortiko-limbikus rendszer kapcsolatát több forrás is alátámasztotta, hiszen a BDNF több, a megerősítéses tanulás szempontjából releváns neuronális struktúrában expresszálódik. A BDNF, mint növekedési faktor, növeli mind patkány, mind humán mesencephalikus dopaminerg neuronális sejtenyészetekhez adva a neuronok túlélését, valamint dopamin és tirozin hidroxiláz tartalmát, melynek alapján feltételezik, hogy szerepet játszik a dopaminerg rendszer kialakulásában. Korábbi vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a mesencephalon dopaminerg neuronjai expresszálják TrkB receptorokat.

1.2 Modell-független és modell-alapú megerősítéses tanulás

A modell-független megközelítés során az ágens a környezettel való interakciója során mintát vesz a környezetből és ennek alapján jóslatokat (predikciókat) alkot az állapotok (pavlovi tanulás) vagy az állapot-akció párok (instrumentális tanulás) jövőbeni értékéről. A modell-független tanulást a stimulus (pavlovi tanulás) vagy kimenetel (instrumentális tanulás) hasznossága irányítja, azaz meghatározásra kerül az adott állapotból elérhető, jövőben várható jutalom összességének időben diszkontált értéke, mely a jutalom becslési hiba (reward prediction error) formájában testesül meg.

Napjainkban az egyik legelfogadottabb nézet, hogy a modell-független megerősítéses tanulás kanonikus szignálját, a jutalom becslési hibát a mezokortiko-limbikus rendszer dopaminerg neuronjai kódolják. Ez az elképzelés alapozta meg a megerősítéses tanulás legátfogóbb elméletét, a jutalom becslési hiba elméletét, melyben a dopaminerg neuronok központi szerepet játszanak. A jutalom becslési hiba elmélet szerint a fázisos dopaminerg aktivitás kiváltói vagy a váratlan jutalom, vagy a váratlan jutalmat előre vetítő szenzoros jelzések. Eszerint az előre jelzett és a ténylegesen megkapott jutalom közti különbség olyan válaszmintázatot hoz létre, ami összhangban áll a modell-független appetitív jutalom becslési hibával. A VTA-ból illetve a substantia nigra pars compacta részéből kiinduló dopaminerg neuronok a ventrális striatumba irányulva a mezokortiko-limbikus pályarendszer egyik legmeghatározóbb pályáját alkotják, emellett a VTA dopaminerg neuronjai a hippocampus, amygdala, az OFC és a dorsalis striatum felé is létesítenek kapcsolatokat. A tanulás során a jutalom becslési hiba egy a plaszticitást moduláló jelzéseként módosítja a jövőbeni viselkedést úgy, hogy a jövőben várható jutalom maximális legyen, a jutalom becslési hiba pedig minimálisra csökkenjen. A tanulási folyamat során a dopamin tanulási szignál fokozatosan áttevődik az elsődleges nem kondicionált megerősítőről az azt megelőző szenzoros ingerre, ezáltal lehetővé válik, hogy a jutalmat a legkorábbi előrejelző szignál mutassa a szervezet számára. A VTA-beli dopaminerg neuronok fázisos kisüléseinek előfeltétele az intakt szinaptikus afferensek megléte, mivel a nucleus subthalamicus (STN) és a pedunculo-pontine tegmental nucleus (PPTgN) - tegmentum laterodorsale által kapuzott - glutaminerg és kolinerg afferentációja az előfeltétele a VTA-beli dopaminerg neuronok fázisos kisülésének.

A modell-alapú megközelítések a belső és külső környezet modelljét használják fel

a megerősítéses tanulás során, azaz létrehozunk egy környezeti modellt, ami tartalmazza az állapotkészletet, ezen belül az egyes állapotokhoz társuló jutalmat (ez az ún. jutalom függvény), az egyes állapotok közti kapcsolatot és az állapotok közti átmenetek valószínűségeit, azaz megadja az egyik állapotból a másikba történő átlépés feltételeit (ez az ún. tranzicionális függvény). A modell-alapú módszerek az állapotok közti átmenetet jellemző szekvenciális kontingenciák és a jutalom függvény ismeretében a jövőre irányuló predikciókat tesznek, illetve terveket generálnak, azaz előrejelző mentális szimulációkat végeznek tényleges vagy elképzelt állapotokkal (pavlovi tanulás), illetve állapot-akció párokkal (instrumentális tanulás) kapcsolatban. Az állapotváltozások (pavlovi tanulás) illetve cselekvési szekvenciák (instrumentális tanulás) eredményeként a modell alapján (meghatározott következmények segítségével) kerül meghatározásra egy-egy állapot (pavlovi tanulás) vagy egy állapot-cselekvés (instrumentális tanulás) hasznossága.

Számos közlemény foglalkozik az egyes idegi struktúrák modell-alapú tanulásban betöltött szerepével, azonban eddig nem állt rendelkezésre olyan egyértelmű hipotézis, ami a modell neurobiológiai szubsztanciáját egyértelműen megadná. A következő fejezetben a proaktív agy koncepciójából kiindulva kifejtjük, hogy az agyi alaphálózat (brain's default network) lehet az a rendszer, melynek feladata a környezet folyamatos modellezése. Bemutatjuk továbbá, hogy az agyi alaphálózat kialakításában résztvevő több struktúra (hippocampus, amygdala, OFC) funkcióját már kapcsolatba hozták a modell-alapú megerősítéses tanulással, azaz kézenfekvő annak feltételezése, hogy a modell-alapú megerősítéses tanulás mindkét formája az agyi alaphálózat által készített modellt használja mind a pavlovi, mind az instrumentális tanulás során.

1.3 A proaktív agy

A proaktív agy elmélete egy olyan keretrendszer, amelyben jól értelmezhető az agy predikciók generálására irányuló (jósló) funkciója. Az elmélet középpontjában az áll, hogy az agyi alaphálózat működése folytán az agy folyamatosan predikciókat generál a külső szenzoros ingerek valamint a memóriából mobilizált gondolatok feldolgozásával. Ezek az asszociációk (mint a gondolatok építőegységei) lehetővé teszik a környezetben megjelenő gyakori tendenciák felismerését és alkalmazását annak meghatározására, hogy a jövőbeni eseményeknek mekkora jutalmazó potenciálja van. A predikciók segítenek a bizonytalansággal való megküzdésben, a kétértelműségek feloldásában, a jutalmazással

kapcsolatos előrejelzések létrehozásában és a megfelelő cselekvés kiválasztásában, mivel arról informálnak, hogy mi várható egy adott helyzetben. Eszerint az agyi alaphálózat egyik alapvető feladata a környezet tipikus elrendeződéseinek kontextuális keretbe való rendezése (amit a kontextuális asszociációs területekkel való nagyfokú átfedése is jelez). Ezek a kontextuális keretek tipikus, generikus reprezentációkat tartalmaznak a nagy valószínűséggel együttesen előforduló tárgyakat, azok egymáshoz való viszonyát, affektív és jutalmazó értékét illetően, amivel olyan feltételezéseket tesz hozzáférhetővé a gondolkodás számára, melyek alkalmasak a figyelem és a cselekvés irányítására. A kontextuális keretek lehetővé teszik az asszociatív memória minta-aktivációját is, azaz a tulajdonságok hasonlóságán és térbeli-időbeni együttes előfordulása alapján történő koaktivációt. Azáltal, hogy az agy a külvilágot és a belső állapotokat kontextuális keretekbe szervezi, a stimulusok érzelmi és jutalmazó értéke hozzáférhetővé válik, melynek révén a jutalom maximalizálását elősegítő predikciók hozhatók létre és a viselkedés optimalizálható.

1.4 A jutalmazó rendszer modulálása: az FNDC5/irisin/BDNF tengely

Az irisin molekulát Boström és kollégái azonosították egerekben és emberekben. Ez egy igen konzervatív 12 kDa-s polipeptid, amely aminosav szekvenciája 100%-os homológiát mutat a legtöbb emlős tekintetében, jelezve igen konzervatív funkcióját. Az irisin a transzmembrán fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) proteolízisével keletkezik. Az FNDC5 expresszióját a peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α (PGC1 α) fehérje szabályozza, ami egy a barna zsírszövet oxidatív metabolizmusának szabályozásában résztvevő transzkripciós koaktivátor. Az FNDC5 proteolízisét követően az irisin bejut a keringésbe. Bár az FNDC5/irisin expressziója a harántcsíkolt izomban a legkifejezettebb, egyéb szövetek is expresszálnak FNDC5-t és irisint, mint pl. a zsírszövet (ezért az irisin adiponektinnek is nevezhető), a nyelv, a bél és az agy.

Az irisin legfontosabb hatása a zsírsejtek oxigénfogyasztásának aktiválása és termogenezisének módosítása oly módon, hogy a (bizonyos lokalizációban levő) fehér zsírszövet „barnulását” idézi elő. Miközben a keringő irisin kapcsolatot teremt a vázizom és a zsírszövet között, hatást gyakorol a központi idegrendszerre is (az irisin a központi idegrendszerbe a perifériáról is bejut, de helyben is keletkezik). Rágcsálókban sikerült az

FNDC5 izolálása több idegrendszeri struktúrából, többek között a mesencephalonból és a hippocampusból, melyek működése szorosan kapcsolódik a modell-alapú és modell-független megerősítéses tanulási folyamatokhoz (lásd fentebb). A központi idegrendszerben az irisin indukálja egyes területek BDNF expresszióját. Kísérletesen mind a keringésbe jutatott irisin, mind a hippocampus-beli FNDC5 expresszió fokozása növelte a hippocampalis BDNF expressziót. Emellett az FNDC5 expresszió RNS-interferencia (RNAi) segítségével való gátlása csökkentette a kortikális BDNF-szintet.

1.5 A hangulati élet zavara és a megerősítéses tanulás paradigmája

Több pszichés rendellenességet, többek között a depresszív zavarokat is sikerült a megerősítéses tanulás paradigmája szerint értelmezni. Hangulatzavarokban kimutatták az értékalapú döntéshozás különböző attribútumainak módosulását. Major depressziós epizód során a késleltetett jutalmat az agy magasabb diszkont rátával veszi figyelembe, ami klinikailag reményvesztettségként és a jövőbe való befektetési hajlam csökkenéseként jelentkezik. Mások a major depresszív zavarra jellemző az anhedóniát hozták kapcsolatba a jutalommal kapcsolatos primer érzékenység csökkenésével, de a VTA- ventralis striatum (VS) tengely diszfunkciójára utaló jeleket is találtak az anhedónia és az anergia kialakulása kapcsán.

Összegezve felvethető, hogy az FNDC5/irisin/BDNF tengely működésének változása befolyásolhatja a jutalom feldolgozásához kapcsolódó megerősítéses tanulási mechanizmusokat.

1.6 A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és a hangulatzavarok

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) alapján határozza meg az érintett betegek életminőségét és ezáltal jelentős társadalmi, gazdasági terhet ró a betegekre, családjaikra és a társadalomra egyaránt. A COPD elsősorban a krónikus, progresszív dyspnoe és az ezzel társuló csökkent fizikai terhelhetőség miatt okoz életminőség-romlást. A COPD-s betegeknél a mentális zavarok prevalenciája is magasabb, mint az általános populációban: a COPD-s betegek 20-40% szenved depresszív és 30-50%-uk szorongásos zavarokban. A hangulati élet zavarai nem csak az életminőséget befolyásolják hátrányosan,

és nem is csak azt, hogy a betegek hogyan élik meg betegségüket, hanem módosítják a betegség lefolyását is azáltal, hogy demotiválják a betegeket és csökkentik adherenciájukat a terápiához. Ez mind funkcionális állapotukat, mind életkilátásaikat jelentősen ronthatja. Ebből adódóan a COPD-hez társuló mentális betegségek patomechanizmusának feltárása igen fontos.

1.7 Célkitűzések

Vizsgálataink során közvetve vagy közvetlenül felvetettük azt a hipotézist, hogy a legmeghatározóbb krónikus nem fertőző betegségek kialakulását elősegítő rizikómagatartások háttérében közös patogenetikai tényezőként a mezokortiko-limbikus rendszer rendellenes (vagy legalábbis célszerűtlen) működése áll, melynek talaján nem működik megfelelően a modell-alapú és a modell-független megerősítéses tanulás. Feltételezésünk szerint ezen diszfunkció kialakulásában humorális tényezők is jelentős szerepet kaphatnak.

1. Ennek tükrében első célunk egy olyan integrált modell kidolgozása volt, amelyben a modell-alapú és a modell-független megerősítéses tanulás egységesen értelmezhető.

2. Második célunk a modell-alapú tanulás által használt modell neurobiológiai szubsztrátumának azonosítása volt.

3. Harmadik célként annak a hipotézisnek a vizsgálatát tűztük ki, hogy a megerősítéses tanulásban résztvevő idegrendszeri struktúrák FNDC5/irisin/BDNF tengely általi befolyásolása hozzájárulhat olyan rendellenességek (pl. hangulatzavar) kialakulásához, amelyek a megerősítéses tanulás érintettségével hozhatók összefüggésbe. Ebből kiindulva COPD-s betegeket vontunk be vizsgálatainkba, mivel ebben a betegségben az általános populációnál magasabb előfordulásúak bizonyos mentális rendellenességek, mint pl. a depresszív hangulatzavarok.

2 Anyagok és módszerek

2.1 A megerősítéses tanulás proaktív modellje

Elméleti megfontolások alapján létrehoztunk egy olyan modellt, melyben közös nevezőre hozható a megerősítéses tanulás (mind pavlovi, mind instrumentális formájának) modell-független és modell-alapú koncepciója, továbbá összhangban áll funkcionális anatómiai megfontolásokkal, a gépi tanulás elveivel, a proaktív agy elmélettel és az agyi alaphálózat (default network) működésének koncepciójával. Az így létrehozott elméleti keretrendszer (a *megerősítéses tanulás proaktív modellje*) talaján olyan új hipotézisek vethetők fel, melyeknek jelentős klinikai vetülete is lehet. Modellünk a rendelkezésre álló teoretikus és experimentális eredményekben gyökerezik.

2.2 A COPD-s betegek vizsgálati protokollja

Ezt a kutatásunkat a keresztmetszeti vizsgálatokra vonatkozó STROBE irányelvekkel és a Helsinki Deklarációval összhangban végeztük a Debreceni Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottságától kapott etikai engedély alapján (DEOEC RKEB/IKEB 3632-2012). A vizsgálatban való részvételt megelőzően minden beteg tájékozott beleegyezését adta.

Vizsgálatunkba a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinika járóbeteg szakrendelésén 2012. szeptember 1. és 2013. október 15. között megjelent, COPD gondozásra érkezett betegeket vontuk be. A bevonás során a betegek előszűrését pulmonológus végezte, aki a szelekciós torzító hatás kiküszöbölése érdekében nem ismerte a kutatási hipotézisünket és vizsgálati protokollunkat. A beválogatás időpontját megelőző egy hónap során bármilyen akut gyulladással járó betegség, továbbá az anamnézisben szereplő benignus vagy malignus daganatos betegség kizáró ok volt. A beválogatási kritériumoknak megfelelő betegeket a vizsgálati nővér részletesen tájékoztatta a vizsgálat részleteivel kapcsolatban, majd a betegek tájékozott beleegyezését követően - kizárási kritérium hiányában - a betegek bevonásra kerültek. Minden, a pulmonológus által előszűrt beteg bevonásra került a vizsgálatba, így összesen 74 COPD-s beteget vontunk be. A

vizsgálat idején a betegek az érvényes hazai irányelvek illetve a GOLD kezdeményezésben foglaltak szerinti kezelésben részesültek, ahogy az a klinikai állapotuk alapján indokolt volt. Minden betegnél teljesest-pletizmográfia készült a légzésfunkció jellemzésére. Emellett felvettük a demográfiai, az antropometriás és az anamnesztikus adatokat, a laboratóriumi vizsgálathoz vért vettünk és életminőségi kérdőívet (SGRQ) töltettünk ki a betegekkel. A dohányzást dobozévvvel jellemeztük, amely mind a jelenlegi, mind a korábbi dohányzással töltött évek miatti expozíciót magában foglalta. A betegség-specifikus életminőségi vizsgálatot a Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőívének (SGRQ) hivatalos magyar verziójával mértük azt követően, hogy erre vonatkozóan megkaptuk a tulajdonos engedélyét (Paul Jones, University of London, London, UK).

2.3 Légzésfunkciós vizsgálatok

A teljesest-pletizmográfia az ATS/ERS kritériumok szerint történt Piston teljesest-pletizmográfával (PDT-111/p, Piston Medical, Budapest, Magyarország). A vizsgálatot úgy végeztük, hogy a betegek a COPD kezelésére szolgáló szokásos fenntartó gyógyszereiket szedték. Minden beteg esetén három technikailag megfelelő mérést követően a legjobbat választottuk ki a további elemzéshez. A rezisztencia görbéket illetően legalább két technikailag megfelelő mérés történt és az eredményt akkor fogadtuk el, ha azonos volt a két mérés során.

2.4 Vértétel és rutin laboratóriumi vizsgálatok

A vérvétel a vizsgálatok reggelén, éhgyomorra történt. A rutin laboratóriumi vizsgálatokat a szokásos eljárás szerint végezték el. A szérum vagy plazma minták vizsgálatával jellemeztük a szénhidrát és lipid homeosztázist, a vese- és májfunkciót, meghatározásra kerültek továbbá a szisztémás gyulladás paraméterei és a tiroidea-stimuláló hormon szintje (sTSH). Az irisin és BDNF vizsgálatára levett szérum mintákat a mintavételt követő 60 percen belül -80°C-ra hűtöttük és a vizsgálatok elvégzésig -80°C-on tároltuk.

2.5 A szérum irisin és BDNF meghatározása

A szérum irisin- és BDNF-szintet kereskedelmi forgalomban levő ELISA-kitek segítségével határoztuk meg a gyártó utasításait követve (irisin: Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA; BDNF: Sigma-Aldrich, MO, USA). Minden vizsgálat duplikátumban történt. Minden plate esetén meghatározásra került a standard görbe, mely mind az irisin, mind a BDNF esetén lineáris kapcsolatot mutatott az optikai denzitás és a koncentráció között. A BDNF detektálási határa 80 pg/ml volt. A gyártó adataival összhangban az irisin standard görbéje 1,34-29,0 ng/ml között volt lineáris és a detektálás határ 1,34 ng/ml volt. A végső többszörös lineáris regressziós modell rétegzését a BDNF szint mediánja szerint végeztük el.

2.6 A Szent György Kórház légzési panaszokkal kapcsolatos kérdőíve (SGRQ)

Az SGRQ hivatalos magyar verziója a vizsgálatot megelőző négy hetes időszakra vonatkozóan méri a betegség-specifikus életminőséget. A vizsgálat és az eredmények kiértékelése a kérdőív kifejlesztője által rendelkezésre bocsátott felhasználói kézikönyv alapján történt. Az SGRQ az egészségkárosodás mértékét három komponens pontszámmal (légúti tünetek, fizikai aktivitás és a légúti betegség életvitelre gyakorolt hatása) és egy összpontszámmal jellemezi. Ezek közül az utóbbi szorosan korrelál a hangulatzavarokkal (többek között a depresszióval). A pontszámok a deficitet kvantifikálják százalékos formában: a 100% a legrosszabb, a 0% az elérhető legjobb életminőségnek felel meg. Az adatokat egy vizsgáló vette fel, két független vizsgáló dolgozta fel az adatbeviteli irányelvekben megfogalmazott útmutatást követve, a pontozás pedig a kérdőív kidolgozója által rendelkezésünkre bocsátott algoritmus szerint történt. Az vizsgálók közötti variabilitást Spearman korrelációval jellemeztük: a korrelációs együttható 0,99 ($p < 0,001$), 0,988 ($p < 0,001$), 0,999 ($p < 0,001$) és 0,999 ($p < 0,001$) volt a légúti tünetek, a fizikai aktivitás, a hatás és az összpontszám tekintetében. Egyik vizsgáló sem ismerte a betegek irisin és BDNF szintjeit.

2.7 Statisztikai elemzés

A hangulatzavar mértékét az azzal szorosan korreláló Hatás komponens pontszámmal jellemeztük. A COPD-s betegpopulációt két részre bontottuk a Hatás pontszám átlagát használva, azaz a hangulatzavar szempontjából kevésbé tekintettük érintettnek azokat, akiknek a pontszáma $< 32.65\%$ alatti volt ($n=40$ fő) és kifejezettebb érintettséget tételeztünk fel azoknál, akiknél a Hatás pontszám $\geq 32.65\%$ volt ($n=34$ fő). A folytonos változók normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. A normális eloszlású változókat Student féle t teszttel, a nem normális eloszlásúakat Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. A gyakoriságokat Pearson-féle χ^2 teszttel vizsgáltuk.

A hangulatzavar és a szérum irisin szint közti kapcsolatot először Spearman korrelációval határoztuk meg, azután tovább elemeztük egyszerű majd többszörös lineáris regresszió segítségével.

A többszörös lineáris regressziós modell létrehozásához először egyszerű lineáris regressziót végeztünk a tradicionális zavaró tényezőkkel (életkor, nem), a magassággal, a betegség időtartamával, a légzésfunkciós paraméterekkel és a rutin laboratóriumi vizsgálat során nyert értékekkel. A hiányzó adatokat kihagytuk az elemzésből. Az „a priori” azonosított tényezőkkel (életkor, nem) és a szignifikáns regresszorokkal egy kiindulási összetett modell készült, melyből eltávolításra kerültek azok a tényezők, amelyek nem járultak szignifikánsan hozzá a modellhez (az a priori változók bennhagyása mellett). A végső összetett modell az alábbi paramétereket tartalmazta: FEV1% pred, testtömeg index (BMI), testtömeg és (log) triglicerid szint. A végső modellt a medián BDNF szint szerint rétegeztük. A modell heteroszkedaszticitását és illeszkedését a Cook-Weisberg és Ramsey tesztekkel ellenőriztük (az említés sorrendjében). A statisztikai elemzéshez a Stat 13.0 programcsomagot használtuk (Stata Corporation). Az értékeket normális eloszlású adatokra számtani közép $\pm$ SD formában, nem normális eloszlású adatokra pedig medián (interkvartilis tartomány) formában adtuk meg. A regressziós koefficienseket 95%-os konfidencia intervallumukkal (KI) mutatjuk be.

3 Eredmények

3.1 A megerősítéses tanulás proaktív modellje

A megerősítéses tanulás proaktív modelljének két alapvető vetülete van. Egyfelől az irodalomban hozzáférhető neuroanatómiai ismeretek alapján felvetjük, hogy a VS működése hozzá létre a megerősítéses tanulásban résztvevő ágens értékfüggvényét azáltal, hogy integrálja a modell-alapú és modell-független megerősítéses tanulás során keletkezett, jutalommal kapcsolatos információkat, létrehozva ezek alapján az adott állapot értékét. A VS működése kapcsán keletkezne tehát a pavlovi és az instrumentális tanulás számára egyaránt fontos értékfüggvény. Másfelől a megerősítéses tanulás proaktív modellje szerint az agyi alaphálózat működésének eredményeként jön létre a modell-alapú megerősítéses tanulás által alkalmazott világmodell. Az agyi alaphálózat egyes struktúráinak specifikus, jutalmazással kapcsolatos szerepe van, melyeket az alábbiakban mutatunk be. Az agyi alaphálózat az epizodikus memóriefunkciókra építve teszi lehetővé a jövőre irányuló predikciók kialakítását és a cselekvések tervezését. Az amygdala a VS-mal való kapcsolatán keresztül végzi a stimulus-kimenetel kontingenciák, a hippocampus a VS-mal pedig a kontextus-kimenetel kontingenciák meghatározását, míg az OFC az amygdala és a hippocampus által szolgáltatott jutalmazással kapcsolatos információkat integrálja a kontextuális keretekbe, melynek eredményeként az OFC a várható jutalommal kapcsolatosan ad információt. A modell-független rendszer (azaz a PPTgN, VTA és VS) működésének eredményeként jutalom becslési hiba generálódik. Tekintve, hogy az OFC szorosan kapcsolódik a dopaminerg neuronok fázisos kisülése szempontjából meghatározó VTA-val, valamint annak afferensével, a PPTgN-szal, az OFC modulálhatja a modell-független megerősítéses tanulás rendszerét. Az OFC által kibocsátott várható jutalom szignál tehát a modell-független tanulási rendszerre gyakorolt hatásán keresztül szintén összekapcsolja a két rendszert. A fentiek eredményeként a VS értékfüggvénye mind a modell-alapú rendszer információit (hippocampus-VS, amygdala-VS, OFC-VS), mind a modell-független rendszer információit tartalmazza.

3.2 Az irisin és a BDNF hatása a hangulati életre COPD-s betegek körében

3.2.1 A bevont COPD-s populáció jellemzése

A COPD betegek átlagos életkora $62,15 \pm 9,70$ év volt, 27 beteg volt nő, míg 25 fő dohányzott. A betegség időtartamának mediánja 5 év volt (3.00 - 10.00 év). A medián SGRQ pontszámok az alábbiak szerint alakultak: Légúti tünet pontszám 32,66% (13,64%-58,28%), Hatás pontszám 29,64% (15,44%-49,79%), Fizikai aktivitás pontszám 57,32% (47,24%-72,08%), az Összpontszám pedig $41,08 \pm 20,99$ volt. A szérum irisin- és BDNF-szintek 7,22 (6,63-8,10) ng/ml, illetve 345,6 (294,20-387,90) ng/ml értékeket vettek fel (az említés sorrendjében).

3.2.2 A betegek összehasonlítása a hangulati élet érintettsége szempontjából

A Hatás pontszám átlaga mentén kettéosztott betegpopuláció adatainak összehasonlítása során azt találtuk, hogy a két csoport a legtöbb vizsgálat paraméter szempontjából homogénnek bizonyult. A magasabb Hatás pontszámú csoportban (melyben valószínűbb a hangulatzavar) azonban gyakoribb volt a dyslipidemia (9/40; 17/34 $p=0,017$) és a hipertónia (18/40; 25/34 $p=0,013$) előfordulása. Szignifikánsan különbözött a szérum LDL-szint ($3,25$ ($2,65-4,00$) mmol/L; $2,80$ ($2,40-3,30$) $p=0,030$), a szérum irisin-szint ($7,37$ ($6,99-8,12$) ng/ml; $6,85$ ($6,49-7,99$) $p=0,030$), a FEV1% pred ($71,37 \pm 19,26$; $60,85 \pm 20,25$ $p=0,025$), az FVC% pred ($86,3 \pm 16,92$; $78,12 \pm 17,25$ $p=0,043$) és a szérum glükóz ($4,08$ ($4,00-5,50$); $5,30$ ($4,70-6,60$) $p=0,015$) (az adatok rendre az alacsonyabb vs. magasabb Hatás pontszámú betegcsoport adatait mutatják).

3.2.3 Az SGRQ Hatás pontszámának kapcsolata a szérum irisin- és BDNF-szinttel

A Hatás pontszám és az irisin reciproka közötti kapcsolat vizsgálata szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a teljes COPD-s populációra nézve (Spearman korrelációs koefficiens: $0,26$; $p=0,02$), összhangban azzal az eredménnyel, hogy az irisin

koncentrációja alacsonyabb volt a magasabb Hatás pontszámú csoportban. Ez a korreláció kifejezettebbé vált (és majdnem szignifikáns maradt) az alacsonyabb BDNF-szintű rétegben, ugyanakkor kevésbé szorossá (és nem szignifikánssá) vált a magasabb BDNF-szintű csoportban (Spearman korrelációs koefficiens rendre: 0,32 és 0,22, továbbá $p=0,055$ és $p=0,19$). Bár az egyszerű lineáris regresszióval nem bizonyult szignifikánsnak a Hatás pontszám és a szérum irisin szint reciproka közti kapcsolat ($p=0,08$), a többszörös regresszió erős és szignifikáns pozitív lineáris kapcsolatot tárt fel (β : 419,97; CI: 204,31, 635,63; $p<0,001$), ami az alacsonyabb BDNF-szintű rétegben még kifejezettebbé vált (β : 434,11; CI: 166,17, 702,05; $p=0,002$), a magasabb BDNF-szintű rétegben azonban kevésbé szoros és statisztikailag nem szignifikáns volt (β : 373,49; CI: -74,91, 821,88; $p=0,10$). A Cook-Weisberg teszt nem mutatott heteroszkedaszticitást sem a teljes modellt, sem az alacsonyabb és magasabb BDNF-szintű réteget illetően (az említés sorrendjében: $p=0,92$; $p=0,67$ és $p=0,82$). A Ramsey teszt modellek jó illeszkedését mutatta mind a teljes mintára, mind az alacsonyabb és magasabb BDNF szerinti rétegezésben ($p=0,82$; $p=0,53$ és $p=0,79$).

A végső többszörös lineáris modell szerint a BMI (β : -3,68; KI: 2,01, 5,34; $p<0,001$), (log)triglicerid (β : -8,70; KI: -16,38, -1,02; $p=0,027$) és a testtömeg (β : -0,78; KI: -1,31, -0,25; $p=0,004$) mutatott szignifikáns kapcsolatot a hangulatzavar mértékével a COPD-s betegek körében. Emellett a FEV1% pred által jellemzett légúti áramlási nehezítettség szignifikáns negatív kapcsolatot mutatott a Hatás pontszámmal (β : -0,52; KI: -0,71, -0,32; $p<0,001$).

4 Megbeszélés

4.1 A proaktív modell elemei

4.1.1 Az agyi alaphálózat környezet-modellje

Az agyi alaphálózat működését kognitív feladatok végzése mellett bizonyos agyterületek csökkent aktivitása, ugyanakkor passzív mentális állapotban (álmodozás, merengés) ugyanezen területek fokozott aktivitása jelzi. Tekintve, hogy milyen sokféle mentális folyamatban vetették fel a szerepét, az agyi alaphálózat feltehetően általános adaptív funkcióval bír. Érdekes, hogy a proaktív agy elméletben az agyi alaphálózatnak átfogó integratív működést tulajdonítanak a kontextuális asszociatív hálózattal való kiterjedt átfedése alapján (azaz felvetődött, hogy az agyi alaphálózat folyamatosan építi és frissíti a környezetről alkotott modellt kontextuális asszociációk kialakítása révén). Az agyi alaphálózatot döntően három területet alkotja, ezek a ventro-mediális és a ventro-lateralis prefrontalis cortex (ideértve az OFC-et), a hátsó cinguláris/retrospleniális cortex (az entorhinalis és a parahippocampalis cortex bevonásával) és az amygdala. Az agyi alaphálózat kapcsolódását a striatum jutalmazási pályáival szintén leírták, továbbá vannak eredmények, melyek alátámasztják az agyi alaphálózat szerepét a célorientált viselkedésben.

Modellünk szerint az agyi alaphálózat ezen funkciója hozza létre a modell-alapú megerősítéses tanulás tervezésre illetve optimalizálásra használt modelljét, amely segíti az ágenst a jövőbeni diszkontált jutalmak összességének maximalizálásában. Az alábbiakban áttekintjük az agyi alaphálózat egyes struktúráinak a modell-alapú megerősítéses tanulás jutalmazási folyamataiban betöltött szerepét.

4.1.2 Modell-alapú pavlovi tanulás: az amygdala-VS és a stimulus-jutalom kontingencia kapcsolata

A diszkrét stimulusok jutalommal kapcsolatos információinak feldolgozása szempontjából lényeges az amygdala funkcionális intaktsága. Az amygdala kulcsfontosságú a stimulus affektív tartalmának extrahálásában, ezáltal központi szerepet

tölt be az aktuális célokkal való kongruencia meghatározásában. Más szavakkal: az amygdala a motivációs szempontból fontos aspektusokat észleli úgy, hogy a relevancia szempontjából vizsgálja a stimulus affektív komponensének és a célnak a kongruenciáját.

4.1.3 Modell-alapú pavlovi tanulás: a hippocampus-VS és a kontextus-jutalom kontingencia viszonya

A hippocampus központi szerepet játszik a kontextuális tanulásban, ezzel összhangban a kontextusok kódolásában és felidézésében. A hippocampus kódolja a környezet térbeli viszonyait csakúgy, mint az interoceptív kontextusokat (éhség, szomjúság, időzítés). Ennek megfelelően a hippocampus befolyásolja a motivált viselkedést azáltal, hogy integrálja a külső és belső környezetre vonatkozó információkat a válasz-kimenet kapcsolatba. Kimutatták azt is, hogy a hippocampus-VS kapcsolat szerepet játszik a hely-jutalom asszociációk kialakulásában. A hippocampus megerősítéses tanulásban betöltött potenciálisan szerepét támasztják alá azok az elméletek, melyek előrevetített (jövőbeli) állapotok hippocampalis reprezentációjáról számoltak be, és kimutatták, hogy ezek a reprezentációk kódolják a környezet statisztikai szabályosságait, ami a modell-alapú rendszerek alapvető sajátossága.

4.1.4 Modell-alapú pavlovi tanulás: az OFC és a jutalommal kapcsolatos sajátosságok integrációja az agyi alaphálózat által létrehozott kontextuális keretekbe

A megerősítéses tanulás proaktív modellje alapján felvetjük, hogy az OFC lehet a stimulus-jutalom és a kontextus-jutalom információk integrálásának helye (tekintettel az OFC amygdalából és a hippocampusból érkező afferenciájára). Az integráció eredményeként a jutalom (térbeli-időbeli, affektív motivációs) jellemzői az agyi alaphálózat által létrehozott kontextuális keretbe kerülnek, ezáltal az OFC a várható jutalommal kapcsolatos információt közvetíti efferens struktúrái felé (a PPTgN, a VTA és a VS irányába). Ezt a feltételezést több eredmény is alátámasztja. Egyfelől az OFC afferens konnektivitása eltér a környező prefrontális terület afferens konnektivitásától, mivel multimodális szenzoros impulzusokat kap az elülső cingularis cortex, a dorsolaterális prefrontális cortex, a hippocampus, az amygdala és a VS területéről (mely struktúrák az agyi

alaphálózat működésében is részt vesznek). Ennek megfelelően az OFC heterogén asszociatív terület, mely külső és belső információkat integrálva multimodális reprezentációk kontextuális beágyazását végzi úgy, hogy a stimulus affektív értékét tükrözze. Az OFC efferensei jelentősen összefonódnak a jutalmazási rendszer elemeivel, mivel a glutaminerg efferensek a VS-t, a VTA-t és a PPTgN-t innerválják, amelyek központi szerepet játszanak a modell-független megerősítéses tanulásban. Az OFC megerősítéses tanulásban betöltött központi szerepét támasztja alá az is, hogy az OFC olyan pályákhoz kapcsolódik, melyek jelentősek a pavlovi illetve az instrumentális tanuláson alapuló értékalapú illetve célorientált viselkedések szempontjából.

4.1.5 Ventralis striatum: a megerősítéses tanulás értékfüggvénynek meghatározása a modell-alapú és a modell-független rendszerek bemenő információinak integrálásával

A megerősítéses tanulás proaktív modellje szerint a VS a különböző afferens inputok integrálásával hozza létre a megerősítéses tanulás ágensének végrehajtó funkciója szempontjából meghatározó értékfüggvényt azáltal hogy egy olyan értékszignált bocsát ki, ami összegezi mind a modell-alapú megerősítéses tanulás jutalommal, mind a modell-független megerősítéses tanulás jutalom becslési hibával kapcsolatos információit.

A jutalom becslési hipotézis értelmében a VS központi szerepet játszik a modell-független megerősítéses tanulásban, mely fő pályája a VTA dopaminerg pályarendszere. Emellett a VS működését befolyásoló modell-alapú inputok hatása is felvethető a VS afferens konnektivitásának ismeretében, mivel mind a hippocampus, mind az amygdala, mind az OFC bőséges glutaminerg efferenseket bocsát a VS-ba.

Ezen megfontolások alapján felvetjük a modell-alapú és modell-független megerősítéses tanulás háttérében álló neurális struktúrák kiterjedt összekapcsolódását, melyben - funkcionális konnektivitása alapján - feltehetően kiemelt szerepet játszik a VS. A VS az ágens értékfüggvényét határozhatja meg a modell-független rendszer által kibocsátott jutalom becslési hiba (ami a VTA/pars compacta substantiae nigrae által generált fázisos kisülések formájában manifesztálódik), valamint a hippocampus, amygdala és OFC efferenseinek (melyek a modell-alapú tanulás jutalommal kapcsolatos információit szállítják) integrálásával. Ez az értékszignál jelenhet meg a ventrális pallidum által kibocsátott GABA-erg efferensek működésében, melyek végső közös útvonalként jelennek meg számos jutalom mezokortiko-limbikus feldolgozása kapcsán.

4.2 A megerősítéses tanulás proaktív modelljének előzményei

A megerősítéses tanulás proaktív modellje szerint a modell-alapú és modell-független megerősítéses tanulás a VS integratív funkcióján keresztül kapcsolódik össze, mely eredményeként a VS határozza meg a megerősítéses tanulás szempontjából meghatározó fontosságú értékfüggvényt. Modellünk az előzménynek tekinthető proaktív agy elméletet továbbfejlesztve egységes keretet ad a hippocampalis, amygdala és OFC eredetű működéseknek, melynek segítségével a modell-alapú pavlovi és az instrumentális tanulási paradigmák együtt értelmezhetőek. Felvetettük továbbá, hogy az agyi alaphálózat működése felelős azért a modellért, melyet a modell-alapú megerősítéses tanulás használ.

Az agyi alaphálózat modell-generáló képességét támasztja alá az a korábbi fMRI vizsgálat, amely szerint az agyi alaphálózat és a klasszikus jutalom feldolgozásáért felelős régiók együttműködve modellezik a jövőben manifesztálódó kedvező kimeneteket és ezáltal hozzájárulnak a jövőbeni célok megvalósulását szolgáló döntések meghozatalához. A szerzők interpretációja szerint az eredmények az agyi alaphálózat célorientált döntéshozatalban betöltött szerepére utalnak, ami a legelőnyösebb hosszú távú célok kiválasztását alapozza meg.

Modellünk további sajátossága, hogy a VS különböző afferens inputok integrálásával hozza létre a megerősítéses tanulás ágensének értékfüggvényét, melynek révén olyan értékszignált bocsát ki, ami tartalmazza a modell-független tanulás jutalom becslési hibáját és a modell-alapú megerősítéses tanulás várható jutalom szignálját. Ezt a felvetést támasztják alá azok a patkányban észlelt egységpotenciálok, amelyek nem igazolták a VS jutalom becslési hibájának kódolását. Ehelyett azt vetették fel, hogy a VTA által kibocsátott dopaminerg szignált a VS átdolgozza úgy, hogy ezzel egy értékfüggvényt alakít ki. A modell-független tanulás cselekvő-kritikus modelljének felvetése - a megerősítéses tanulás proaktív modelljéhez hasonlóan - szintén a VS-hoz társítja az értékfüggvény létrehozását.

Összegezve elmondható, hogy munkánk során egy olyan integratív modellt dolgoztunk ki, melynek segítségével egységesen kezelhető a modell-független és a modell-alapú tanulási. Modellünk alapján hangsúlyozzuk, hogy az agyi alaphálózat működése révén alakul ki a modell-alapú tanulás által is használt modell. Ezzel összhangban áttekintettük a dopaminerg jutalmazó rendszer konnektivitását, és bemutattuk a VS központi szerepét a modell-alapú struktúrákkal (amygdala, hippocampus és OFC) való

kapcsolódás tükrében. A várható események előrejelzését segítő predikciók képzését a proaktív agy elmélete alapján dolgoztuk ki, felvetve, hogy az agyi alaphálózat döntően járul hozzá ehhez a funkcióhoz. Bemutattuk továbbá, hogy az OFC-ből érkező impulzusok a várható jutalom meghatározását segítik elő azáltal, hogy a jutalommal kapcsolatos információkat integrálják az agyi alapl működés által generált kontextuális keretbe, ezzel előmozdítva ezen információk továbbítását a modell-független tanulás idegi struktúráihoz. Ennek eredményeként jön létre a modell-alapú rendszerből érkező információkat is tartalmazó jutalom becslési hiba, ami a VS-ban összevetésre kerül a modell-alapú várható jutalommal, létrehozva ezzel a megerősítéses tanulás érték szignálját.

4.3 Az irisin- és a BDNF-szint összefüggése COPD-s betegek SGRQ által tükrözött hangulati állapotával

Hipotézisünket, mely szerint az FNDC5/irisin/BDNF tengely működése megváltozik a megerősítéses tanulási folyamatok diszfunkciójával járó kórképekben, COPD-s betegek hangulatzavarára nézve igazoltuk. Eredményeink szerint szignifikáns pozitív korreláció áll fenn az SGRQ Hatás pontszáma (amivel a hangulatzavar mértékét jellemeztük) és a szérum irisin-szint reciproka között, mely összefüggés a mediánnál alacsonyabb BDNF-szintű COPD-s betegeknél még kifejezettebbé válik. Többszörös lineáris regressziós modellünk, amellyel a lehetséges zavaró tényezők hatására korrigáltunk, megerősítette a korreláció analízissel kapott eredményünket, miszerint szignifikáns kapcsolat van a Hatás pontszám és a szérum irisin-szint között. A többszörös lineáris regressziós modell rávilágított a Hatás komponens értékét szignifikánsan befolyásoló további tényezőkre is, melyek esetünkben a BMI, a testtömeg, a triglicerid-szint és a FEV1% pred érték voltak.

Eredményeink alapján felvethető a szérum irisin- és a szérum BDNF-szint közötti interakció a Hatás pontszámra gyakorolt hatásukat illetően, ezzel alátámasztva korábbi hipotézisünket, mely szerint a szérum irisin metabolikus hatást fejt ki a periférián (ezt tükrözi a BMI, testtömeg és a szérum triglicerid-szint szignifikáns befolyása), ugyanakkor központi idegrendszeri hatása révén módosítja a BDNF-szintet, melynek eredményeként befolyásolja a hangulatot és a motivációt. Ismereteink szerint ez az első vizsgálat, melyben az FNDC5/irisin/BDNF tengely működésének lehetséges szerepét tanulmányozták a COPD-ben gyakori hangulatzavarok kialakulásában. Korábban egerekben beszámoltak

arról, hogy az FNDC5/irisin útvonal aktiválása fokozhatja a BDNF expresszióját a hippocampusban. Eredményeink ezt a jelenséget erősítik meg humán vizsgálat keretében.

A BDNF-nek a depresszió kialakulásában játszott szerepét a depresszió neurotrófiás hipotézise is felveti. Eszerint a depressziót a limbikus rendszer neurotrofin hiánya eredményezi, ami antidepresszáns kezeléssel visszafordítható. Ez a hipotézis szorosan kapcsolódik a neurális plaszticitás elméletehez, ami felveti, hogy különböző környezeti tényezők (többek között a stressz) a neuronális adaptáció és plaszticitás hátterében álló szignalizációs útvonalak diszfunkciójához vezetnek. Egy lehetséges jelátviteli út a BDNF útvonal is, melynek jelentőségét depressziós betegek plazma BDNF-szintjének és (post mortem biopsziával meghatározott) hippocampalis BDNF koncentrációjának csökkenése is mutatja. A BDNF és a depresszió közti ok-okozati kapcsolatot támasztja alá az az eset-kontroll vizsgálat is, melyet 1276 fő 75 és 84 év közti nő bevonásával végeztek. Az incidens esetek és a kontrollok 4 éves utánkövetése során azt tapasztalták, hogy a BDNF a depresszió markere. Kimutatható volt a BDNF-szint progresszív csökkenése is ebben a kohorszban. Ehhez hasonló eredményt adott húsz közlemény 1504 beteg adatait feldolgozó meta-analízise, amelyben arra jutottak, hogy a BDNF-szint korrelál a depresszió súlyosságával és szignifikánsan emelkedik antidepresszáns kezelés hatására.

Több vizsgálat is felvetette korábban a COPD súlyossága és a BMI közötti kapcsolatot. A közelmúltban a COPD Gene vizsgálók 3631 spirometriával igazolt COPD-s beteg adatait elemezték multicentrikus, prospektív kohorsz vizsgálat keretében. Ennek során szignifikáns kapcsolatot találtak a magasabb BMI által jellemzett elhízás és a rosszabb kimenetel között, mely utóbbit a rosszabb életminőség, a dyspnea és a 6 perces járásteszten megtett rövidebb út mutatta. Ezzel összhangban mások is beszámoltak a FEV1% (FEV1/FVC) és a BMI közti szignifikáns korrelációról (Spearman korrelációs koefficiens 0,255, $p < 0,01$). Egy másik vizsgálatban a metabolikus szindróma egyes komponenseinek 5 éves mortalitásra gyakorolt hatását vizsgálták COPD-s betegek körében. A szerzők azt találták, hogy a plazma triglicerid szint 100 mg/dL egységenkénti növekedése az 5 éves halálozás valószínűségét 39%-kal növeli (veszélyhányados: 1,39, KI: 1,06, 1,83). Ez az eredmény összhangban áll végső többszörös lineáris regressziós modellünk eredményével, mely szerint a triglicerid-szint szignifikánsan járul hozzá az SGRQ Hatás komponensének pontszámához.

5 Új eredmények

1. A megerősítéssel tanulás proaktív modellje értelmében megállapítható, hogy
 - a modell-alapú és modell-független megerősítéssel tanulás két, egymással szorosan összekapcsolódó és komplementer rendszer
 - a két rendszer együttműködésének eredményeként a ventrális striatum hozzá létre a megerősítéssel tanulást irányító értékfüggvényt
 - a modell-alapú rendszer leszálló pályái modulálják a modell-független rendszer működését
 - a modell-alapú rendszer által használt modell az agyi alaphálózat folyamatos működésének eredménye
2. A megerősítéssel tanulás rendellenességével járó hangulatzavar együtt jár az irisin/BDNF tengely működésének módosulásával COPD-s betegek körében.

6 Összefoglalás

A magas átlagos jövedelemmel jellemezhető társadalmakban egyre nagyobb jelentőségűek a krónikus nem fertőző betegségek, melyek hátterében a WHO négy alapvető rizikómagatartást azonosított: dohányzás, egészségtelen étrend, elégtelen testmozgás és káros mértékű alkoholfogyasztás. Feltételeztük, hogy ezek mind az agy ősi viselkedésszabályozó rendszerének kóros (és/vagy civilizált körülmények között célszerűtlenné vált) funkciójára vezethetők vissza, ezért első célkitűzésünk egy új modell kidolgozása volt a mesocortico-limbikus rendszer működésére („a megerősítéses tanulás proaktív modellje”).

A megerősítéses tanulás egyik formája ún. modell-alapú, a másik modell-független. Az általunk kifejlesztett koncepció, a megerősítéses tanulás proaktív modellje a modell-alapú és modell-független idegi struktúrák konnektivitására alapozva felveti, hogy a megerősítéses tanulás középpontjában álló probléma megoldása a két rendszer interakciójának eredményeként jön létre. A ventralis striatum (VS) funkcionális konnektivitása arra utal, hogy a VS központi szerepet játszik mind a modell-alapú, mind a modell-független megerősítéses tanulásban. A megerősítéses tanulás proaktív modellje a modell-alapú tanulást meghatározó modell létrejöttét a kontextuális asszociációs területekkel nagyfokú átfedést mutató ún. agyi alaphálózat működésének tulajdonítja. Modellünk kiemelt szerepet feltételez az orbitofrontalis cortexnek (OFC) a modell-alapú és modell-független működés összehangolásában azáltal, hogy az OFC-nek tulajdonítja a jutalommal kapcsolatos információk integrálását a kontextuális keretbe. Az OFC ennek eredményeként generálhatja a várható jutalmat, ami glutaminerg pályákon keresztül érheti el a modell-független rendszert.

Mivel a hangulati életet alapvetően befolyásoló megerősítéses tanulás hormonálisan is szabályozott, 74 COPD-vel kezelt beteg adatait egyszerű és összetett lineáris regresszióval elemezve megvizsgáltuk a szérum irisin és brain-derived neurotrophic factor (BDNF) koncentrációjának összefüggését a betegek szubjektív életminőségével. Mintánkban a Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) életminőségi tesztben a hangulatzavar kvantifikálására használt Hatás pontszám és az irisin-szint között szignifikáns fordított kapcsolatot találtunk, ami erősebb volt az alacsonyabb BDNF-szinttel rendelkező betegek körében, míg gyengébbnek mutatkozott a magasabb BDNF-szintűeknél. A fentiek alapján felvethető, hogy az irisin kedvező hatást gyakorol a hangulatra COPD-s betegek körében, vélhetően azáltal, hogy indukálja a BDNF expresszióját a megerősítéses tanulás szempontjából releváns agyi struktúrákban.

7 Köszönetnyilvánítás

Témátámogatások: KTIA_13_NAP-A-V/2, MPA Tudományos Pályázat (2015.), GINOP-2.3.2-15-2016-00062, GINOP-2.3.2-15-2016-00005, AGR-PIAC-13-1-2013-0008.



Nyilvántartási szám: DEENK/166/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Papp Csaba
Neptun kód: EKCKVB
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Papp, C.**, Pák, K., Erdei, T., Juhász, B., Seres, I., Szentpéteri, A., Kardos, L., Szilasi, M., Gesztelyi, R., Zsuga, J.: Alteration of the irisin / brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* "Accepted by Publisher", 2017.
IF: 3.046 (2015)
2. Zsuga, J., Bíró, K., **Papp, C.**, Tajti, G., Gesztelyi, R.: 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 (1), 6-18, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/bne0000116>
IF: 2.69 (2015)





További közlemények

3. Zsuga, J., Erdei, T., Szabó, K., Lampé, N., **Papp, C.**, Pinter, Á., Szentmiklósi, J. A., Juhász, B., Szilvássy, Z., Gesztelyi, R.: Methodical Challenges and a Possible Resolution in the Assessment of Receptor Reserve for Adenosine, an Agonist with Short Half-Life. *Molecules*. 22 (5), 839-855, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22050839>
IF: 2.465 (2015)
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: 3.046 (2015)
5. 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: 2.304 (2015)
6. Zsuga, J., Tajti, G., **Papp, C.**, Juhász, B., Gesztelyi, R.: FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. *Med. Hypotheses*. 90, 23-28, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2016.02.020>
IF: 1.136 (2015)
7. Pák, K., **Papp, C.**, Galajda, Z., Szerafin, T., Varga, B., Juhász, B., Haines, D. D., Szentmiklósi, J. A., Tótsaki, Á., Gesztelyi, R.: Approximation of A1 adenosine receptor reserve appertaining to the direct negative inotropic effect of adenosine in hyperthyroid guinea pig left atria. *Gen. Physiol. Biophys.* 33 (2), 177-188, 2014.
DOI: http://dx.doi.org/10.4149/gpb_2013079
IF: 1.173
8. Bíró, K., Bányai, G., Nádházy, Z., **Papp, C.**, Zsuga, J.: Bevezetés az egészségügyi menedzsmentbe. Digitális Tankönyvtár, Budapest, 50 p., 2014.





9. Gesztelyi, R., Kiss, Z. M., Wachal, Z., Juhász, B., Bombicz, M., Csépanyi, E., Pák, K., Zsuga, J., **Papp, C.**, Galajda, Z., Branzaniuc, K., Pórszász, R., Szentmiklósi, J. A., Tószaki, Á.: The surmountable effect of FSCPX, an irreversible A1 adenosine receptor antagonist, on the negative inotropic action of A1 adenosine receptor full agonists in isolated guinea pig left atria.
Arch. Pharm. Res. 36 (3), 293-305, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-013-0056-z>
IF: 1.751
10. Gesztelyi, R., Kiss, Z. M., Zsuga, J., Pák, K., **Papp, C.**, Galajda, Z., Branzaniuc, K., Szentmiklósi, J. A., Tószaki, Á.: Thyroid hormones decrease the affinity of 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (CPX), a competitive antagonist, for the guinea pig atrial A(1) adenosine receptor.
Gen. Physiol. Biophys. 31 (4), 389-400, 2012.
DOI: http://dx.doi.org/10.4149/gpb_2012_043
IF: 0.852
11. Szerafin, T., Leny, A., Palotás, L., Veres, L., Homolay, Á., **Papp, C.**: Hasfali sérv műtete No-React R eljárással készült borjúpericardium-folt beültetésével.
Magyar Seb. 61, 61-65, 2008.
12. Miskolczi, S., Vaszi, M., **Papp, C.**, Péterffy, Á.: Tapasztalataink a rekombináns faktor VIIa-val (NovoSeven R) a magas kockázatú szív-műtétek vérzéses szövődményeinek kezelésében.
Magyar Seb. 61 (Suppl.), 45-47, 2008.
13. Szentkirályi, I., Galajda, Z., Jagamos, E., **Papp, C.**, Bodnár, F., Fülöp, T., Péterffy, Á.: Ebstein-anómália - a felnőttkorban végzett műtétekkel kapcsolatos tapasztalatok.
Orv. Hetil. 145 (45), 2289-2292, 2004.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 18,463

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,736

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, 2017.06.01.

