DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Móré E. Csaba

Az irisin/BDNF tengely kapcsolata a cirkadián ritmus szabályozásával és ennek jelentősége néhány kórkép patomechanizmusában

DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2021.

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Az irisin/BDNF tengely kapcsolata a cirkadián ritmus szabályozásával és ennek jelentősége néhány kórkép patomechanizmusában

Dr. Móré E. Csaba

TÉMAVEZETŐ: Dr. Zsuga Judit

DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA
DEBRECEN, 2021.

Moto: "Open your arms to change, but don't let go of your values"

Dalai Lama

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések 1

2. Bevezetés 2
2.1. A fizikai inaktivitás betegségcsoport (diseasome of physical inactivity) 2
2.2. Az irisin/BDNF tengely 3
2.3. A cirkadián szabályozás 4
2.4. Az obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindróma (OSAHS) 7
2.5. A cirkadián ritmus fő órájának celluláris folyamatai 9
2.6. A cirkadián rendszer, a beállítás és a szinkronizáció hierarchiája 12
2.7. A fótikus beállítás molekuláris mechanizmusai 14
2.8. A BDNF, mint a fótikus input kapuőre az SNC-ben 14

3. Célkitűzések 19

4. Anyagok, betegek és módszerek 20
4.1. Elméleti módszerek 20
4.2. Anyagok és betegek 20
4.2.1. Vizsgálati terv és protokoll 20
4.2.2. Poliszomnográfia 21
4.2.3. Laboratóriumi vérmintavétel 22
4.2.4. Szérum irisin és BDNF meghatározás 22
4.2.5. Kérdőívek 23
4.2.6. Statisztikai elemzés 24

5. Eredmények 26
5.1. Elméleti eredmények 26
5.2. Klinikai eredmények 29
5.2.1. Páciensek 29
5.2.2. OSAHS súlyossága szerinti csoportok összehasonlítása 30
5.2.3. Az Epworth Álmosság Skála, a szérum irisin és BDNF szinteket meghatározó tényezők vizsgálata egyszerű lineáris regresszióval 31
5.2.4. Az Epworth Álmosság Skála értékét meghatározó tényezők vizsgálata többszörös lineáris regresszióval 33

6. Megbeszélés 38
6.1. Az irisin/BDNF tengely szerepe a cirkadián ritmus szabályozásában és a fizikai inaktivitás betegségcsoport patogenézisében 38
6.2. Az irisin/BDNF tengely kapcsolata a túlzott nappali álmossággal 39

7. Az új eredmények összefoglalása 47

8. Summary of the findings 48

9. Irodalom 49
9.1. A disszertáció elkészítéséhez felhasznált irodalom 49
9.2. A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények 63

10. Tárgyszavak 65

11. Köszönetnyilvánítás 66

12. Függelék 67

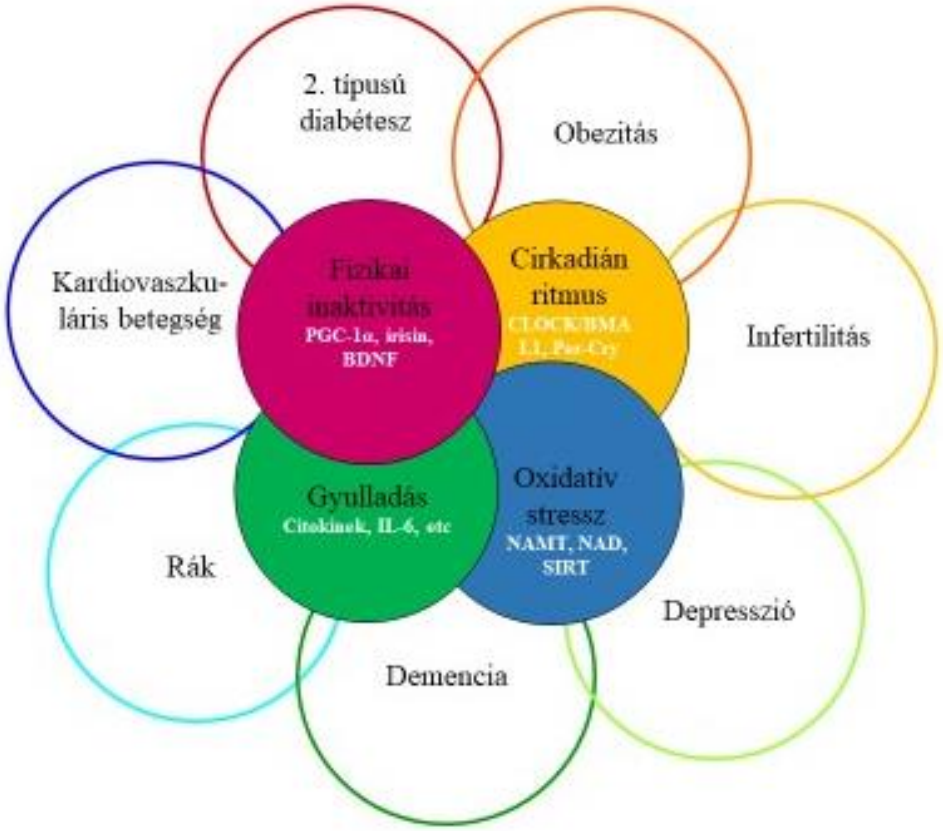
1. Rövidítések

ACE: angiotensin converting enzyme
AHI: apnea-hypopnea index
apoA1: apolipoprotein A1
apoB: apolipoprotein B
ARB: angiotensin receptor (type 1) blocker
BDNF: brain-derived neurotrophic factor
BMI: body mass index
CAD: coronary artery disease
CI: 95% confidence interval
CK: creatine kinase
COPD: chronic obstructive pulmonary disease
CPAP: continuous positive airway pressure
CRP: C-reactive protein
CVD: cardiovascular disease
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
ESS: Epworth Sleepiness Scale
FNDC5: fibronectin type III domain-containing protein 5
γGT: gamma-glutamyl transferase
GOT: glutamate-oxaloacetate transaminase
GPT: glutamate-pyruvate transaminase
HDL: high-density lipoprotein
HgA1c: hemoglobin A1c
IMT: intima-media thickness (az a. carotis comm. falvastagsága az adventitia nélkül)
IQR: interquartile range
LDH: lactate dehydrogenase
LDL: low-density lipoprotein
Lp(a): lipoprotein (a)
NMDA: N-methyl-D-aspartate
OSAHS: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome
PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
PSQI: Pittsburgh sleep quality index
RR: a Korotkov által módosított Riva-Rocci-féle vérnyomásmérés eredménye
SCN: suprachiasmatic nucleus
TG: triglyceride
TrkB: tropomyosin receptor kinase B (tyrosine receptor kinase B)

2. Bevezetés

2.1. A fizikai inaktivitás betegségcsoport (diseasome of physical inactivity)

A “fizikai inaktivitás betegségcsoport” (diseasome of physical inactivity) kifejezés Pedersentől származik, amely összefoglalja a fizikai inaktivitáshoz köthető krónikus betegségeket (Pedersen, 2009). Ebbe a betegségcsoportba sorolható a 2-es típusú diabétesz, a kardiovaszkuláris betegségek, a vastagbélrák, a posztmenopauzális emlőrák, a demencia és a depresszió is (1. ábra). A fizikai inaktivitás önmagában hozzájárul a visceralis zsírszövet felszaporodásához, ami krónikus, alacsony intenzitású, szisztémás gyulladásos állapotot vált ki, így hozzájárul a fenti krónikus, nem-fertőző betegségek kialakulásához (Pedersen, 2009).



1. ábra: A fizikai inaktivitásból adódó betegségcsoportok a cirkadián szabályozás, a redoxi és a gyulladásos folyamatok, valamint az irisin/BDNF tengely interakciójának tükrében. BDNF: agyi eredetű neurotrop faktor (brain-derived neurotrophic factor); PGC-1α: peroxiszóma proliferátor aktiválta γ receptor 1α koaktivátor; CLOCK: circadian locomotor output cycles kaput; BMAL1: agy és izom ARNT-szerű protein 1 (brain and muscle ARNT-like protein 1); Per-Cry: periódus és kriptokróm; IL-6: interleukin 6; NAMPT: nikotinamid foszforibozil-transzferáz; NAD: nikotinamid adenin dinukleotid; SIRT1: sirtuin 1

A fizikai inaktivitás és a metabolikusan aktív visceralis zsírszövet felszaporodása közötti oki kapcsolatot vizsgálták abban a tanulmányban, ahol fiatal férfiak napi lépéseinek számát az általában javasolt 10.000 lépés/nap-ról 1.500 lépés/nap-ra csökkentették, két héten át. A fizikai aktivitás korlátozása után az intraabdominalis zsírszövet MRI-vel mérve 7%-kal nőtt, miközben a test össz-zsírtartalma nem változott. Emellett egymással párhuzamosan csökkent a teljes zsírmentes testtömeg és a BMI, a glükóz tolerancia és a postprandialis zsíranyagcsere intenzitása is (Olsen és mtsai, 2008). Az eredmények alapján a vázizomzat aktivitásának csökkenése hozzájárul számos szerv működésének zavarához, melyek kapcsolatát valószínűleg szolubilis jelátvivő anyagok biztosítják. Ennek megfelelően a vázizom endokrin szervnek is számít, hiszen auto-, para- és endokrin funkcióval bíró peptideket, ún. myokineket bocsát ki (Pedersen & Febbraio, 2008).

2.2. Az irisin/BDNF tengely

A közelmúltban azonosították az irisin nevű kontrakció-szabályozott myokint, amelynek mind perifériás, mind centrális hatásait kimutatták (Bostrom és mtsai, 2012a). Az irisin proteolitikus hasítással képződik a III. típusú fibronektin domént tartalmazó protein 5-ből (fibronectin type III domain-containing protein 5: FNDC5). Az FNDC5 transzmembrán fehérje, expresszióját a peroxiszóma proliferátor aktiválta γ receptor koaktivátor 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α: PGC-1α) szabályozza (Bostrom és mtsai, 2012a). A PGC-1α indukálható transzkripciós koaktivátor, melynek a mitokondriális biogenezis során mindenütt jelenlévő metabolikus hatása van (Mattson és mtsai, 2018).

A periférián az irisin legfontosabb szerepe a zsírszövet barnítása a mitochondriális uncoupling protein 1-en (UCP1) keresztül, így hozzájárul a nem-reszketéses (nem vázizom-kontrakció eredetű) termogenezishez (Bostrom és mtsai, 2012a). Egerekben kimutatták az irisin azon centrális hatását, hogy indukálja az agyi eredetű neurotrop faktor (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) termelését a hippocampusban (Wrann és mtsai, 2013a; Wrann, 2015). A BDNF-ről ismert, hogy emeli a dopamin szintet a ventralis tegmentalis areában (ventral tegmental area: VTA), továbbá részt vesz a tanulás, a memória és a limbikus neuronális plaszticitás szabályozásában (Collo és mtsai, 2014; Guillin és mtsai, 2003; Jeanblanc és mtsai, 2006). A BDNF receptora a tropomiozinnal kapcsolatos B kináz receptor (tropomyosin-related kinase B: TrkB) (Marosi & Mattson, 2014).

Mivel mind a hippocampus, mind a VTA részt vesz a motiváció kialakításában és a jutalom feldolgozásban, kutatócsoportunk felvetette az irisin/BDNF tengely szerepét az ülő életmódhoz kapcsolható betegségek kialakulásában. Az irisin/BDNF tengelynek kapcsolata van mind a mezokortiko-limbikus folyamatokkal, mind a fizikai aktivitáshoz (Zsuga és mtsai, 2016a, 2016b). Mindamellett a fizikai inaktivitás betegségcsoport kórképeinek hátterében meghúzódó mechanizmusok bonyolultak, pontos értelmezésük csak a teljes szabályozó rendszer figyelembevételével lehetséges.

2.3. A cirkadián szabályozás

A cirkadián ritmust meghatározó rendszer a minden sejtben meglévő molekuláris órák hálózatából tevődik össze (Riley & Esser, 2017). Jelentőségét mutatja, hogy az összes gén kb. 43%-ának expressziója cirkadián ritmusú hullámzást mutat (McClung, 2013; Tahara & Shibata, 2018). A cirkadián rendszernek a fényre érzékeny organizmusokon belül mindenütt jelenvalósága tükrözi a cirkadián periodicitáshoz való adaptáció fontosságát. A Föld saját tengelye körüli forgásához való alkalmazkodás jelentős evolúciós előnnyel jár, segítségével az organizmusok képesek erre a szabályosan ismétlődő környezeti változásra felkészülni (Bass, 2012; Bechtold & Loudon, 2013). Cirkadián ritmus megfigyelhető már az archeákban is (a baktériumokhoz hasonló prokarióták, melyek néhány vonása az eukariótákra emlékeztet), ami primitív oxidoreduktív ciklusokban nyilvánul meg (Dibner és mtsai, 2010; Hoyle & O'Neill, 2015).

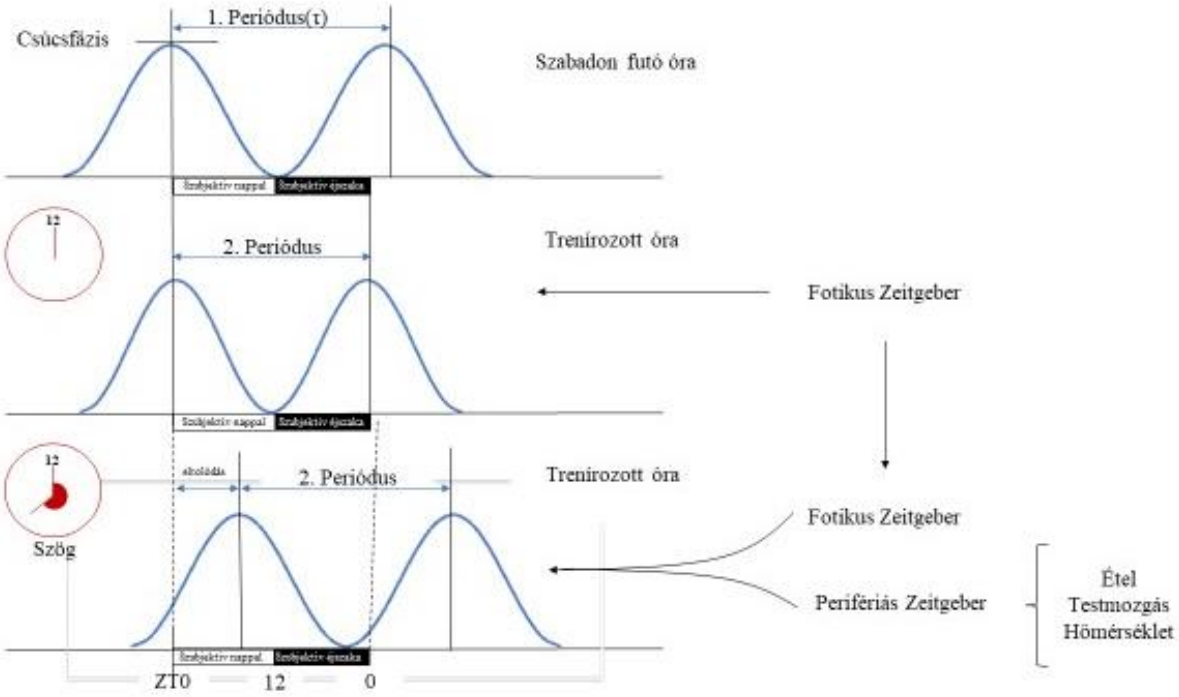
Az emberben, bár a redox-alapú órák is megvannak (Bass & Takahashi, 2011; Musiek és mtsai, 2013), a cirkadián ritmust a sejtek autonóm fő órája hajtja, mely egy transzkripciós-transzlációs visszacsatolásos hurokból áll (transcriptional-translational feedback loop: TTFL) (McClung, 2013; Roenneberg & Merrow, 2016). Rendszerszinten nézve a molekuláris órák hierarchikus szerveződést mutatnak, a fő óra a két nucleus suprachiasmaticusban (suprachiasmatic nucleus: SCN) található. A SCN a chiasma opticum fölött helyezkedik el a ventrolateralis hypothalamusban, a harmadik agykamra két oldala mentén (Gachon és mtsai, 2004).

A cirkadián fő óra a legtöbb szervben, így az izomban is megtalálható szövetspecifikus alárendelt órák felülről lefelé irányuló szinkronizálását szervezi (Hodge és mtsai, 2015; Roenneberg & Merrow, 2016; Tahara & Shibata, 2018). A molekuláris órák

saját periódusa általában hosszabb 24 óránál (Eastman és mtsai, 2015), így a molekuláris órákat bizonyos környezeti jelek (Zeitgeber-ek) segítségével újra és újra be kell állítani. A beállítás során a molekuláris óra igazodik a környezeti jel időzítéséhez. A Zeitgeber lehet fótikus (fény) és nem-fótikus (táplálék, hőmérséklet, testedzés, stressz vagy izgalom) (Tahara & Shibata, 2018). A beállíthatóság a cirkadián gépezet egyik legfontosabb tulajdonsága, ez teszi lehetővé a környezethez való minél teljesebb alkalmazkodást (Roenneberg & Merrow, 2016). A cirkadián ritmus folyamatos, külső ingerek általi újrahangolásának az egész testet átfogó szabályozó szerepe van, ily módon a fényviszonyokhoz igazodó cirkadián rendszert (mint időérzékelést) felfoghatjuk „hetedik érzékként" is (a hagyományos öt érzék és az egyensúlyozás mellett) (2. ábra).

A legfontosabb Zeitgeber-ek a világos/sötét, evés/böjt és a nyugalom/testmozgás változásai, melyek a környezeti erőforrások (pl. élelem) megtalálására és megszerzésére irányuló evolúciós nyomást tükrözik (Roenneberg & Merrow, 2016). A cirkadián rendszer úgy szerveződik, hogy a szervezet igazodhasson a környezet diurnálisan változó lehetőségeihez, többek között kellő mentális erőforrás álljon az élelem megszerzésének szolgálatában. A fő órát fényre vonatkozó információval a tractus retinohypothalamicus látja el (Benarroch, 2008). A retinából érkező jeleket befogadó pacemaker sejtek fényinformáció-érzékenysége kifejezett cirkadián fluktuációt mutat, ugyanakkor ez az érzékenység fényinformációval felülvezérelhető (Meijer & Schwartz, 2003).

Az SCN-be jutó fényinformáció a fő óra legfontosabb direkt beállító jele, így az agyban és a periférián lévő alárendelt órák számára is a legfontosabb jel (Verwey és mtsai, 2016). Ezt tükrözi, hogy a fény csak a szubjektív éjszaka során képes újraindítani az intrinsic SCN pacemakert, a szubjektív nappal során nem (Tahara & Shibata, 2018). A fótikus beállítás komplex jelátviteli folyamaton keresztül valósul meg, melyben transzmitterként részt vesz a glutamát, a hipofízis eredetű adenilát ciklázt aktiváló polipeptid (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: PACAP) és a BDNF. Ez utóbbiról feltételezik, hogy kulcsfontosságú szerepet tölt be a cirkadián rendszer fényre adott válaszának szabályozásában (Allen & Earnest, 2005; Dibner és mtsai, 2010). A BDNF kapuőr funkciót lát el, szabályozza a fény fő órát eltoló képességét. A BDNF-nek egyébként jól ismert neurotróf szerepe van, részt vesz az agyi szinaptikus plaszticitás fenntartásában (Malkani & Zee, 2018) oly módon, hogy hosszútávon növeli a szinaptikus kapcsolatok erősségét (Yan és mtsai, 2005).



2. ábra: A cirkadián fiziológia alapfogalmai. Az SCN bizonyos sejtjeinek önfenntartó cirkadián pacemaker aktivitása van, melyek átterjednek más agyi területekre és egyes perifériás szervekre. Ezen oszcillátorok periódusideje (τ) általában hosszabb, mint 24 óra (a geofizikai cirkadián periódus). Zeitgeber (újrahangoló) jel hiányában a fő óra szabadon fut (csak a pacemaker aktivitás hajtja), ezért fokozatosan elcsúszik a természetes nappal-éjszaka periódustól. Ezt az elcsúszást egy beállítási fázisszöggel jellemezhetjük, ami a cirkadián oszcillációk és a természetes nappal-éjszaka ciklusok (fótikus input) azonos fázisai közötti időeltolódást jelenti. A fázisszög nagysága elsősorban a τ és a 24 órás periódus közötti különbségtől függ, de befolyásolja a Zeitgeber-ek ereje és az egyén válaszadási készsége is. Az SCN-t főleg a fótikus input hangolja be (trenírozza), tehát a fény képes az oszcillációkat a nappal-éjszaka ciklushoz igazítani. A perifériás szervek alárendelt oszcillátorok, melyek az SCN általi beállítás (trenírozás) hiányában aritmiássá válnak, mivel oszcillációjukat sokféle inger befolyásolja: perifériás jelek (pl. hideg, táplálékhiány, testmozgás), neurális, valamint hormonális ingerek. A perifériás, szövetspecifikus beállítás képes a perifériás oszcillációk fázisát eltolni, így az időtengelyen diszkrét eltérés léphet fel. A szubjektív nappal a cirkadián periódus azon szakasza, amikor a szervezet megvilágításnak van kitéve (Zeitgeber idő 0-12 óra), míg a szubjektív éjszaka a cirkadián periódus sötét szakaszát jelenti (Zeitgeber idő 12-24 óra).

A centrális fő óra beállíthatóságának korlátait jól mutatják azok a közérzetet és egészséget érintő problémák, amelyek az időzítő rendszer zavarából adódó cirkadián elcsúszás miatt alakulnak ki (Tahara & Shibata, 2018). A krónikus jet lag, a szociális jet lag esetén, illetve változó műszakokban végzett munka során az egyén centrális órája objektív

(pl. interkontinentális utazás) vagy szubjektív (a szokásos időzítéstől eltérően végzett tevékenységek) okokból elállítódik (Hasler & Clark, 2013; Parekh & McClung, 2016; Richardson és mtsai, 2017).

A belső cirkadián időzítés jelentős változását az alvás-ébrenlét ciklus zavaraként említi a DSM V. Ebben a zavarban az SCN által irányított biológiai ritmusok, azaz az alvás-ébrenlét ciklus, a test maghőmérsékletének hullámzása és az endogén melatonin kiválasztás (Dibner és mtsai, 2010) jelentősen elmaradnak a normális, 24 órás fizikai és szociális környezeti ciklusoktól (American, 2013; Richardson és mtsai, 2017). Preklinikai és klinikai kutatások kimutatták, hogy a cirkadián elcsúszásnak kóroki szerepe van a metabolikus szindróma (Morris és mtsai, 2016), az obezitás, a diabetes mellitus (Knutsson & Kempe, 2014), a kardiovaszkuláris betegségek (Vyas és mtsai, 2012), a depresszió (Angerer és mtsai, 2017), a prosztata- és emlőrák (Hansen, 2017), valamint a demencia (La Morgia és mtsai, 2017; Malkani & Zee, 2018) kialakulásában. Ezzel összhangban az óra gének pontmutációinak széles skáláját azonosították metabolikus betegségekben, hangulatzavarokban és daganatos megbetegedésekben (Valenzuela és mtsai, 2016). Ezek mellett a specifikus kronotípusok ("pacsirta" és "éjszakai bagoly") egészségügyi következményeinek kórélettani kutatása is előtérbe került (Pfeffer és mtsai, 2018).

A továbbiakban kerülnek bemutatásra azok a bizonyítékok, melyek alapul szolgálnak ahhoz a hipotézishez, miszerint az izom eredetű irisin hozzájárul a cirkadián alkalmazkodáshoz BDNF indukcióján keresztül az SCN ventroletaralis régiójában. Hipotézisünk szerint a BDNF közvetett módon finomhangolja a fő óra fótikus beállítását. Ezen túlmenően koncepcionálisan újraértelmezzük a fizikai inaktivitás betegségcsoportot, kiegészítve a jelenlegi meghatározást (Pedersen, 2009) azzal, hogy fizikai inaktivitás esetén az egymással kapcsolatban álló cirkadián, redox, gyulladásos és myokin folyamatok olyan szisztémás zavara alakul ki, ami számos egészségügyi problémához és betegséghez vezethet, mint például az obstruktív alvási apnoe (1. ábra).

2.4. Az obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindróma (OSAHS)

Az obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindróma (obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: OSAHS) egyre több figyelmet kap a hosszútávú egészségügyi és társadalmi következményei miatt. A gyakoriságáról szóló beszámolók nagy változatosságot mutatnak.

Egyesek szerint a prevalencia kb. 3-7% férfiakban és 2-5 % nőkben, mások viszont akár 36,5%-osra is becsülik. Az OSAHS alváshoz kapcsolódó légzészavar, ami rontja az alvás minőségét és ezáltal túlzott nappali álmossághoz vezet. OSAHS esetén valahányszor az alvás mélyül, a felső légutak kollabálnak, ami a gázcsere akadályozása révén hypoxaemiához és végül a páciens átmeneti felébredéséhez vezet (Bagai és mtsai, 2014; Papaioannou és mtsai, 2012). Az OSAHS idővel krónikus nem-fertőző betegségek kialakulásához vezet, ami jelentős szocioökonómiai terhet jelent.

Ez a légúti patológiás folyamat gyulladáshoz és fokozott oxidatív stresszhez vezet, ami kikövezi a kardio-metabolikus betegségekhez vezető utat. Hozzájárul az endothel diszfunkcióhoz, az inzulinrezisztenciához, ezeken keresztül hypertensio-hoz, diabetes mellitus-hoz, stroke-hoz, myocardialis infarktushoz, szívelégtelenséghez és hirtelen szívhalálhoz vezethet (Garbarino és mtsai, 2018; Papaioannou és mtsai, 2012). Mi több, néhány klinikai kutatás az OSAHS és a kardiovaszkuláris (valamint egyéb) mortalitás között független kapcsolatot talált (Gami és mtsai, 2013; Young és mtsai, 2008).

Az OSAHS állandó tünete, a túlzott nappali álmosság önmagában is fokozza a gépjármű balesetek gyakoriságát, csökkenti a munkakapacitást és a produktivitást, valamint többek között a munkához köthető balesetek kb. 9,1%-áért tehető felelőssé (Canto Gde és mtsai, 2015).

Az alvás szabályozása jól leírható az alvás kétfolyamatos modelljével, melyben az oszcilláló homeosztatikus folyamatok folyamatos interakciója szerepel (növekvő és csökkenő alvás adósság, melyeket rendre ébrenlétben és álomban tapasztalunk), valamint a fő óra által szabályozott cirkadián folyamatok. Ezek eredményeként az oszcillációk fázisa, amplitúdója és periódusossága úgy állítódik be, hogy az alvás rendesen igazodjon a 24 órás nappali-éjszakai ciklushoz (Borbely és mtsai, 2016). Az alvás optimális időzítése a cirkadián fázishoz lehetővé teszi az (egymással antagonisztikus) anabolikus (ébrenlét és táplálkozás) és katabolikus (alvás, éhezés) anyagcserefolyamatok időbeli elválasztását, így a habituális fázisokban történő alvás fontos szabályozó jelzés, ami segít összehangolni a centrális és perifériás szövetspecifikus ritmusokat. A homeosztatikus és a cirkadián pacemaker folyamatok interakcióban lépnek egymással, bár külön folyamatok szabályozzák őket.

A cirkadián eltolódás, pl. a cirkadián környezettől eltérő alvási fázis és/vagy a mögöttes cirkadián folyamatok megváltozott amplitúdója rontja az alvásminőséget, túlzott nappali álmosságot eredményez és rontja a kognitív teljesítményt (van den Heuvel és mtsai, 2002; Videnovic és mtsai, 2014). Önmagában a cirkadián ritmus eltolódása is lényegesen

befolyásolja a szubjektív álmosságot: ez a hatás kifejezettebb a fiatal felnőttekben (24,5 ± 3,54 évesek), mint az idősebbekben (64,0 ± 5,98 évesek) (Silva és mtsai, 2010). Összességében a túlzott nappali álmosság a megváltozott cirkadián szabályozás indikátora lehet.

Egy 10.149 betegből álló anamnesztikus kohorsz 68 hónapos követése során kimutatták, hogy OSAHS-ban a túlzott nappali álmosság a kardiovaszkuláris események és az általános mortalitás független prediktora (Kendzerska és mtsai, 2014). Ezen felül a túlzott nappali álmosságot OSAHS-os betegekben hatékonyan kezelték folyamatos pozitív légúti nyomás (continuous positive airway pressure: CPAP) terápiával. Igazolták azt is, az oxidatív stressz és a szisztémás gyulladás, mint a túlzott nappali álmosság következménye (Garbarino és mtsai, 2018), szignifikánsan összefügg az össz- és a kardiovaszkuláris halálozással OSAHS-os betegeknél (Empana és mtsai, 2009; Gooneratne és mtsai, 2011). A kifejezetten az alvás közbeni légzés és a túlzott nappali álmosság külön terápiájának szükségét is hangsúlyozzák (Garbarino és mtsai, 2018). Korábban felvetették továbbá a cirkadián ritmus megváltozását is OSAHS-ban. Beszámoltak a Per1, a cirkadián fő órát szabályozó egyik gén expressziója variabilitásának csökkenéséről, ami túlzott nappali álmossággal, hangulatzavarral és a kardivaszkuláris megbetegedések fokozott incidenciájával társul (Burioka és mtsai, 2008; Burioka és mtsai, 2009).

Jelen tanulmányunkban próba alá vetettük azon hipotézisünket, miszerint a poliszomnográfiával igazolt OSAHS betegek szubjektív nappali álmosságával jellemezhető cirkadián ritmuszavart az irisin/BDNF tengely befolyásolja, mivel az irisin képes szabályozni a BDNF expressziós szintjét az SCN-ben, ahol a fótikus beállítás történik.

2.5. A cirkadián ritmus fő órájának celluláris folyamatai

A sejtek autonóm óráinak fő alkotói a gyakorlatilag az összes sejtben fellelhető, egymással összekapcsolt TTFL-ek, melyek egy nap alatt teljes ciklust írnak le. Először az agy és izom ARNT-szerű protein 1 (Brain and muscle ARNT-like protein 1: BMAL1) és a circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK) vagy annak homológja, a neuronális PAS domén protein 2 (NPAS2) heterodimert alkotnak, majd az Eb-ox motívumhoz kötődnek a Period (Per1, Per2, Per3) és a Cryptochrome (Cry1, Cry2) gének promóter régiójában. Ez indukálja a Per és Cry cirkadián represszorainak transzkripcióját, a sejtplazmába került

mRNS-eik transzlálódnak, multimert alkotnak, majd a sejtmagba jutnak. Ott gátolják a BMAL1/CLOCK aktivitást, így a negatív visszacsatolási folyamat kb. 24 órán belül belül körbeér (Parekh & McClung, 2016). A fő jelátviteli ciklus melletti járulékos útvonal abból áll, hogy a BMAL1 transzkripciót az árva magreceptor REV-ERBα elem gátolja, ami feltételezhetően anyagcsere és a cirkadián ritmus útvonalakat érint (Liu és mtsai, 2007; Valenzuela és mtsai, 2016; Welsh és mtsai, 2010). A fő óra gének periodikus expresszióját az SCN-ben a calcium/cAMP response binding protein (CREB) szabályozói irányítják, melyek membrán depolarizációra aktiválódnak (ezt megnövekedett intracelluláris kalcium és cAMP szint követi) (Welsh és mtsai, 2010). A foszforilált (és ezáltal aktivált) CREB ezután a Per1 és Per2 gének promóter régiójában kalcium/cAMP szabályozó elemekhez (calcium/cAMP regulatory elements: CREs) kötődik (Welsh és mtsai, 2010).

A cirkadián oszcillációkkal párhuzamosan a TTFL transzkripciós faktorai számos óra által szabályozott gén (clock-controlled genes: CCGs) ritmusos expressziójában vesznek részt. Ezek metabolikus és ehhez társuló oxidoreduktív folyamatok időbeli szabályozásában töltenek be fontos szerepet (Hodge és mtsai, 2015). A molekuláris órák ezen felül optimalizálják a sejtfolyamatok szövetspecifikus időzítését, hogy azok egymástól időben el legyenek választva. Ennek a felborulása inkompatibilitáshoz és génszekvenciák törléséhez vezetne, ezáltal nőne a mutációs ráta (Bass, 2012). Megfigyelték, hogy pl. a vázizomban a fő celluláris/metabolikus gének transzkriptumaiban gazdagon előfordul a cirkadián transzkriptom (Harfmann és mtsai, 2015; McCarthy és mtsai, 2007). A test anyagcseréjében központi szerepe van az izmoknak, az izom anyagcseréje pedig igazodik a cirkadián ritmushoz (Hodge és mtsai, 2015). Ennek megfelelően az izomban lévő molekuláris óra a sebességmeghatározó metabolikus gének aktivációjának és represszió jának időzítését is képes szabályozni. Ezen felül az izom óra a fő órával szinkronizálódik, de az étkezés és a fizikai aktivitás befolyásolhatja, ezáltal a vázizom képes igazodni a környezeti cirkadián oszcillációkhoz, valamint tud adaptálódni az egyén metabolikus eseményeihez is (Tahara és mtsai, 2017). Ez különösen fontos, mivel a vázizom felel az inzulin által stimulált postprandialis glükózfelvétel kb. 80%-áért, továbbá rezervoárként szolgált a fehérjeszintézishez és a glükoneogenezishez (Harfmann és mtsai, 2015).

A váltakozó glikolitikus-oxidatív energetikai ciklusok transzkripció-dependens cirkadián periodicitást mutatnak. A metabolikus és a cirkadián rendszer között kofaktor jelátviteli molekulák közvetítenek, például a nikotinamid foszforibozil-transzferáz (nicotinamide phosphoribosyltransferase NAMPT). Mivel az NAMPT a nikotinamid adenin

dinukleotid (NAD+) bioszintézis sebességmeghatározó enzime, a NAD+ előállítása is cirkadián ritmust követ (Nakahata és mtsai, 2009; Ramsey és mtsai, 2009). A CLOCK upregulálja a NAMPT-t, ezáltal diurnálisan változik a NAD+ szint, a NAD+ pedig megköti és aktiválja a NAD+-dependens hiszton-deacetiláz sirtuin 1-et (SIRT1) (Bellet és mtsai, 2011), melynek aktivitása így szintén cirkadián hullámzást mutat (Chang & Guarente, 2013). Az SIRT1-et a NAD+/NADH arány szabályozza, így bioenergetikai szenzornak minősül (Mattson és mtsai, 2018). Kimutatták, hogy a deacetiláz gének egyaránt részt vesznek a cirkadián fő óra pozitív (Nakahata és mtsai, 2008) és negatív (Asher & Schibler, 2011) irányú befolyásolásában, valamint kapcsolatban vannak a metabolikus és gyulladásos útvonalak transzkripciós fehérjéivel is, mint amilyenek a PGC-1α és nukleáris faktor κB (NFκB) (Chang & Guarente, 2013). A NAMPT-szabályozott NAD+ bioszintézis tehát a SIRT1 mediátoraként képest összehangolni az energiatárolás és a pihenés-aktivitás diurnális ciklusait.

Mint már jeleztük, a PGC-1α emlősökben a cirkadián szabályozás fontos eleme. Képes BMAL1 és CLOCK génexpressziót és transzlációt indukálni (Liu és mtsai, 2007) azáltal, hogy a kromatin represszív mikrokörnyezetét aktiválóvá alakítja át. A PGC-1α expresszió maga is ritmusos (Miyazaki és mtsai, 2011; Pastore & Hood, 2013), ezen kívül a SIRT1 deacetilációja az aktivitást cirkadián ritmus felvételére kényszeríti (Higashida és mtsai, 2013; Liu és mtsai, 2007). Mivel a PGC-1α expressziót egyéb, metabolikus igényt közvetítő jelek is indukálják, pl. hideg, éhezés, testmozgás (Cheng és mtsai, 2012; Puigserver és mtsai, 1998; Ryan & Hoogenraad, 2007), a PGC-1α fontos szereppel rendelkezhet a környezeti körülmények és a metabolikus szükségletek összekötésében és a cirkadián ritmushoz való kapcsolásában. A NAMPT, SIRT1 és PGC-1α elemekből álló cirkadián jelátviteli hurok képes befolyásolni a fő óra intrinsic periodicitását. Az eredményeket genetikai modellekkel is alátámasztották: a periódus hossza transzgén egerekben megrövidül, SIRT1 knockout egerekben megnyúlik (Chang & Guarente, 2013). Ebből következik, hogy ez a hurok fontos feladatot lát el az SCN centrális pacemaker működésében (Chang & Guarente, 2013). A fentieket összefoglalva lehetséges, hogy a PGC-1α szignifikáns tényező a molekuláris órák beállításában, mert a fő óra működését összeköti olyan környezeti jelek feldolgozásával (kalóriabevitel korlátozás, testmozgás, kognitív igénybevétel), melyek figyelembevétele evolúciós előnyt jelent.

2.6. A cirkadián rendszer, a beállítás és a szinkronizáció hierarchiája

A legősibb környezeti jelek egyike, a világos és sötét időszakok napi váltakozása döntően meghatározza az emlősök fiziológiáját és magatartását. A minél hatékonyabb alkalmazkodáshoz az emlősök időzítő rendszere hierarchiába szerveződött, melynek legfelsőbb eleme, az SCN-beli fő óra szinkronizálódik a geofizikai időhöz. Ez döntően a tractus retinohypothalamicuson beérkező fótikus jelek révén történik (Dibner és mtsai, 2010). A tractus retinohypothalamicus monoszinaptikus pálya, ami az intrinsic módon fotoszenzitív retinális ganglionsejtekből indul, melyek melanopszint, a kék fényre érzékeny fotopigmentet tartalmaznak (Yan & Wang, 2016), és a SCN ventrolateralis részében lévő neuronok egy alcsoportján végződik, melyek vazoaktív intesztinális peptidet (VIP) választanak el (Dibner és mtsai, 2010). Az SCN ezen régiója intrinsic pacemaker aktivitással rendelkezik, ami az SCN többi részének az oszcillációját szinkronizálja szinaptikus kapcsolataival és parakrin jelátvitellel (Dibner és mtsai, 2010; Michel & Colwell, 2001; Welsh és mtsai, 2010). Az SCN külső időjelek nélkül (szabadon futva) is koordináltan működik és koherens output jeleket generál (Michel & Colwell, 2001; Welsh és mtsai, 2010), azonban a legtöbb fajnál ez az intrinsic cirkadián periódus hosszabb, mint a 24 órás környezeti fotoperiódus (Roenneberg & Merrow, 2016). A fő óra nem megfelelő beállítása sokféle betegségnek és zavarnak ágyaz meg (l. fentebb).

Az SCN-t leginkább a fény befolyásolja, de friss irodalmi beszámolók szerint a testedzés és az éhezés is lehet rá némi, jelentősen kisebb hatással (Richardson és mtsai, 2017); (Sen és mtsai, 2017; Tahara és mtsai, 2017; Tahara & Shibata, 2018). Az SCN-t érő fényinger közvetlenül módosítja az SCN elektromos aktivitásának időzítését, amplitúdóját és periódusát. A fényből származó információ közvetlenül megváltoztatja a TTFL ritmusos expressziós mintázatát a fő óraszerkezeten belül (Bechtold & Loudon, 2013; Roenneberg & Merrow, 2016), ez serkenti a CCG expresszió napi oszcillációját (Verwey és mtsai, 2016) és optimális lokomotoros tevékenységhez és anyagcseréhez vezet (Bass, 2012; Roenneberg & Merrow, 2016). Az SCN a környezeti ritmust az agy többi része és a perifériás szervek felé továbbítja oly módon, hogy módosítja a szimpatikus idegrendszer aktivitását (Bass, 2012), az endokrin profilt (pl. melatonin szint) (Hasler & Clark, 2013; Pfeffer és mtsai, 2018), a testhőmérséklet hullámzását, illetve egyéb módokon is (Dibner és mtsai, 2010; Verwey és mtsai, 2016). Az SCN a perifériás oszcillátorok szinkronizálásán keresztül lehetővé teszi, hogy a szervezet a fiziológiáját és a magatartását proaktív módon megszervezze (Dibner és mtsai, 2010).

Az SCN-től kapott beállító jelzés mellett a perifériás szervek (máj, vázizom, csont, hasnyálmirigy, tüdő, vese, stb.) intrinsic molekuláris óráit a rájuk jellemző fiziológiás folyamatoknak megfelelő Zeitgeber jelek is befolyásolják (Roenneberg & Merrow, 2016). A különböző beállító jelek (pl. éhezés, testmozgás) a perifériás órákban fáziseltolódást hoznak létre a fő órához képest, ami segít a szövetek metabolikus tevékenységének optimális finomhangolásában (Tahara & Shibata, 2018). Mindazonáltal a legtöbb alárendelt perifériás oszcillátor intrinsic ritmusa (Abraham és mtsai, 2005; Tosini & Menaker, 1996) fokozatosan eltompul az SCN ritmusos vezérlő működésének hiányában (Welsh és mtsai, 2010; Yamazaki és mtsai, 2000), tehát a perifériás órák optimális hosszútávú beállításának feltétele a fő óra megfelelő működése (Roenneberg & Merrow, 2016).

A vázizmok óráját a motoneuron-dependens kontraktilis aktivitás és a táplálkozás/éhezés szabja meg (Harfmann és mtsai, 2015; Pastore & Hood, 2013), tehát a CCG szabályozza a szénhidrát- és lipid-anyagcsere diurnális változásait a vázizomzat katabolikus és anabolikus sebességmeghatározó enzimeihez tartozó gének időbeli szabályozása révén. A zsír katabolizmusról a szénhidrát katabolizmusra történő átállás a korai aktív periódusban történik, ilyenkor azon gének expressziója erősödik fel, amelyek a glikolízist szabályozzák.

Az aktív fázis után a szénhidrát tárolásában és a lipogenezisben résztvevő gének expressziós csúcsa következik és a felszívódás utáni energiatöbblet tárolása dominál. Ezután, az inaktív periódus közepén, a zsírsav katabolizmus génjei aktiválódnak: az éjszakai éhezés során a vázizmok fő energiaforrása a zsír (Hodge és mtsai, 2015). A genetikai modellek rávilágítanak a vázizom cirkadián ritmusának fontos szerepére az izom-anyagcsere homeosztázisában. Az egyetlen nem-redundáns fő óra gén, a BMAL1 izomspecifikus transzkripciós gátlásának két modelljével is bizonyították, hogy a BMAL1 mind a glükózfelvételt, mind az anyagcserét szabályozza az izomban (Schiaffino és mtsai, 2016). Ez alátámasztja, hogy a nyugalmi/éhezési fázisból az aktív/táplálkozási fázisba történő átmenet koordináltan történik, melynek során az izom legfőbb üzemanyaga a glükóz lesz (Dyar és mtsai, 2014; Schiaffino és mtsai, 2016). Az izom molekuláris órája több, mint 2.300 gén transzkripcióját képes befolyásolni (Harfmann és mtsai, 2015; Pizarro és mtsai, 2013), melyek közé tartozik a PGC-1α és az FNDC5 (Riley & Esser, 2017), így utóbbiak expressziója is cirkadián jellegű.

A fentieket összefoglalva az SCN-t felfoghatjuk úgy, mint a szervezet “hetedik érzékének” fő struktúráját, mivel egy újabb érzékelési modalitást jelent. Segítségével

adaptálódhatunk a környezethez, emellett az alapvető, szövetspecifikus sejtfolyamatok szabályozásában is részt vesz (pl. redox állapotok, gyulladásos állapotok, metabolikus állapotok). Jelen ismereteink alapján az SCN-t legfőképpen az éjszaka beérkező fótikus input befolyásolja, de emellett korlátozott mértékben képes válaszolni bizonyos nem-fótikus jelekre is.

2.7. A fótikus beállítás molekuláris mechanizmusai

Az SCN az össze perifériás órát összehangoló, fótikus ingerek által felülvezérelt, intrinsic aktivitású karmester (Allen & Earnest, 2005; Dibner és mtsai, 2010). A fény a tractus retinohypothalamicuson keresztül glutamát és PACAP felszabadulást vált ki, melyek az SCN fótikus regulációjának fő neurotranszmitterei (Allen & Earnest, 2005; Dibner és mtsai, 2010). Az NMDA (N-metil-D-aszpartát) és hipofízis adenilát cikláz-aktiváló polipeptid 1 (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type 1: PAC1) receptorok (Butcher és mtsai, 2005) aktiválása során megnő a posztszinaptikus cAMP és Ca^{2+} koncentráció, ezek befolyásolják a fő óra és az alárendelt órák által irányított gének expressziós csúcsát és fázisát (An és mtsai, 2011; Harfmann és mtsai, 2015; Lee és mtsai, 2010). A tractus retinohypothalamicus szinaptikus jelátvitelét az SCN-be ezen kívül a BDNF-TrkB rendszer is modulálja (Serchov & Heumann, 2006).

2.8. A BDNF, mint a fótikus input kapuőre az SNC-ben

A BDNF potens neurotrop hormon, mely pre-pro formában szintetizálódik, a keringésbe pedig vagy pro-BDNF-ként kerül (melyet a plazma szöveti plazminogén aktivátor alakít át BDNF-fé), vagy aktív BDNF-ként (Marosi & Mattson, 2014). Átjut a vér-agy gáton, így egyaránt képes centrális és perifériás hatásokat kifejteni (Marosi & Mattson, 2014; Pedersen, 2009). A BDNF aktiválja a citoszkeleton és a szinaptikus plaszticitás, sejt túlélés, energiaháztartás és mitochondrium biogenezis folyamatait szabályozó fehérjék génjeit (Cheng és mtsai, 2012; Marosi & Mattson, 2014).

A BDNF jelentős funkciót tölt be az agy érésében, plaszticitásának kialakításában és fenntartásában (Chao és mtsai, 2006), továbbá erősíti a szinaptikus kapcsolatokat (Huang és mtsai, 2008). Az NMDA receptorok aktivációs kinetikájának megváltoztatásán és/vagy a

szinaptikus vezikulumok számának növelésén keresztül facilitálja a jelátvitelt (Cheng és mtsai, 2012), ami a neuronális hálózatok inherens viselkedésbeli adaptációját hosszútávon potencírozza (Yan és mtsai, 2005). A BDNF-ről kimutatták, hogy a CA1 hippocampalis neuronokban növeli a dendrittüskék számát, a gyrus dentatusban pedig fokozza a dendritek komplexitását (Cheng és mtsai, 2012). Mivel az új, működőképes szinapszisok létrehozásához elengedhetetlen a mitochondriumok felszaporítása (Mattson és mtsai, 2018), nem meglepő, hogy a BDNF upregulálja a PGC-1α-t, ami a mitokondrium biogenezisének egyik szabályozó fehérjéje. Emellett a PGC-1α fokozza magának a BDNF-nek az expresszióját, ami egy pozitív feedback hurkot képez a szabályozásban (Wrann és mtsai, 2013a).

A BDNF-ről felmerül, hogy a testedzés és az időszakos böjtölés idegrendszeri hatásainak kialakításában mediátorként szerepel (Farshbaf és mtsai, 2016). Erre utal, hogy akaratlagos aerob testmozgásra és/vagy időszakos böjtölésre több agyi területen fokozott BDNF expressziót találtak (Griffin és mtsai, 2011; Kobilo és mtsai, 2011; Vaynman és mtsai, 2004). További bizonyíték, hogy a β-hidroxibutirát, ami éhezés illetve testedzés során keletkező ketontest, képes BDNF szintézist kiváltani hippocampalis sejtkultúrában (Mattson és mtsai, 2017; Mattson és mtsai, 2018). Emellett az agyi BDNF expressziót az irisin is képes fokozni, ami ugyancsak köthető a testmozgáshoz (Wrann és mtsai, 2013a).

Az agy számos területén mutattak ki BDNF expressziót, köztük a prefrontális kéregben, a hippocampusban, az amygdalában és a VTA-ban (Farshbaf és mtsai, 2016; Wrann és mtsai, 2013a). Ezekről a területekről ismert, hogy részt vesznek a jutalom alapú megerősítéses tanulásban (Zsuga és mtsai, 2016a, 2016b), illetve kapcsolatban állnak a SCN-szal, ami a cirkadián fő órát tartalmazza (Farshbaf és mtsai, 2016). Érdemes megjegyezni, hogy a BDNF és az FNDC5 hasonló eloszlási mintázatot követ.

BDNF expressziót az irisinen kívül más neuropeptidek is ki tudnak váltani (Marosi & Mattson, 2014; Zsuga és mtsai, 2016a, 2016b; Raefsky & Mattson, 2017). Glutamát (ubikviter serkentő neurotranszmitter) felszabaduláskor például NDMA receptor mediálásával megnő az intracelluláris kalcium-szint, ez aktiválja a Ca^{2+}/kalmodulin-dependens protein kinázt (CaMK), a protein kináz C-t és az ERK-et (Serchov & Heumann, 2006). Ezek megnövelik a cAMP-válasz elemet kötő protein (CREB) és az NFκB koncentrációját. Az utóbbiak indukálják a BDNF géntranszkripciót és ezt követően a BDNF vezikulumokba történő csomagolását (Marosi & Mattson, 2014).

A BDNF receptora a TrkB, mely egy tirozin kináz receptor (Marosi & Mattson,

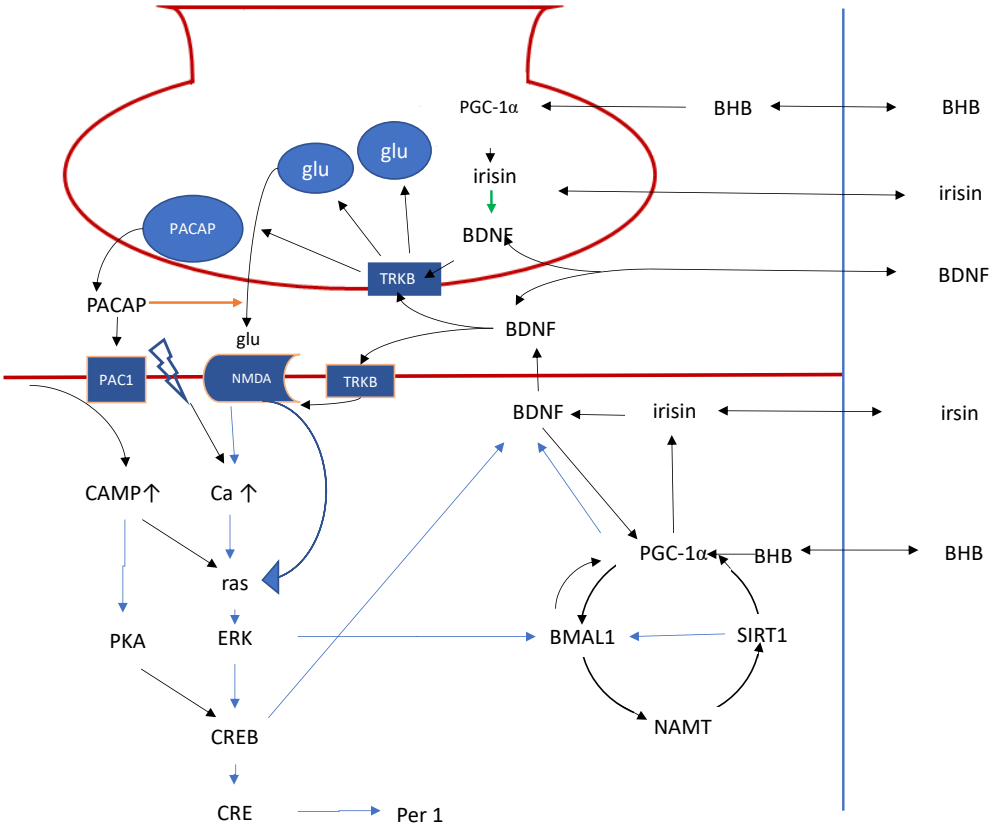
2014). A TrkB aktiválásán keresztül a BDNF szignifikáns hatást gyakorol az SCN-ben végbemenő fótikus szabályozásra (Allen & Earnest, 2005). Az SCN-ben végződő retinohypothalamicus rostok TrkB expressziót váltanak ki (pre- és posztszinaptikusan is) a BDNF-et expresszáló SCN sejtek környezetében. Ez a térbeli közelség megfelelő a TrkB aktiváció komplex szabályozására. A BDNF serkenti a glutamát és a PACAP kiválasztását is (Allen & Earnest, 2005; Michel és mtsai, 2006; Serchov & Heumann, 2006), továbbá erősíti az NMDA receptorok glutamátra adott válaszát. Ennek hátterében állhat a csatorna megnyílási valószínűségének növelése annak foszorilációja révén (Kim és mtsai, 2006; Lin és mtsai, 1998; Michel és mtsai, 2006), valamint az NMDA receptor turnover gyorsítása, melynek révén több receptor kerül a sejtfelszínre (Michel és mtsai, 2006). Korábban beszámoltak arról is, hogy a hippocampusban és a látókéregben a BDNF képes fokozni a glutamát preszinaptikus felszabadítását a TrkB aktiválásán keresztül (Carmignoto és mtsai, 1997; Dibner és mtsai, 2010; Vanevski & Xu, 2013).

Az SCN-en belül a BDNF expresszió ritmusos, a szubjektív nappal során bazális, éjszaka emelkedett szintet mutat (Liang és mtsai, 1998). A BDNF szignál a szubjektív nappal során nem elég arra, hogy megengedje az excitatorikus neurotranszmitter kibocsátást, ezáltal a fényinformáció továbbítása tractus retinohyopthalamicusból az SCN felé gátolt (Allen & Earnest, 2005). A szubjektív éjszaka során azonban az emelkedett BDNF szint már elegendő akkora TrkB aktivációhoz, ami a fény-indukálta retinohipotalamikus aktivitást beengedi a SCN-be (Allen & Earnest, 2005; Liang és mtsai, 2000).

A fenti eredmények megmagyarázzák azt a megfigyelést, hogy a fótikus input képtelen befolyásolni a fő órát a szubjektív nappal során, a szubjektív éjszaka során azonban fény hatására az SCN fáziseltolással válaszol (Allen & Earnest, 2005). További bizonyítékot jelent, hogy amikor patkányok SCN-jébe BDNF-et adtak, megváltozott a cirkadián fényre adott reakció, vagyis a szubjektív nappal során is fáziseltolódás történt (Castren és mtsai, 1992; Liang és mtsai, 2000). BDNF-hiányos knockout egerekben ennek az ellenkezője történik: a fótikus beállítás elmarad. Ezt akkor is megfigyelték, amikor az SCN-be a K252a tirozin kináz gátlót fecskendeztek (Allen & Earnest, 2005; Liang és mtsai, 2000). Kimutatták, hogy a BDNF/TrkB jelátviteli útvonal önmagában elég arra, hogy az egerekből izolált SCN-ben neuronális aktivitásbeli fáziseltolódást okozzon (Michel és mtsai, 2006). Ezek alapján a BDNF-nek közvetlen szerepe van a fótikus behangolásban, vagyis a modulációs hatáson kívül indukciós hatása is lehet.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a tractus retinohypothalamicus és az SCN

ventrolateralis magja közötti szinaptikus jelátvitelt a BDNF-TrkB útvonal két mechanizmussal modulálja: preszinaptikus glutaminerg serkentéssel és az NMDA receptorválasz erősítésével. Feltételezhető, hogy a BDNF elengedhetetlen ahhoz, hogy a glutamát képes legyen elindítani a cirkadián rendszerben a fény kiváltotta beállítást. A BDNF tehát központi szerepet játszik a fő óra fótikus behangolásában a cirkadián rendszer fényre adott válaszának kapuzásával (3. ábra) (Allen & Earnest, 2005; Michel és mtsai, 2006).



3. ábra: A tractus retinohypothalamicus intracelluláris jelátviteli folyamatainak sematikus ábrája. Preszinaptikusan a BDNF megnöveli a szinaptikus vezikulumok glutamát és PACAP tartalmát, valamint fokozza a kiürülésüket. Posztszinaptikusan a BDNF növeli az NMDA receptorok számát és megnyílási valószínűségét. Az PAC1 receptor aktiválja a CREB-et (cAMP-függő protein kináz A útvonalon keresztül). Az NMDA receptor aktivációjával nő a kalcium beáramlás és a ras aktivitása. A ras aktiválja az ERK-et, ami akvitálja a CREB-et és foszforilálja a BMAL1-et. Ezen kívül a BMAL1-et a NAMPT-SIRT1 és a PGC-1α ciklus is befolyásolja. A különböző perifériás jelek tovább bonyolíthatják ezeket a komplex kapcsolatokat, pl. a BHB indukálja a PGC-1α-t, ami pedig serkenti az irisin expressziót. Az irisinnek a BDNF expresszióra gyakorolt hatása az SCN-ben hipotetikus, de egyéb agyi területeken már bizonyított. Feltételezzük, hogy azok a perifériás jelek (BHB, irisin stb.), amelyek nem-fótikus környezeti ingerekre szabadulnak fel, képesek befolyásolni a BDNF permisszív működését. BDNF: agyi eredetű neurotrop faktor (brain-derived neurotrophic

factor); PACAP: hipofízis eredetű adenilát ciklázt aktiváló polipeptid (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide); PAC1: hipofízis adenilát cikláz-aktiváló polipeptid 1. típus (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type 1 receptor); NMDA: N-methil-D-aszpartát; CREB: cAMP response element-binding protein; cAMP: ciklikus adenilát monofoszfát; ERK: extracelluláris jelhez tartozó kináz; BMAL1: agy és izom ARNT-szerű protein 1 (brain and muscle ARNT-like protein 1); NAMPT: nicotinamide foszforibozil-transzferáz; SIRT1: sirtuin 1; PGC-1α: peroxiszóma proliferátor aktiválta γ receptor koaktivátor 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α); BHB: β-hidroxibutirát; SCN: nucleus suprachiasmaticus (suprachiasmatic nucleus) A disszertáció alapját képező hipotézis a zöld nyíllal jelzett kapcsolódás (ld. az eredények fejezetet).

3. Célkitűzések

1. Elméleti vizsgálatunk célja egy olyan modell létrehozása volt, amely megteremti a kapcsolatot a cirkadián ritmus szabályozásában a mester óra szintjén központi szerepet játszó BDNF és a keringésből a nucleus suprachiasmaticusba lépő irisin szintje között. Ezzel megteremtődik a mechanisztikus kapcsolat egyes (az irisin/BDNF tengely rendellenességét mutató) krónikus nem fertőző betegségek és a cirkadián ritmusszabályozás zavara között.

2. Klinikai adatokat elemző kutatásunk célja az volt, hogy feltárjuk az esetleges kapcsolatot a cirkadián eltolódás (amit az Epworth Álmossági Skálán elért pontszámmal jellemeztünk) és a cirkadián ritmus szabályozásában részt vevő BDNF szérum koncentrációi között.

3. További célkitűzésünk volt annak a vizsgálata, hogy ebből a betegpopulációból vett mintán kimutatható-e az irisin - mint a BDNF upstream mediátorának - hatása a cirkadián ritmus szabályozásában.

4. Anyagok, betegek és módszerek

4.1. Elméleti módszerek

A fizikai inaktivitás betegségcsoportot új koncepcióba ágyaztuk azáltal, hogy feltártuk a cirkadián ritmussal való kapcsolatát, amihez számos kutatási területet áttekintettünk. Az eredményeket deduktív elvek mentén integráltuk, hogy végül egy új elméletet formáljunk. Az irodalmi áttekintést az angol nyelvű PubMed-en végeztük el a következő keresőszavakkal: diseasome of physical inactivity, molecular clocks, master clock, peripheral clocks, entrainment, synchronization, oxidoreductive cycle, metabolism, muscle, BDNF, hypothalamus, irisin. A relatíve magas relevanciájú cikkeket szubjektíven válogattuk ki, majd felhasználtuk más közlemények kereséséhez (az ezen cikkek által idézett és az azokat idéző cikkek).

4.2. Anyagok és betegek

4.2.1. Vizsgálati terv és protokoll

A páciensektől származó adatok vizsgálata a keresztmetszeti vizsgálatokat meghatározó STROBE nyilatkozatnak megfelelően történt, melyet a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága (DEOEC RKEB/IKEB 3715-2012) jóváhagyott. Minden résztvevőtől tájékoztatott beleegyezést kaptunk. A kutatás igazodik a Helsinki nyilatkozat alapelveihez.

Ez a vizsgálat a 2012. október 1. és 2013. április 30. között a Debreceni Egyetem, Neurológia Tanszék akkreditált Alvásdiagnosztikai és Terápiás Laboratóriumába járó, OSAHS-al diagnosztizált betegek adatainak elemzéséből állt. Az akkreditációt a Magyar Alvástársaság adta meg, az Alvásközpontok európai irányelvei szerint (Pevernagie és mtsai, 2006).

Minden olyan beteget bevontunk, aki megfelelt a beválogatási kritériumoknak, de nem felelt meg a kizárási kritériumoknak. Beválogatási kritérium volt a 18-80 éves kor és a beválogatás idején meglévő OSAHS diagnózis, ami összhangban áll az OSAHS releváns magyar (EMMI, 2017) és nemzetközi irányelveivel (Epstein és mtsai, 2009). Az OSAHS klinikai diagnózisát akkor állapítottuk meg, ha az obstruktív események száma (apnoe, hypopnoe + respiratorikus eredetű arousal) a poliszomnográfia során meghaladta az 5

esemény/órát, valamint a beteg túlzott nappali álmosságról és/vagy az alábbiak közül kettőről számol be: ismétlődő éjszakai ébredés, nem pihentető alvás, csökkent koncentráció és memóriazavar, fáradékonyság, gyakori zihálás vagy fulladás alvás során. Az alvással kapcsolatos eseményeket az általános eljárási elvek, illetve az American Academy of Sleep Medicine kézikönyve szerint értékeltük ki (Berry és mtsai, 2012). Kizárási kritériumnak számított a tájékoztatott beleegyezés sikertelensége, terhesség, vesebetegség, asthma bronchiale vagy COPD, az arc és a szájüreg gyulladásos megbetegedései, illetve bármilyen szisztémás autoimmun betegség.

Összesen 70 beteget sikerült bevonni, egyetlen beteg adatait pedig kizártuk valószínűleg hibásan magas szérum irisin koncentráció (> 15 ng/ml) miatt. A betegeket a beválogatás ideje alatt diagnosztizálták OSAHS-al, így még nem kaptak rá kezelést. Minden beteget teljeskörű alvás kivizsgálás, neurológiai szakvizsgálat, poliszomnográfia, laboratóriumi mintavétel, demográfiai, antropometriai, anamnesztikus adatgyűjtés alá vetettünk. Az arteria carotis communis intima-media vastagságát (intima-media thickness: IMT) offline analizáltuk, a korábban leírtak szerint (Zsuga és mtsai, 2007). Ezen felül a Pittsburgh Alvásminőség Kérdőívet (Pittsburg Sleep Quality Questionnaire), az Epworth Álmosság Skálát (Epworth Sleepiness Scale), valamint a Beck-féle depresszió skálát is kitöltettük. A betegek a komorbiditásaikra klinikailag javasolt kezelés kaptak.

4.2.2. Poliszomnográfia

Laboratóriumban töltött, teljes estés poliszomnográfiát végeztünk az európai sztenderd eljárás szerint (Fischer, 2011) (Philips Alice IV és V, Respiromed, Hungary). A betegeket instruáltuk, hogy gyógyszereiket a vizsgálat estéjén is a szokásos módon szedjék. A páciensekre 6 EEG-elektródát helyeztünk (F3-A2, C3-A2, C4-A1, O2-A1), illetve 2 EOG elektródát, 1 submentalis EMG-t, egy EKG-t (egycsatornás), pulzoximétert, testhelyzet érzékelőt, orrnyomás/hőáramlás szenzort, horkolás érzékelőt. A műszerek szabályos, műtermék-mentes működését, az esetleges zavarok korrigálását képzett ápolók folyamatos felügyeletével biztosítottuk.

Minden alvásvizsgálatot minősített alvásszakértő orvos validált és értékelt. A betegmintát a későbbiekben a vizsgálat érdekében dichotomizáltuk. A kettéválasztás alapja az OSAHS súlyosságát leíró paraméter, az apnoe-hypopnoe index (AHI) volt, melynek elválasztó (cut-off) értéke <30/ óra volt (enyhe-középsúlyos vs. súlyos OSAHS) (Epstein és

mtsai, 2009). Az alábbi paraméterekből készítettünk statisztikai elemzést: AHI, deszaturációs index (1/ óra), arousal index)1/ óra, centralis apnoe index (1/ óra), obstruktív apnoe index (1/ óra), kevert apnoe index (1/ óra), hypopnoe index (1/ óra) és 90% alatti szaturáció (%).

4.2.3. Laboratóriumi vérmintavétel

Reggeli éhgyomri vérmintákat vettünk a vizsgálat napján. Az elemzés a Laboratóriumi Medicina Intézet (Debreceni Egyetem) sztenderd eljárása szerint történt.

A szérum- vagy plazmamintákat a következők felmérésére használtuk: szénhidrát homeosztázis (glükóz, inzulin, hemoglobin A1c: HbA1c), zsír homeosztázis (totál koleszterin, triglicerid, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, Lp(a), apoA1, apoB), veseműködés (urea, kreatinin), májfunkciók (GOT, GPT, γGT), a vázizmok állapota (CK, LDH) és a szisztémás gyulladásos paraméterek (C-reaktív protein: CRP). A CRP-t magas vs. alacsony csoportokra dichotomizáltuk, nőknél a határérték 4,6 mg/L, férfiaknál 5,2 mg/L volt (a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet referencia értékeinek megfelelően). Az irisin és BDNF méréséhez használt szérum mintákat a mintavétel után 60 percen belül lefagyasztottuk, majd az elemzésekig -80 °C-on tároltuk.

4.2.4. Szérum irisin és BDNF meghatározás

A szérum BDNF szintet a gyártó protokollja szerint határoztuk meg (Sigma-Aldrich, MO, USA). Röviden összefoglalva: a standardokat és a mintákat, anti-BDNF monoklonális antitestekkel bevont 96-lyukú lemezekre (microplate) vittük fel 100-szoros hígításban, majd egy éjszakán át 4 °C-on inkubáltuk. A lemezeket ezután 4-szer lemostuk és 100 µl biotinált anti-humán BDNF antitestet adtunk hozzá. A mintákat 1 óráig inkubáltuk folyamatos, enyhe rázás mellett.

Ezután a well-eket ismét kimostuk és 100 µl HRP-Streptavidin oldatot adtunk hozzájuk, szobahőmérsékleten 45 percig inkubáltuk enyhe rázás mellett. Újbóli mosás után 100 µl TMB egylépéses szubsztrát reagenst adtunk hozzá és további 30 percig inkubáltuk a mintákat, ami színes szubsztrátot eredményezett. A reakciót a gyártó által biztosított stop oldattal állítottuk meg. 450 nm-en abszorbanciát mértünk egy automata leolvasóval. Kísérletünkben a BDNF detektálási határa 80 pg/ml volt.

A szérum irisin szintet szintén a gyártótól kapott kezelési útmutató szerint határoztuk meg. Egy kereskedelmi forgalomban is elérhető ELISA kitet használtunk (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA). Röviden: 50 µl 2-szeresen hígított standardhoz vagy mintához 25 µl primer antitestet és 25 µl biotinált peptidet adtunk, majd 2 órán át szobahőmérsékleten inkubáltuk.

Ezután a well-eket négyszer átmostuk, majd 100 µl SA-HRP oldatot adtuk hozzá 1 órára, szobahőmérsékleten. A szükséges mosás után 100 µl szubsztrát oldatot adtunk minden well-hez, melyet 1 órás inkubáció követett, miután a reakciót leállítottuk 2 M HCl-al 100 µl/well-enként. Az abszorbanciát 450 nm-en mértük. Az irisin standard görbéje lineáris volt 1,34 - 29,0 ng/ml között, a detektálási határ 1,34 ng/ml volt. Az irisin és a BDNF esetén is sikerült megkapni a standard görbét. A görbék lineáris kapcsolatot mutattak a mérési tartományainkon belül.

4.2.5. Kérdőívek

A kutatás résztvevői felügyelt környezetben számos kérdőívet kitöltöttek. A habituális nappali álmosságot az Epworth Álmosság Skálán (Johns, 1991) mértük, mely az egyik legelterjedtebben használt kérdőív. 8 olyan körülményt vesz figyelembe, melyek között az alanyok elbóbiskolhatnak egy elalhatnak. A betegeknek egy 0-3 közötti skálán (0-nál kizárható az elalvás, 3-nál nagyon valószínű) kell értékelniük, mekkora a valószínűsége annak, hogy elalszanak ezekben a szituációkban. A pontszám 0-24 között változik, ami méri az álmosság súlyosságát. A túlzott álmosság konvencionális határértéke >10 pont. Korábban szignifikáns korrelációt találtak az ESS és az álmosság objektív mérése, az alvás latencia teszt között (Mondal és mtsai, 2013).

A Pittsburgh alvásminőség index (Pittsburgh sleep quality index: PSQI) egy önkitöltéses kérdőív, ami 19, hét komponensbe sorolható kérdést tartalmaz, mindegyik pontozása 0-3 között történik, a nehézség nélkülitől a súlyos fokig (Buysse és mtsai, 1989). A hét komponens leírja az alvásminőséget, az alvás latenciát, az alvás időtartamát, a habituális alvás hatékonyságot, az alvászavart, a nappali diszfunkciót és az alvás gyógyszerek használatát. A komponens pontszámokat összegzik, így egy 0-21 közötti globális pontszámot nyerünk, ahol a 21 minden területen súlyos fokot jelöl. A komponens pontszámokat önmagukban is értékelni lehet. Alvásminőségi zavarnak számít, ha a PSQI globális pontszáma >5 pont.

Az eredeti Beck Depresszió Kérdőívet használtuk, amely 21, depresszióra jellemző tünetet vagy magatartást érintő kérdésből áll. Minden kérdés 0-3 között pontozható, súlyosságtól függően (Beck és mtsai, 1988; Beck és mtsai, 1961). A fenti kérdőívek magyar verzióit a Magyar Alvástársaság biztosította.

4.2.6. Statisztikai elemzés

A folytonos változók normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Két adatkészlet összehasonlításához normális eloszlás esetén Student-féle t-próbát használtunk, nem-normális eloszlás esetén pedig Mann-Witney U-próba történt. A gyakoriságokat Pearson khi-négyzet próbájával elemeztük.

A demográfiai, antropometriai, anamnesztikus, laboratóriumi és poliszomnográfiás adatokat az AHI szerint két csoportra bontottuk (enyhe OSAHS: AHI <30/óra; súlyos OSAHS: AHI ≥ 30/óra) és ezeket hasonlítottuk össze.

A lineáris regresszióhoz a normális elosztást követő paramétereket nyers formában használtuk fel, normális eloszlás hiányában úgy transzformáltuk azokat, hogy normális eloszlást kapjunk. A változók normális eloszlásának biztosítása érdekében a nyers formában nem normális eloszlást követő paramétereket az alábbi módon transzformáltuk: (log) szisztolés vérnyomás, (log) testtömeg, 1/ testtömeg index (1/BMI), (log) haskörfogat, (log) szisztolés vérnyomás, log (triglicerid), (log) PSQI, (négyzetgyök) arousal index, (négyzetgyök) centralis apnoe index, (négyzetgyök) obstruktív apnoe index, (négyzetgyök) kevert apnoe index, (négyzetgyök) hypopnoe index, (négyzetgyök) Beck-féle depresszió pontszám, (log) triglicerid, (log) HDL-koleszterin.

Az Epworth Álmosság Skála, a szérum irisin és BDNF szintek meghatározó tényezőinek (szignifikáns regresszorainak) azonosításához egyszerű lineáris regressziót végeztünk a következő meghatározók bevonásával: hagyományos zavaró tényezők (kor, nem), antropometriai adatok (magasság, (log) testtömeg, 1/BMI, nyak- és (log) haskörfogat), vérnyomás ((log) szisztolés vérnyomás, diasztolés vérnyomás), intima-media vastagság, poliszomnográfiai paraméterek, szénhidrát és lipid anyagcserére jellemző laboratóriumi paraméterek, (log) PSQI és (négyzetgyök) Beck pontszám. Ezen kívül figyelembe vettük az egy háztartásban élő emberek számát is. A következő tényezőket igen/nem módon vettük figyelembe az egyszerű lineáris regresszió során: dohányzás, benzodiazepin fogyasztás,

diabetes mellitus, hipertónia, koronáriabetegség, cerebrovaszkuláris betegség, metabolikus szindróma.

A szignifikáns regresszorokat adó poliszomnográfiás paramétereket egyetlen paraméterbe kombináltuk fő komponens analízissel. A hiányzó adatoktól eltekintettünk. A potenciális zavaró tényezők hatásainak semlegesítése érdekében többszörös lineáris regressziós modellt alkalmaztunk az irisin és a BDNF szinteknél egyaránt. Az összes szignifikáns regresszort egyszerű lineáris regresszióval határoztuk meg csakúgy, mint a kort és a nemet (a priori változók). A változókat egyszerre helyeztük be az eredeti többszörös modellbe, majd kitöröltük azokat a tényezőket, melyek nem járultak hozzá szignifikánsan a modellhez. A végleges modell minden a priorinak tekintett változó mellett a (log) PSQI-t tartalmazta. A végső modellt kiértékeltük az irisin és a BDNF interakciójára is. A heteroszkedaszticitást és az illeszkedés megfelelő voltát a Cook-Weisberg és Ramsey próbával mértük fel.

A statisztikai elemzést Stata 18.0 szoftverrel végeztük (Stata Corporation). Az értékeket átlag ± SD-ként vagy mediánként (interkvartilis tartománnyal: IQR) adtuk meg. A regressziós együtthatókat a 95%-os megbízhatósági tartományukkal (CI) együtt közöltük.

5. Eredmények

5.1. Elméleti eredmények

A vázizomban termelt irisin egy a kontraktilis aktivitással pozitív korrelációt mutató myokin. Erősen konzervatív, 12 kDa-os fehérje, melyet emberben is azonosítottak (Bostrom és mtsai, 2012b). Aminosav szekvenciája 100%-os homológiát mutat a legtöbb emlős fajban, ez arra utal, hogy evolúciósan megtartott a funkciója (Roca-Rivada és mtsai, 2013). Az irisin prekurzora az FNDC5, egy glikozilált membránfehérje, melyet a PGC-1α szabályoz. A PGC-1α egyben a mitokondriális biogenezis fő regulátora, ami transzkripciós faktorok befolyásolása révén serkenti az oxidatív foszforilációt, a mitokondriális DNS replikációt, transzkripciót és a mitokondriális fehérje importot (Huh és mtsai, 2012; Liu és mtsai, 2007). Fokozza az antioxidáns enzimek, a DNS javító enzimek, az antiapoptotikus fehérjék, a chaperon fehérjék és a Ca^{2+}-kötő fehérjék expresszióját is az NFκB és CREB útvonalon keresztül (Mattson és mtsai, 2018). Ezen felül úgy tűnik, a PGC-1α fontos szereppel bír a neuronális hálózatok megtartásában és újraszervezésében, a neuronális plaszticitás és a tanulás mögött húzódó folyamatokban, melyek szükségesek a környezeti kihívásoknak való megfeleléshez. Kimutatták, hogy az embrionális hippocampalis neuronok fejlődése függ a BDNF indukálta PGC-1α expressziótól, így követi a mitokondriális biogenezis a dendrittüskék és a szinapszisok kialakítását.

A PGC-1α és az FNDC5 expresszióját kiválthatja az állóképességet igénylő testedzés (Handschin & Spiegelman, 2008; Lecker és mtsai, 2012), valamint a hideg is (Zhang és mtsai, 2015b). Bár az FNDC5 expressziója döntően a vázizomban történik, keletkezik a zsírszövetben, a bélben, a vesében és az agyban is (Huh és mtsai, 2012; Roca-Rivada és mtsai, 2013). Az irisin proteolítikus hasítással jön létre, melyet a testmozgás vált ki, majd bekerül a keringésbe (Bostrom és mtsai, 2012b; Wrann és mtsai, 2013b; Wrann, 2015). Az irisin átjut a vér-agy gáton (Phillips és mtsai, 2014).

Az irisin legismertebb perifériás hatása a termogén gének expressziójának fokozása (pl. mitokondriális uncoupling protein 1: UCP-1), ami valószínűleg a p38 mitogén-aktiválta protein kináz (p38 MAPK) és az ERK útvonalakon keresztül valósul meg (Zhang és mtsai, 2014). A termogén gének termékei metabolikus átkapcsoláshoz vezetnek, melynek következtében a terminális oxidáció során hő termelődik ATP helyett. A folyamat a barna zsírszövetre jellemző, ami fehér zsírszövetből keletkezik (Bostrom és mtsai, 2012b;

Handschin & Spiegelman, 2008).

A periférián kifejtett hatásain kívül az irisin centrális hatásokkal is bír (Huh, 2018). Rágcsálókban az FNDC5 mRNS-ét megtalálták a középagyban, a hippocampusban (Phillips és mtsai, 2014) és a cerebellumban is (Aydin és mtsai, 2014). Az irisin az emberben jelen van a cerebrospinalis folyadékban (Piya és mtsai, 2014), a hypothalamusban (Piya és mtsai, 2014; Zhang és mtsai, 2015a), valamint a paraventricularis magvak neuropeptid Y-t expresszáló sejtjeiben (Piya és mtsai, 2014). Az FNDC5/irisin útvonalon keresztül fejtik ki kedvező hatásukat az állóképességi edzések (Farshbaf és mtsai, 2016). Egerekben az edzés emelte a hippocampalis FNDC5 expressziót (Phillips és mtsai, 2014; Wrann és mtsai, 2013a), ezzel párhuzamosan nőtt a PGC-1α szint számos kapcsolódó területen, így a homloklebenyben és a középagyban is (Steiner és mtsai, 2011). Valószínű, hogy a PGC1α az izomhoz hasonlóan az agyban is az FNDC5 szabályozó molekulája, mivel az FNDC5 expresszió csökkent mértékű az PGC-1α -/- egerekben (Wrann és mtsai, 2013a).

Az irisin az agy számos területén képes BDNF expressziót kiváltani, pl. a hippocampusban és a VTA-ban. Ha a keringő irisin koncentrációja nő, az a hippocampusban BDNF expressziót vált ki, csakúgy, mint az FNDC5 hippocampalis expressziója. Az FNDC5 gén csendesítése csökkenti az agykérgi BDNF expressziót is (Wrann és mtsai, 2013a). Egy elképzelés szerint az irisin a szervek közötti hírvivőként is szolgál, mely összekapcsolja az izomzatot és az agyat, hogy a szervezet adaptívan reagáljon a környezetére. Az irisin direkt lokomotoros aktivitása felmerül (Zhang és mtsai, 2015a). A fentieket összefoglalva azt feltételezzük, hogy a testmozgás során felszabaduló irisin révén információ-átadás jön létre az izomzat és az agy között, melynek csökkenése ülő életmód esetén megzavarhatja a cirkadián ritmust (3. és 4. ábrák).

Ezt a hipotézist azok a friss eredmények is alátámasztják, melyek igazolják, hogy nem-fótikus Zeitgeberek is képesek befolyásolni az SCN-t (Tahara és mtsai, 2017; Tahara & Shibata, 2018). A koherens ritmushoz az SCN-nek integrálnia kell a külső (főleg fótikus) és a belső (a perifériás szövetekből származó) Zeitgeber jeleket (Dibner és mtsai, 2010). Kimutatták, hogy a perifériás jelek (pl. mozgás, evés, éhezés) képesek önállóan is megváltoztatni az SCN működését teljes sötétség esetén (Marchant & Mistlberger, 1996; Maywood és mtsai, 1999; Reebs & Mrosovsky, 1989; Tahara és mtsai, 2017). Bár az SCN fő beállító jele a fény, az étkezés rendszeres korlátozása, a kalóriaszegény étrend (Tahara és mtsai, 2017) és a rendszeres testmozgás (Schroeder és mtsai, 2012; Tahara és mtsai, 2017) is képes bizonyos fokig befolyásolni az SCN-t akár fiziológiás sötét-világos körülmények

között is. Az embereken végzett kutatások alapján az SCN trenírozásához a fény és a testedzés kombinációja hatékony.

Ezt támasztja alá, hogy az alvás rendje önmagában is képes befolyásolni az alvás-ébrenlét ciklust, de a melatonin cirkadián ritmusának fázisos előrehaladása függ mind az alvás-ébrenlét ciklustól, mind a testmozgástól (Yamanaka és mtsai, 2010). Egy serdülőkorúakat vizsgáló kutatásban a reggeli erős fény és a kora reggeli testmozgás képest volt beállítani a fő óra fázisát késleltetett alvás-ébrenléti fázis zavarban (Carskadon, 2011; Kalak és mtsai, 2012; Richardson és mtsai, 2017). Alternatívaként a nappali étkezés korlátozása (a kalóriabevitel korlátozása mellett) szintén képes volt trenírozni a fő órát, így valószínűleg a korlátozott energiabevitel miatt képződő metabolikus jelek is képesek behangolásra. E hatások lehetséges mechanizmusa lehet, hogy a szabad zsírsav szintézis és a β-hidroxibutirát PGC-1α aktivációt okoz, továbbá az is felmerül, hogy a NAD+/NADH arány módosításával a SIRT1 funkciója is megváltozik. Ha tovább gondoljuk ezeket a megfigyeléseket, elképzelhető, hogy a PGC-1α az irisin szintézis helyi expressziója révén olyan BDNF-szint emelkedést vált ki az SCN-ben, ami az áthangoláshoz elégséges mértékben képes facilitálni a glutaminerg jelátvitelt.

5.2. Klinikai eredmények

5.2.1. Páciensek

Munkánk során 69 beteg (18 nő, 51 férfi) adatait elemeztük. A betegek átlagéletkora 53,81 ± 10,72 év volt (1. táblázat). 69 betegből 16 nem szedett rendszeresen gyógyszert, 16 beteg statint, 41 vérnyomáscsökkentőt (főleg ACE-gátló, ARB, béta-blokkoló, Ca-csatorna gátló és diuretikum), 11 beteg kapott per os antidiabetikumot, 19 aszpirint, 8 benzodiazepint és 10 protonpumpa-gátlót.

Paraméter	
Életkor (év)	53,81±10,72
Nem (nő/férfi)	18/51
Dohányzás (n/i)	57/12
Szisztolés RR (Hgmm)	140 (125-145)
Diasztolés RR (Hgmm)	89,18±9,52
Testtömeg (kg)	94 (86,4-110)
Haskörfogat (cm)	112 (106-123)
Nyakkörfogat (cm)	44,10±5,20
Magasság (cm)	171,35±7,63
BMI (kg/m^2)	31,97 (28,77-37,03)
Irisin (ng/ml)	6,93±8,40
BDNF (ng/ml)	368,80±113,70
Glülóz (mmol/L)	5,5 (5,2-6,2)
Koleszterin(mmol/L)	5,18±1,05
Triglicerid (mmol/L)	1,5 (1,1-2,6)
CRP (normális/magas)	54/12
Beck depresszió skála pontszám	6 (3-10)
Epworth pontszám	10,04±4,63
PSQI	5 (3-8)
AHI (1/h)	37,95±23,97
Deszaturációs index (1/h)	25,4 (8.8-63,5)
Arousal index (1/h)	38,4 (20,6-55,4)
Centrális apnoe index (1/h)	1,9 (0,7-4,6)
Obstruktív apnoe index (1/h)	10,7 (3,5-21,4)
Kevert apnoe index (1/h)	1,5 (0,4-5,3)
Hypopnoe index (1/h)	13,4 (8,8-20,3)

1. táblázat: A vizsgált populáció kiindulási paraméterei (n=69 beteg).

5.2.2. OSAHS súlyossága szerinti csoportok összehasonlítása

Az OSAHS kohorsz két rétege, melyet az AHI alapján dichotomizáltunk (<30/óra az enyhe-közepes súlyosság), homogén volt az alapvető demográfiai adatok tekintetében (nem- és koreloszlás), illetve a legtöbb egyéb paraméterre nézve is (2. táblázat).

Ezzel szemben a súlyos OSAHS-ban szenvedő betegeknél magasabb volt a hipertónia prevalenciája, a súlyosabban elhízottak szignifikánsan nagyobb testtömeggel, BMI-vel, nyak- és haskörfogattal bírtak. Az ilyen betegeknek a kardiovaszkuláris rizikóprofilja kedvezőtlenebb volt, melyet magasabb IMT, szérum glükóz és HgA1c, triglicerid Lp(a) és Apo-A1 szintek, alacsonyabb HDL-koleszterin szint fémjeleztek.

Paraméter	**Enyhe - középsúlyos OSA**	**Súlyos OSA**	**p**
Kor (év)	51,52±11,14	55,47±10,23	0,131
Nő (n/f)	11/18	7/33	0,056
Dohányzás (n/i)	24/5	33/7	0,978
Diabétesz (n/i)	26/3	30/10	0,124
CAD (n/i)	25/4	35/5	0,875
CVD (n/i)	27/2	35/5	0,447
Metabolikus szindróma (n/i)	3/21	5/34	0,970
Szisztolés RR (Hgmm)	135 (120-145)	141,25 (126,25-146,25)	0,300
Diasztolés RR (Hgmm)	87,08±8,23	90,44±10,11	0,174
Hipertónia (n/i)	12/16	4/36	**0,002**
Testtömeg (kg)	91,2 (76,5-94,7)	100,85 (90,25-121,65)	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	30,07 (28,23-32,56)	35,51 (30,15-39,07)	**<0,001**
Haskörfogat (cm)	108 (99-113)	118,5 (109-126,5)	**<0,001**
Nyakkörfogat (cm)	40,96±4,03	46,35±4,80	**<0,001**
Magasság (cm)	169,93±7,57	172,39±7,59	0,189
Irisin (ng/ml)	6.91±0,76	6,94±0,90	0,886
BDNF (ng/ml)	359,12±108,75	375,99±118,12	0,549
IMT (mm)	0,61±0,09	0,67±0,09	**0,015**
Urea (mmol/L)	5,1 (4,1-6)	5,4 (4,3-6,6)	0,246
Kreatinin (μmol/L)	69 (62-80)	80 (74-96)	**<0,001**
GOT (U/L)	18 (17-22)	21 (18-25)	**0,044**
GPT (U/L)	25 (19-32)	27 (20-39)	0,303
γGT (U/L)	29 (23-52)	38 (29-54)	0,154
CK (U/L)	109 (71-158)	120 (92-162)	0,297
LDH (U/L)	175 (160-200)	174 (159-201)	0,818
Glükóz (mmol/L)	5,2 (5,1-5,7)	5,8 (5,2-6,7)	**0,012**
Inzulin (mU/L)	13,2 (9,3-16,6)	16,2 (9,9-31,2)	0,133
HgA1C (%)	5,5 (5,2-5,9)	5,9 (5,5-6,5)	**0,009**
Koleszterin (mmol/L)	5.08±1,10	5,25±1,01	0,506
LDL-C (mmol/L)	3,25±0,96	3,21±1,09	0,885
HDL-C (mmol/L)	1,4 (1,2-1,6)	1,1 (0,90-1,2)	**<0,001**
Apo-A1 (g/L)	1,58±0,23	1,35±0,20	**<0,001**
ApoB (g/L)	1,01±0,25	1,11±0,29	0,134

Lp(a) (mg/L)	390,52±455,97	150,51±205,51	**0,005**
TG (mmol/L)	1,1 (0,7-1,6)	1,8 (1,5-3,6)	**<0001**
CRP (normal/high)	27/2	27/12	**0,016**
Beck ponsztám	5 (2,5-10,5)	6 (3-10)	0,608
Epworth pontszám	8,21±4,27	11,38±4,48	**0,004**
PSQI	4 (3-8)	5 (4-7,5)	0,169
Deszaturációs index (1/h)	8 (6-16)	60,1 (29,9-84,4)	**<0,001**
Arousal index (1/h)	26 (15.8-48.1)	48.1 (32.1-63.5)	**0,002**
Centrális apnoe index (1/h)	1,1 (0,6-1,9)	3,3 (0,95-7,7)	**0,002**
Obstruktív apnoe index (1/h)	3.5 (2,3-6,1)	19,95 (11,65-30,15)	**<0,001**
Kevert apnoe index (1/h)	0,5 (0,1-1,2)	3,9 (1,5-7,4)	**<0,001**
Hypopnoe index (1/h)	7,8 (5,6-12)	19,8 (14,1-26,8)	**<0,001**

2. táblázat: Betegek összehasonlítása az obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindróma (OSAHS) súlyossága alapján. A betegek vagy az enyhe - középsúlyos (AHI<30/óra, n=29 beteg) vagy a súlyos (AHI≥30/h, n=40 beteg) csoportba kerültek. Az adatokat átlag ±SD vagy medián (interkvartilis tartomány) formájában jelöltük, vagy külön nyilatkoztunk róla. A két csoport közti különbség szignifikancia határa p<0,05-nél volt (félkövérrel kiemelten).

A súlyos OSAHS-ban szenvedő betegeknél nagyobb volt a magasabb CRP-érték és a hipertónia prevalenciája, ezzel együtt a poliszomnográfiás paraméterek is szignifikánsan rosszabbak voltak. Ezen kívül a betegek nagyobb része szenvedett túlzott nappali álmosságtól, melyet a csoport ESS pontszáma jelez (2. táblázat). A PSQI-van leír alvásminőség és a Beck Depresszió Kérdőív nem mutatott szignifikáns különbséget.

5.2.3. Az Epworth Álmosság Skála, a szérum irisin és BDNF szinteket meghatározó tényezők vizsgálata egyszerű lineáris regresszióval

Az ESS és a szérum irisin szint lineáris kapcsolatát vizsgálva megállapítottuk, hogy az a statisztikai szignifikancia határán áll (p=0,051), míg az ESS és a szérum BDNF szint között nem volt szignifikáns kapcsolat (β= 0.008 (-0,023; 0,017), p=0,129). A szérum irisin és BDNF szintek közötti interakció úgyszintén a statisztikai szignifikanciahatárhoz közelített (p=0,055). A szérum irisin szignifikáns regresszorai a (log) testtömeg és a (log) triglicerid voltak, míg a szérum BDNF szignifikáns kapcsolatot mutatott azzal, hányan élnek egy háztartásban. Az ESS szignifikáns regresszorai között pedig számos poliszomnográfiás paraméter, az obezitást leíró paraméterek, a (négyzetgyök) Beck depresszió pontszám és a (log) PSQI szerepeltek. (3. táblázat).

Paraméter	Együttható (95% CI)	p
Irisin egyszerű lineáris regressziós modell		
Kor években	-0,016 (-0,035; 0,002)	0,083
Nem (n/f)	0,087 (-0,385; 0,560)	0,713
Epworth pontszám	0,043 (-0,000; 0,086)	0,051
(log)testtömeg	1,019 (0,032; 2,006)	**0,043**
(log)triglicerid	-0,317 (-0,610; -0,023)	**0,035**
BDNF egyszerű lineáris regressziós modell		
Kor években	-1,986 (-4,525; 0,554)	0,123
Nem (n/f)	-40,476 (-103,752; 22,799)	0,206
Egy háztartásban élők száma	23,274 (0,020; 46,528)	0,050
Epworth pontszám egyszerű lineáris regressziós modell		
Kor években	-0,020 (-0,125; 0,086)	0,711
Nem (n/f)	2,91 (0,460; 5,370)	**0,021**
Egy háztartásban élők száma (fő)	0,981 (0.035; 1.927)	**0,042**
Irisin (ng/ml)	1,321 (-0,007; 2,649)	0,51
AHI (1/h)	0,083 (0,040; 0,125)	**<0,001**
Deszaturációs index (1/h)	0,980 (0,050; 1,910)	**0,039**
Obstruktív apnoe index (1/h)	0,140 (0,069; 0,208)	**<0,001**
(log)PSQI	2,427 (0,812; 4,042)	**0,004**
(sqrt)Beck	1,323 (0,398; 2,249)	**0,006**
(log)testtömeg	8,477 (3,309; 13,645)	**0,002**
1/BMI	-0,0252 (-0,045; 0,005)	**0,015**
Nyakkörfogat (cm)	0,330 (0,128; 0,532)	**0,002**
(log)haskörfogat	13,296 (5,168; 21,425)	**0,002**

3. táblázat: Betegek összehasonlítása az obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindróma (obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: OSAHS) súlyossága szerint. A regressziós együtthatók 95% megbízhatósági tartományokkal (CI) vannak feltüntetve (az egész OSAHS betegpopulációra nézve: n=69). A többszörös regressziós elemzés kezdeti modellje az egyszerű regresszió során kinyert szignifikáns paraméterekből és a releváns a priori meghatározott paraméterekből tevődött össze.

5.2.4. Az Epworth Álmosság Skála értékét meghatározó tényezők vizsgálata többszörös lineáris regresszióval

Az ESS és a két szóban forgó független változó, az irisin és a BDNF erős szignifikáns összefüggést mutatott a végső többszörös lineáris regressziós modellben (β_{irisin}: 1.53; CI: 3.55, 2.70; p=0.012; β_{BDNF}: 0.014; 0.005, 0.023; p=0.002), mely az a priori tényezőket és a (log) PSQI-t is tartalmazta. Ezen kívül a végső modellben (amit korrigáltunk a zavaró tényezőkre) a szérum irisin és BDNF szintek közötti interakció már statisztikailag szignifikáns volt (4. táblázat). Az interakciót nem tartalmazó (4. táblázat A panel) és tartalmazó (4. táblázat B panel) modellek egyaránt szignifikánsak voltak (p<0,001 mindkét modellnél). A Cook-Weisberg próba nem mutatott ki egyik modellnél sem heteroszkedaszticitást (p=0,08 mindkét modellnél). A Ramsey próba is jó illeszkedést jelzett mindkét modellnél (p=0,42 illetve p =0,46).

A jó illeszkedést támasztotta alá a lokálisan súlyozott szórásgörbe simítás (az interakció nélküli modellben) (4. ábra) és az eredeti adatkészlethez készült háromdimenziós görbék vizuális összehasonlítása (ahol az x tengely a szérum irisint, az y a szérum BDNF-et, a z az ESS-t jelöli), illetve a modellel nyert adatokhoz is jó illeszkedést mutattunk ki (ahol az interakció szerepelt a modellben) (5. ábra).

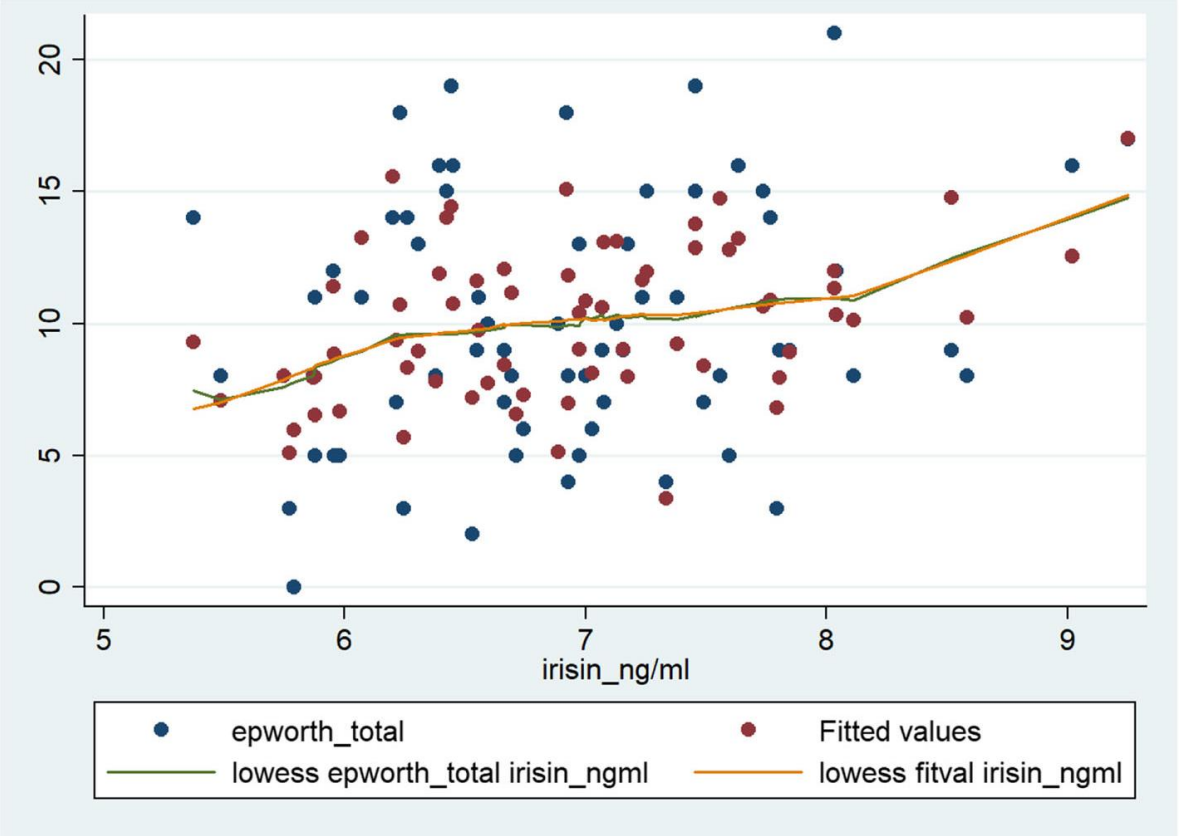
Érdemes megjegyezni, hogy a végső modell megtervezésénél (ami az irisin és a BDNF közötti interakciót vizsgálta) szignifikáns változást találtunk az ESS-ben, ha a szérum irisin szint 1 ng/ml-rel megváltozott, amennyiben a szérum BDNF szint 280 - 470 ng/ml között volt (6.A ábra). Ezzel összhangban az ESS szignifikáns növekedést mutatott a szérum BDNF szint 1 ng/ml-es növekedésére, ha a szérum irisin a 6.1 - 8.1 ng/ml tartományban volt (6.B ábra).

A végső (az ESS-hez felállított) többszörös lineáris regressziós modell az alvást jellemző paraméterek közül csak a (log) PSQI-t mutatta ki. A modell szerint tehát az alvásminőség szignifikánsan összefügg a túlzott nappali álmossággal az OSAHS-os betegeknél (β: 7,01; CI: 0,85, 13,35; p=0,026). Ez a kapcsolat szignifikáns volt attól függetlenül, hogy belevontuk-e az interakciót a modellbe, vagy sem.

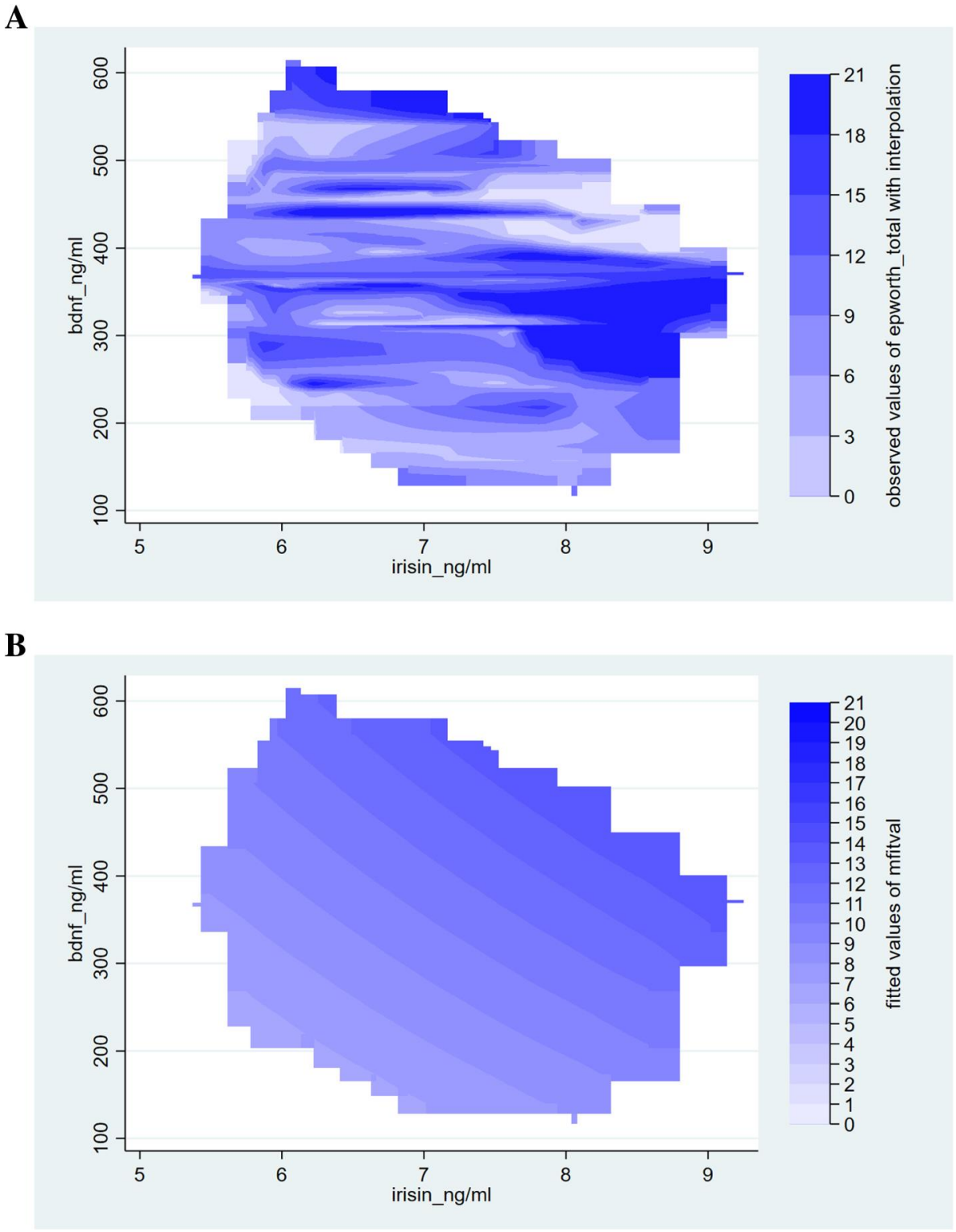
A panel	**Együttható (95% CI)**	**p**
Kor években	0,02 (-0,091; 0,095)	0,970
Nem (n/f)	3,955 (1,761; 6,149)	**0,001**
Irisin (ng/ml)	1,530 (0,355; 2,705)	**0,012**
BDNF (ng/ml)	0,014 (0,005; 0,023)	**0,002**
(log) PSQI	2,972 (1,506; 4,437)	**<0,001**

B panel	**Együttható (95% CI)**	**p**
Kor években	0,001 (-0,092; 0,095)	0,974
Nem (n/f)	3,992 (1,768; 6,216)	**0,001**
Irisin (ng/ml)	0,973 (-2,898; 4,844)	
BDNF (ng/ml)	0,003 (-0,069; 0,075)	**0,006**
Irisin-BDNF interakció feltétel	0,002 (-0,009; 0,012)	
(log) PSQI	2,965 (1,487; 4,442)	**<0,001**

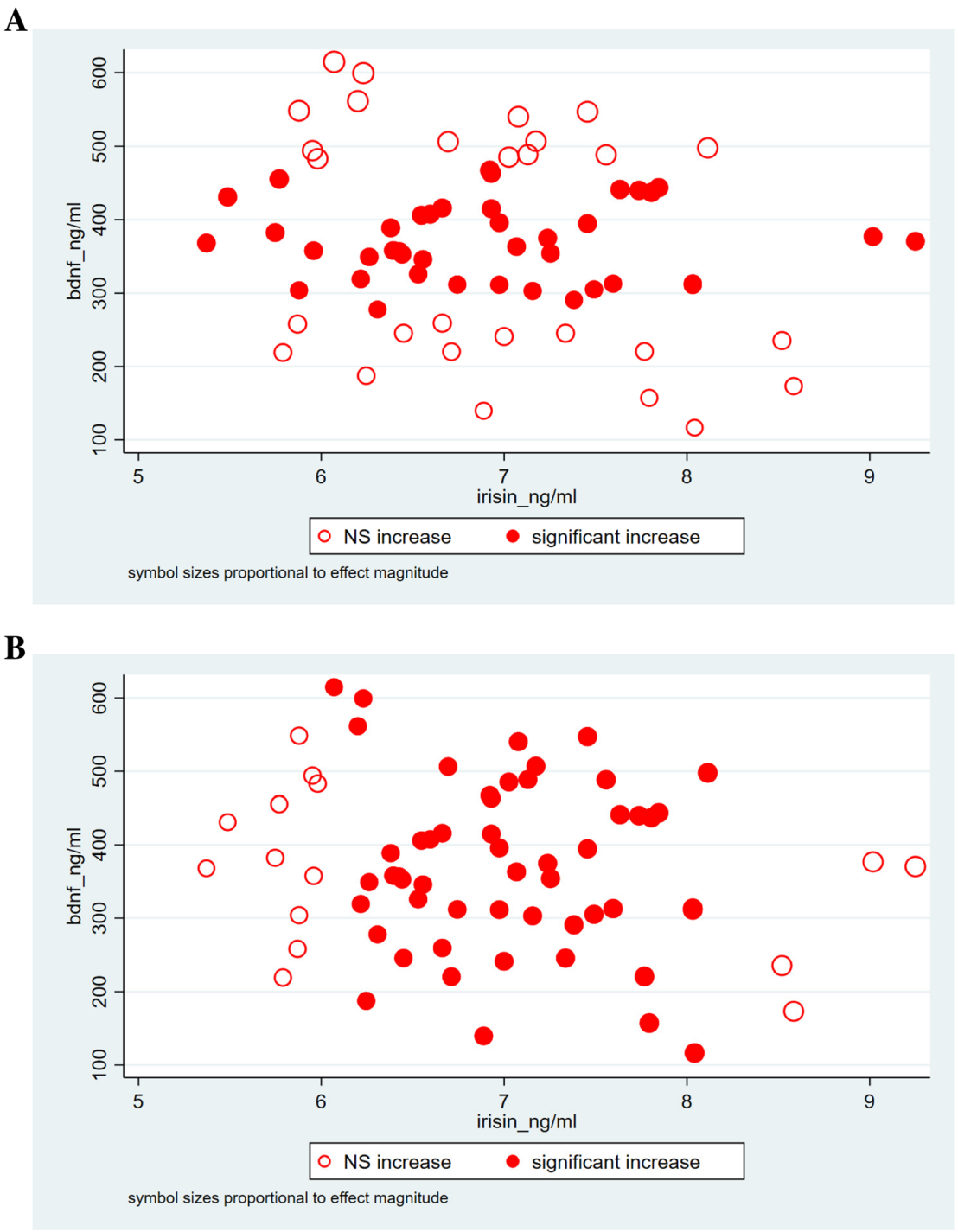
4. táblázat: Többszörös lineáris regressziós modell az Epworth Álmosság Skála (Epworth Sleepiness Scale: ESS) pontszáma és a szérum irisin és BDNF szintek közötti kapcsolat feltárására. A regressziós együtthatókat 95%-os megbízhatósági tartomány (CI) mellett tüntettük föl. A többszörös lineáris regressziós elemzés kezdeti modellje az egyszerű lineáris regresszió során kinyert szignifikáns paraméterekből és a releváns a priori paraméterekből tevődött össze (kor, nem). Az A panel nem vizsgálja az irisin és BDNF szintek közti interakció lehetőségét, míg a B panelben az e két paraméter interakciója is szerepel. (PSQI: Pittsburgh sleep quality index)



4. ábra: Az Epworth Álmosság Skálán (ESS) elért pontszám és a szérum irisin koncentráció közötti kapcsolatra felépített többszörös lineáris regressziós modell az egész populációra (n=69) nézve. Az x-tengelyen a szérum irisin koncentráció látszik (µmol/L-ben), az y-tengely pedig az ESS pontszámot mutatja. A kék pontok a nyers (azaz eredeti), a piros pontok a többszörös lineáris regresszióval kapott értékeket jelzik. A zöld és a narancsszínű vonalak a nyers adatokra, illetve a többszörös lineáris regressziós modellel kapott értékekre illeszkednek. Az illesztést lokálisan súlyozott szórásgörbe-simítással végeztük.



5. ábra: Az Epworth Álmossági Skála (ESS) pontszám és a szérum irisin szint közötti összefüggés. Az A panel az ESS mért eredményeit (színintenzitásos z-tengely) mutatja a szérum irisin és BDNF függvényeként az adat lefedettség határain belül, a B panel az ESS illesztett kontúrtérképét mutatja, melyet az irisin és BDNF közötti interakcióval számított többszörös regressziós modell becsült.

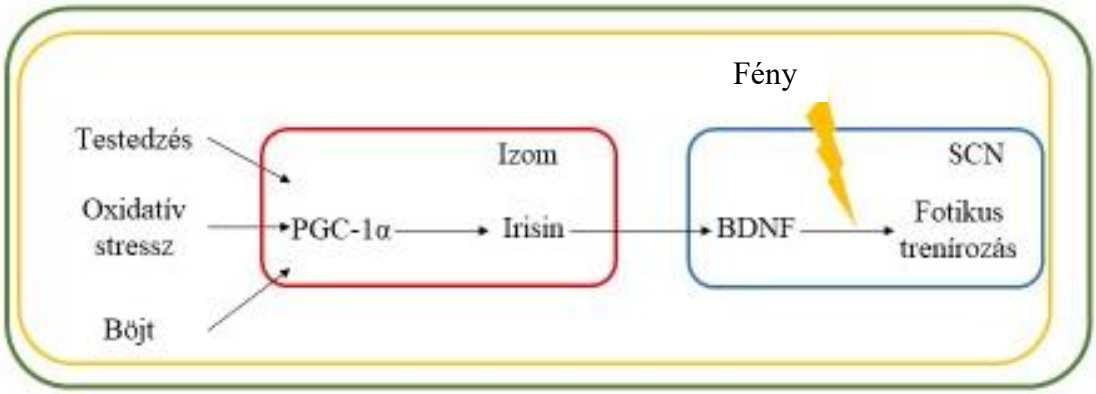


6. ábra: A szérum BDNF (brain-derived neurotrophic factor) és szérum irisin szintek összehasonlítása szórásdiagrammon. A modell által becsült szignifikáns ESS-beli növekedés a szérum irisin (A panel) és szérum BDNF (B panel) szintjének egységnyi növekedésével összefüggésben (a szignifikáns értékek teli körrel jelölve).

6. Megbeszélés

6.1. Az irisin/BDNF tengely szerepe a cirkadián ritmus szabályozásában és a fizikai inaktivitás betegségcsoport patogenézisében

A fizikai inaktivitás diseasome-ja a cirkadián rendszer, a redox homeosztázis, a gyulladás és a PGC-1α/irisin/BDNF tengely közötti összetett kölcsönhatások zavara miatt alakul ki. A korábbi eredmények alapján feltétlenül szükséges egy kellően nagy BDNF koncentráció a fótikus beállításhoz, vagyis a BDNF kapuőri funkciót betöltve szabályozza a fénynek a fő óra fázisát eltoló képességét. Ennek alapján felmerült bennünk, hogy az irisin vagy a vér-agy gáton átjutva (esetleg közvetlenül a hypothalamusban termelődve) befolyásolja a BDNF szintet a retinohypothalamicus szinapszisokban, ezáltal pedig modulálja a BDNF fótikus beállításra gyakorolt hatását. Ezt a feltételezést támasztja alá, hogy a perifériás hatások önmagukban nem tudják elállítani a fő órát, de a fény és a megfelelő perifériás faktorok kombinációja már képes lehet rá (a testedzés, a hideg és a böjt egyaránt PGC-1α, ezen keresztül pedig irisin expressziót indukál) (7. ábra).



7. ábra: Izom-agy párbeszéd: az irisin (a PGC1-α-n keresztül) kapcsolatot teremt a perifériás nem-fótikus trenírozó jelek (böjt, hideg, testmozgás) és az SCN-ben történő fény indukálta jelátvitel között. Az irisin a periférián termelődik, majd a hypothalamusba jutva BDNF indukciót és felszabadulást okozhat. A BDNF permisszív hatással bír, képes az SCN fényingerre kiváltódó jelátviteli folyamatait kapuzni. Az SCN ezután a perifériás szervek cirkadián óráit hangolja be neurohormonális, hormonális, hőmérsékleti és egyéb jeleken keresztül Az irisin és az SCN-ben lévő BDNF közötti kapcsolat hipotetikus. BDNF: agyi eredetű neurotrop faktor (brain-derived neurotrophic factor); PGC-1α: peroxiszóma proliferátor aktiválta γ receptor koaktivátor 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α); SCN: nucleus suprachiasmaticus (suprachiasmatic nucleus)

Mindazonáltal további kutatásokra van szükség ahhoz, hogy feltárjuk az irisin/BDNF tengely szerepét, mint ami kapcsolatot teremthet az ülő életmód és a cirkadián zavarok között. Jelen munkánkkal azt kívánjuk előrevetíteni, hogy az izom-agy kommunikáció lehetővé teszi a nem-fótikus jelek számára, hogy finomra hangolják a fő órát azáltal, hogy irisint választanak ki a szisztémás keringésbe. Felvetjük, hogy az irisin a vér-agy gát átlépése után megnöveli a BDNF expresszióját és kiválasztását a tractus retinohypothalamicus pre- és posztinaptikus végződéseinek környezetében, így megkönnyítik a perifériás jelek (hideg, böjt, testmozgás) általi hangolást az SCN-ben (7. ábra).

6.2. Az irisin/BDNF tengely kapcsolata a túlzott nappali álmossággal

Ezirányú kutatásunk legfontosabb eredménye, hogy a cirkadián eltolódás, melyet (az ESS által leírt) túlzott nappali álmosság jelez, erős pozitív lineáris kapcsolatban áll a szérum irisin és BDNF szintekkel korra és nemre korrigált többszörös lineáris regressziós modellünkben, amelyben csak egyetlen további szignifikáns regresszor (befolyásoló tényező) mutatható ki, a (log) PSQI. Azonosítottuk a szérum irisin és BDNF szintek interakciójának az ESS-re gyakorolt hatását is, ami koncentrációfüggő kapcsolatot feltételez. Eredményeink valószínűsítik, hogy az irisin BDNF-re és így az ESS-re gyakorolt hatása a Hill-egyenlet (Gesztelyi és mtsai, 2012) kinetikáját követi. Ezt mutatja, hogy a betegeknél a szérum irisin szint 1 ng/ml-es emelkedése nem okoz szignifikáns emelkedést az ESS pontszámban, ha a szérum BDNF szint alacsony tartományban van (pl. 280 ng/ml alatt), emellett az alacsony irisin szint sem bír szignifikáns hatással a BDNF szintre és következményesen az ESS pontszámra (ami megfelel egy koncentráció-hatás kapcsolat esetében a küszöb alatti koncentrációk hatástalanságának). Továbbá, a szérum irisin szint 1 ng/ml-es emelkedése nem okoz szignifikáns ESS pontszám növekedést akkor sem, ha a BDNF szint magas (pl. nagyobb mint 470 ng/ml), tehát a BDNF által kiváltott válasz már szaturálódott (erősen megközelítette az E_{max}-át). A fentiekkel összhangban a szérum BDNF szint 1 ng/ml-es emelkedése csak akkor vezet szignifikáns ESS pontszám növekedéshez, ha a szérum irisin szint a közepes tartományban van, azaz 6,1 - 8,1 ng/ml között. Utóbbi eredményeink alátámasztják azt a feltételezésünket, hogy a szérum irisin csupán egy a BDNF szintet befolyásoló tényezők közül, így az az irisintől függetlenül is változhat (mindkét paraméter benne volt a modellben és a BDNF szintek állandó irisin szint mellett is változtak).

Az irisin nagymértékben konzervatív, 12 KDa-os polipeptid (Roca-Rivada és mtsai, 2013), ami az FNDC5 (fibronectin type III domain-containing protein 5) hasításából keletkezik. Az FNDC5 expresszióját fokozza a peroxiszóma proliferátor-aktiválta receptor-gamma koaktiváltor protein-1α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator protein-1α: PGC1α), ami a barna zsírszövet oxidatív anyagcseréjét szabályozó transzkripciós koaktivátor (Phillips és mtsai, 2014). Mind a PGC1α, mind az FNDC5 expresszióját növelheti a testmozgás és a táplálékkínálat csökkenése (Handschin & Spiegelman, 2008; Lecker és mtsai, 2012). Az FNDC5-ből keletkező irisin bemosódik a szisztémás keringésben, ahonnan be tud lépni az agyba. Bár leginkább a vázizomban termelődik, FNDC5/irisin jelentős mennyiségben keletkezhet a zsírszövetben (Roca-Rivada és mtsai, 2013), a nyelvben, a rectumban és az agyban is, emellett kis mennyiségben termelődik a vesében, májban és a tüdőben (Huh és mtsai, 2012). A központi idegrendszerben (BDNF szintézist kiváltó hatása mellett) az irisin legfőbb hatása, hogy számos régióban indukálja a fehér zsírszövet barnulását, melyen keresztül megnöveli a zsírsejtek oxigénfogyasztását és termogenezisét a termogén gének, pl. az uncoupling protein 1 (UCP-1) és a PGC1α upregulálásán keresztül.

A BDNF pre-pro formában szintetizálódik, a keringésbe pro- vagy érett BDNF-ként kerül, mely utóbbi szintén képes áthaladni a vér-agy gáton. A BDNF expressziójának és kibocsátásának legfontosabb stimulusa az excitatorikus szinaptikus aktivitás, ami a glutaminerg szinapszisokban ligand- vagy feszültség-kapuzott Na^+ és Ca^{2+} beáramlást eredményez. Ezáltan neuronális transzkripciós faktorok aktiválódnak és megindul a BDNF transzkripció. Ezután a BDNF a preszinaptikus axon- és dendrit végződésekbe kerül, majd a glutamát receptor aktivációjakor kibocsátásra kerül (Mattson és mtsai, 2018). Ezen kívül BDF expressziót a szénhidrátok zsírsavakká illetve ketontestekké történő átalakulását kísérő metabolikus változások is kiválthatnak. Ez a metabolikus váltás jellemző az időszakos böjtölésre és a testedzésre. A béta-hidroxibutirát önmagában is képes BDNF expressziót indukálni, melyet kérgi neuron sejtkultúrában is sikerült igazolni (alacsony glükóz szint mellett). A béta-hidroxibutirát gátolja a hiszton deacetilázokat, melyek elnyomják a BDNF expressziót (Mattson és mtsai, 2018).

Az irisintől függetlenül is kerülhet BDNF a szisztémás keringésbe, pl. a vérlemezkékből (Eyileten és mtsai, 2017) és a tüdő egyes szöveteiből, mint amilyen a légúti simaizom, a hörgő epitheliuma és a perifériás idegvégződések (Prakash & Martin, 2014).

Külön említésre méltó, hogy a (log) PSQI a végső modellben szignifikáns

prediktornak bizonyult, különösen akkor, ha elfogadjuk az alvás kettős folyamatának koncepcióját (Borbely és mtsai, 2016). A PQSI hét, empirikusan meghatározott klinikailag releváns pontszám-komponensből tevődik össze, melyek szenzitívek és specifikusak az alvásminőséget jellemző tulajdonságokra. A PQSI átfogó jelentőségű pontszámot nyújt (Buysse és mtsai, 1989).

Számos mérés reflektál az alvás homeosztatikus aspektusára, pl. alvás időtartama, alvás hatékonysága, alvászavar, altatók használata (Li és mtsai, 2018). Eredményeink szerint a rossz alvásminőség (melyet magas PSQI pontszám jelez) kifejezettebb szubjektív nappali álmossághoz vezet.

Spekulatív értelmezés szerint a modell alapján elmondható, hogy az OSAHS-on belül az alváshoz köthető folyamatok megváltozását értelmezhetjük az alvás homeosztázisának zavaraként, melyből intermittáló légúti obstrukció, következményes hypoxia, felébredés alakul ki, illetve a cirkadián szabályozó folyamatok és az irisin/BDNF tengely közötti interakció zavarát túlzott nappali álmosság jelzi. Ez az értelmezés jól magyarázza a CPAP-pal kezelt OSAHS betegeknél is fellépő túlzott nappali álmosságot, akikben pedig az OSAHS poliszomnográfiával mérhető paraméterei normalizálódtak. Ennek jelentőségét aláhúzza, hogy a túlzott nappali álmosság fokozott morbiditással és mortalitással kísért állapot (Empana és mtsai, 2009; Gooneratne és mtsai, 2011). Mindazonáltal az alváskutatás újabb eredményei azt mutatják, hogy a cirkadián és a homeosztatikus folyamatok kihatnak egymásra, kapcsolatukat nehéz a különválasztani (Borbely és mtsai, 2016; Deboer, 2018).

Az SCN-ben végbemenő fótikus trenírozás molekuláris effektorai a glutamát és a PACAP útvonalon keresztül fejtik ki hatásukat (Allen & Earnest, 2005; Dibner és mtsai, 2010). Ismert, hogy a BDNF hatását a TrkB receptor mediálja (Allen & Earnest, 2005). A kék fényre érzékeny fotopigmenteket tartalmazó retinohipotalamikus rostok az SCN-ben végződnek, ahol pre- és posztszinaptikusan egyaránt kimutattak TrkB expressziót a BDNF-et expresszáló SCN sejtek közelében (Allen & Earnest, 2005; Michel és mtsai, 2006). Emellett a BDNF serkenti a glutamát és a PACAP kibocsátást (Allen & Earnest, 2005; Michel és mtsai, 2006; Serchov & Heumann, 2006), továbbá számos különböző mechanizmusok keresztül erősíti a glutamátra adott posztszinaptikus választ: foszforilálja az NMDA receptorokat így növelve nyitási valószínűségüket egerekben és patkányokban (Kim és mtsai, 2006; Michel és mtsai, 2006), és/vagy növeli a sejtfelszíni NMDA receptorok számát úgy, hogy gyorsítja a receptor turnover-t (Michel és mtsai, 2006).

Az SCN-ben történő BDNF expresszió ritmusos mintát követ, a bazális (szubjektív)

nappali szinthez képest a (szubjektív) éjszakai szint növekszik (Liang és mtsai, 1998). Ennek megfelelően nappal a fényből származó jel nem vált ki hatást, mivel a BDNF szint nem éri el azt a szintet, ami már lehetővé tenné a jelátvitelt (excitátoros neurotranszmitter kibocsátását) (Allen & Earnest, 2005).

A szubjektív éjszaka alatti BDNF szint növekedés azonban TrkB receptor aktiváláshoz vezet, ami potencírozza az SCN fény-indukálta aktivációját (Allen & Earnest, 2005; Liang és mtsai, 2000). Ennek megfelelően a nappalra jellemző fényviszonyok mellett a fótikus ingerek képtelenek átállítani a fő órát, míg éjszaki fényviszonyok közepette az SCN jelentősen eltolt fázisba helyezi az órát (Allen & Earnest, 2005).

A patkányokba adott BDNF engedi a fényre adott fáziseltolást a szubjektív nappal során is, ez az eredmény is alátámasztja a BDNF kapuőr funkcióját (Castren és mtsai, 1992; Liang és mtsai, 2000). Ezen kívül BDNF hiányos knockout egerekben a fótikus beállítás zavart szenvedett, akárcsak azokban a patkányokban, melyek SCN-jébe tirozin kináz inhibitort (K252a) juttattak be (Allen & Earnest, 2005; Liang és mtsai, 2000). Ezek alapján elmondható, hogy a BDNF-nek permisszív hatása van, az SCN-ben kapuőri funkciót tölt be, engedélyezi a fő óra beállítását.

Ennek alapján kettős a retinohipotalamikus pálya és az SCN ventrolateralis magja közötti szinaptikus jelátvitel BDNF-TrkB szignalizáció általi modulálása, ugyanis utóbbi egyrészt serkenti a glutamát preszinaptikus kiválasztását, másrét posztszinaptikusan is serkenti az NMDA útvonalon létrejövő, glutamátra adott választ. Korábbi kutatások alapján a BDNF-re feltétlenül szükség van ahhoz, hogy a glutamát el tudja indítani azt a jelátviteli kaszkádfolyamatot, amelynek eredményeként a fény fáziseltolást hozhat létre, hogy a szervezet belső cirkadián ritmusa igazodjon a geofizikai naphoz. Ebből következik, hogy a BDNF-nek kritikus szerepe van a fő óra fótikus trenírozásában (Allen & Earnest, 2005; Michel és mtsai, 2006), az irisin pedig képes modulálni ezt a hatást a hipotalamuszon belüli BDNF szint befolyásolásával.

Korábban mások is felvetették a cirkadián ritmus megváltozását OSAHS-ban. Beszámoltak a Per1, a cirkadián fő órát szabályozó egyik gén expressziója variabilitásának csökkenéséről, ami túlzott nappali álmossággal, hangulatzavarral és a kardivaszkuláris megbetegedések fokozott incidenciájával társul (Burioka és mtsai, 2008; Burioka és mtsai, 2009). Ennek a fordítottját is számos vizsgálat igazolja, vagyis az OSAHS rossz hatással van a melatonin cirkadián szekréciójára, melyet az SCN egyik fő neuronális output jelének tekintenek (van den Heuvel & Lushington, 2002) és a cirkadián ciklus egyik fázisának

prediktor markere (Borbely és mtsai, 2016). Ez a corpus pinealéban kiválasztott szerotoninszármazék nem rendelkezik tárolási hellyel. A cerebrospinalis folyadékba ürül, majd a szisztémás keringése távozik, ahol a féléletideje rövid, így a keringő melatonin koncentrációja szorosan összefügg a szemet ért fény mennyiségével.

A melatonin szintézist a környezeti világos-sötét ciklus állítja be oly módon, hogy a fény gátolja a tobozmirigy noradrenalin kibocsátását, ezzel pedig gátolja a melatonin szintézis egyik enzimét (Hodge és mtsai, 2015). Nappal a melatonin szintje alacsony, éjszaka viszont emelkedni kezd (< 50 Lux erősségű tompa fény mellett), csúcsát éjfél és éjjel 2 óra között éri el (Arendt és mtsai, 2008; Hernandez és mtsai, 2007) . Mind az endogén, mind az exogén melatonin álmosságot vált ki az alvás-ébrenlét ciklus szabályozásába való beavatkozáson keresztül. A melatonin altató hatása a kiválasztás vagy bevitel után 2 órával éri el maximumát (Zisapel, 2018).

A melatonin szekrécióban létrejövő, a fő cirkadián óra funkciójának módosulását jelző fázis- vagy amplitúdó változásról számoltak be OSAHS betegeknél (Barnas és mtsai, 2017; Hernandez és mtsai, 2007; Lemmer és mtsai, 2016). Egy tanulmányában 71, poliszomnográfiával megerősített OSAHS betegek egy alcsoportjában (25%) kimutatták a melatonin szekréció csúcsának eltolódását (nappali órákban 27%, éjszakai órákban 6%) (Barnas és mtsai, 2017). Egy másik vizsgálatban a melatonin csúcskoncentrációját reggel 6 órára tették, melynek következménye nappali álmosság lett (Hernandez és mtsai, 2007).

Mások azt figyelték meg, hogy a fő cirkadián óra elégtelen működése miatt a prominens melatonin csúcs az éjszaka közepe helyett hajnal 4 óra körül jelent meg. Érdekes módon a CPAP terápia (8-hét) nem változtatott a melatonin szinten, a vérnyomáson vagy a szívfrekvencián, viszont szignifikánsan javított a poliszomnográfiával mérhető alvási paramétereken, így a mély alváson, a lassú hullámú alváson, a REM alváson, az ún. arousal indexen, az apnoe-hypopnoe indexen, a deszaturációs indexen és a 24 órás plazma noradrenalin szinteken (Lemmer és mtsai, 2016). A fenti ismeretek miatt feltételezzük, hogy a cirkadián ritmus zavarát nem a felső légutak mechanikus obstrukciója okozza, hanem a két jelenség párhuzamosan kifejlődve tovább súlyosbítja az OSAHS-t. Az elképzelésünket a reziduális túlzott nappali álmosság megléte is alátámasztja (Garbarino és mtsai, 2018).

Kevés klinikai kutatást folytattak le, ami a neurotróf hormonok OSAHS-ban bekövetkező változásait vizsgálná. Egy korai tanulmány a BDNF expresszió profilját vizsgálta adenotonsillectomián átesett gyermekekben. A gyermekek vagy OSAHS-ban vagy rekurrens tonsillitisben szenvedtek. A két betegcsoport között nem találtak szignifikáns

különbséget az mRNS szintek esetében (Goldbart és mtsai, 2007). Egy középkorú OSAHS-os betegeket (15 nő, 24 férfi) és kontroll csoportot (24 férfi) vizsgáló klinikai tanulmány nem mutatott ki szignifikáns különbséget a szérum BDNF szintekben (a betegekben 11.22±0.46 ng/ml, a kontroll csoportban 11.17±0.41 ng/ml) (Panaree és mtsai, 2011).

Mintánkban a szérum BDNF szintek a mások által mért értékek tartományának felső részében helyezkedtek el. Az egészséges egyéneket és az egyes betegpopulációkat vizsgáló kutatások öt nagyságrendet (!) felölelő tartományba helyezik a szérum BDNF koncentrációt: 0,005 ng/ml és 280 ng/ml közé (Failla és mtsai, 2016; Ihara és mtsai, 2016; Jacoby és mtsai, 2016; Kheirouri és mtsai, 2016). Fontos megemlíteni, hogy a mérésekhez különböző gyártók ELISA kit-jeit használták. Munkacsoportunk korábban 345,6 (IQR 294.20 – 387.90) ng/ml illetve 314,46 ± 118,68 ng/ml szérum BDNF értéket mért egy krónikus obstruktív tüdőbeteg (COPD-s) (Papp és mtsai, 2017) illetve egy asthma bronchialés (Szilasi és mtsai, 2017) csoportban.

Legjobb tudomásunk szerint a szérum irisin szintet korábban nem határozták meg érdemben OSAHS-os betegekben. Egy, az OSAHS-os betegek CPAP terápiájának hatását vizsgáló kutatásban mértek szérum irisin szintet, de nem számoltak be annak abszolút értékről, csak a kiindulási értéktől való eltérést, a csoportok közötti különbség átlagát és a korrelációs együtthatókat közölték (Ng és mtsai, 2017). Munkacsoportunk korábban is beszámolt a szérum irisin szintről, ami COPDS-s betegekben 7,22 (IQR: 6,63 – 8,10) ng/ml, asthma bronchialés betegekben 7,87 (IQR: 7,15 – 8,82) ng/ml volt. Egy másik vizsgálat CODP-vel élő dohányosokban 26,3 (IQR: 22,6 – 32,4) ng/ml, COPD nélküli dohányosokban 53,7 (IQR: 46,7 – 62,8) ng/ml, nemdohányzókban 58,5 (42,8 – 78,9) ng/ml értékeket adott meg (Kureya és mtsai, 2016).

Klinikai vizsgálatunk hibájának tekinthető, hogy a cirkadián ritmus megváltozásának jellemzésére csak az ESS-t használtuk fel. Az ESS standard kérdőív, ami alkalmas arra, hogy a szubjektív nappali álmosságot megbízhatóan mérje. A klinikai guideline-ok objektív mérésnek tartják (Epstein és mtsai, 2009). Elfogadott tény, hogy a nappali álmosságot egyébként számos betegség és állapot okozhatja, pl. rossz alváshigiéné, primer hiperszomnia, depresszió és obezitás. Meg kell jegyeznünk, hogy az OSAHS diagnosztikus kritériuma, hogy a túlzott nappali álmosságot nem az előbbiekben felsorolt egyéb tényezők okozzák.

A zavaró tényezők kiküszöbölése érdekében olyan OSAHS-os betegeket vontunk be vizsgálatunkba, akiknél bizonyos komorbiditások hiányoztak (úgymint malignitás, vesebetegség, COPD és asztma), továbbá figyelembe vettük azokat az állapotokat,

amelyeknek egy bizonyos mértéke felett is felléphet túlzott nappali álmosság (úgymint BMI, nyakkörfogat, depresszió a Beck-féle kérdőívvel mérve).

OSAHS-ban a túlzott nappali álmosságot általában a reverzibilis felső légúti obstrukció okozta intermittáló éjszakai hipoxémiának tudják be, amely fragmentálja az alvást és ezzel rontja az alvásminőséget. A reverzibilis felső légúti obstrukció hatásának figyelembe vétele érdekében poliszomnográfiás vizsgálatból nyert paramétereket (AHI, deszaturációs index, obstruktív apnoe index) is behelyeztünk a többszörös lineáris regressziós modellbe az észlelt éjszakai alvásminőséget leíró (log) PSQI mellé.

Az eddigi kutatások gyenge kapcsolatot mutattak ki az ESS és a PSQI értékek, valamint az ESS, a PSQI és a poliszomnográfiás paraméterek között (Buysse és mtsai, 2008). Emiatt felvetették, hogy a különböző mérések az alvás különböző aspektusait írják le. Amennyiben a megváltozott cirkadián ritmuson kívüli valószínű illetve lehetséges okokat megfelelő kezeléssel minimalizáljuk, feltételezésünk szerint az ESS a megváltozott cirkadián ritmus indikátorává válik.

A teljesség érdekében megemlítendő, hogy a kutatás értékét elméletileg növelhette volna, ha a cirkadián ritmus további jellemzésére meghatároztuk volna a nyál vagy szérum melatonin szintet és a maghőmérsékletet. Ezek azonban a betegek számára kellemetlenek lehettek volna és zavarták volna a többi mérést (pl. a poliszomnográfiát).

A cirkadián ritmus megváltozását OSAHS-ban már korábbi vizsgálatok is alátámasztották (Lemmer és mtsai, 2016). A mi munkahipotézisünk szerint ehhez a változáshoz az irisin/BDNF tengely működésének módosulása is hozzájárul. Ennek alapján felmerült, hogy a túlzott nappali álmosság OSAHS-ban az alvás bizonyos aspektusainak romlása, pl. a cirkadián pacemaker folyamat felborulása miatt jön létre. Ez a mechanizmus magyarázhatja a CPAP-pal kezelt OSAHS-os betegek kimutatott reziduális túlzott nappali álmosságát, valamint a kardiovaszkuláris és egyéb mortalitás fokozott rizikóját. A kutatásunk másik korlátja az, hogy a BDNF szintet csak egy adott időszakban levett vérmintából mértünk, noha a BDNF szint maga is cirkadián ritmust követ (Cain és mtsai, 2017).

Eredményeink alapján kapcsolat van a túlzott nappali álmosság és az irisin/BDNF tengely változásai között (azon paramétereket illetően, amelyek az egyszeri mérés során meghatározhatóak voltak). Ebből kiindulva a túlzott nappali álmosság két párhuzamos mechanizmusát is különválaszthatjuk: az egyik a légutak mechanikus elzáródása (és a következményes ébredés), a másik a cirkadián ritmusban kialakuló zavar, mely utóbbi

jelentőségét klinikai adatokon végzett vizsgálatunkkal megerősítettünk.

7. Az új eredmények összefoglalása

1. Ismert, hogy a BDNF permisszív hatású a cirkadián ritmust szabályozó rendszer nucleus suprachiasmaticusbeli (SCN) fő órájának perifériás hatások általi behangolására nézve. A csökkent SCN-beli BDNF koncentráció miatt a fény és a táplálékmegvonás nem tudják behangolni a fő órát, emiatt pedig a cirkadián ritmus zavart szenved, ami testszerte rontja az életfolyamatok ritmicitásának hatékony beállítását. Elméleti eredményünk szerint a fizikai inaktivitáshoz köthető krónikus betegségek (a fizikai inaktivitás betegségcsoport) patogenézisében önélló kórki tényezőként szerepet játszik a cirkadián rendszer zavara is az alábbi mechanizmussal. Az alacsony vázizomaktivitás (physical inactivity) miatt kevesebb irisin keletkezik, mely következtében mérséklődik a BDNF felszabadulás a a SCN-ban.

2. Frissen diagnosztizált (kezeletlen) obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindrómában (OSAHS) szenvedő betegek adatainak elemzésekor a legfontosabb eredményünk az volt, hogy a túlzott nappali álmosságot kvantifikáló Epworth Álmossági Skála (ESS) pontszám (ami a cirkadián eltolódás jelzője) erős pozitív lineáris kapcsolatban áll a szérum irisin és BDNF szintekkel a végső (korrekció utáni) többszörös lineáris regressziós modellben.

3. A többszörös lineáris regressziós modell szerint a túlzott nappali álmosság mértéke (amit az ESS pontszám jellemezett) egyetlen más betegadattal mutatott szignifikáns lineáris kapcsolatot (méghozzá pozitívat), az alvásminőség csökkenésével (amit a Pittsburgh Alvásminőség Index (PSQI) pontszám segítségével jellemeztünk). Többszörös lineáris regressziós modellünk megbízhatóságát (validitását) mutatja, hogy az ESS pontszám (a túlzott nappali álmosság mértéke) szignifikánsan összefügg a PSQI pontszám logaritmusával (az alvásminőségi probléma mértékével).

4. A szérum irisin és BDNF koncentrációk kapcsolata az ESS-el koncentrációfüggőnek és telíthetőnek mutatkozik. Erre utal, hogy a szérum irisin szint 1 ng/ml-es emelkedése nem okoz szignifikáns emelkedést az ESS pontszámban, ha a szérum BDNF szint túl alacsony (és nem éri el a küszöböt) vagy túl magas (a hatás már szaturálódott). Ezzel összhangban a szérum BDNF szint 1 ng/ml-es emelkedése is csak akkor növeli szignifikánsan az ESS pontszámot, ha a szérum irisin szint túl alacsony vagy túl magas.

8. Summary of the findings

1. Our theoretical findings posit that the pathomechanism of chronic non-communicable diseases emerging in context of sedentary lifestyle (physical inactivity) includes the disturbance of the circadian regulation. We hypothesize that decreased activity of the peripheral striated muscle yields lower serum irisin levels that after crossing the blood-brain barrier leads to limited production of BDNF in the superchiasmatic nucleus (SCN). It should be noted that BDNF has a permissive effect regarding entrainment of the master clock by peripheral mediators. Due to the decreased BDNF concentration in the SCN entrainment by light and caloric restriction are insufficient, rendering the circadian rhythm and consequential harmonization of organ-level metabolic processes insufficient.

2. Our main findings in untreated patients newly diagnosed with obstructive sleep apnoe/hypopnoe syndrome (OSAHS) showed a strong linear relationship between the Epworth Sleepiness Scale (ESS) score, a metric quantifying excessive daytime sleepiness (an indicator of circadian shift) and serum irisin and BDNF levels in a multiple linear regression model.

3. ESS was positively correlated with one other metric, the logarithm of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), an in index that characterizes sleep quality (the global index ranges between 0 and 21 points, and 21 indicates severe difficulties in distinct domains of sleep). Reliability of the multiple linear regression model is further reflected by the fact that the ESS score (e.g. the extent of excessive daytime sleepiness) is significantly related to the (logarithm) of PSQI reflecting sleep quality.

4. The relationship between serum irisin and BDNF concentration with ESS proved to be concentration dependent and saturable. Upon assessing the final model addressing the interaction between irisin and BDNF, it should be noted that significant changes in the ESS are experienced if serum irisin level changed by 1 ng/mL, given the serum level of BDNF is within the range of ~ 280 to 470 ng/mL. Vice versa, ESS shows a significant increase in response to 1 ng/mL increase of BDNF if serum irisin levels are within the range of ~ 6.1 to 8.1 ng/mL. The final multiple linear regression model (built for the ESS) contained only (log) PSQI additional to the a priori identified parameters.

9. Irodalom

9.1. A disszertáció elkészítéséhez felhasznált irodalom

1. Abraham U, Prior JL, Granados-Fuentes D, Piwnica-Worms DR, Herzog ED. Independent circadian oscillations of Period1 in specific brain areas in vivo and in vitro. J Neurosci 2005;25(38):8620-6.

2. Allen GC, Earnest DJ. Overlap in the distribution of TrkB immunoreactivity and retinohypothalamic tract innervation of the rat suprachiasmatic nucleus. Neurosci Lett. 2005;376(3):200-204.

3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 5th Edition. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Association Publishing; 2013.

4. An S, Irwin RP, Allen CN, Tsai C, Herzog ED. Vasoactive intestinal polypeptide requires parallel changes in adenylate cyclase and phospholipase C to entrain circadian rhythms to a predictable phase. J Neurophysiol 2011;105(5):2289-2296.

5. Angerer P, Schmook R, Elfantel I, Li J. Night work and the risk of depression. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(24):404-411.

6. Arendt J, Van Someren EJ, Appleton R, Skene DJ, Akerstedt T. Clinical update: Melatonin and sleep disorders. Clin Med (Lond). 2008;8(4):381-383.

7. Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. Cell Metab 2011;13(2):125-137.

8. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. Peptides 2014;61:130-136.

9. Bagai K, Muldowney JA,3rd, Song Y, et al. Circadian variability of fibrinolytic markers and endothelial function in patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2014;37(2):359-367.

10. Barnas M, Maskey-Warzechowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. Pol Arch Intern Med. 2017;127(9):589-596.

11. Bass J, Takahashi JS. Circadian rhythms: Redox redux. Nature 2011;469(7331):476-478.

12. Bass J. Circadian topology of metabolism. Nature. 2012;491(7424):348-356.

13. Bechtold DA, Loudon AS. Hypothalamic clocks and rhythms in feeding behaviour. Trends Neurosci 2013;36(2):74-82.

14. Beck A, Ward H, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-571.

15. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the beck depression inventory: Twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev. 1988;8(1):77-100.

16. Bellet MM, Orozco-Solis R, Sahar S, Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. The time of metabolism: NAD+, SIRT1, and the circadian clock. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2011;76:31-38.

17. Benarroch EE. Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations. Neurology 2008;71(8):594-598.

18. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn B. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine. 2012.

19. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. J Sleep Res. 2016;25(2):131-143.

20. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463-468.

21. Burioka N, Koyanagi S, Endo M, et al. Clock gene dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J. 2008;32(1):105-112.

22. Burioka N, Koyanagi S, Fukuoka Y, et al. Influence of intermittent hypoxia on the signal transduction pathways to inflammatory response and circadian clock regulation. Life Sci. 2009;85(9-10):372-378.

23. Butcher GQ, Lee B, Cheng HY, Obrietan K. Light stimulates MSK1 activation in the suprachiasmatic nucleus via a PACAP-ERK/MAP kinase-dependent mechanism. J Neurosci 2005;25(22):5305-5313.

24. Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the pittsburgh sleep quality index (PSQI), epworth sleepiness scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. J Clin Sleep Med. 2008;4(6):563-571.

25. Buysse DJ, Reynolds CF,3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res.

1989;28(2):193-213.

26. Cain SW, Chang AM, Vlasac I, et al. Circadian rhythms in plasma brain-derived neurotrophic factor differ in men and women. J Biol Rhythms. 2017;32(1):75-82.

27. Canto Gde L, Pacheco-Pereira C, Aydinoz S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review. Sleep Med Rev. 2015;23:28-45.

28. Carmignoto G, Pizzorusso T, Tia S, Vicini S. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor potentiate excitatory synaptic transmission in the rat visual cortex. J Physiol 1997;498 (Pt 1)(Pt 1):153-164.

29. Carskadon MA. Sleep in adolescents: the perfect storm. Pediatr Clin North Am 2011;58(3):637-647.

30. Castanon-Cervantes O, Wu M, Ehlen JC, Paul K, Gamble KL, Johnson RL, et al. Dysregulation of inflammatory responses by chronic circadian disruption. J Immunol 2010;185(10):5796-5805.

31. Castel M, Belenky M, Cohen S, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Glutamate-like immunoreactivity in retinal terminals of the mouse suprachiasmatic nucleus. Eur J Neurosci 1993;5(4):368-381.

32. Castren E, Zafra F, Thoenen H, Lindholm D. Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992;89(20):9444-9448.

33. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al. Comparison of pycnogenol and daflon in treating chronic venous insufficiency: A prospective, controlled study. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(2):205-212.

34. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. Cell 2013;153(7):1448-1460.

35. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. Clin Sci (Lond). 2006;110(2):167-173.

36. Cheng A, Wan R, Yang JL, Kamimura N, Son TG, Ouyang X, et al. Involvement of PGC-1alpha in the formation and maintenance of neuronal dendritic spines. Nat Commun 2012;3:1250.

37. Collo G, Cavalleri L, Spano P. Structural plasticity in mesencephalic dopaminergic neurons produced by drugs of abuse: critical role of BDNF and dopamine. Front Pharmacol 2014;5:259.

38. Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, Yamazaki S, Menaker M, Block GD. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. Curr Biol 2006;16(21):R914-6.

39. Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms. 2018;5:68-77. doi: https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2018.02.003.

40. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: Organization and coordination of central and peripheral clocks. Annu Rev Physiol. 2010;72:517-549.

41. Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Bienso RS, Malagoli Tagliazucchi G, Patel VR, et al. Erratum to "Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock" [Mol Metab 3 (2014) 29-41. Mol Metab 2014;3(9):857.

42. Eastman CI, Suh C, Tomaka VA, Crowley SJ. Circadian rhythm phase shifts and endogenous free-running circadian period differ between African-Americans and European-Americans. Sci Rep 2015;5:8381.

43. EMMI (Emberi Erőforrások Minisztériuma), Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozatok: Egészségügyi szakmai irányelv a felnőttkori alvásfüggő légzészavarok ellátásáról. 2017. (https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index)

44. Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF, et al. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: The three city study. Stroke. 2009;40(4):1219-1224.

45. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ,Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5(3):263-276.

46. Eyileten C, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D, Malek L, Postula M. Antidiabetic effect of brain-derived neurotrophic factor and its association with inflammation in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2017;2017:2823671.

47. Failla MD, Conley YP, Wagner AK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injury-related mortality: Interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. Neurorehabil Neural Repair. 2016;30(1):83-93.

48. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in europe. J Sleep Res. 2012;21(4):357-368.

49. Gachon F, Nagoshi E, Brown SA, Ripperger J, Schibler U. The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. Chromosoma 2004;113(3):103-112.

50. Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. J Biol Rhythms 2011;26(5):423-433.

51. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: A longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):610-616.

52. Garbarino S, Scoditti E, Lanteri P, Conte L, Magnavita N, Toraldo DM. Obstructive sleep apnea with or without excessive daytime sleepiness: Clinical and experimental data-driven phenotyping. Front Neurol. 2018;9:505.

53. Gesztelyi R, Zsuga J, Kemeny-Beke A, Varga B, Juhasz B, Tosaki A. The hill equation and the origin of quantitative pharmacology. Archive for history of exact sciences. 2012;66(4):427-438.

54. Goldbart AD, Mager E, Veling MC, et al. Neurotrophins and tonsillar hypertrophy in children with obstructive sleep apnea. Pediatr Res. 2007;62(4):489-494.

55. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, et al. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. Sleep. 2011;34(4):435-442.

56. Griffin EW, Mullally S, Foley C, Warmington SA, O'Mara SM, Kelly AM. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. Physiol Behav 2011;104(5):934-941.

57. Grosbellet E, Zahn S, Arrive M, Dumont S, Gourmelen S, Pevet P, et al. Circadian desynchronization triggers premature cellular aging in a diurnal rodent. FASEB J 2015;29(12):4794-4803.

58. Guillin O, Griffon N, Bezard E, Leriche L, Diaz J, Gross C, et al. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: therapeutic implications in Parkinson's disease. Eur J Pharmacol 2003;480(1-3):89-95.

59. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. Nature. 2008;454(7203):463-469.

60. Hannibal J, Ding JM, Chen D, Fahrenkrug J, Larsen PJ, Gillette MU, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: a potential daytime regulator of the biological clock. J Neurosci 1997;17(7):2637-2644.

61. Hansen J. Night shift work and risk of breast cancer. Curr Environ Health Rep. 2017;4(3):325-339.

62. Harfmann BD, Schroder EA, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. J Biol Rhythms 2015;30(2):84-94.

63. Hasler BP, Clark DB. Circadian misalignment, reward-related brain function, and adolescent alcohol involvement. Alcohol Clin Exp Res 2013;37(4):558-565.

64. Hernandez C, Abreu J, Abreu P, Castro A, Jimenez A. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: The effect of CPAP. Eur Respir J. 2007;30(3):496-500.

65. Higashida K, Kim SH, Jung SR, Asaka M, Holloszy JO, Han DH. Effects of resveratrol and SIRT1 on PGC-1alpha activity and mitochondrial biogenesis: a reevaluation. PLoS Biol 2013;11(7):e1001603.

66. Hodge BA, Wen Y, Riley LA, et al. The endogenous molecular clock orchestrates the temporal separation of substrate metabolism in skeletal muscle. Skelet Muscle. 2015;5:17-015-0039-5. eCollection 2015.

67. Hoyle NP, O'Neill JS. Oxidation-reduction cycles of peroxiredoxin proteins and nontranscriptional aspects of timekeeping. Biochemistry 2015;54(2):184-193.

68. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. J Psychiatr Res 2008;42(7):521-525.

69. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism. 2012;61(12):1725-1738.

70. Huh JY. The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. Arch Pharm Res 2018;41(1):14-29.

71. Ihara K, Yoshida H, Jones PB, et al. Serum BDNF levels before and after the development of mood disorders: A case-control study in a population cohort. Transl Psychiatry. 2016;6:e782.

72. Jacoby AS, Munkholm K, Vinberg M, Pedersen BK, Kessing LV. Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar I disorder - results from a prospective study. J Affect Disord. 2016;197:167-174.

73. Jeanblanc J, He DY, McGough NN, Logrip ML, Phamluong K, Janak PH, et al. The dopamine D3 receptor is part of a homeostatic pathway regulating ethanol consumption. J Neurosci 2006;26(5):1457-1464.

74. Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, et al. Does PGC1alpha/FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on

Neurodegenerative Disorders? Neuromolecular Med 2016;18(1):1-15.

75. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-545.

76. Kalak N, Gerber M, Kirov R, Mikoteit T, Yordanova J, Puhse U, et al. Daily morning running for 3 weeks improved sleep and psychological functioning in healthy adolescents compared with controls. J Adolesc Health 2012;51(6):615-622.

77. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: A decade-long historical cohort study. PLoS Med. 2014;11(2):e1001599.

78. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, Lee C, Moore DD, Fu L. Circadian Dysfunction Induces Leptin Resistance in Mice. Cell Metab 2015;22(3):448-459.

79. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, Coarfa C, Sreekumar A, Putluri N, et al. Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. Cancer Cell 2016;30(6):909-924.

80. Kheirouri S, Noorazar SG, Alizadeh M, Dana-Alamdari L. Elevated brain-derived neurotrophic factor correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes. Cogn Behav Neurol. 2016;29(1):24-31.

81. Kim YI, Choi HJ, Colwell CS. Brain-derived neurotrophic factor regulation of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic currents in suprachiasmatic nucleus neurons. J Neurosci Res. 2006;84(7):1512-1520.

82. Knutsson A, Kempe A. Shift work and diabetes - a systematic review. Chronobiol Int. 2014;31(10):1146-1151.

83. Kobilo T, Liu QR, Gandhi K, Mughal M, Shaham Y, van Praag H. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. Learn Mem 2011;18(9):605-609.

84. Kureya Y, Kanazawa H, Ijiri N, et al. Down-regulation of soluble alpha-klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. Lung. 2016;194(3):345-351.

85. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Carelli V. Retinal ganglion cells and circadian rhythms in alzheimer's disease, parkinson's disease, and beyond. Front Neurol. 2017;8:162.

86. Lecker SH, Zavin A, Cao P, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. Circ Heart

Fail. 2012;5(6):812-818.

87. Lee B, Li A, Hansen KF, Cao R, Yoon JH, Obrietan K. CREB influences timing and entrainment of the SCN circadian clock. J Biol Rhythms 2010;25(6):410-420.

88. Lemmer B, Scholtze J, Schmitt J. Circadian rhythms in blood pressure, heart rate, hormones, and on polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome patients: Effect of continuous positive airway pressure. Blood Press Monit. 2016;21(3):136-143.

89. Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in normal aging. Sleep Med Clin. 2018;13(1):1-11.

90. Liang FQ, Allen G, Earnest D. Role of brain-derived neurotrophic factor in the circadian regulation of the suprachiasmatic pacemaker by light. J Neurosci. 2000;20(8):2978-2987.

91. Liang FQ, Walline R, Earnest DJ. Circadian rhythm of brain-derived neurotrophic factor in the rat suprachiasmatic nucleus. Neurosci Lett. 1998;242(2):89-92.

92. Lin SY, Wu K, Levine ES, Mount HT, Suen PC, Black IB. BDNF acutely increases tyrosine phosphorylation of the NMDA receptor subunit 2B in cortical and hippocampal postsynaptic densities. Brain Res Mol Brain Res 1998;55(1):20-27.

93. Liu C, Li S, Liu T, Borjigin J, Lin JD. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism. Nature 2007;447(7143):477-481.

94. Malkani RG, Zee PC. Sleeping well and staying in rhythm to stave off dementia. Sleep Med Rev. 2018;40:1-3.

95. Marchant EG, Mistlberger RE. Entrainment and phase shifting of circadian rhythms in mice by forced treadmill running. Physiol Behav 1996;60(2):657-663.

96. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends Endocrinol Metab. 2014;25(2):89-98.

97. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. Ageing Res Rev 2017;39:46-58.

98. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. Nat Rev Neurosci. 2018;19(2):63-80.

99. Maywood ES, Mrosovsky N, Field MD, Hastings MH. Rapid down-regulation of mammalian period genes during behavioral resetting of the circadian clock. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(26):15211-15216.

100. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, Campbell KS, Barber BK, Miller BH, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. Physiol Genomics 2007;31(1):86-95.

101. McClung CA. Mind your rhythms: an important role for circadian genes in neuroprotection. J Clin Invest 2013;123(12):4994-4996.

102. Meijer JH, Schwartz WJ. In search of the pathways for light-induced pacemaker resetting in the suprachiasmatic nucleus. J Biol Rhythms 2003;18(3):235-249.

103. Michel S, Clark JP, Ding JM, Colwell CS. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin receptors modulate glutamate-induced phase shifts of the suprachiasmatic nucleus. Eur J Neurosci. 2006;24(4):1109-1116.

104. Michel S, Colwell CS. Cellular communication and coupling within the suprachiasmatic nucleus. Chronobiol Int 2001;18(4):579-600.

105. Miyazaki M, Schroder E, Edelmann SE, Hughes ME, Kornacker K, Balke CW, et al. Age-associated disruption of molecular clock expression in skeletal muscle of the spontaneously hypertensive rat. PLoS One 2011;6(11):e27168.

106. Mondal P, Gjevre JA, Taylor-Gjevre RM, Lim HJ. Relationship between the pittsburgh sleep quality index and the epworth sleepiness scale in a sleep laboratory referral population. Nat Sci Sleep. 2013;5:15-21.

107. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FA. Effects of the internal circadian system and circadian misalignment on glucose tolerance in chronic shift workers. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):1066-1074.

108. Musiek ES, Lim MM, Yang G, Bauer AQ, Qi L, Lee Y, et al. Circadian clock proteins regulate neuronal redox homeostasis and neurodegeneration. J Clin Invest 2013;123(12):5389-5400.

109. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, Sahar S, Hirayama J, Chen D, et al. The NAD+-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. Cell 2008;134(2):329-340.

110. Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. Science 2009;324(5927):654-657.

111. Ng SS, Liu EK, Ma RC, et al. Effects of CPAP therapy on visceral fat thickness, carotid intima-media thickness and adipokines in patients with obstructive sleep apnoea. Respirology. 2017;22(4):786-792.

112. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic

responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. JAMA 2008;299(11):1261-1263.

113. Panaree B, Chantana M, Wasana S, Chairat N. Effects of obstructive sleep apnea on serum brain-derived neurotrophic factor protein, cortisol, and lipid levels. Sleep Breath. 2011;15(4):649-656.

114. Papagiannakopoulos T, Bauer MR, Davidson SM, Heimann M, Subbaraj L, Bhutkar A, et al. Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. Cell Metab 2016;24(2):324-331.

115. Papaioannou I, Twigg GL, Kemp M, et al. Melatonin concentration as a marker of the circadian phase in patients with obstructive sleep apnoea. Sleep Med. 2012;13(2):167-171.

116. Papp C, Pak K, Erdei T, et al. Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2023-2033.

117. Parekh PK, McClung CA. Circadian Mechanisms Underlying Reward-Related Neurophysiology and Synaptic Plasticity. Front Psychiatry 2016;6:187.

118. Pastore S, Hood DA. Endurance training ameliorates the metabolic and performance characteristics of circadian Clock mutant mice. J Appl Physiol (1985) 2013;114(8):1076-1084.

119. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev 2008;88(4):1379-1406.

120. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. J Physiol 2009;587(Pt 23):5559-5568.

121. Pevernagie D, Steering Committee of European Sleep Research Society. European guidelines for the accreditation of sleep medicine centres. J Sleep Res. 2006;15(2):231-238.

122. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. Gen Comp Endocrinol. 2018;258:215-221.

123. Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: A closer look at trophic factor signaling. Front Cell Neurosci. 2014;8:170.

124. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014;306(5):E512-8.

125. Pizarro A, Hayer K, Lahens NF, Hogenesch JB. CircaDB: a database of mammalian circadian gene expression profiles. Nucleic Acids Res 2013;41(Database issue):D1009-13.

126. Prakash YS, Martin RJ. Brain-derived neurotrophic factor in the airways. Pharmacol Ther. 2014;143(1):74-86.

127. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. Cell 1998;92(6):829-839.

128. Raefsky SM, Mattson MP. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance. Free Radic Biol Med 2017;102:203-216.

129. Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD+ biosynthesis. Science 2009;324(5927):651-654.

130. Reebs SG, Mrosovsky N. Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of Syrian hamsters: entrainment and phase response curve. J Biol Rhythms 1989;4(1):39-48.

131. Richardson CE, Gradisar M, Short MA, Lang C. Can exercise regulate the circadian system of adolescents? Novel implications for the treatment of delayed sleep-wake phase disorder. Sleep Med Rev 2017;34:122-129.

132. Riley LA, Esser KA. The Role of the Molecular Clock in Skeletal Muscle and What It Is Teaching Us About Muscle-Bone Crosstalk. Curr Osteoporos Rep 2017;15(3):222-230.

133. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. PLoS One. 2013;8(4):e60563.

134. Roenneberg T, Merrow M. The circadian clock and human health. Curr Biol. 2016;26(10):R432-43.

135. Ryan MT, Hoogenraad NJ. Mitochondrial-nuclear communications. Annu Rev Biochem 2007;76:701-722.

136. Schiaffino S, Blaauw B, Dyar KA. The functional significance of the skeletal muscle clock: lessons from Bmal1 knockout models. Skelet Muscle 2016;6:33-016-0107-5. eCollection 2016.

137. Schroeder AM, Truong D, Loh DH, Jordan MC, Roos KP, Colwell CS. Voluntary scheduled exercise alters diurnal rhythms of behaviour, physiology and gene expression in wild-type and vasoactive intestinal peptide-deficient mice. J Physiol 2012;590(23):6213-

6226.

138. Sen S, Raingard H, Dumont S, Kalsbeek A, Vuillez P, Challet E. Ultradian feeding in mice not only affects the peripheral clock in the liver, but also the master clock in the brain. Chronobiol Int 2017;34(1):17-36.

139. Serchov T, Heumann R. Constitutive activation of ras in neurons: Implications for the regulation of the mammalian circadian clock. Chronobiol Int. 2006;23(1-2):191-200.

140. Silva EJ, Wang W, Ronda JM, Wyatt JK, Duffy JF. Circadian and wake-dependent influences on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performance in older and young adults. Sleep. 2010;33(4):481-490.

141. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. J Appl Physiol (1985) 2011;111(4):1066-1071.

142. Szilasi ME, Pak K, Kardos L, et al. The alteration of irisin-brain-derived neurotrophic factor axis parallels severity of distress disorder in bronchial asthma patients. Front Neurosci. 2017;11:653.

143. Tahara Y, Aoyama S, Shibata S. The mammalian circadian clock and its entrainment by stress and exercise. J Physiol Sci 2017;67(1):1-10.

144. Tahara Y, Shibata S. Entrainment of the mouse circadian clock: Effects of stress, exercise, and nutrition. Free Radic Biol Med 2018;119:129-138.

145. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell 2014;159(3):514-529.

146. Tosini G, Menaker M. Circadian rhythms in cultured mammalian retina. Science 1996;272(5260):419-421.

147. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Munoz S, Oyarce S, Munoz K, et al. Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature. Int J Endocrinol 2016;2016:2746909.

148. van den Heuvel CJ, Lushington K. Chronobiology and insomnia: Pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. Expert Rev Neurother. 2002;2(2):249-260.

149. Vanevski F, Xu B. Molecular and neural bases underlying roles of BDNF in the control of body weight. Front Neurosci. 2013;7:37.

150. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of

exercise on synaptic plasticity and cognition. Eur J Neurosci 2004;20(10):2580-2590.

151. Verwey M, Dhir S, Amir S. Circadian influences on dopamine circuits of the brain: Regulation of striatal rhythms of clock gene expression and implications for psychopathology and disease. F1000Res. 2016;5:10.12688/f1000research.9180.1. eCollection 2016.

152. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in parkinson disease. JAMA Neurol. 2014;71(4):463-469.

153. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. BMJ. 2007;335(7624):806-808.

154. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;345:e4800.

155. Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties. Annu Rev Physiol 2010;72:551-577.

156. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. Cell Metab 2013;18(5):649-659.

157. Wrann CD. FNDC5/irisin - their role in the nervous system and as a mediator for beneficial effects of exercise on the brain. Brain Plast 2015;1(1):55-61.

158. Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide SY, Honma S, et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2014;307(5):R546-57.

159. Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide SY, Honma S, Honma K. Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010;298(3):R681-91.

160. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. Science 2000;288(5466):682-685.

161. Yan QS, Feng MJ, Yan SE. Different expression of brain-derived neurotrophic factor in the nucleus accumbens of alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) rats. Brain Res. 2005;1035(2):215-218.

162. Yan SS, Wang W. The effect of lens aging and cataract surgery on circadian rhythm.

Int J Ophthalmol 2016;9(7):1066-1074.

163. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-1078.

164. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, et al. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. Cardiovasc Drugs Ther 2015;29(2):121-127.

165. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, et al. Irisin: A myokine with locomotor activity. Neurosci Lett 2015;595:7-11.

166. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. Diabetes 2014;63(2):514-525.

167. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 2018.

168. Zsuga J, Biro 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 2016a;130(1):6-18.

169. Zsuga J, Biro K, Tajti G, Szilasi ME, Papp C, Juhasz B, et al. 'Proactive' use of cue-context congruence for building reinforcement learning's reward function. BMC Neurosci 2016b;17(1):70-016-0302-7.

170. Zsuga J, Tajti G, Papp C, Juhasz B, Gesztelyi R. FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation. Med Hypotheses 2016;90:23-28.

171. Zsuga J, Torok J, Magyar MT, et al. Dimethylarginines at the crossroad of insulin resistance and atherosclerosis. Metabolism. 2007;56(3):394-399.

9.2. A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/396/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Móré Elek Csaba
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Móré, E. C.**, Papp, C., Kolozsváriné Harsányi, S., Gesztelyi, R., Mikáczó, A., Tajti, G., Kardos, L., Seres, I., Lőrincz, H., Csapó, K., Zsuga, J.: Altered irisin/BDNF axis parallels excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients.
Respir. Res. 20 (1), 1-15, 2019.
DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s12931-019-1033-y
IF: 3.924

2. Zsuga, J., **Móré, E. C.**, Erdei, T. D., Papp, C., Kolozsváriné Harsányi, S., Gesztelyi, R.: Blind spot for sedentarism: redefining the diseasome of physical inactivity in view of circadian system and the irisin/BDNF axis.
Front. Neurol. 9, 1-13, 2018.
DOI: http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00818
IF: 2.635

További közlemények

3. Szőke-Kovács, Z., **Móré, E. C.**, Szőke-Kovács, R., Máthé, E., Frecska, E.: Selective Inhibition of the Serotonin Transporter in the Treatment of Depression: Sertraline, Fluoxetine and Citalopram.
Neuropsychopharmacol Hung. 22 (1), 4-11, 2020.

4. Morvai, S., Nagy, A. I., Kovács, A. I., **Móré, E. C.**, Berecz, R., Frecska, E.: Megválaszolatlan kérdések a depressziós betegek transcranialis mágneses stimulációs kezelésében = Unanswered questions in the transcranial magnetic stimulation treatment of patients with depression.
Ideggyogy. Szle. 69 (1-2), 4-11, 2016.
DOI: http://dx.doi.org/10.18071/isz.69.0004
IF: 0.322

DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

5. Frecska, E., **Móré, E. C.**, Vargha, A., Luna, L. E.: Enhancement of creative expression and entoptic phenomena as after-effects of repeated ayahuasca ceremonies.
J. Psychoact. Drugs. 44 (3), 191-199, 2012.
DOI: http://dx.doi.org/10.1080/02791072.2012.703099
IF: 1.176

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,057
A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,559

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

Debrecen, 2021.08.09.

10. Tárgyszavak

Magyar tárgyszavak: cirkadián ritmus, irisin, BDNF, nucleus suprachiasmaticus, fizikai inaktivitás, Epworth Álmossági Skála, polysomnographia

Angol tárgyszavak: circadian rhythm, irisin, BDNF, suprachiasmatic nucleus, physical inactivity, Epworth Sleepiness Scale, polysomnography

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm a segítséget, az inspirációt, a kompromisszumot nem ismerő alaposságot és a szakmai igényességet témavezetőmnek: Dr. Zsuga Judit egyetemi tanárnak. Köszönetet mondok továbbá Dr. Frecska Edének a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Pszichiátriai Klinika igazgatójának, segítő gondolataiért, az interdiszciplinarítást és az integratív gondolkodást a mindennapokban is hangsúlyozó útmutatásáért.

Köszönöm továbbá a munkacsoport összes tagjának, hogy segítették a munkámat: Dr. Papp Csaba, Dr. Harsányi Szilvia, Dr. Gesztelyi Rudolf, Dr. Mikáczó Angéla, Dr. Tajti Gábor, Dr. Kardos László, Dr. Seres Ildikó, Dr. Lőrincz Hajnalka, Dr. Csapó Krisztina

Köszönöm az Egyetemünk Pszichiátriai életében szerepet vállaló valamennyi orvos és szakdolgozó munkatársamnak is azt a biztatást és segítséget, amit munkám során kaptam.

A kutatást az Európai Unió támogatta, az Európai Szociális Alap és az Európai Regionális Fejlesztési Alap finanszírozta [azonosító: EFOP-3.6.2-16-2017-00009 “Establishing Thematic Scientific and Cooperation Network for Clinical Research”, illetve a GINOP-2.3.2-15-2016-00005]. Támogatta továbbá a Nemzeti Agykutatási Program 2.0 [azonosító: 2017-1.2.1-NKP-2017-00002], a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által finanszírozott Tématerületi Kiválósági Program TKP2020-NKA-04). A finanszírozó szervezetek előre meghatározott kutatási tervnek megfelelő támogatást nyújtottak. A finanszírozóknak nem volt szerepe a kutatási tervben, az adatgyűjtésben, -elemzésben és -értelmezésben, valamint a kézirat elkészítésében sem.

12. Függelék