DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

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.

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

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Móré E. Csaba okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskola
(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Dr. Zsuga Judit

Az értekezés bírálói:

Dr. Makkos Zoltán, PhD
Dr. Pék Győző, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla József, MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Édes István, MTA doktora
Prof. Dr. Vincze Gábor, PhD
Dr. Makkos Zoltán, PhD
Dr. Pék Győző, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2022. június 16. 10.00 óra
Debreceni Egyetem, NK, Habilitációs Medicina Tanszék

Mottó: „Tárd ki a karjaidat a változásnak, de ne engedd el az értékeidet”

Dalai Láma

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés ... 1
1.1. Célkitűzések ... 1
1.2. A fizikai inaktivitás betegségcsoport (diseasome of physical inactivity) ... 1
1.3. Az irisin/BDNF tengely ... 2
1.4. A cirkadián szabályozás ... 2
1.5. Az obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindróma (OSAHS) ... 4
2. Anyagok és módszerek ... 5
2.1. Az elméleti vizsgálat módszere ... 5
2.2. A klinikai adatok elemzésének módszere ... 5
2.2.1. Betegek és protokollok ... 5
2.2.2. Poliszomnográfia ... 6
2.2.3. Vérminta klinikai laboratóriumi vizsgálata ... 6
2.2.4. A szérum irisin és BDNF meghatározása ... 6
2.2.5. Kérdőívek ... 7
2.2.6. Adatfeldolgozás ... 7
3. Eredmények ... 9
3.1. Elméleti eredmények ... 9
3.2. Klinikai eredmények ... 9
3.2.1. Páciensek ... 9
3.2.2. OSAHS súlyossága szerinti csoportok összehasonlítása ... 10
3.2.3. Az Epworth Álmosság Skála és a szérum irisin és BDNF szintek kapcsolata ... 10
4. Megbeszélés ... 12
4.1. Az elméleti eredmények értelmezése ... 12
4.2. A klinikai eredmények értelmezése ... 12
5. Az értekezés új tudományos eredményei ... 16
6. Köszönetnyilvánítás ... 17
7. Közlemények ... 18

1. Bevezetés

1.1. 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.

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

A “fizikai inaktivitás betegségcsoport” kifejezés Pedersentől származik, amely összefoglalja a fizikai inaktivitáshoz köthető krónikus, nem-fertőző betegségeket. Ebbe a betegségcsoportba tartozik a 2-es típusú diabétesz, a kardiovaszkuláris betegségek, a vastagbélrák, a posztmenopauzális emlőrák, a demencia és a depresszió is. A fizikai inaktivitás két fontos következménnyel jár: egyrészt felszaporodik a visceralis zsírszövet, ami krónikus, alacsony intenzitású, szisztémás gyulladásos állapotot vált ki, másrészt csökkent a vázizomzat tömege, ami együtt jár a harántcsíkolt izmok által termelt szolubilis jelátvivő anyagok (myokinek) koncentrációjának csökkenésével. Mindkét változás hozzájárul fizikai inaktivitás betegségcsoport kórképeinek kialakulásához.

1.3. Az irisin/BDNF tengely

Az irisin egy myokin peptid, melyet a vázizom az aktivitásával együtt növekvő mértékben bocsát a keringésbe. Az irisin a III. típusú fibronektin domént tartalmazó protein 5-ből (FNDC5) hasítódik le. Az FNDC5 keletkezését a peroxiszóma proliferátor aktiválta γ receptor koaktivátor 1α (PGC-1α) indukálja.

Az irisin legkorábban megismert szerepe a zsírszövet barnítása, mellyel hozzájárul a nem vázizom-kontrakció eredetű termogenezishez. Emellett az irisin az agyi eredetű neurotrop faktor (BDNF) termelését is indukálja az agyban. A BDNF 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 már kész BDNF-ként. Átjut a vér-agy gáton, így egyaránt képes centrális és perifériás hatásokat kifejteni. A BDNF többek között részt vesz a tanulás, a memória és a limbikus neuronális plaszticitás szabályozásában. Kutatócsoportunk felvetette az irisin/BDNF tengely szerepét a fizikai inaktivitáshoz kapcsolható betegségek kialakulásában.

1.4. A cirkadián szabályozás

A cirkadián ritmust meghatározó rendszer a minden sejtben meglévő molekuláris órák hálózatából tevődik össze. A cirkadián rendszer minden fényre érzékeny organizmuson belül megtalálható, feladata a Föld saját tengelye körüli forgásából adódó, periodikusan változó fényviszonyokhoz való alkalmazkodás. Az emberben a cirkadián ritmust hierarchikus szerveződő molekuláris órák adják. A fő óra a két nucleus suprachiasmaticusban (SCN) található. Az SCN a ritmust az agy többi részében és a perifériás szervekben található alárendelt órák felé továbbítja oly módon, hogy módosítja a szimpatikus idegrendszer aktivitását, az endokrin profilt (pl. melatonin kibocsátást), a testhőmérsékletet, illetve egyéb életműködéseket is. A legtöbb alárendelt óra intrinsic ritmusa fokozatosan eltompul az SCN vezérlő működésének hiányában, tehát a perifériás órák optimális hosszútávú beállításának feltétele a fő óra megfelelő működése.

A molekuláris órák saját periódusa általában hosszabb 24 óránál, ezért a molekuláris órákat bizonyos környezeti jelek (ún. Zeitgeber-ek) segítségével újra és újra

be kell állítani. A Zeitgeber lehet fótikus (fény) és nem-fótikus (pl. táplálék, hőmérséklet, testedzés, stressz). A beállíthatóság a cirkadián gépezet egyik legfontosabb tulajdonsága, ez teszi lehetővé a környezethez való minél tökéletesebb alkalmazkodást. A legfontosabb Zeitgeber a fény, a fényre vonatkozó információk a tractus retinohypothalamicus révén jutnak az SCN-be. A retinából érkező jeleket befogadó pacemaker sejtek fényinformáció-érzékenysége maga is cirkadián fluktuációt mutat, ez azonban fényinformációval felülvezérelhető.

A Föld szélességi köre mentén tett nagyobb utazás, illetve változó műszakokban végzett munka (a szokásos időzítéstől eltérően végzett tevékenységek) hatására az egyén cirkadián rendszere elállítódik. 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. 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 jelentősen eltérnek a normális, 24 órás ciklusoktól. Preklinikai és klinikai kutatások kimutatták, hogy a cirkadián elcsúszásnak kóroki szerepe van az obezitás, a diabetes mellitus (és szövődményei), a daganatos betegségek, a depresszió, valamint a demencia kialakulásában.

Noha az SCN fő órájának intrinsic aktivitását leginkább a fényviszonyok tudják átállítani, kisebb mértékben a fizikai aktivitás és a tápanyagellátottság is befolyásolja. A BDNF-ről felmerül, hogy a mozgás és az időszakos böjtölés idegrendszeri hatásainak kialakításában mediátorként szerepel. Erre utal, hogy akaratlagos aerob testmozgásra és/vagy időszakos böjtölésre több agyi területen fokozott BDNF expressziót találtak. Emellett az agyi BDNF expressziót az irisin is képes fokozni, ami ugyancsak köthető a testmozgáshoz.

A fény csak a szubjektív éjszaka (sötét periódus, ami normálisan a valódi éjszakának felel meg) során képes újraindítani az intrinsic SCN pacemakert, a szubjektív nappal (világos periódus) során nem. Ennek hátterében azt feltételezik, hogy a BDNF kapuőri funkciót lát, vagyis lehetővé teszi, hogy a fény be tudja állítani a fő órát. Az SCN-en belül ugyanis a BDNF expresszió a szubjektív nappal során alacsony, a szubjektív éjszaka alatt viszont emelkedett. A BDNF szint a szubjektív nappal során nem elég a fényinformáció továbbításához a tractus retinohyopthalamicusból az SCN

megfelelő sejtjeihez. A szubjektív éjszaka során azonban az emelkedett BDNF szint már elegendő ahhoz, hogy a fény-indukálta retinohipotalamikus aktivitást beengedje a SCN-be és lehetővé teszi a fótikus szabályozást.

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

Az obstruktív alvási apnoe/hypopnoe szindróma (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. Az OSAHS elősegíti krónikus, nem-fertőző betegségek kialakulását, mint például az endothel diszfunkció és az inzulinrezisztencia, ezeken keresztül pedig a hypertensio, diabetes mellitus, stroke, myocardialis infarctus, szívelégtelenség és a hirtelen szívhalál.

Az alvás szabályozása cirkadián folyamat, ami igazodik a 24 órás nappali-éjszakai ciklushoz. Az alvás optimális időzítése lehetővé teszi az egymással antagonisztikus anabolikus és katabolikus anyagcserefolyamatok időbeli elválasztását. A cirkadián eltolódás rontja az alvásminőséget és túlzott nappali álmosságot okoz. A túlzott nappali álmosság a cirkadián szabályozás zavarának indikátora lehet.

2. Anyagok és módszerek

2.1. Az elméleti vizsgálat módszere

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).

2.2. A klinikai adatok elemzésének módszere

2.2.1. Betegek és protokollok

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.

A vizsgálat a 2012. október 1. és 2013. április 30. között a Debreceni Egyetem, Neurológia Tanszék akkreditált Alvásdiagnosztikai és Terápiás Laboratóriumában járó, OSAHS-al újonnan diagnosztizált betegek adatainak elemzéséből állt. Az akkreditációt a Magyar Alvástársaság adta meg, az Alvásközpontok Európai Irányelvei szerint. 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 magyar és nemzetközi irányelveivel. Kizárási kritérium volt 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 került bevonásra. Egy beteg adatait kizártuk a

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.

2.2.2. Poliszomnográfia

Laboratóriumban töltött, teljes estés poliszomnográfiát végeztünk az európai sztenderd eljárás szerint. 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.

2.2.3. Vérminta klinikai laboratóriumi vizsgálata

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).

Az irisin és BDNF mérésére levett szérum mintákat külön kezeltük: a mintavétel után 60 percen belül lefagyasztottuk, majd a meghatározásig -80 °C-on tároltuk.

2.2.4. A szérum irisin és BDNF meghatározása

A szérum irisin illetve BDNF koncentrációt az ELISA kiteket gyártó cégek protokollja szerint határoztuk meg (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA – az irisin; Sigma-Aldrich, MO, USA – a BDNF esetében).

2.2.5. Kérdőívek

A kutatás résztvevői felügyelt környezetben a következő kérdőíveket töltötték ki: Epworth Álmosság Skála (ESS), Pittsburgh Alvásminőség Index (PSQI), Beck Depresszió Kérdőív. A kérdőívek magyar verzióit a Magyar Alvástársaság biztosította.

2.2.6. Adatfeldolgozás

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 apnoe-hypopnoe index (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. Ennek megfelelően a következő 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 ESS, 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.

3. Eredmények

3.1. Elméleti eredmények

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 irisin a szervek közötti hírvivőként szolgál, összekapcsolja az izomzatot és az agyat, hogy a szervezet adaptívan reagáljon a környezetére. Ennek alapján fogalmaztuk meg azon hipotézisünket, hogy a testmozgás során felszabaduló irisin révén információ-átadás jön létre az izomzat és az agy között, melynek csökkenése fizikai inaktivitás (pl. ülő életmód) esetén megzavarhatja a cirkadián ritmust.

Ezt a hipotézist azok a friss eredmények is alátámasztják, melyek igazolják, hogy nem-fótikus Zeitgeberek is képesek befolyásolni az SCN-t. A koherens ritmushoz az SCN-nek integrálnia kell a külső (főleg fótikus) és a belső (a perifériás szövetekből származó) Zeitgeber jeleket. Kimutatták, hogy a perifériás jelek (pl. mozgás, evés, éhezés) képesek önállóan is megváltoztatni az SCN működését teljes sötétség esetén. Bár az SCN fő beállító jele a fény, az étkezés rendszeres korlátozása, a kalóriaszegény étrend és a rendszeres testmozgás is képes bizonyos fokig befolyásolni az SCN-t akár fiziológiás sötét-világos periodicitás közepette között is. Az embereken végzett kutatások alapján az SCN behangolásához hatékony a fény és a testedzés kombinációja. Ezt támasztja alá az is, 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.

3.2. Klinikai eredmények

3.2.1. Páciensek

A 69 elemzett beteg (18 nő, 51 férfi) átlagéletkora 53,81 ± 10,72 év volt, közülük 16-an nem szedtek rendszeresen gyógyszert, 16-an statint, 41-en vérnyomáscsökkentőt (főleg ACE-gátlót, ARB-t, béta-blokkolót, Ca-csatorna gátlót és diuretikumot), 11-en kaptak *per os* antidiabetikumot, 19-en aszpirint, 8-an benzodiazepint, 10-en pedig

protonpumpa-gátlót.

3.2.2. OSAHS súlyossága szerinti csoportok összehasonlítása

Az OSAHS kohorsz két rétege, melyet az apnoe-hypopnoe index alapján dichotomizáltunk (<30/óra), homogén volt az alapvető demográfiai adatok tekintetében (nem- és koreloszlás), illetve a legtöbb egyéb paraméterre nézve is. A súlyos OSAHS-os betegek között ugyanakkor nagyobb volt a hipertónia és a magas CRP előfordulása, nagyobb volt testtömeg, a BMI, a nyak- és haskörfogat, rosszabbak voltak a poliszomnográfiás paraméterek és az ESS, nagyobb volt az IMT, a szérum glükóz, a GOT, a kreatinin, a HgA1c, a triglicerid, az Lp(a) és az Apo-A1 koncentráció, továbbá kisebb volt a HDL-koleszterin szint (szignifikáns különbségek).

3.2.3. Az Epworth Álmosság Skála és a szérum irisin és BDNF szintek kapcsolata

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.

A végső többszörös lineáris regressziós modellben az ESS erős szignifikáns összefüggést mutatott a szérum irisin és BDNF koncentrációval (β_{irisin}: 1.53; CI: 3.55, 2.70; p=0.012; β_{BDNF}: 0.014; CI: 0.005, 0.023; p=0.002). A szérum irisin és BDNF szintek közötti interakció a modellben szignifikáns volt.

Az irisin és a BDNF közötti interakció vizsgálatakor azt találtuk, hogy az ESS szignifikánsan nőtt, ha a szérum irisin szint 1 ng/ml-rel növekedett, amennyiben a szérum BDNF szint közepes (280 - 470 ng/ml) volt. Ezzel összhangban az ESS akkor is szignifikáns növekedést mutatott, ha a szérum BDNF szint 1 ng/ml-rel nőtt, feltéve, hogy ekkor pedig a szérum irisin szint volt a közepes tartományban (6.1 - 8.1 ng/ml).

A végső modell az *a priori* tényezőkön (kor, nem) kívül csak a PSQI érték logaritmusát tartalmazta. A modell tehát azonosította, hogy OSAHS-os betegeknél az alvásminőség szignifikánsan összefügg a túlzott nappali álmossággal (β: 7.01; CI: 0.85, 13.35; p=0.026). Ez a kapcsolat szignifikáns volt attól függetlenül, hogy az irisin és a BDNF közötti interakció belevontuk-e a modellbe vagy sem.

4. Megbeszélés

4.1. Az elméleti eredmények értelmezése

A fizikai inaktivitás betegségcsoportja a cirkadián rendszer, a redox homeosztázis, a gyulladás és az 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).

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.

4.2. A klinikai eredmények értelmezése

Klinikai adatelemzésünk legfontosabb eredménye, hogy a cirkadián eltolódás, melyet (az ESS által kvantifikált) 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 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).

Külön említésre méltó, hogy a (log) PSQI a végső modellben szignifikáns prediktornak bizonyult, különösen akkor, ha elfogadjuk az alvás kettős folyamatának koncepcióját. 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. Számos mérés reflektál az alvás homeosztatikus aspektusára, pl. alvás időtartama, alvás hatékonysága, alvászavar, altatók használata. Eredményeink szerint a rossz alvásminőség (melyet magas PSQI pontszám jelez) kifejezettebb szubjektív nappali álmossághoz vezet.

Modellünk eredményei 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. Mindazonáltal az alváskutatás újabb eredményei azt mutatják, hogy a cirkadián és a homeosztatikus folyamatok kihatnak egymásra, kapcsolatukat nehéz a különválasztani.

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. 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.

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. 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) illetve egy asthma bronchialés csoportban. Itt érdemes megemlíteni kutatásunknak azt a hiányosságát, hogy a BDNF szintet csak egy adott időszakban levett vérmintából határoztuk meg, noha a BDNF szint maga is cirkadián ritmust követ.

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 figyelembevétele érdekében poliszomnográfiás vizsgálatból nyert paramétereket (apnoe-hypopnoe index, 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. 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 cirkadián ritmus megváltozását OSAHS-ban már korábbi vizsgálatok is alátámasztották. 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.

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.

5. Az értekezés új tudományos eredményei

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 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.

6. 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.

7. Közlemények

DEBRECENI EGYETEM

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

DEBRECENI EGYETEM

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.

DEBRECENI EGYETEM Egyetemi és Nemzeti Könyvtár