

Ph.D. disszertáció

A poszttraumás stressz zavar metabolikus szempontjai

Prabhat Kumar

Ph.D. témavezető: Prof. Dr. Dóra Zelena



Élettani Intézet, Orvostudományi Kar,

Pécsi Tudományegyetem

Pécs, Magyarország

2026

1. Összefoglaló

A poszttraumás stressz zavar (PTSD) egy súlyos pszichiátriai állapot, amelyet traumatikus emlékbetörések, elkerülő viselkedés, negatív hangulati változások és fokozott éberség jellemez. Bár a farmakológiai és pszichológiai kezelések fejlődtek, a jelenlegi terápiák sok esetben nem biztosítanak megfelelő javulást, ezért új terápiás célpontok azonosítása kiemelt jelentőségű. Jelen doktori értekezés metabolikus, mikrobiális és idegrendszeri mechanizmusokat vizsgált egy egér lábsokk-modellben annak feltárására, hogy ezek miként járulnak hozzá a PTSD-szerű viselkedések kialakulásához és fennmaradásához.

Az eredmények alapján a metabolikus beavatkozások átmenetileg képesek befolyásolni a traumával kapcsolatos viselkedéseket. A traumát követő szacharózfogyasztás rövid távon csökkentette a félelmi lefagyási reakciót, azonban nem akadályozta meg a hosszú távú PTSD-szerű emlékezet kialakulását. A mediális prefrontális kéreg GLUT2-pozitív glükózérzékelő neuronjainak kemogenetikai manipulációja nem eredményezett jelentős változást a traumatikus memória kifejeződésében.

A dolgozat kiemelten foglalkozott a bél-agy tengely szerepével is. A traumát megelőző hosszú távú antibiotikum-kezelés jelentősen csökkentette a PTSD-szerű lefagyási viselkedést anélkül, hogy a mozgást vagy a szorongásszintet befolyásolta volna, ami arra utal, hogy a bélmikrobióta összetétele szerepet játszhat a traumával szembeni sérülékenységben. Ezzel szemben a probiotikus kezelés nem mutatott számottevő hatást.

Az eredmények továbbá arra utalnak, hogy a TRPA1 ioncsatorna részt vesz a stresszadaptáció és a noradrenerg szabályozás folyamataiban. A TRPA1 hiánya fokozott hiperarousal-jellegű viselkedéssel és emelkedett locus coeruleus aktivitással társult.

A metaanalízis emellett konzisztens változásokat azonosított a HPA-tengely működésében, az energia-anyagcserében és az oxidatív stressz markereiben.

Ezek az eredmények együttesen hangsúlyozzák a metabolikus és perifériás mechanizmusok fontosságát a PTSD patofiziológiájában, és rávilágítanak a traumával kapcsolatos rendellenességek lehetséges kiegészítő terápiás célpontjaira.

2. Bevezetés

2.1 Poszttraumás stressz zavar

A poszttraumás stressz zavar (PTSD) egy súlyos pszichiátriai állapot, amely egy traumás eseménynek való kitettséget követően alakul ki. A DSM-5 szerint a PTSD a traumához és stresszorokhoz kapcsolódó rendellenességek közé tartozik, amelynek diagnózisához nyolc diagnosztikai kritériumnak (A-tól H-ig jelölve) kell teljesülnie, amelyek magukban foglalják a trauma újraélését, a kerülést, a kognitív és hangulati negatív változásokat, valamint az egy hónapnál tovább tartó, kifejezett változásokat az éberségben és a reaktivitásban (Kelmendi & Hamby, 2023). Az európaiak kétharmada élete során legalább egy traumatikus eseményt élt át, és 1–3%-ukban, azaz körülbelül 7,7 millió embernél alakult ki PTSD (F. Martin & Sashidharan, 2023). Az első vonalbeli gyógyszeres terápiák (szelektív szerotonin visszavétel gátló antidepresszánsok), és a traumafókuszú pszichoterápiák rendelkezésre állása ellenére a betegek körülbelül 40%-a nem reagál megfelelően a kezelésre, ami aláhúzza az új terápiás stratégiák iránti sürgető igényt (Brown et al., 2009).

A PTSD időbeli előzménye az akut stressz-zavar (ASD), amely az összes kitett egyénnél a trauma után órákon vagy napokon belül jelentkező azonnali pszichológiai és viselkedési reakciót jelenti (Kumar et al., 2025; Thomas & Hersen, 2004). Az ASD-t fokozott éberség, tovakodó emlékek és túlzott félelemreakciók jellemzik, ami a stresszel és a memóriával kapcsolatos idegáramkörök korai változásait tükrözi. Az ASD tanulmányozása elengedhetetlen a PTSD megértéséhez, mivel ez a trauma-emlékek kódolásának és konszolidációjának kezdeti fázisát ragadja meg. Az ASD során megfigyelt változások gyakran előre jelzik a PTSD-t meghatározó félelememlékek perzisztenciáját és maladaptív erősödését, ezáltal értékes időbeli ablakot biztosítva a PTSD kialakulásának megelőzését célzó korai beavatkozások számára.

2.2 Preklinikai modellezés: a lábsokk-paradigma

Az egerek a legnépszerűbb preklinikai modellek a potenciális farmakológiai kezelések emberre való átültetéséhez, köszönhetően meghatározott genetikai felépítésüknek, konzervatív neuroanatómiai jellemzőiknek, valamint a környezeti és biológiai manipulációra való alkalmasságuknak (Mayo et al., 2018). A PTSD állatkísérletekhez használt különböző módszerek közül a lábsokk által kiváltott félelemkondicionálás (fear conditioning, FC) paradigmáját tartják a traumás eredetű rendellenességek legmegbízhatóbb és legszilárdabb preklinikai modelljének (Torok et al., 2019a). A lábsokk-modell előnyös, mert jól szabályozható, reprodukálható, és közvetlenül méri a félelemtanulást és a memóriát, így a különböző tanulmányokban konzisztens eredményeket ad (Berardi et al., 2014). Egyértelműen

aktiválja a kulcsfontosságú idegpályákat, beleértve az amigdalát, a hippocampuszt és a prefrontális kéregt (PFC), és megbízhatóan aktiválja a stresszhormonokat, az immun - útvonalakat, valamint megváltoztatja a mikrobióma összetételét, ezáltal több biológiai szintet biztosít, amelyek egyszerre értékelhetők (Ponomarev et al., 2010; Torok et al., 2019).

2.3 A PTSD mint anyagcsere-rendellenesség

A PTSD elsősorban a metabolikus szindrómát alkotó komorbiditásokkal társul; a PTSD-s betegeknél gyakran jelentik az elhízást és a diabetes mellitust (Yu et al., 2024; Bartoli et al., 2013; Rosenbaum et al., 2015). Amerikai kutatók a PTSD-t korábban „álcázott metabolikus rendellenességnek” nevezték (Michopoulos et al., 2012b), és ez gerjesztett megújult érdeklődést a mikrobiómára irányuló beavatkozások iránt, mivel a krónikus stressz csökkenti a jótékony rövid láncú zsírsavakat (SCFA-k) termelő mikrobiális fajok sokféleségét, és növeli a gyulladást okozó baktériumok számát a bélben (Thiruvengadam et al., 2021). Ez a diszbiotikus állapot rontja a glükózanyagcserét és megváltoztatja a félelem által kiváltott tanulásban részt vevő neuroimmunológiai útvonalakat. Kimutatták, hogy a szacharóz fogyasztása javítja a PTSD súlyosságát laboratóriumi állatokban azáltal, hogy csökkenti a traumás eseményre való emlékezés mértékét (Conoscenti et al., 2019). A mechanizmusok potenciálisan magukban foglalják a központi idegrendszerben a glükóz fokozott rendelkezésre állását, a PFC és hippocampusz régiók fokozott metabolikus támogatását, ami elősegíti a kioltási tanulást, valamint a jutalmazással és az érzelmi szabályozással kapcsolatos dopaminerg és szerotonerg neurokémiai rendszerekre gyakorolt hatásokat (Enman et al., 2015).

2.4 A bél-agy tengely és a PTSD

Jelentős előrelépés történt a bélmikrobióta és az agy fejlődése, a stressz, valamint a pszichiátriai rendellenességek közötti kétirányú kapcsolatok feltárásában (Tyagi et al., 2025). A traumás stressz megzavarja a gyomor-bélrendszer működését és a mikrobiális összetételt, ami a mikrobiális sokféleség csökkenéséhez, bizonyos taxonok gyakoriságának növekedéséhez és a bélbarrier integritásának romlásához vezet (Sun et al., 2024). A mikrobiom-beavatkozások időzítése a traumás expozícióhoz viszonyítva kritikus fontosságú: a trauma előtt végzett beavatkozások fokozhatják a stresszrel szembeni ellenálló képességet, míg a trauma utáni beavatkozások segíthetik a gyógyulást vagy enyhíthetik a tünetek súlyosságát (Schoner et al., 2017).

2.5 PFC, GLUT2 neuronok és TRPA1 a PTSD-ben

A PFC kulcsszerepet játszik a limbikus rendszer szabályozásában, ideértve az amigdala és a hippocampus működését is. Normális körülmények között a PFC csökkenti az amigdala által kiváltott félelem is reakciókat, és lehetővé teszi az újratanulást. Trauma után a PFC súlyosan károsodik, elveszíti az amigdala hiperaktivitásának gátlására irányuló képességét, ami hozzájárul a fokozott félelemreakciókhoz, a kioltás nehézségeihez és a traumás emlékek fennmaradásához (Arruda-Carvalho & Clem, 2015). A fogadó intézet korábbi kutatásai azonosították a GLUT2-t expresszáló, glükózérzékelő neuronokat a PFC-ben (Nagy, Szabo, et al., 2012). Ezek a neuronok alacsony affinitással rendelkeznek a glükóz iránt, és ennek következtében érzékenyek az extracelluláris glükózszint ingadozásaira, ami a félelememlék-feldolgozásra gyakorolt metabolikus hatások lehetséges közvetítőivé teszi őket. A GLUT2-t expresszáló neuronok fontos szerepet játszhatnak a kioltási tanulásban és a PTSD-hez kapcsolódó traumás emlékek enyhítésében.

A TRPA1 ioncsatornát illetően a bélmikrobióta által termelt neuroaktív metabolitok erőteljes modulátorai ennek a nem szelektív csatornának, amely részt vesz a fájdalomérzékelésben és a neurodegenerációban (Julius, 2013). A TRPA1 mRNS-expresszió a legmagasabb a központi kivetülésű Edinger-Westphal-mag (EWcp) urocortinerg neuronjaiban, amely a stresszadaptáció fontos csomópontja (Kozicz et al., 2001; Gaszner et al., 2004). A TRPA1 mRNS csökkenését figyelték meg egerek EWcp neuronjaiban krónikus stressz hatására, valamint emberi öngyilkosok EWcp mintáiban (Kormos et al., 2022), ami a TRPA1 stresszadaptációban betöltött védő szerepére utal. Az EWcp mind a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA)-tengelyhez, mind a szimpatikus-adrenomedulláris (SAM) tengelyhez kapcsolódik. A SAM-rendszer központja, a locus coeruleus (LC), valamint a HPA-tengely központja, a hipotalamusz paraventriculáris magja (PVN) olyan kulcsfontosságú agyi struktúrák, amelyeket a PTSD patomechanizmusának kutatása során széles körben tanulmányoztak (Daskalakis et al., 2016; Hendrickson & Raskind, 2019a).

3. Feltáratlan problémák

A PTSD neurobiológiai alapjainak kiterjedt kutatása ellenére a klinikailag hatékony és mechanisztikailag megalapozott kezelés jelentős részben továbbra is elérhetetlen a betegek számára. A jelenlegi első vonalbeli kezelések a betegek körülbelül 40%-ánál hatástalanok, ami aláhúzza az új terápiás célpontok azonosításának sürgető szükségességét (Brown et al., 2009). A PTSD-t alátámasztó mechanizmusok vizsgálata, a nem hagyományos neurobiológiai és

viselkedési modellekkel együtt, elősegíti az új terápiás megközelítések azonosítását (Aspesi & Pinna, 2019). Bár számos bizonyíték alátámasztja a PTSD metabolikus, mikrobiomikus és szenzoros dimenzióit, ezeket nagyrészt elszigetelten, integrált rendszerszintű keret nélkül tanulmányozták.

A disszertáció által tárgyalt konkrét kutatási hiányosságok a következők: (i) vajon a traumát követő szacharóz-bevitele, kihasználva az anekdotikus „vigasztaló étel” reakciót, megbízhatóan és mechanisztikusan csökkentheti-e a félelememlékek konszolidációját az ASD és a PTSD időpontjaiban; (ii) vajon az mPFC GLUT2-pozitív glükózérzékelő neuronok jelentik-e az ilyen hatásokat közvetítő központi glükóz-monitorozó célpontot, és célba vehetők-e kemogenetikusan a szacharóz által kiváltott változások replikálása érdekében; (iii) vajon a bélmikrobióm traumát megelőző manipulálása széles spektrumú antibiotikumokkal vagy bizonyítékokon alapuló probiotikum-készítményekkel védő hatást gyakorolhat-e a PTSD-szerű emlékképződés ellen; (iv) vajon a TRPA1 ioncsatorna, amelyet elsősorban a fájdalomjelzésben tanulmányoztak és amely elsősorban a stresszszabályozó EWcp magban expresszálódik, modulálja-e a stresszreakció noradrenerg ágát a PTSD lábsokk-paradigmában; és (v) milyen a metabolikus biomarkerek változásainak képe több validált preklinikai PTSD-modellben, és mely biomarkerek ígérnek transzlációs lehetőséget terápiás célpontként.

Az étrendi, mikrobióm, kemogenetikai és ioncsatorna-alapú megközelítések integrálása egy egységes disszertációban önmagában is újszerű. Ezen túlmenően az ASD-szerű és a PTSD-szerű memória végpontok explicit elemzése, a nem, mint biológiai változó szisztematikus beépítése, valamint a preklinikai metabolikus biomarkerek adatainak metaanalitikai szintézise együttesen átfogó és módszertanilag szigorú hozzájárulást jelent a területhez.

4. Célok

E disszertáció átfogó célja annak feltárása, hogy a metabolikus, mikrobiális és idegáramkör-moduláció hogyan befolyásolhatja a PTSD-szerű tünetek kialakulását egy egerekben alkalmazott, lábsokkal kiváltott traumamodellben. A konkrét célok a következők:

1. 1. cél (1. kohorsz): A szénhidrátbevitel, különösen a különböző koncentrációjú (2%, 16%, 32%) és időzítésű szacharózból származó energia hatásának vizsgálata az ASD-hez és a PTSD-hez hasonló viselkedésekre a lábsokk-indukálta félelemkondicionáló paradigma alkalmazásával.

2. 2. cél (2. kohorsz): A GLUT2-pozitív glükózérzékelő neuronok funkciójának vizsgálata az mPFC-ben a traumával kapcsolatos félelememlékezet modulációjában, Cre-loxP-alapú kemogenetikus manipuláció (DREADDs) alkalmazásával GLUT2-Cre transzgenikus egerekben.
3. 3. cél (3. kohorsz): A bélmikrobiom szerepének vizsgálata a PTSD-szerű viselkedésben CD1 egerekben, a széles spektrumú mikrobiom kimerítését célzó pretraumás antibiotikum-koktél kezelés, valamint a pretraumás probiotikum-koktél kiegészítés után.
4. 4. cél (4. kohorsz): A TRPA1 ioncsatorna szabályozó hatásának elemzése a lábsokk által kiváltott PTSD-paradigmában TRPA1 WT és KO egerekben, beleértve az alfa-2 adrenoreceptor részvételének feltárását klonidin adagolás, viselkedéértékelések és szérum kortikoszteron (CORT) mérések segítségével.
5. 5. cél (metaanalízis): PRISMA-nak megfelelő szisztematikus áttekintés és metaanalízis elvégzése a metabolikus biomarkerek változásairól több validált, preklinikai rágcsáló-PTSD-modellben, a konzisztens és transzlációs metabolikus célpontok azonosítása érdekében.

Ezek a törekvések együttesen arra irányultak, hogy integrált, rendszerszintű megértést nyújtsanak arról, hogyan hatnak egymásra a metabolikus, mikrobiom és neuroszenzoros területek a PTSD-szerű tünetek kialakulásában, és hogy információt nyújtsanak a PTSD lehetséges új kezelési megközelítéseire.

5. Anyagok és módszerek

5.1 Állatok

Ebben a disszertációban négy különálló egércsoportot használtunk. Az 1. csoportban felnőtt C57BL/6 egereket (minimális életkor 3 hónap) használtunk mindkét nemből. A 2. csoportban C57BL/6 háttérrel rendelkező GLUT2-Cre transzgenikus egereket (minimális életkor 3 hónap) használtunk, amelyeket egy svájci laboratórium (Labouebe et al., 2016) bocsátott rendelkezésünkre. A 3. csoportban hím CD1 egereket (4–5 hónaposakat) használtunk. A 4. kohortban a Pécsi Tudományegyetem helyi tenyészkolóniájából származó TRPA1 vad típusú (WT) és knockout (KO) egereket (3–4 hónaposakat) használtunk. Minden állatot standard körülmények között tartottunk (21 ± 1 °C, 12 órás világos/sötét ciklus, a világítás 21 órakor kapcsolódott be), és korlátlanul hozzáférhettek a standard laboratóriumi táplálékhoz és vízhez.

A viselkedésvizsgálatokat a sötét, aktív fázis kezdetén, vörös fény mellett végeztük. Az állatokat véletlenszerűen osztottuk be a kísérleti csoportokba, biztosítva a nemek és a testtömeg kiegyensúlyozott eloszlását. Minden kísérletet jóváhagyott a Pécsi Egyetem Állattjóléti Bizottsága és a Magyar Állatkísérleti Tudományos Etikai Bizottság, és azok megfelelnek az Európai Közösségek Tanácsának irányelveinek (2010/63/EU) és az ARRIVE irányelveknek.

5.2 A kísérlet felépítése

5.2.1 1. kohorsz: Szacharóz és félelemmemória

Korábbi tanulmányok alapján 2%, 16% és 32% szacharózoldatokat készítettünk (20, 160 vagy 320 g cukor 1000 ml csapvízben oldva). Az egereket a kísérletek előtt 2–3 nappal elkülönítettük, hogy az egyéni folyadékfelvétel nyomon követhető legyen. Minden kísérletet egy 3 napos szacharóz-szoktatási időszak (naponta 4 óra, 9:00–13:00 óra) előzött meg az ozmolalítás által kiváltott idegenkedés kezelése érdekében. A félelemkondicionálást (FC) az utolsó szoktatási ülés után 4 órával végeztük. Az FC-t közvetlenül követően az állatoknak 24 órán át vagy 3 órán át csapvizet vagy szacharózoldatokat adtunk. A kondicionált félelemteszteket (CFT) az FC után 24 órával (ASD-szerű, friss félelememlék) és 14 nappal (PTSD-szerű, távoli félelememlék) végeztük. A 1. kohortban négy kísérletet hajtottunk végre: 1.1. kísérlet (a megszokás hatása, N = 8/csoport); 1.2. kísérlet (az ASD-szerű lefagyás megelőzése 2%, 16% vagy 32% szacharózzal a trauma utáni 24 órában, N = 7–15/csoport); 1.3. kísérlet (PTSD-szerű lefagyás megelőzése 16% vagy 32% szacharóz adagolásával a trauma utáni 24 órában, N = 7–18/csoport); és 1.4. kísérlet (időzítési hatások 3 órás 16% szacharóz a trauma után illetve 16% szacharóz a távoli CFT előtt, N = 6–13/csoport).

5.2.2 2. kohorsz: mPFC-GLUT2 neuronok kemogenetikai manipulációja

A GLUT2-Cre egereknél sztereotaxikus műtétet hajtottunk végre ketamin–xilazin–sóoldat altatásban (0,1 ml/10 g, i.p.). A Cre-függő adeno-asszociált vírusvektorokat (AAV-k, 8-as szerotípus, 20 nL) kétoldalra injektáltuk az mPFC-be (AP: +2,5 mm; ML: +/-0,25 mm; DV: -2,5 mm a Bregmától) a David Kopf Instruments sztereotaxikus készülék segítségével. A stimulációs csoport egy excitatórikus DREADD-et (Gq útvonal, Addgene #44361) kapott, míg a kontrollcsoport csak vörös fluoreszcens fehérjét (RFP, Addgene #50459) kódoló vektort kapott. Az injekciót követő 14 napos felépülési időszak után minden állat FC-n, valamint ASD-szerű és PTSD-szerű CFT-n esett át, az 1. kohorszhoz hasonlóan. A félelememlék-konzolidáció kezdeti fázisának befolyásolására az összes állatnak 30 perccel a lábsokk után klopazin-N-oxidot (CNO, 1 mg/kg i.p., Tocris Bioscience) adtunk be (a DREADD ligandja).

A kísérlet befejezése után az egereket leöltük, és Ni-DAB immunhisztokémiát végeztünk az RFP-re, hogy ellenőrizzük az injekció pontosságát az mPFC-ben.

5.2.3 3. csoport: A bélmikrobióm manipulálása

3.1. kísérlet (antibiotikum-kohorsz): Az egerek a traumát megelőző 28 napon át antibiotikum-koktél (AB) vagy csapvizet kaptak. Az AB-koktél frissen készítettük el csapvízben olva ampicillint (1 g/l), vankomicint (500 mg/l), ciprofloxacín-HCl-t (20 mg/l), imipenemet (250 mg/l) és metronidazolt (1 g/l), aseptikus körülmények között (Marosvolgy et al., 2024), a palackokat 3 naponta cseréltük. Nyílt tér tesztet (open field, OFT) végeztünk az FC előtt az általános jólét, mozgékonyág és szorongásszerű viselkedés értékelésére. Ezt követően ASD-szerű és PTSD-szerű CFT-t hajtottunk végre. A kísérlet végén 12 órás éhezés után megmértük a vékonybél hosszát és a vércukorszintet. Csoportok: kontroll nem traumatizált, AB nem traumatizált, kontroll traumatizált, AB traumatizált (N = 9–10/csoport).

3.2. kísérlet (probiotikus kohorsz): A jól jellemzett *Lactobacillus* spp. és *Bifidobacterium* spp. törzsekből álló probiotikus koktél (amelyet az intézetben állítottak elő, és amelyről korábban kimutatták, hogy enyhíti az autisztikus viselkedést (Mintal et al., 2022)) a trauma előtt 14 egymást követő napon keresztül kekszekkel adtuk be. Az állatok naponta egy standard süti 1/6-át kapták, amelyet vagy 100 µl sóoldattal (kontroll), vagy 100 µl PB-készítménnyel egészítettünk ki. A keksz adagolása biztosította a teljes önkéntes fogyasztást és minimalizálta a kezeléssel járó stresszt. Az OFT megelőzte az FC-t, amelyet ASD-szerű és PTSD-szerű CFT követett. Csoportok: kontroll (traumatizálatlan), PB (traumatizálatlan), kontroll (traumatizált), PB (traumatizált) (N = 9–10/csoport).

5.2.4 4. kohorsz: TRPA1 és noradrenerg szabályozás

4.1. kísérlet: A TRPA1 WT és KO egerek felét kitettük a lábsokk-protokollnak (FC), míg a másik fele nem stresszes kontrollként szolgált. Az FC után az állatokat 4 hétre saját ketrecekbe kerültek, majd CFT-t alkalmaztunk és agymintákat vettünk. N = 7–8/csoport.

4.2. kísérlet: Minden egér FC-n esett át. 4 hét elteltével a WT és KO állatok felét intraperitoneálisan (i.p.) klonidinnel (0,05 mg/kg/10 ml) előkezeltük, míg a másik fele i.p. sóoldatot (hordozóanyag) kapott, majd 30 perccel később CFT-t hajtottunk végre. A farokvérmintákat a CFT befejezése után 5 percen belül, rövid izoflurános érzéstelenítés mellett vettük le. N = 9–11/csoport.

5.3 Viselkedési paradigmák

Félelemkondicionálás (FC): Az 1. és 2. kohorsz esetében az egereket infravörös érzékeny kamerákkal felszerelt műanyag FC-kamrába (Ugo Basile, Olaszország) helyeztük. 5 perces megszokási időszak után egy 10 másodperces semleges hang (3000 Hz, 85 dB) következett, amely egybeesett a megnövekedett fényerősséggel (50%-ról 100%-ra), és egy lábsokkal (1,5 mA, 2 másodperc) együtt véget ért. A 3. és 4. kohorsz esetében 7 db 1 másodperces lábsokkot (1,4 mA) alkalmaztunk véletlenszerű 40–60 másodperces időközönként, a korábban említett hang- és fényjelzésekkel együtt. Az automatizált viselkedéskövetéshez az ANY-Maze szoftvert (7.0-s verzió) használtuk.

Kondicionált félelemtesztek (CFT-k): Az állatokat 24 órával (ASD-szerű) és 14 nappal (PTSD-szerű, vagy 28 nappal a 4. kohortban) az FC után újra betettük az FC-kamrába. Az első 300 másodperc a kontextusfüggő, az utolsó 310 másodperc pedig jelzéshez kapcsolódó (cue-dependent) félelememlék (1. és 2. kohort). A lefagyás időtartamát (1 másodpercnél hosszabb mozdulatlanág) és az ugrások gyakoriságát rögzítettük, mint az elsődleges viselkedési paramétereket.

Nyílt tér teszt (OFT): az állatok szabadon felderíthették a 40 cm x 40 cm-es, átlátszatlan falú arénát 10 percen keresztül. A megtett teljes távolságot, a középső zónában töltött időt és a kapcsolódó paramétereket az ANY-Maze segítségével számszerűsítettük.

5.4 Szövetteni, biokémiai és molekuláris elemzések

Perfúzió és agyminta-gyűjtés: Az egereket uretánnal (2,4 g/kg i.p.) altattuk, majd transzkardiálisan jéghideg PBS-sel perfundáltuk, ezt követően 4%-os paraformaldehiddel fixáltuk. Az agyakat koronális metszetekre vágtuk csúszó mikrotómmal (2. kohorsz) vagy Leica VT1000S vibratómmal (4. kohorsz).

RFP immunhisztokémia (2. kohorsz): Ni-DAB immunofestést végeztünk nyúl anti-RFP elsődleges antitest (1:4000), biotinilált anti-nyúl kecske szérum (1:1000) és avidin-biotin komplex felhasználásával, amelyet diaminobenzidin-tetrahidrokloriddal, nikkkel-ammónium-szulfáttal és hidrogén-peroxiddal hívtunk elő Tris-pufferben. A vírussal fertőzött területeket sztereotaxikus atlasz segítségével lokalizáltuk.

Tirozin-hidroxiláz (TH) immunfluoreszcencia (4. kohorsz): A metszeteket citrátos antigén-visszanyeréssel, 0,5% Triton X-100-zal és 2% normál szamárserummal (NDS) blokkoltuk, majd egy éjszakán át poliklonális nyúl anti-TH antitesttel (Abcam, 1:4000) és Cy3-konjugált szamár anti-nyúl másodlagos antitesttel (Jackson, 1:500) inkubáltuk. A konfokális képalkotást

Olympus Fluoview FV-1000 készülékkel végeztük 40-szeres nagyítású objektívvel (NA: 0,75). A specifikus jelsűrűséget (SSD) ImageJ segítségével 10–20 sejttestenként határoztuk meg LC-mintánként, háttérkorrekcióval, és állatonként 4 metszet átlagát vettük.

Kortikoszteron (CORT) mérés (4. kohorsz): A plazma CORT-szintet 10 µl-es vérmintákból radioimmunoassay segítségével határoztuk meg, a Budapesti Kísérleti Orvostudományi Intézetben kifejlesztett specifikus antitest felhasználásával (Zelena et al., 2003). Az intra-assay variációs koefficiens 7,5% és 4,7% volt.

Vércukorszint (3. kohorsz): A vércukorszintet a lefejezés után a törzsből vett vérből mértük kereskedelmi forgalomban kapható berendezéssel (D-Cont).

5.5 Metaanalízis keresési stratégia

Szisztematikus keresést végeztünk négy adatbázisban: Medline (n = 538), Embase (n = 693), Scopus (n = 791) és Web of Science (n = 797), amelynek eredményeként 2819 kezdeti rekordot kaptunk. Miután a Zotero segítségével eltávolítottuk a 1214 duplikátumot, három független kutató 1605 rekordot vizsgált át. Az előre meghatározott kritériumoknak nem megfelelő rekordok kizárása után (nincs kontrollcsoport, n = 12; nem PTSD-hez kapcsolódó memóriateszt, n = 9; nincs metabolikus kimenetel, n = 11; vegyes betegségmodellek, n = 6; elégtelen adatok, n = 7) 20 tanulmányt vettünk fel a szisztematikus áttekintésbe, amelyek közül 8 volt alkalmas kvantitatív metaanalízisre a kinyerhető numerikus adatkészletek alapján. A keresési protokollt a PROSPERO-ban regisztráltuk (CRD420251230662). A tanulmányok alkalmasságát a PICO-keretrendszer szabályozta: rágszálók (P), PTSD-t kiváltó stresszorok (I), nem traumatizált kontrollok (C) és metabolikus biomarkerek változásai (O).

5.6 Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket a StatSoft STATISTICA 10.0, a JASP v0.18.3 és a GraphPad Prism v8.0.1 szoftverekkel végeztük. Vegyes (kétirányú, háromirányú vagy ismételt) ANOVA-t alkalmaztunk, amelyet Tukey HSD utólagos összehasonlítások követtek; a változók közötti összefüggések vizsgálatához Pearson-korrelációelemzést használtunk. Az összes adatot normális eloszlásra és variancia homogenitásra teszteltük, az eredményeket átlag ± SEM formában mutatjuk be, és a statisztikai szignifikanciát $p < 0,05$ -re állítottuk be.

6. Eredmények

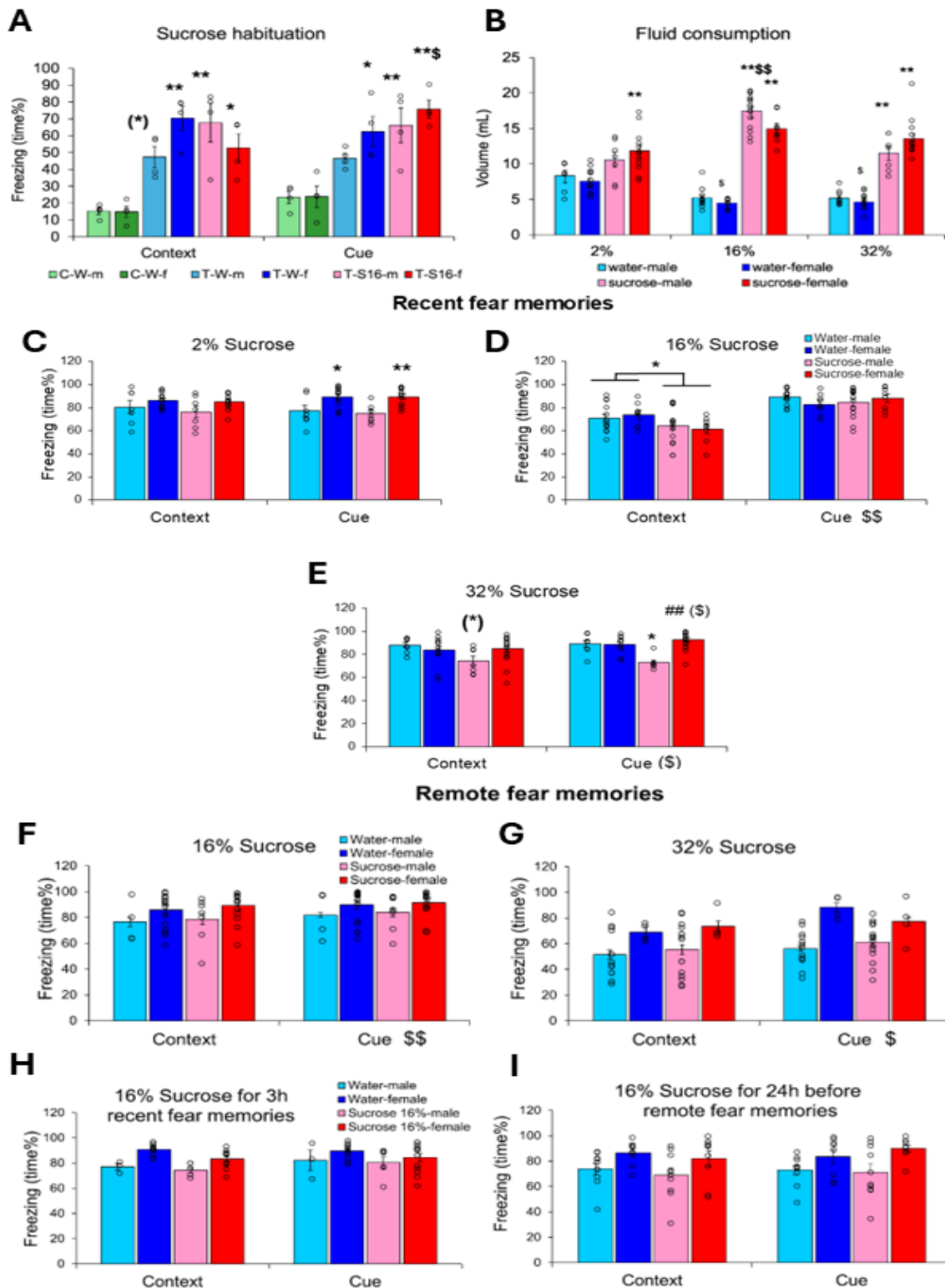
6.1 1. kohorsz: A szacharóz hatása a félelemmemóriára

6.1.1 Szacharózhoz való hozzászokás

Az FC hatását az 1.1. kísérletben igazoltuk: a traumás élmény szignifikánsan növelte a lefagyásos viselkedést a CFT során a sokkhatásnak nem kitett kontrollcsoporthoz képest ($F(2,18) = 29,871$, $p < 0,001$). A szacharózhoz való hozzászokásnak nem volt hatása a traumával kiváltott lefagyásra (1A ábra), így a nem traumás csoportot kizárhattuk a későbbi kísérletekből. Egy kulcsfontosságú megállapítás az volt, hogy az állatok a jelzésekre nagyobb fagyást mutattak, mint pusztán a kontextusra (kontextus x jelzés: $F(1,18) = 5,036$, $p = 0,038$), és a nem szignifikánsan befolyásolta a lefagyást (nem x csoport x kontextus-jelzés: $F(2,18) = 4,504$, $p = 0,026$). A nőstény egerek az idő nagyobb hányadát töltötték mozdulatlanással, mint a hímek, ami fokozott félelemérzékenységet jelez. Amikor a folyadékfogyasztást (1B ábra) a trauma utáni 24 órában mértük, a háromutas ANOVA megerősítette, hogy az állatok szignifikánsan több 16%-os szacharózt ittak, mint 2%-osat vagy 32%-osat (koncentráció: $F(2,115) = 7,660$, $p < 0,001$; Tukey HSD: 16% $p < 0,001$ vs. 2% és 32%), és minden egér több szacharózt ivott, mint vizet (folyadék típus: $F(1,115) = 368,899$, $p < 0,001$).

6.1.2 Az ASD-szerű lefagyás (24 óra) megelőzése szacharózzal

A trauma után 24 órán át adott 2%-os szacharóz (1C ábra) nem befolyásolta a lefagyást az ASD-szerű CFT során (kezelés: $F(1,36) = 0,522$, $p = 0,475$), ami megerősítette, hogy alacsony koncentrációknál az energiaellátás nem elegendő. Ezzel szemben a traumát követő 24 órán át 16%-os szacharóz adagolása szignifikánsan csökkentette a kontextusfüggő lefagyást 24 óra elteltével (kezelés x kontextus: $F(1,41) = 6,362$, $p = 0,016$). A nőstény egerek érzékenyebbek voltak a szacharóz hatására (nem x kezelés x kontextus-jel: $F(1,41) = 4,241$, $p = 0,046$). Amikor a szacharóz-koncentrációt 32%-ra emeltük, a kezelés hatása nagyon szignifikáns volt ($F(1,37) = 6,652$, $p = 0,014$), de ez a hímeknél volt kifejezettebb (nem x kezelés: $F(1,37) = 9,715$, $p = 0,004$). Azaz a traumát követő 16%-os szacharóz (1D ábra) mindkét nemnél enyhítette a kontextusfüggő, ASD-szerű lefagyást, míg a 32%-os szacharóz (1E ábra) elsősorban a hímeknél csökkentette a jelzés által kiváltott lefagyást.



I. ábra: Szacharóz-szoktatás és folyadékfogyasztás. (A) A trauma szignifikánsan növelte a lefagyást mind a kontextus-, mind a jel által kiváltott emlékezés során, a nőstények nagyobb érzékenységet mutattak, mint a hímek. (B) A szacharózt fogyasztó állatok szignifikánsan több 16%-os szacharózt fogyasztottak, mint más koncentrációkat, a nőstények összességében kevesebbet ittak, mint a hímek. (C–E) A szacharóz-koncentráció hatása a közelmúltbeli félelememlékekre. A lefagyásos viselkedés (idő%) a trauma után 24 órával 16% (C) és 32% (D) szacharóz ivása után csökkent, de 2%-os (E) szacharóz-beviteltől nem.

Különböző szacharóz-koncentrációk hatása a poszttraumás stressz-zavarhoz hasonló viselkedést idéző távoli félelememlékekre. A traumát követő 14. napon az egerek fagyási viselkedését (idő%) nem befolyásolta a traumát közvetlenül követő 24 órás 16%-os (F) vagy 32%-os (G) szacharóz-fogyasztás. A jel több fagyást váltott ki, mint a kontextus önmagában, és a nőstények érzékenyebbek voltak a korábbi traumára.

A 16%-os szacharóz-fogyasztás hatása a kondicionált félelem megjelenésére. (H) Amikor az állatok közvetlenül a trauma után 3 órán át 16%-os szacharózt kaptak, és 24 óra múlva teszteltük őket, csak a nőstények fokozott érzékenysége volt kimutatható. (I) Amikor a trauma után 14 nappal, közvetlenül a távoli kondicionált félelemteszt előtt 24 órán át 16%-os szacharózt adtunk, csak a nemek közötti különbségek voltak kimutathatók, a nőstények magasabb lefagyási arányt mutatva.

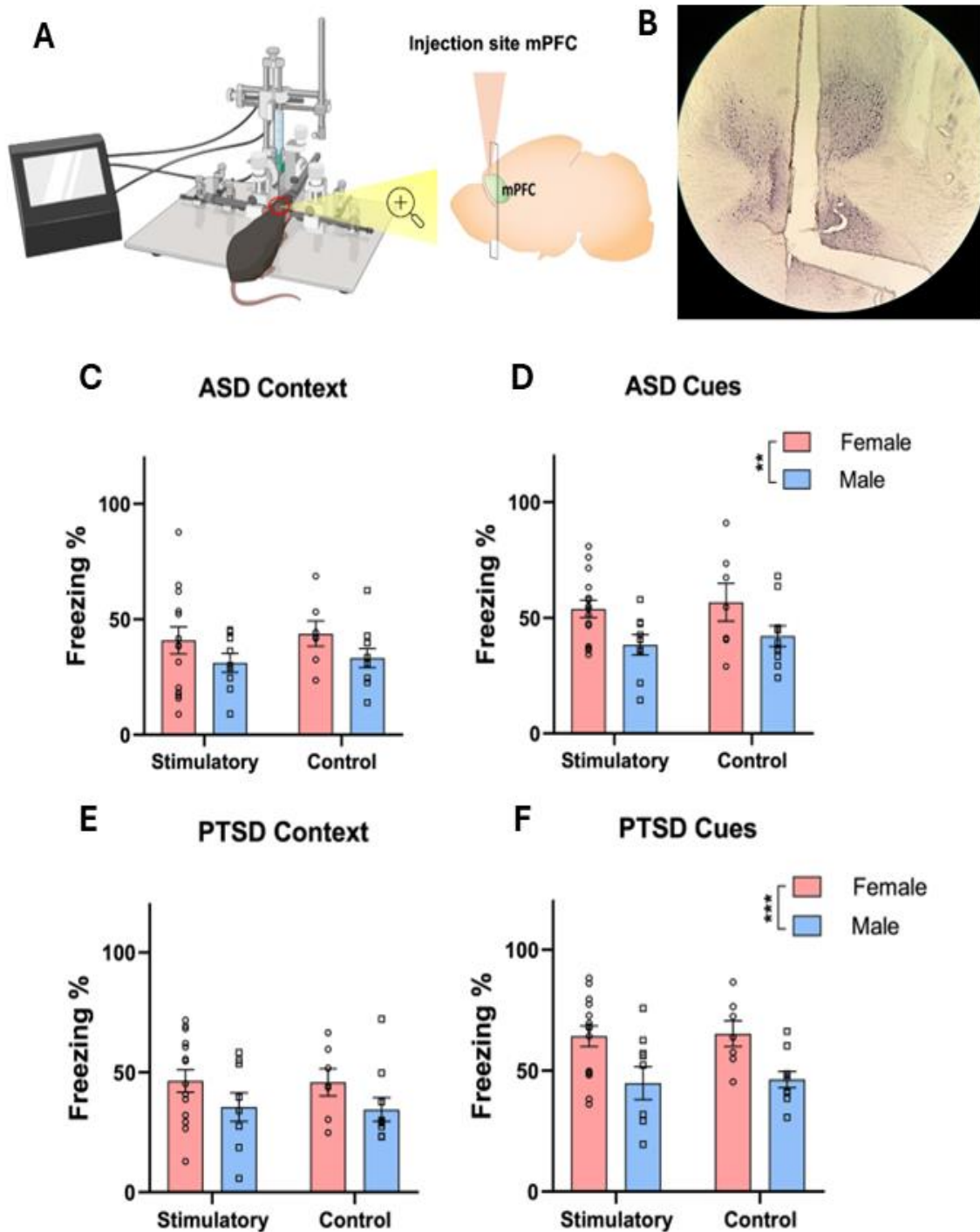
Az oszlopok az átlagot \pm SEM-et jelzik, a kis körök az egyedi értékek. ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

6.1.3 Távoli, PTSD-szerű emlékek

Amikor a trauma után azonnal 24 órán át 16% vagy 32% szacharózt (1F és G ábra) adtunk az állatoknak, a 14 nappal később elvégzett CFT-ben a lefagyás egyik nemnél sem változott. Az állatok több időt töltöttek lefagyással a jelek után, mint csak a kontextus hatására ($F(1,40) = 9,688$, $p = 0,003$), és a nemek közötti különbségek megmaradtak (magasabb lefagyás a nőstényeknél). Sem a folyadékbevitel, sem a kezdeti testtömeg nem korrelált a PTSD-szerű időpontban megfigyelt lefagyási viselkedéssel. Amikor a 16%-os szacharóz adagolásának időpontját a trauma utáni 3 órára csökkentettük (1H ábra), 24 óra elteltével nem figyeltünk meg változást a lefagyásban, ami arra utal, hogy a védő ASD-szerű hatáshoz hosszabb ideig tartó bevitel szükséges. A 16%-os szacharóz 24 órás adagolása közvetlenül (1I ábra) a távoli CFT előtt szintén nem volt hatással a kialakult félelememlékekre.

6.2 2. kohorsz: Az mPFC-GLUT2 neuronok kemogenetikai manipulációja

A GLUT2-Cre egerek mPFC-jében (2A ábra) végzett Ni-DAB immunhisztokémiai vizsgálat a GLUT2-pozitív sejtek egyértelmű és szelektív festődését mutatta ki elsősorban a prelimbikus és infralimbikus régiókban, megerősítve az mPFC-GLUT2-pozitív idegsejtek hatékony célzását (2B ábra). Az ASD kontextus teszt során nem mutattunk ki szignifikáns fő hatást az mPFC-GLUT2 stimulációra ($F(1,77) = 0,237$, $p = 0,628$). Az ASD által kiváltott lefagyás elemzése (2D ábra) a nem szignifikáns fő hatását mutatta ($F(1,77) = 4,365$, $p = 0,040$), amely a teljes variancia körülbelül 4,99%-át tette ki, míg az mPFC-GLUT2 stimulációnak nem volt fő hatása ($F(1,77) = 0,003$, $p = 0,958$). A PTSD kontextus teszt során (2E ábra) sem az mPFC-GLUT2 stimuláció ($F(1,77) = 0,007$, $p = 0,933$), sem a nem hatása ($F(1,77) = 0,385$, $p = 0,537$) nem volt szignifikáns. A PTSD-kiváltó jel által előidézett lefagyás elemzése (2F ábra) a nem erőteljes és szignifikáns főhatását mutatta ($F(1,77) = 12,03$, $p = 0,0009$), amely a teljes variancia körülbelül 13,06%-át tette ki, ami a legnagyobb hatás volt az összes CFT-feltétel között, a nőknél következetesen magasabb lefagyási arányt mutatva. Az mPFC-GLUT2 stimuláció fő hatása nem volt kimutatható ($F(1,77) = 0,508$, $p = 0,478$). A poszt hoc elemzések megerősítették, hogy az egyes nemeken belül nincs szignifikáns különbség a kontroll és a stimulációs csoportok között (minden korrigált $p \geq 0,81$).



2. ábra: (A) A sztereotaxikus műtét és a mediális prefrontális kéreg (mPFC) injekciós helyének sematikus ábrázolása. (B) Vörös fluoreszcens fehérje immunhisztokémia az mPFC-ben Ni-DAB festés után. (C) A nem és az mPFC-GLUT2 manipuláció nem változtatja meg az ASD-szerű kontextuális félelemmemóriát. (D) A nem, de nem az mPFC-GLUT2 manipuláció modulálja az ASD-szerű jelzések félelemmemóriát. (E) Az mPFC-GLUT2 manipuláció nem változtatja meg a PTSD-szerű kontextuális félelemmemóriát. (F) Az mPFC-GLUT2 manipulációtól függetlenül, nemtől függő expressziója a PTSD-szerű jelzések félelemmemóriának. A csoportok mérete a következő volt: stimulált nőstény ($n = 15$), stimulált hím ($n = 9$), kontroll nőstény ($n = 7$) és kontroll hím ($n = 10$). A kétirányú ANOVA a nem szignifikáns főhatását mutatta ki, a nőstényeknél magasabb lefagyási aránnyal, míg az mPFC-manipuláció vagy a nem \times manipuláció interakció főhatása nem volt kimutatható. Az oszlopok az átlagot \pm SEM-et jelzik, a kis körök az egyedi értékek.

6.3 3. kohorsz: A bélmikrobióma szerepe

6.3.1 Antibiotikumkezelés: általános hatások és viselkedési eredmények

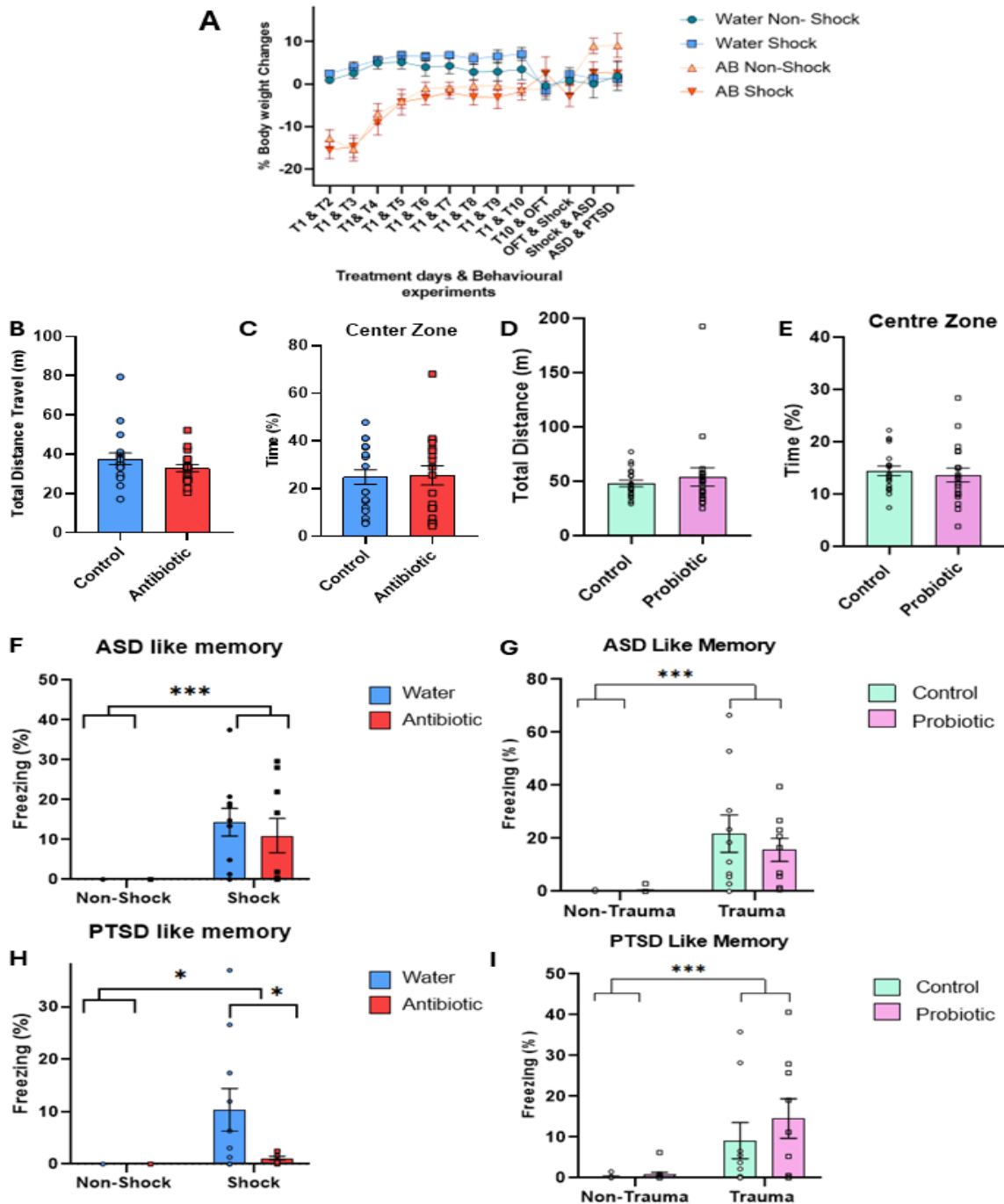
A háromutas ANOVA szignifikáns hatást mutatott az idő, a kezelés és azok interakciója tekintetében a testtömeg (BW) százalékos változásaira (napok x kezelés interakció: $F(12,442) = 12,71$, $p < 0,0001$), ami azt jelzi, hogy az AB által kiváltott BW-változások erősen időfüggőek voltak (3A ábra). Az AB-vel kezelt egereknél korai és jelentős BW-csökkenés volt megfigyelhető, amelyet a későbbi kezelési napok során részleges helyreállítás követett, míg a vízzel kezelt kontrollok viszonylag stabil BW-t mutattak. Fontos megjegyezni, hogy a traumát megelőzően végzett OFT (3B,C ábra) a trauma előtt kimutatta, hogy az AB-kezelés nem változtatta meg az általános mozgásaktivitást ($t(36) = 1,37$, $p = 0,178$) vagy a szorongásszerű viselkedést, amelyet a középső zónában töltött idő százalékaival mértek ($t(36) = 0,14$, $p = 0,889$). Ez kizárja az AB-kezelésnek tulajdonítható nem specifikus viselkedési zavaró tényezőket.

Az ASD-szerű memória (24 órás CFT) esetében a kétirányú ANOVA a trauma kifejezett főhatását mutatta ki ($F(1,34) = 21,36$, $p < 0,0001$), azaz az áramütéses expozíció szignifikánsan fokozta a lefagyási viselkedést (3F ábra). A kezelés fő hatása ($F(1,34) = 0,38$, $p = 0,54$) és a trauma x kezelés interakciója nem volt kimutatható, ami arra utal, hogy az AB-expozíció nem módosította az akut trauma által kiváltott lefagyást. Meglepő módon a PTSD-szerű emlék (14 napos CFT) esetében szignifikáns Trauma x Kezelés interakció jelent meg ($F(1,34) = 4,54$, $p = 0,040$), a Trauma ($F(1,34) = 7,05$, $p = 0,012$) és a kezelés ($F(1,34) = 4,54$, $p = 0,040$) fő hatása mellett (3H ábra). A Tukey-féle utólagos összehasonlítások kimutatták, hogy a sokkhatásnak való kitettség szignifikánsan növelte a lefagyást a vízzel kezelt állatoknál a sokkhatásnak ki nem tett kontrollokhoz képest (átlagos különbség = 10,35%, korrigált $p = 0,0073$), míg ezt a traumával kiváltott növekedést az AB-kezelés szignifikánsan csökkentette (sokkhatásnak kitett, AB-kezelték vs. sokkhatásnak kitett, vízzel kezelt: átlagos különbség = 9,21%, korrigált $p = 0,0239$). Sem a vékonybél hossza, sem a vércukorszint nem változott szignifikánsan sem a trauma, sem az AB-kezelés hatására, ami arra utal, hogy a viselkedési hatások inkább a bél-agy jelátvitelén keresztül érvényesülnek, mint a makroszkópos gyulladáson vagy a szisztémás anyagcsere-szabályozási zavarokon keresztül.

6.3.2 Probiotikus kezelés

A 14 napos PB-kiegészítés nem változtatta meg az OFT-ben a kiindulási mozgásaktivitást ($t(36) = 0,65$, $p = 0,52$) vagy a szorongásszerű viselkedést ($t(36) = 0,48$, $p = 0,64$) (3D,E ábra). Az ASD-szerű memóriát illetően (3G ábra) a kétirányú ANOVA megerősítette a trauma erőteljes fő hatását ($F(1,34) = 18,76$, $p = 0,0001$), a kezelés főhatása ($F(1,34) = 0,49$, $p = 0,49$)

vagy interakció ($F(1,34) = 0,54$, $p = 0,47$) nélkül. A PTSD-szerű emlékek esetében ismét szignifikáns főhatást figyeltek meg a traumára vonatkozóan ($F(1,33) = 12,42$, $p = 0,0013$), a kezelés hatása ($F(1,33) = 0,84$, $p = 0,37$) vagy az interakció ($F(1,33) = 0,57$, $p = 0,45$). Így az probiotikum-keverék sem az ASD-szerű, sem a PTSD-szerű memóriában nem módosította a traumával kapcsolatos félelemmemóriát (3I ábra).



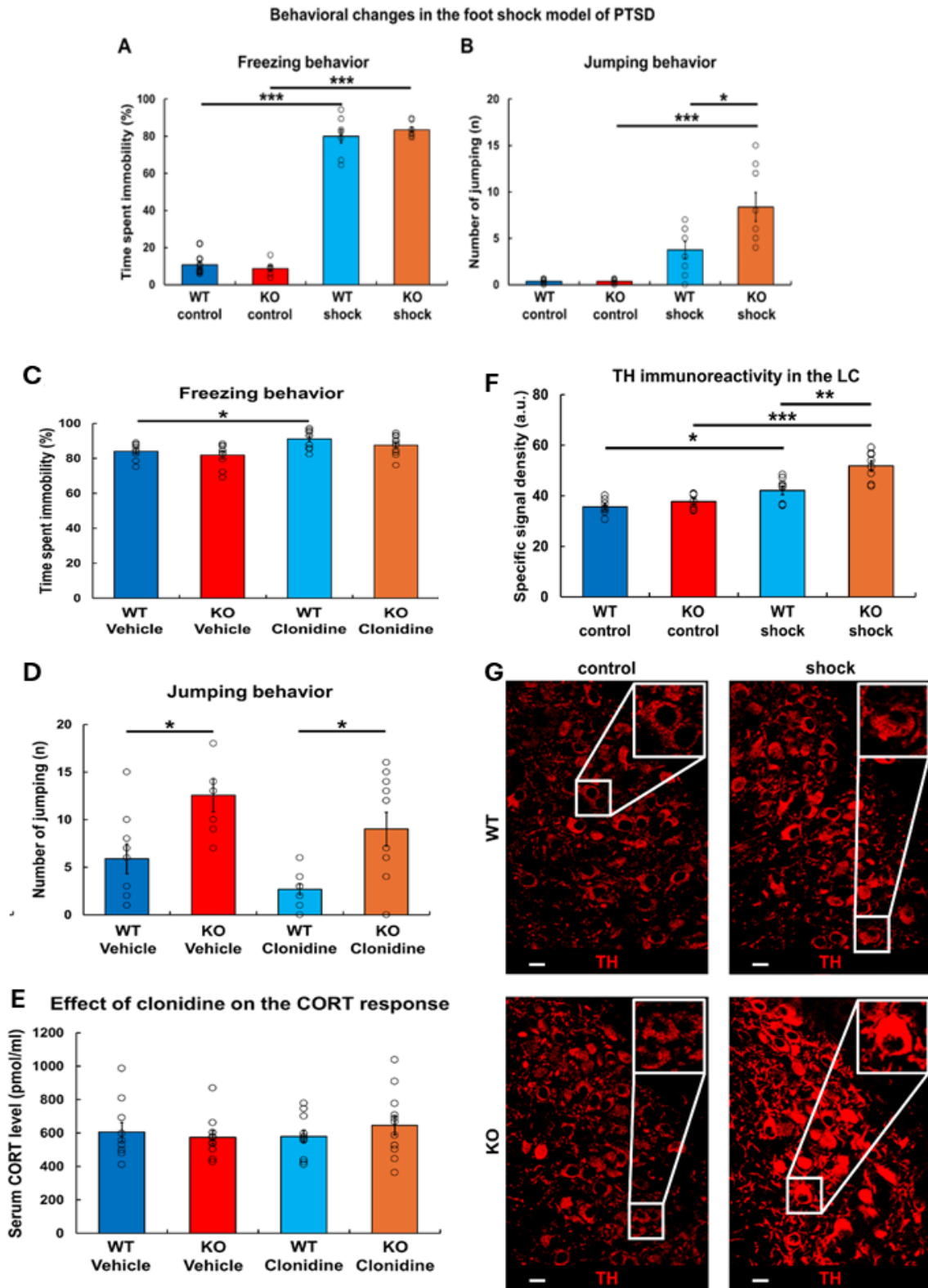
3. ábra: (A) A testtömeg-változások százalékos aránya (átlag \pm SEM) a kezelési és tesztelési fázisok során az idő és a kezelés szignifikáns főhatásait mutatta, erős idő \times kezelés interakcióval. A trauma önmagában nem gyakorolt szignifikáns hatást, ami arra utal, hogy a testtömeg-változásokat elsősorban a kezelés okozta az idő függvényében. A krónikus AB & PB kezelés nem változtatta meg a kiindulási mozgásaktivitást (B & D) és a szorongásszerű viselkedést (C & E). A nyílt tér tesztben megtett teljes távolság és a középső zónában töltött idő százalékos aránya összehasonlítható volt a kontroll ($n=19-20$) és az antibiotikummal kezelt egerek ($n=18-19$) között (párosítatlan t -próba, $p > 0,05$). (F & G) ASD és (H & I) PTSD jellegű félelememlék a kondicionált félelemteszt után. A lefagyási viselkedés (%) mérése 24 órával és a 14. napon a trauma után nem traumás és traumának kitett egerekben, akik sóoldatot (kontroll) vagy AB-t és PB-t kaptak. Az oszlopok az átlagot \pm SEM-et ábrázolják, az egyes adatpontok rárajzolva ($n = 9-10$ egér csoportonként). *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

6.4 4. kohorsz: TRPA1 és a stresszhez való alkalmazkodás

4.1. kísérlet: A lábsokk jelentősen növelte a lefagyást a trauma utáni 4. héten (4A ábra) mindkét genotípusban (a trauma fő hatása: $F(1,26) = 914,54$, $p < 0,0001$), függetlenül a genotípustól ($F(1,26) = 0,12$, $p = 0,73$). Az ugráló viselkedést (4B ábra) azonban mind a trauma ($F(1,26) = 31,11$, $p < 0,0001$), mind a genotípus ($F(1,26) = 4,53$, $p = 0,04$) befolyásolta. Szignifikáns trauma x genotípus interakciót figyeltek meg ($F(1,26) = 4,53$, $p = 0,04$): a traumázott TRPA1 KO egerek szignifikánsan többet ugrottak, mint a megfelelő WT állatok ($p = 0,02$), ami a TRPA1 hiányában fellépő túlzott hiperarousalra utal.

4.2. kísérlet: A klonidin adagolása szignifikánsan megnövelte a lefagyás időtartamát (4C ábra) a WT állatoknál (főhatás: $F(1,36) = 12,95$, $p = 0,001$; WT utólagos: $p = 0,045$), bár nem a KO egereknél ($p = 0,11$), és a genotípus vagy a kezelés x genotípus interakciójának szignifikáns fő hatása nélkül. A KO egerek szignifikánsan többet ugrottak (4D ábra), mint a WT állatok mind a hordozóanyag-, mind a klonidin-csoportban ($F(1,34) = 12,66$, $p = 0,001$). A klonidin csökkentette az ugrási gyakoriságot ($F(1,34) = 5,32$, $p = 0,03$), de nem szüntette meg a genotípus hatását. A CFT végén mért plazma CORT-szintek (4. ábra) nem mutattak csoportközi különbségeket a kezelés vagy a genotípus tekintetében (minden $p > 0,32$), ami arra utal, hogy a klonidin és a TRPA1-deléció viselkedési hatásai függetlenek a HPA-tengely aktivációjától.

4.3. kísérlet (TH immunreaktivitás): A trauma mindkét genotípus esetében növelte a TH immunpozitivitást az LC-ben ($F(1,26) = 40,07$, $p < 0,0001$) (4F ábra). A fő genotípushatás szintén szignifikáns volt ($F(1,26) = 13,13$, $p = 0,0012$), de a genotípusbeli különbségek csak a trauma után váltak nyilvánvalóvá (trauma x genotípus interakció: $F(1,26) = 5,50$, $p = 0,03$), a traumát szenvedett KO egereknél szignifikánsan magasabb LC/TH immunreaktivitás mutatkozott, mint a traumát szenvedett WT állatoknál (4G ábra). Ez az eredmény arra utal, hogy a TRPA1 normális esetben szabályozza a TH enzim expresszióját az LC-ben a trauma után.



4. ábra: Az elektromos lábsokk hatása a *Trpa1* vad típusú (WT) és (knockout) KO egerek viselkedési reakcióira 4 héttel később. A sokk növelte a lefagyást a genotípus hatása nélkül (A), míg az ugrálást mind a trauma, mind a genotípus befolyásolta (B). A klonidin előkezelés (C-E) (0,05 mg/kg/10 ml; i.p.) hatása a lefagyásra (C) és az ugrálásra (D) a kondicionált félelemteszt során, valamint a szérumban a kortikoszteron (CORT) szintjére (E) traumát szenvedett TRPA1 vad típusú (WT) és knockout (KO) állatokban. (F&G) Az elektromos lábsokk hatása a noradrenerg sejtök tirozin-hidroxiláz (TH) immunreaktivitására a TRPA1 vad típusú (WT) és knockout (KO) egerek locus coeruleusában (LC). Az oszlopok a csoportonkénti TH-immunreaktivitás specifikus jelsűrűségének átlagát mutatják (F). Az oszlopok az átlagot \pm SEM-et ábrázolják, a körök az egyedi értékeket jelzik.; * $p < 0,05$; $n = 9-11$ /csoport. PTSD: posztraumás stressz zavar.

6.5 Metaanalízis: metabolikus biomarkerek változásai preklinikai PTSD-modellekben

A szisztematikus keresés négy adatbázisból 2819 rekordot eredményezett; a duplikációk eltávolítása, a szűrés és a teljes szövegű alkalmassági értékelés után 20 tanulmányt vettünk fel a szisztematikus áttekintésbe, és 8-at a kvantitatív metaanalízisbe. A felvett tanulmányok rágcsőlkban alkalmaztak lábsokkot, egyszeri hosszán tartó stresszt (SPS) és ragadozó-alapú stresszmodelleket. A kivont adatkészletek magukban foglalták a HPA-tengelyhez kapcsolódó mérőszámokat (kortikoszteron), az energia-anyagcsere végpontjait (glükóz, inzulin, glükóz-tolerancia görbék), az oxidatív stressz markereit (mitokondriális oxidatív markerek, citokróm C/kaspáz-9), a lipidprofilokat és a HPA-hoz kapcsolódó fehérjeszinteket. A jelenlegi adatkészlet lehetővé teszi a standardizált hatásméret becslését, és a HPA-tengelyhez kapcsolódó méréseken, az energia-anyagcserén (glükóz- és inzulin-szabályozás) és az oxidatív stressz markereken keresztül a kulcsfontosságú biológiai területeken végbemenő, konzisztens változásokat jelzi. A kvantitatív jelek a legmegbízhatóbbak voltak az SPS-t és ragadozó-alapú stresszmodelleket alkalmazó tanulmányokban, ami alátámasztja azok reprodukálhatóságát és alkalmasságát a metaanalitikai értékelésre. A metaanalízis emellett mechanisztikus hidat képez a preklinikai metabolikus átprogramozás és az emberi PTSD-ben megfigyelt gyulladásoo biomarkerek között.

7. Megbeszélés

7.1 Szacharóz és a félelememlék metabolikus modulációja (1. kohorsz)

Az 1. kohorsz legfőbb eredménye az volt, hogy a traumát követő 24 órában fogyasztott 16%-os szacharóz mindkét nemnél csökkentette a kontextusfüggő félelemmemóriát 24 óra elteltével (ASD-szerű), de nem 14 nap elteltével (PTSD-szerű). Ezek az eredmények összhangban vannak a korábbi patkánykísérletekkel (Conoscenti et al., 2017, 2019; Liu et al., 2022), valamint a szacharózfogyasztás szorongáscsökkentő hatásával, amelyet legfeljebb 15%-os szacharóz-koncentráció mellett figyeltek meg egy krónikus stresszmodellben hím egereknél, valamint egy, a valós cukorbevitt vizsgálo humán tanulmányban (Di Polito et al., 2023). A 2%-os szacharóz hatástalansága, ellentétben a 16%-os vagy 32%-os koncentrációval, arra utal, hogy az alacsony dózisu cukor, amely viszonylag alacsony kalóriatartalmú, kellemes, de nem elegendő a trauma neurobiológiai hatásainak módosításához. A 16%-os és 32%-os szacharóz hatásainak nemek közötti eltérése (a 16%-os hatékonyabb a nőknél, a 32%-os a férfiaknál) tükrözheti a nemek közötti különbségeket az édes ízérzékelésben, az anyagcsere-reakciókban és a jutalomfeldolgozásban (Curtis et al., 2005; Hayes & Duffy, 2008).

Több, egymást nem kizáró mechanizmus is magyarázhatja a magas kalóriatartalmú szacharózbevitel ASD-csökkentő hatását. Ezek a következők: (i) a HPA-tengely aktivációjának csillapítása a megnövekedett zsírraktározás és a hipotalamuszban csökkent CRH-expresszió révén, összhangban a „vigasztaló étel” elméletével (Bell et al., 2000; Dallman et al., 2005); (ii) az azonnali kielégülést biztosító jutalom- és motivációs útvonalak fokozása, valamint a stresszérzékelés csökkentése (Arce et al., 2010; Vollmer et al., 2016); (iii) a mikrobióta összetételének kedvező változása, amely csökkenti a neuroinflammációt (Carmody et al., 2015; Ke et al., 2023); és (iv) metabolikus támogatás a pentóz-foszfát-útvonalon keresztül történő NADPH-termelés révén, amely antioxidáns védelmet nyújt közvetlenül a trauma után (Cherkas et al., 2020). A szacharóz hatékonyságának időbeli korlátozottsága (24 óra, de nem 3 óra) és az a tény, hogy nem képes módosítani a már kialakult PTSD-szerű emlékeket, aláhúzza, hogy a védőhatáshoz hosszabb metabolikus ablakra van szükség, de ez az ablak nem terjed ki a távoli félelem felidézését irányító hosszú távú memória-konzolidációs folyamatokra.

7.2 mPFC-GLUT2 neuronok és kemogenetikai manipuláció (2. kohorsz)

Annak ellenére, hogy immunhisztokémiai vizsgálatok egyértelműen megerősítették a GLUT2-pozitív sejtek sikeres és szelektív vírusos célzását az mPFC-ben, ezeknek az idegsejteknek a lábsokkot követő 30 perccel végzett kemogenetikus stimulálása nem módosította szignifikánsan sem az ASD-szerű, sem a PTSD-szerű félelememlék megnyilvánulását. Ez összhangban áll a korábbi tanulmányokkal, amelyek azt mutatták, hogy a GLUT2-specifikus hozzájárulás a stressz fenotípusokhoz finom, kontextusfüggő vagy viselkedésileg nem feltétlen kimutatható egyszerű paraméterekben, mint például a lefagyás (Tovote et al., 2015). A CNO adagolásának időzítése (30 perccel az FC után, a korai konzolidációra irányítva) szintén kritikus lehet: ezeknek a sejteknek a különböző időpontokban történő manipulálása, például a trauma előtt vagy az emlékeztető teszt előtt, eltérő eredményeket hozhat. A jelzés által kiváltott lefagyásra gyakorolt tartós nemi hatás mind az ASD, mind a PTSD időpontokban – ahol a nők következetesen magasabb lefagyási arányt mutattak, mint a férfiak – összhangban áll a nem-specifikus stresszreakciók és a félelem általánosítására vonatkozó epidemiológiai adatokkal és preklinikai bizonyítékokkal (Bangasser & Valentino, 2014; Shansky & Woolley, 2016). A kemogenetikus GLUT2-manipuláció kudarca a szacharóz által kiváltott hatások reprodukálásában, valamint ezeknek a nemi hatásoknak a robusztussága a figyelmünket a perifériás területre, konkrétan a bélmikrobiómára irányította.

7.3 A bélmikrobióma antibiotikummal és probiotikummal történő manipulálása (3. kohorsz)

A PTSD-szerű (de nem ASD-szerű) félelememlékek szelektív gyengítése traumát megelőző AB-kezeléssel jelentős és mechanisztikailag informatív eredményt jelent. Az akut és a távoli memóriahatások közötti disszociáció arra utal, hogy a bélmikrobióta zavara elsősorban a hosszú távú félelemkonszolidáció vagy -visszahívás alapjául szolgáló mechanizmusokat modulálja, nem pedig a kezdeti félelemkódolást (Liberzon & Abelson, 2016; Yehuda & LeDoux, 2007). Ez összhangban áll az AB által elősegített viselkedési reziliencia és a normalizált túlzott félelemreakciókról szóló korábbi jelentésekkel (Heinz et al., 2021; Yarullina et al., 2024), valamint az AB-kezelés széles körű gyulladáscsökkentő tulajdonságaival, amelyek csökkentik a mikroglia aktiválódását és a neuroinflammációt. Az AB-vel kezelt egerek változatlan bélhossza és vércukorszintje kizárja a jelentős gyulladást vagy szisztémás metabolikus zavaró tényezőket, ami a bél-agy jelátvitelre utal, mint működési mechanizmusra. Ismert, hogy a csímentes vagy AB-vel kezelt egereknél megváltozott az amigdala ingerlékenysége, a hippocampusz szinaptikus plaszticitása és a PFC szabályozása, amelyek kritikus szerepet játszanak a félelem általánosításában és megszűnésében (Hoban et al., 2016). A megfigyelt PTSD-csökkenés ezért tükrözheti az amigdala által vezérelt félelemkibocsátás csökkenését és/vagy a top-down mPFC gátló kontrolljának fokozódását a távoli emlékek felidézése során.

A PB-hatások hiánya a félelememlékezetre mindkét időpontban arra utal, hogy az FC-alapú emlékezetrendszer, különösen az amigdala-hippokampusz áramköröktől függőek, viselkedési szinten viszonylag ellenállóak lehetnek a mikrobióta által vezérelt modulációval szemben. Ez összhangban áll azokkal a kialakulóban lévő nézetekkel, miszerint a probiotikumok hatása inkább agyterület- és idegáramkör-specifikus, mint globálisan szorongáscsökkentő (Dinan & Cryan, 2017). Számos korlátozást kell megjegyezni: nem történt közvetlen mikrobiómaprofilozás és a neurobiológiai mérések (citokinek, szinaptikus markerek); a nemet nem vettük figyelembe változóként a 3. kohorszban; a CD1 egérvonal viszonylag alacsony lefagyási arányt mutatott (~20%), ami potenciálisan korlátozta a további csökkenések észlelését; és az AB-kezelés az FC után befejeződött, ami lehetővé tette a mikrobióma potenciális újratelepülését a 14 napos PTSD-szerű CFT előtt.

7.4 TRPA1 és noradrenerg moduláció (4. kohorsz)

A traumával kiváltott ugráló viselkedés (hiperarousal) szelektív felerősödése TRPA1 KO egerekben, a lefagyás megváltozása nélkül, arra utal, hogy a TRPA1 csatornák kifejezetten

nagy stresszű, elkerülhetetlen körülmények között, például a lábsokk-paradigmában modulálják a hiperarousal válaszokat. Ez ellentétben áll az egyetlen hosszan tartó stressz (SPS) modellel, ahol a TRPA1 KO egerek korábban csökkent mozgásképtelenséget mutattak (Konkoly, Kormos, Gaszner, Correia, Berta, Biro-Suto, et al., 2022), és alátámasztja azt a hipotézist, hogy a TRPA1 fontossága a stressz intenzitásától függ. Az a megállapítás, hogy a traumát átélt KO egerek szignifikánsan magasabb LC/TH immunreaktivitást mutattak, mint a traumát átélt WT állatok, ami csak a traumának való kitettség után volt látható, a TRPA1-et a súlyos trauma utáni LC-ben a noradrenerg aktivitás moderátoraként azonosítja.

Az a paradox eredmény, hogy a klonidin, egy klinikailag a PTSD hiperarousálására alkalmazott alfa-2 adrenoreceptor agonista, a lefagyást inkább fokozta, mint csökkentette, valószínűleg a használt dózisban (0,05 mg/kg i.p.) megnyilvánuló szedatív és mozgáscsökkentő tulajdonságait tükrözi, nem pedig valódi szorongáscsökkentő vagy PTSD-ellenes hatását. A klonidin által okozott ugrálás egyidejű csökkenése, a CORT-szintekre gyakorolt hatásának hiányával kombinálva, alátámasztja azt az értelmezést, hogy a klonidin viselkedési hatásai ebben a kontextusban noradrenerg módon közvetítettek, de HPA-függetlenek. Az LC-noradrenerg rendszer szabályozó szerepe a félelememlékek konszolidációjában ismert módon az éberségtől függ: magas stresszhelyzetben aktiválódása elősegíti a félelememlékek fenntartását, míg alacsonyabb stressz mellett elősegíti a félelem megszűnését (Giustino et al., 2020; Maren, 2022). Az EWcp-ben található TRPA1 ezért molekuláris fékként szolgálhat a súlyos trauma utáni túlzott noradrenerg aktivációra, amelynek eltávolítása az LC korlátlan hiperaktivációjához és túlzott hiperarousalhoz vezet.

7.5 Metaanalízis: a transzlációs biomarkerek azonosítása felé

A PROSPERO-ban regisztrált és a PRISMA irányelveket betartó metaanalízis 8 preklinikai rágcsgáló-vizsgálatból származó kvantitatív bizonyítékokat szintetizál, és közvetlen mechanisztikus hidat képez a preklinikai stressz által kiváltott metabolikus átprogramozás és az emberi PTSD-ben megfigyelt biomarkerek között. A több validált PTSD-modellben azonosított, a kortikoszteron, a glükóz tolerancia, az inzulin jelátvitel, az oxidatív stressz és a lipidprofilok terén megfigyelt konzisztens változások négy kulcsfontosságú hiányosságot emelnek ki: a metabolikus diszreguláció mechanisztikus integrációja a PTSD központi jellemzőjeként; az emberi PTSD diagnosztikájához és kezelésének monitorozásához alkalmazható metabolikus biomarkerek azonosítása; a validált állatmodellek klinikai relevanciáját alátámasztó modell-ember közötti kapcsolat; valamint olyan terápiás

következtetések, amelyek arra utalnak, hogy az anyagcsere- és gyulladásos útvonalak célzása új, kiegészítő kezelési stratégiákat kínálhat a tünetközpontú beavatkozásokon túl.

8. Következtetések

Ez a disszertáció az első szisztematikus, több kohortot felölelő vizsgálat a PTSD metabolikus, mikrobiomikus és neuroszenzoros dimenzióiról egy egységes preklinikai keretben. A főbb új következtetések a következők:

1. A tanulmány kimutatta a mérsékelten magas kalóriabevitel pozitív hatását egy rágszáló preklinikai PTSD modellben. Ez azonban nem képezheti ilyen egyszerűen a hosszú távú emberi terápia alapját egyéb mellékhatások miatt.
2. A GLUT2 transzporterekkel rendelkező mPFC neuronok szerepe továbbra sem tisztázott, és ezen neuronok kemogenetikai manipulációja nem támasztotta alá egyértelműen a PTSD viselkedési mintázatok kialakulásában betöltött szerepüket.
3. A hosszú hatású antibiotikus előkezelés jótékony hatással lehet a lefagyási viselkedés csökkentésére egy PTSD egérmodellben anélkül, hogy tartós testsúlycsökkenést okozna. Az alkalmazott PB-kúra azonban ebben a formában hatástalan volt a PTSD egérmodellben.
4. A TRPA1 szerepet játszhat a stresszszabályozásban és a stressz által kiváltott PTSD kialakulásában, ami új terápiás megközelítést sugall.
5. Egy metaanalízis új potenciális biomarkereket azonosíthat és kezelési útvonalakat nyithat meg.

Összességében ezek az eredmények hangsúlyozzák a metabolikus inputok, a bélmikrobióma összetétele, a perifériás szenzoros jelátvitel és a központi félelemmemória-áramkörök közötti kapcsolat komplexitását a PTSD patofiziológiájában, ami indokolja az ezeket a területeket célzó integrált, rendszer szintű beavatkozások további vizsgálatát.

9. Jövőbeli irányok

E disszertáció eredményei számos lehetőséget nyújtanak a jövőbeli kutatások számára. Először is, az AB által kiváltott PTSD enyhülés mechanisztikai alapjainak vizsgálata indokolja a mikrobiom profilozását (16S rRNA szekvenálás, metagenomika), a mikrobiális metabolitok (rövid láncú zsírsavak, triptofán metabolitok) mérését, valamint a neuroinflammatorikus mutatók (citokinszintek, mikroglia morfológia) vizsgálatát az AB-vel kezelt és a kontroll egerekben. Másodsor, jelentős terápiás jelentőséggel bírna annak feltárása, hogy más

probiotikus készítmények vagy prebiotikus étrend-kiegészítők képesek-e megismételni vagy felülmúlni az AB-kezelés védő hatásait. Harmadszor, a 2. kohortban a CNO adagolásának időzítése az FC-hez viszonyítva szisztematikus vizsgálatot igényel: az mPFC-GLUT2 idegsejtpopuláció a félelememlékezet különböző fázisaiban (konszolidáció, visszahívás vagy kioltás) lehet a legbefolyásosabb. Negyedszer, a TRPA1 egy kezelhető farmakológiai célpontot jelent, amely indokolja az agonista/antagonista vizsgálatok elvégzését a lábsokk-modellben annak megerősítésére, hogy a TRPA1 farmakológiai aktiválása megismétli-e a KO fenotípus által sugallt védő hatásokat. Ötödször, a folyamatban lévő metaanalízist formális hatásnagyságszámítással, heterogenitás-értékeléssel és tölcsérdiagram-elemzéssel kell kiegészíteni, a publikációt pedig önálló szisztematikus áttekintő cikk formájában tervezzük. Végül, a jövőbeli tanulmányokban elengedhetetlen lesz a nem beépítése biológiai változóként az összes kohorttervbe, hogy teljes mértékben jellemezni lehessen a PTSD-re való hajlam és a reziliencia nem-specifikus metabolikus dimenzióit.

10. Publikációs jegyzék:

Ez a disszertáció a következő cikkeken alapul:

Sl. No.	Original Article	Impact factor
1	Kumar, P., Correia, P., Plangár, I., & Zelena, D. (2025). Sweet Relief? Short-Term Post-Traumatic High-Sucrose Intake Attenuates Acute but Not Long-Term Fear Responses in Mice. <i>Biomedicines</i> , 13(9), 2233.	Q1 & 3.9
2	Konkoly, J., Szegner, L. M., Biró-Sütő, T., Luspay, E., Kumar, P. , Kvak, E., ... & Kormos, V. (2026). Deletion of TRPA1 Ion Channel Modulates the Central Stress Responses in a Mouse Model of Posttraumatic Stress Disorder. <i>Cells</i> , 15(5), 428.	Q1 & 5.2

Sl. No.	Book Chapter	Citation
1	Kumar, P., Zelena, D., & Gautam, A. (2024). Neurological disorders and challenges in their Theranostics. In <i>Theranostic applications of nanotechnology in neurological disorders</i> (pp. 1-29). Singapore: Springer Nature Singapore.	12

10.1. Egyéb publikációk

Sl. No.	Review Article	Impact factor	Citation
1	Shreeya, T., Ansari, M. S., Kumar, P. , Saifi, M., Shati, A. A., Alfaifi, M. Y., & Elbehairi, S. E. I. (2024). Senescence: a DNA damage response and its role in aging and neurodegenerative diseases. <i>Frontiers in Aging, 4</i> , 1292053.	4.3	58
2	Kurnianto, A. A., Kovács, S., Ágnes, N., & Kumar, P. (2025, May). Economic Evaluations of Rehabilitation Interventions: A Scoping Review with Implications for Return to Work Programs. In <i>Healthcare</i> (Vol. 13, No. 10, p. 1152). MDPI.	2.7	1
3	Kumar, P. , & Gautam, A. (2023). Role of microRNA in regulation of synaptic plasticity during post-traumatic stress disorder. <i>Materials Today: Proceedings, 73</i> , 329-332.	Conference Paper	1
4	Darjee, J. P., Chhabra, M., Kumar, P. , Mawlieh, D., Ahmad, N., & Sahai, N. (2026). A Narrative Review on Knee Pain in Relation to Distal Factors and Possibilities for Non-Pharmacological Management Including 3D Printing. <i>Journal of Sport Biomechanics, 12</i> (1), 108-134.		0

Sl. No.	Book Chapter	Citation
1	Kumar, P. , Chakraborty, S., & Sahai, N. (2025). Neuroengineering and brain-machine interfaces. In <i>Innovations in Biomedical Engineering</i> (pp. 325-357). Academic Press.	4
2	Kumar, P. , Kurnianto, A., & Sahai, N. (2026). Toward emotionally intelligent interfaces: An HCI approach to cognitive and learning support. In <i>Intelligent Systems for Neurocognition and Human-Robot-Computer Interaction</i> (pp. 67-92). Academic Press.	1
3	Sahai, N., Kumar, P. , & Sharma, M. (2024). Virtual reality rehabilitation and artificial intelligence in healthcare Technology. In <i>New Technologies in Virtual and Hybrid Events</i> (pp. 395-416). IGI Global Scientific Publishing.	1

4	Kurnianto, A., Kumar, P. , & Sahai, N. (2026). Immersive futures: Expanding role of virtual and augmented reality in digital health, instructional design and human-centered robotics. In <i>Intelligent Systems for Neurocognition and Human-Robot-Computer Interaction</i> (pp. 369-382). Academic Press.	
5	Kumar, P. , Sharma, M., Aziz, M., & Sahai, N. (2026). Reliability in healthcare systems. In <i>Reliability Analysis and Modeling for Complex Systems</i> (pp. 239-262). Elsevier.	

A hivatkozások számát a PTE a Google Scholar-profil alapján ellenőrizte.

Google Scholar profil: (Összes hivatkozás: 100, 2026.05.08-ig)

<https://scholar.google.com/citations?user=Tvkw3isAAAAJ&hl=en&authuser=1>

11. Hivatkozások

Arruda-Carvalho, M., & Clem, R. L. (2015). Prefrontal-amygdala fear networks come into focus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00145>

Bangasser, D. A., & Valentino, R. J. (2014). Sex differences in stress-related psychiatric disorders: Neurobiological perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 303-319.

Berardi, A., Trezza, V., Palmery, M., Trabace, L., Cuomo, V., & Campolongo, P. (2014). An updated animal model capturing both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00142>

Brown, J., O'Brien, P. M. S., Marjoribanks, J., & Wyatt, K. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD001396.pub2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001396.pub2>

Cherkas, A., Holota, S., Mdzinarashvili, T., Gabbianelli, R., & Zarkovic, N. (2020). Glucose as a Major Antioxidant: When, What for and Why It Fails? *Antioxidants*, 9, 140.

Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.). Lawrence Erlbaum Associates.

Conoscenti, M. A., Hart, E. E., Smith, N. J., & Minor, T. R. (2017). Temporal parameters of post-stress prophylactic glucose treatment in rats. *Stress*, 20(3), 265-276.

Conoscenti, M. A., Williams, N. M., Turcotte, L. P., Minor, T. R., & Fanselow, M. S. (2019). Post-stress fructose and glucose ingestion exhibit dissociable behavioral and physiological effects. *Nutrients*, 11(2).

Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712.

Daskalakis, N. P., Cohen, H., Nievergelt, C. M., Baker, D. G., Buxbaum, J. D., Russo, S. J., & Yehuda, R. (2016). New translational perspectives for blood-based biomarkers of PTSD. *Exp Neurol*, 284(Pt B), 133-140.

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Gut instincts: Microbiota as a key regulator. *Biological Psychiatry*, 82(9), 710-722.

- Enman, N. M., Arthur, K., Ward, S. J., Perrine, S. A., & Unterwald, E. M. (2015). Anhedonia, Reduced Cocaine Reward, and Dopamine Dysfunction in a Rat Model of Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 78(12), 871-879.
- Giustino, T. F., & Maren, S. (2015). The Role of the Medial Prefrontal Cortex in the Conditioning and Extinction of Fear. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.
- Giustino, T. F., Ramanathan, K. R., Totty, M. S., Miles, O. W., & Maren, S. (2020). Locus Coeruleus Norepinephrine Drives Stress-Induced Increases in Basolateral Amygdala Firing and Impairs Extinction Learning. *J Neurosci*, 22(40), 4.
- Haering, S., Meyer, C., Schulze, L., Conrad, E., Blecker, M. K., et al. (2024). Sex and gender differences in risk factors for posttraumatic stress disorder. *J. Psychopathol. Clin. Sci.*, 133, 429-444.
- Heinz, D. E., Schottle, V. A., Nemcova, P., Binder, F. P., Ebert, T., Domschke, K., & Wotjak, C. T. (2021). Exploratory drive, fear, and anxiety are dissociable and independent components in foraging mice. *Translational Psychiatry*, 11(1), 318.
- Hendrickson, R. C., & Raskind, M. A. (2019a). Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol*, 73(4), 181-195.
- Hoban, A. E., Stilling, R. M., Ryan, F. J., et al. (2016). Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Translational Psychiatry*, 6(4), e774.
- Julius, D. (2013). TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 29, 355-384.
- Kelmendi, K., & Hamby, S. (2023). Resilience after trauma in kosovo and southeastern europe: A scoping review. *Trauma Violence Abus*, 24, 2333-2345.
- Konkoly, J., Kormos, V., Gaszner, B., Correia, P., Berta, G., Biro-Suto, T., Zelena, D., & Pinter, E. (2022). Transient receptor potential ankyrin 1 ion channel expressed by the Edinger-Westphal nucleus contributes to stress adaptation in murine model of posttraumatic stress disorder. *Front Cell Dev Biol*, 6, 10.
- Kormos, V., Kecskes, A., Farkas, J., et al. (2022). Peptidergic neurons of the Edinger-Westphal nucleus express TRPA1 ion channel that is downregulated both upon chronic variable mild stress in male mice and in humans who died by suicide. *J Psychiatry Neurosci*, 4(47), 3.
- Kumar, P., Correia, P., Plangar, I., & Zelena, D. (2025). Sweet Relief? Short-Term Post-Traumatic High-Sucrose Intake Attenuates Acute but Not Long-Term Fear Responses in Mice. *Biomedicines*, 11, 13. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092233>
- Laudani, S., Torrisi, S. A., Alboni, S., et al. (2023). Gut microbiota alterations promote traumatic stress susceptibility associated with p-cresol-induced dopaminergic dysfunctions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 107, 385-396.
- Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2016). Context processing and the neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Neuron*, 92(1), 14-30.
- Long-Smith, C., O'Riordan, K. J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60(1), 477-502.
- Maren, S. (2022). Unrelenting Fear Under Stress: Neural Circuits and Mechanisms for the Immediate Extinction Deficit. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 16.
- Martin, F., & Sashidharan, S. (2023). The mental health of adult irregular migrants to Europe: A systematic review. *J. Immigr. Minor. Health*, 25, 427-435.

- Michopoulos, V., Toufexis, D., & Wilson, M. E. (2012b). Social stress interacts with diet history to promote emotional feeding in females. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 1479-1490.
- Mintal, K., Toth, A., Hormay, E., et al. (2022). Novel probiotic treatment of autism spectrum disorder associated social behavioral symptoms in two rodent models. *Scientific Reports*, 12(1), 5399.
- Nagy, B., Szabo, I., Papp, S., Takacs, G., Szalay, C., & Karadi, Z. (2012). Glucose-monitoring neurons in the mediodorsal prefrontal cortex. *Brain Research*, 1444, 38-44.
- Ponomarev, I., Eger, E. I., Rau, V., Fanselow, M. S., & Harris, R. A. (2010). Amygdala Transcriptome and Cellular Mechanisms Underlying Stress-Enhanced Fear Learning in a Rat Model of Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 35(6), 1402-1411.
- Rosenbaum, S., Stubbs, B., Ward, P. B., Steel, Z., Lederman, O., & Vancampfort, D. (2015). The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder. *Metabolism*, 64(8), 926-933.
- Shansky, R. M., & Woolley, C. S. (2016). Considering sex as a biological variable will be valuable for neuroscience research. *Journal of Neuroscience*, 36(47), 11817-11822.
- Thiruvengadam, M., Subramanian, U., Venkidasamy, B., et al. (2021). Emerging role of nutritional short-chain fatty acids against cancer via modulation of hematopoiesis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(6), 827-844.
- Torok, B., Sipos, E., Pivac, N., & Zelena, D. (2019a). Modelling posttraumatic stress disorders in animals. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 90, 117-133.
- Yarullina, D., Novoselova, V., Alexandrova, A., et al. (2024). Probiotic Lactobacilli Ameliorate Antibiotic-Induced Cognitive and Behavioral Impairments in Mice. *Microbiology Research*, 15(3), 1471-1485.
- Yehuda, R., & LeDoux, J. (2007). Response variation following trauma: A Translational Neuroscience Approach to Understanding PTSD. *Neuron*, 56(1), 19-32.
- Yu, Y., Hu, G., Yang, X., et al. (2024). Effect of post-traumatic stress disorder on type 2 diabetes and the mediated effect of obesity: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1375068.
- Zelena, D., Mergl, Z., Foldes, A., Kovacs, K. J., Toth, Z., & Makara, G. B. (2003). Role of hypothalamic inputs in maintaining pituitary-adrenal responsiveness in repeated restraint. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285(5), E1110-7