

# Die weibliche Neurobiologie der PTBS

Sophia Rosa Maria Reyers

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Fachwortverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>3</b>
<b>3. Hauptteil</b>	<b>5</b>
3.1. Bedeutsame neuroendokrine Systeme bei PTBS	5
3.1.1. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse	6
Bedeutsame Befunde in der Funktion der HPA-Achsen bei Frauen.	7
Diskussion der Ergebnisse.	7
3.1.2. Sympathoadrenomedulläres - System (Katecholamine)	8
Bedeutsame Befunde über die Funktion der Katecholaminen bei Frauen.	8
Diskussion der Ergebnisse.	9
3.2 Bedeutsame neuroanatomische Systeme bei PTBS	10
3.2.1. Amygdala	10
Bedeutsame Befunde in der Amygdala bei Frauen.	11
Diskussion der Ergebnisse.	11
3.2.2. Medialer Präfrontaler Cortex (mPFC)	12
Bedeutsame Befunde im PFC bei Frauen.	13
Diskussion der Ergebnisse.	14
3.2.3. Hippocampus	15
Bedeutsame Befunde im Hippocampus bei Frauen.	16
Diskussion der Ergebnisse.	16
3.3 Diskussion	17
<b>4. Schluss</b>	<b>17</b>
<b>5. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>19</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>20</b>

## 1. Fachwortverzeichnis (DocCheck, o. D.)

**Follikelphase:** 1. Zyklushälfte des weiblichen Menstruationszyklus vom 1. Tag der Menstruationsblutung bis zum Eisprung, endogenes Östrogen und Progesteron sind typischerweise niedrig, der Östrogenspiegel steigt bis zum Eisprung an und erreicht sein Maximum kurz vor dem Eisprung

**Lutealphase:** 2. Zyklushälfte des weiblichen Menstruationszyklus vom Eisprung bis zum 1. Tag der Menstruationsblutung, die endogene Progesteron-Konzentration ist hoch, der Östrogenspiegel sinkt nach dem Eisprung ab

**Östrogen:** gehören neben den Gestagenen zu den weiblichen Sexualhormonen, biochemisch handelt es sich um Steroidhormone, sie werden hauptsächlich im Ovar zyklusabhängig produziert

**Estradiol:** ein natürliches Sexualhormon aus der Gruppe der Östrogene

**Progesteron:** ein weibliches Geschlechtshormon, das vom Corpus luteum (Gelbkörper) in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus gebildet wird

**Androgene:** bezeichnet synthetische oder natürliche Hormone, die die Entwicklung der männlichen Geschlechtsmerkmale steuern

**Sympathisches Nervensystem:** bildet gemeinsam mit dem parasympathischen Nervensystem das vegetativen, autonomen Nervensystems; durch das sympathische Nervensystem werden Körperfunktionen innerviert, die den Körper in eine höhere Leistungsbereitschaft versetzen

**Parasympathisches Nervensystem:** durch das parasympathische Nervensystem werden Körperfunktionen innerviert, die die Regeneration des Körper fördern

## 1. Einleitung

Traumatische Stressoren werden durch das Kriterium A1 für posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Aufl., American Psychiatric Association, 2000) wie folgt definiert: „Die Betroffenen waren [über ein direktes Erleben] Tod (tatsächlich oder angedroht), schwerwiegenden Verletzungen oder sexueller Gewalt ausgesetzt.“ (American Psychiatric Association, 2013). Die Exposition gegenüber einem Stressor löst eine Reihe komplexer neuronaler, endokriner und verhaltensbezogener Reaktionen aus, die den Organismus darauf vorbereiten, diese Störung der Homöostase zu bewältigen. Obwohl diese Stressreaktionen in der Regel adaptiv sind, wird ihre anhaltende oder unangemessene Aktivierung mit der Pathophysiologie verschiedener medizinischer und psychiatrischer Störungen in Verbindung gebracht (Bangasser & Valentino, 2014). Trotz der Tatsache, dass die meisten Menschen im Laufe ihres Lebens eine große Anzahl von stressigen Ereignissen erleben, entwickelt nur ein kleiner Prozentsatz (Lebenszeitprävalenz der PTBS beträgt 8 % in der Allgemeinbevölkerung (Kessler et al., 1995)) die deregulierten Stressreaktionen, die für eine PTBS charakteristisch sind. PTBS ist eine psychiatrische Störung, die Menschen betrifft, die außergewöhnlichen belastenden Ereignissen ausgesetzt waren. Die Hauptsymptome sind das Wiedererleben des traumatischen Ereignisses, das Vermeiden von traumabezogenen Hinweisen, negative Veränderungen im Denken und Fühlen und Hyperarousal (American Psychiatric Association, 2013). Zu den Wiedererlebnissymptomen der PTBS gehören Alpträume, aufdringliche Erinnerungen und Rückblenden des Traumas. Zu den Vermeidungssymptomen gehören Amnesie in Bezug auf das Trauma oder eine Abneigung, über das Trauma zu sprechen oder daran zu denken. Zu den Hyperarousal-Symptomen gehören eine übertriebene Schreckreaktion, unruhiger Schlaf und Konzentrationsschwäche (Newport & Nemeroff, 2000). Eine große Herausforderung für die moderne Medizin besteht darin, herauszufinden, welche Faktoren die Anfälligkeit oder die Widerstandsfähigkeit gegenüber Stress bedingen. Ein Faktor, der mit Stressanfälligkeit in Verbindung gebracht wird, ist das biologische Geschlecht. Obwohl in der Vergangenheit geschlechtsspezifische

Unterschiede bei medizinischen und psychiatrischen Störungen weitgehend ignoriert wurden, hat sich die neuere Forschung auf neurobiologischen Ursachen der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Anfälligkeit und Widerstandsfähigkeit gegenüber Stress und damit verbundenen Störungen konzentriert (Bangasser & Valentino, 2014b). Die Inzidenz- und Prävalenzraten von PTBS sind bei Frauen und Mädchen mindestens doppelt so hoch wie bei Männern und Jungen (Breslau, 1997b). Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen der PTBS-Literatur zeigen durchgängig ein erhöhtes Risiko für das Auftreten und die Prävalenz von PTBS bei Frauen, wobei das Verhältnis von Frauen zu Männern bei der Prävalenz von PTBS in internationalen Stichproben unter Verwendung der DSM-IV-Kriterien etwa 2–3:1 beträgt (z. B. Norris et al., 2001; Olf et al. 2007; Tolin und Foa, 2006). Die Lebenszeitprävalenz der PTBS beträgt bei Frauen etwa 10–12 % und bei Männern 5–6 % (Olf, 2017). Auch die Schwere der Erkrankung scheint sich geschlechtsspezifisch zu unterscheiden: bei Frauen dauern die PTBS-Symptome länger als bei Männern (Norris et al., 2003). Die durchschnittliche Dauer der DSM-IV-PTBS-Symptome ist bei Frauen etwa viermal so lang wie bei Männern (48,1 Monate gegenüber 12 Monaten; Breslau et al., 1998). Das Lebenszeitrisiko für Traumaexposition hingegen ist bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich erhöht: in einer Meta-Analyse der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Traumaexpositionsraten und dem PTBS-Risiko stellten Tolin und Foa (2006) fest, dass Männer mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit als Frauen von einer Traumaexposition berichten. Perkonig et al. (2000) dokumentieren auch in Deutschland eine höhere Prävalenz von Traumaexposition bei Männern als bei Frauen (Perkonig et al., 2000). Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für die höhere Anfälligkeit von Frauen für PTBS. Dazu gehören die geschlechtsspezifische Exposition gegenüber bestimmten Arten von Erfahrungen, die mit einem höheren relativen Risiko für die Entwicklung einer PTBS verbunden sind (Frauen sind zum Beispiel anfälliger für zwischenmenschliche Gewalt (Bagwell-Gray et al., 2015)), sowie geschlechtsspezifische psychologische und biologische Reaktionen auf Traumata (Olf, 2017). Die Forschung zur Aufklärung der Neurobiologie der PTBS hat sich laut Rasmusson und Friedmann (2002) in

der Vergangenheit weitgehend auf die männliche Population konzentriert. Die Verfügbarkeit von Geldern für die Forschung an Frauen war historischerweise begrenzt: Ein Großteil der PTBS Forschung wurde vom Militär finanziert und fokussierte sich auf männliche Veteranen (Rasmusson und Friedmann, 2002). Zudem stellt die vergleichsweise hohe biologische Komplexität von Frauen im Vergleich zu Männern eine weitere finanzielle und organisatorische Herausforderung dar – die mit dem Menstruationszyklus, der Schwangerschaft und der Menopause verbundenen Sexualhormonprofile haben einzigartige Auswirkungen auf die am stärksten auf Stress reagierenden Systeme. Die verfügbaren Daten über die Phasen des Menstruationszyklus und PTBS-Symptome deuten darauf hin, dass sich verschiedene Aspekte der PTBS-Symptomatik in den verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus verändern, zum Beispiel nehmen erinnerungsbezogene Symptome wie intrusive Erinnerungen in der frühen/mittleren Lutealphase und Angstsymptome in der frühen Follikelphase zu (Ravi et al., 2019). Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand zur Neurobiologie von PTBS bei Frauen dargestellt. Die in der PTBS Forschung relevanten neuroendokrinen und neuroanatomischen Systeme werden in ihrer Funktion für die Stressbewältigung dargestellt und anhand empirischer Belege auf ihre Wirkweise im weiblichen System geprüft. Ich beziehe mich in der gesamten Arbeit auf das biologische Geschlecht, das als dichotome Variable (Männlich und Weiblich) definiert ist und bei der Geburt durch Biologie und Genetik festgelegt ist. Dies ermöglicht die Darstellung geschlechtsspezifischer neurobiologischer Prozesse und Merkmale. Ich lasse die Geschlechtsidentität, welche sich vom biologischen Geschlecht unterscheiden kann, in meinen Ausführungen außer acht. Dies ist nicht zuletzt der Tatsache geschuldet, dass meines Wissens bisher keine empirischen PTBS Forschung mit Transgender-Individuen durchgeführt wurde.

### **3. Hauptteil**

#### **3.1. Bedeutsame neuroendokrine Systeme bei PTBS**

Die für die Stressbewältigung relevanten neuroendokrinen Reaktionssysteme sind das Sympathoadrenomedulläre-System (Olf et al., 2007) und die

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) (Kuhlman et al., 2015). Die Aktivierung des Sympathikus hält die Alarmreaktion aufrecht. Die Aktivierung der HPA-Achse, welche die zirkulierenden Cortisolspiegel erhöht, hält diese Reaktion zunächst aufrecht und beendet anschließend die ursprüngliche Reaktion durch eine negative Rückkopplung (Eriksen et al., 1999b).

### **3.1.1. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse**

Die Aktivierung der HPA-Achse erfolgt unter anderem bei Angst und Stress und führt zur Freisetzung von Glukokortikoiden (v.a. Cortisol), welche den Organismus darauf vorbereiten, mit bedrohlichen Reizen umzugehen (McEwen & Gianaros, 2011)<sup>1</sup>. Die Stressreaktion der HPA-Achse ist hierarchisch aufgebaut: die Sekretion des Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) aus dem Hypothalamus steigt, was die Freisetzung des Adrenocorticotropen-Hormons (ACTH) aus der Hypophyse und schließlich die Freisetzung von Cortisol aus der Nebennierenrinde verursacht (Newport & Nemeroff, 2000). Im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmt Cortisol über Glukokortikoidrezeptoren (GR) im Hypothalamus und der Hypophyse die Sekretion von CRF (De Kloet et al., 1998; De Kloet & Reul, 1987). Bei PTBS findet sich eine Dysregulation in diesem Ablauf, gekennzeichnet durch Hypersekretion des CRF (Baker et al., 1999) bei gleichzeitig erniedrigten Cortisolwerte (Hypocortisolämie) am Morgen und am Abend und gesteigertem Cortisolspiegel im Zusammenhang mit traumabezogenen Reizen (Yehuda et al., 1996, Yehuda et al., 2005; Elzinga et al., 2003; Liberzon et al., 1999). Erklärungen dieser Dysregulation bieten laut Yehuda (2002) die Hypothese einer verstärkten negativen Rückkopplungshemmung von Cortisol auf die Hypophyse sowie einer allgemeinen Hyperreaktivität anderer Zielgewebe (Nebenniere, Hypothalamus). Neue Befunde deuten darauf hin, dass Hypocortisolämie keine Folge, sondern ein Prädiktor für PTBS ist (Holsboer, 2000; Nestler et al., 2002; Barden, 2004; Olf, De Vries, et al., 2007). Beispielsweise berichteten Delahanty et al., dass niedrige Cortisolwerte unmittelbar nach einem Trauma zur

---

<sup>1</sup> Glukokortikoide erhöhen die Energie durch Anpassung der Stoffwechselaktivität (Glukosestoffwechsel, Lipolyse, Proteolyse) und unterdrücken gleichzeitig Wachstum, Fortpflanzung und das Immunsystem.

Vorhersage von PTBS-Symptomen nach einem Monat beitragen (Delahanty et al., 2000).

**Bedeutsame Befunde in der Funktion der HPA-Achsen bei Frauen.** Die HPA-Achse und das weibliche Fortpflanzungssystem sind auf komplexe Weise miteinander verbunden. Präklinische Untersuchungen zeigen, dass Androgene die Reaktion der HPA-Achse auf Stress hemmen und Östrogene diese verstärken (Da Silva, 1999). Studien mit Ratten deuten darauf hin, dass Östrogene diese Veränderungen der HPA-Aktivität durch Bindung an CRF-Zellen im Hypothalamus sowie durch Hemmung der oben beschriebenen negativen Rückkopplungsmechanismen vermitteln (Da Silva, 1999). Ersteres zeigt sich daran, dass Östrogene höhere Werte an biologisch nachweisbaren CRF verursachen (Bohler et al., 1990). Letzteres zeigt sich daran, dass die Fähigkeit von Glukokortikoiden zur Rückkopplungsregulierung der CRF- und ACTH-Sekretion in Gegenwart von Östrogen beeinträchtigt ist (Burgess & Handa, 1993). Die Verabreichung von Estradiol an ovariectomierte Frauen führt nachweislich zu einer Herabregulierung der GR-Bindung im Hypophysenvorderlappen, Hypothalamus und Hippocampus (Burgess & Handa, 1993; Turner, 1992; Carey et al., 1995). Chrousos et al. (1998) zeigten, dass Östrogen eine Verringerung der GR in der Hypophyse verursachen. Zusätzlich wird bei Frauen im Zusammenhang mit PTBS gehäuft eine Hypocortisolämie beobachtet: Hawk et al. (2000) fanden, dass ein Monat nach dem Trauma die Cortisolwerte im Urin bei Männern mit PTBS-Symptomen erhöht waren, nicht aber bei Frauen. Eine Meta-Analyse ergab einen signifikanten Trend zu niedrigeren Cortisolspiegeln bei weiblichen PTBS-Patienten im Vergleich zu weiblichen Kontrollpersonen, während bei männlichen Patienten kein solcher Effekt festgestellt wurde (Meewisse et al., 2007).

**Diskussion der Ergebnisse.** Eine Dysregulation der HPA-Achse, welche zu Hypercortisolämie führt, wird als Risikofaktor für eine PTBS Erkrankung angesehen. Die beschriebenen Studien zeigen, dass bei Frauen mit PTBS vermehrt eine Hypercortisolämie nachgewiesen wurde, sowohl im Vergleich zu männlichen Patienten als auch zu weiblichen Kontrollpersonen. Die aufgeführten empirischen Befunde bezüglich der



HPA-Achsen-Aktivität bei Frauen deuten darauf hin, dass diese Hypocortisolämie durch den Einfluss von Östrogenen auf die GR bedingt sein kann.

### **3.1.2. Sympathoadrenomedulläres - System (Katecholamine)**

Das Sympathoadrenomedulläre-System ist ein Subsystem des sympathischen Nervensystems und steuert die Kampf-oder-Flucht-Reaktion („fight or flight“), eine allgemeine Erregungsreaktion, die mit einer Bedrohung oder Gefahr einhergeht (Olf, Langeland, et al., 2007). Sympathische Nerven innervieren das Nebennierenmark, wo sie unter anderem die Freisetzung der Katecholamine aktivieren. Katecholamine sind eine Gruppe von Neurotransmittern, zu denen unter anderem Noradrenalin (NE) und Adrenalin (E) gehören (Highland et al., 2015). Katecholamine aktivieren die kardiovaskulären Reaktionen auf Stress und bedrohliche Reize wie Tachykardie, Bluthochdruck, Diaphorese und Schwindel (Newport & Nemeroff, 2000). Es wird vermutet, dass Veränderungen von NE und E für PTBS-Symptome wie Hypervigilanz, übertriebene Schreckhaftigkeit, Reizbarkeit, Impulsivität, Aggression, intrusive Erinnerungen, depressive Stimmung und Suizidalität von Bedeutung sind. Zu den Belegen für eine Katecholamin-Dysregulation bei posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) gehört ein übermäßiger Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks, wenn Patient\*innen visuellen und auditiven Erinnerungen an das Trauma ausgesetzt sind (Southwick et al., 1999). Studien haben über erhöhte Konzentrationen von NE und E im Urin von Patient\*innen mit PTBS berichtet (Newport & Nemeroff, 2000). Pan et al. (2018) jedoch fanden in einer Metaanalyse, welche die Studien zu Katecholaminwerten bei PTBS systematisch verglich, dass PTBS-Patient\*innen signifikant höhere NE-Werte aufweisen als Kontrollpersonen. In den E-Werten fanden sie keine signifikanten Unterschiede. Frühere Untersuchungen haben auch gezeigt, dass die intravenöse Verabreichung von Yohimbin (führt zu einer erhöhten NE-Aktivität), bei den meisten PTBS-Patient\*innen Flashbacks und Panikattacken auslöst. Orales Yohimbin kann eine PTBS-Symptomatik ebenfalls verschlimmern (Southwick, Morgan, et al., 1999).

**Bedeutsame Befunde über die Funktion der Katecholaminen bei Frauen.** Es wurden erhöhte 24-Stunden-Urinwerte von Noradrenalin bei prämenopausalen Frauen mit

PTBS im Vergleich zu nicht traumatisierten Kontrollpersonen gefunden. Bei Frauen mit Trauma in der Vorgeschichte, aber ohne PTBS, lagen die Werte zwischen den beiden Gruppen (Lemieux & Coe, 1995). Katecholamine werden durch Sexualsteroidhormone beeinflusst (Bangasser et al., 2018) und Hormonschwankungen während der Menstruationsphasen beeinflussen die Reaktivität des sympathischen Systems. Frauen haben in der Lutealphase im Vergleich zur Follikelphase einen erhöhten Noradrenalin Spiegel (Goldstein et al., 1983) und zeigen stärkere Blutdruck- und Pulsveränderungen als Reaktion auf Umweltstress (Manhem & Jern, 1994). Bangasser et al. (2016) fanden, dass Östrogen die Noradrenalinausschüttung erhöhen kann, indem es die Fähigkeit zur Noradrenalin synthese steigert und gleichzeitig den Noradrenalinabbau verringert, was die Erregung bei Frauen möglicherweise steigert. Entgegen dieser Ergebnisse fanden Sita und Miller (1996), dass Östrogenspiegel in der Lutealphase des Menstruationszyklus negativ mit der Reaktion des Herzens auf Stress korrelieren, was auf eine hemmende Wirkung von Östrogen auf die sympathische Aktivität hindeutet. In diesem Sinne zeigte sich, dass Frauen in den Wechseljahren im Vergleich zu Frauen vor den Wechseljahren eine erhöhte kardiovaskuläre Reaktion auf psychischen Stress aufweisen (Saab et al., 1989). Blutdruck und Katecholaminreaktion auf psychischen Stress wurden durch Östrogensatz bei postmenopausalen Frauen reduziert (Lindheim et al., 1992).

**Diskussion der Ergebnisse.** Es wurde beschrieben, dass ein gesteigerter Spiegel an NE mit einer PTBS einhergeht und eine erhöhte NE-Aktivität PTBS Symptome verstärkt. Bangasser et. Al. (2016) fanden einen positiven Einfluss im Sinne einer gesteigerten NE Produktion durch Östrogene. Erhöhte NE-Spiegel während der Luteal- im Vergleich zur Follikelphase stützen diese Ergebnisse. Bei Untersuchungen der körperlichen Reaktion auf Stress, welche, wie oben beschrieben, unter anderem durch NE mediiert wird, wurden hingegen Ergebnisse gefunden, die darauf hindeuten, dass Östrogene einen protektiven Einfluss im Rahmen der körperlichen Stressreaktion ausüben. Sita und Miller (1996) gehen aufgrund einer negativen Korrelation zwischen Östrogenwerten in der Lutealphase und Herzreaktionen auf Stress von einer protektiven Wirkung der Östrogene aus. Es ist möglich,

dass diese Korrelation keine Kausalität widerspiegelt und die verminderte Herzreaktion auf Stress durch eine unbekannte Variable verursacht wurde. Die im Weiteren aufgeführten Ergebnisse von Saab et al. (1989), wonach postmenopausale Frauen eine gesteigerte Reaktion auf psychischen Stress aufweisen, sprechen für die protektive Wirkung der Östrogene, vor allem da sich das Stressniveau laut Lindheim (1992) durch einen Östrogensatz vermindern ließ. Es kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, inwiefern die beobachteten physischen Reaktionen auf Stress einen erhöhten NE-Spiegel abbilden, da auch andere Katecholamine, zum Beispiel E und Dopamin, zu den beschriebenen physischen Reaktionen führen.

### **3.2 Bedeutsame neuroanatomische Systeme bei PTBS**

Helpman et al. (2017) beschreiben, dass im Zusammenhang mit PTBS neuronale Schaltkreise erforscht werden, die an der Angstverarbeitung, der Emotionsregulation und der Stressreaktion beteiligt sind. Zu den am häufigsten untersuchten Regionen gehören die Amygdala, welche mit emotionaler Verarbeitung und Reaktion verbunden ist, der Hippocampus, welcher mit Lernen und Gedächtnis in Verbindung gebracht wird und der präfrontale Kortex (PFC), welcher an exekutiven Funktionen beteiligt ist.

#### **3.2.1. Amygdala**

Die Amygdala ist eine subkortikale Ansammlung von Zellkernen im vorderen Temporallappen beider Hemisphären (Koenigs & Grafman, 2009). Sie projiziert zu Hirnstamm- und Hypothalamusregionen (u.a. präfrontaler Kortex und Hippocampus), die die physiologischen, autonomen und muskuloskelettalen Komponenten einer emotionalen Reaktion steuern (LeDoux et al., 1988). Die Amygdala ist an der Bewertung von bedrohlichen Reizen (Davis & Whalen, 2000) beteiligt und spielt bei dem Prozess der Angstkonditionierung eine Rolle (LeDoux, 2000). Koenigs und Grafman (2009) zeigten, dass eine Schädigung der Amygdala die Entwicklung von PTBS bei Kriegsveteranen hemmt. Funktionellen Neuroimaging-Studien fanden eine Hyperreaktivität der Amygdala bei PTBS, zum Beispiel während der Präsentation personalisierter traumatischer Erzählungen (Rauch et al., 1996) oder trauma-assoziiertes Worte (Protopopescu et al., 2005). Eine PET-Studie

fand eine Hyperreaktivität der Amygdala während der Konditionierung von Angstreizen bei Überlebenden von Missbrauch mit PTBS (Bremner et al., 2004). In einer SPECT-Studie, welche Vietnam-Kriegsveteranen mit PTBS, mit Kriegsveteranen ohne PTBS und mit nicht kämpfenden Kontrollpersonen verglich, zeigte sich ausschließlich in der PTBS-Gruppe eine Aktivierung der linken Amygdala als Reaktion auf Kampfgeräusche (Liberzon, Taylor, et al., 1999). Zwischen der Aktivierung der Amygdala und dem Schweregrad der PTBS-Symptome besteht eine positive Korrelation (Rauch et al., 1996b; Shin et al., 2004; Armony et al., 2005).

**Bedeutsame Befunde in der Amygdala bei Frauen.** Es wurde festgestellt, dass die Amygdala-Aktivierung bei Frauen als Reaktion auf negative Stimuli und bei Männern als Reaktion auf positive Stimuli stärker ausgeprägt ist (Stevens & Hamann, 2012), was auf eine unterschiedliche valenzbedingte (an Werten orientierte) limbische Aktivierung hindeutet. Auch erhöhen aversive Reize und Angstkonditionierung die Aktivität in der Amygdala bei Frauen stärker als bei Männern (Domes et al., 2009). Wobei dieser Effekt von Estradiol mediiert wird: nur die Frauen mit hohen Estradiol-Konzentrationen weisen dieses verstärkte Muster der Amygdala-Reaktivität auf, während Frauen mit niedrigem Estradiol sich nicht von Männern unterscheiden (Lebron-Milad et al., 2012). Progesteron beeinflusst die Amygdala und ihre Verbindung zum PFC und Hippocampus. In einer Neuroimaging-Studie wurde der Progesteron-Spiegel aktiv manipuliert (Van Wingen et al., 2007), indem eine einmalige orale Dosis mikronisiertes Progesteron während der frühen Follikelphase verabreicht wurde. Progesteron bewirkte einen Anstieg der Reaktivität der rechten basolateralen Amygdala auf negative emotionale Gesichtsreize. Ähnliches wurde bei Frauen im natürlichen Zyklus in der mittleren Lutealphase beobachtet. Sie zeigten im Vergleich zur frühen Follikelphase verstärkte Reaktionen der Amygdala auf negative emotionale Reize (Andreano & Cahill, 2010).

**Diskussion der Ergebnisse.** Die dargestellten Ergebnisse deuten auf eine Hyperreagibilität der Amygdala bei PTBS hin, was einer gängigen Hypothese über den Zusammenhang zwischen Amygdala-Aktivität und PTBS entspricht. Zu dieser Hypothese

fürten die Beobachtungen, dass Personen mit PTBS in Bezug auf potenzielle Bedrohungen in der Umgebung hypervigilant sind und unter Laborbedingungen einen relativ verstärkten Erwerb von konditionierter Angst (Orr et al., 2000; Peri et al., 2000) zeigen. Die dargestellten Ergebnisse zur Amygdala-Aktivität bei Frauen zeigen, dass die weiblichen Steroidhormone Östrogen und Progesteron diese positiv beeinflussen. Scheinbar steigern Östrogene die Amygdala Aktivität als Reaktion auf negative Reize, da nur Frauen mit hohen Östrogenspiegeln diese gesteigerte Aktivität zeigen, im Gegensatz zu Frauen mit niedrigen Östrogenspiegeln. Progesteron zeigt ähnliche Effekte auf die Amygdala, sowohl verabreichtes Progesteron als auch der natürliche Progesteronanstieg in der zweiten Zyklushälfte steigern die Amygdala Aktivität, was laut Andreano & Cahill (2010) möglicherweise auf erhöhte Erregung oder Wachsamkeit bei Frauen hinweist.

### **3.2.2. Medialer Präfrontaler Cortex (mPFC)**

Der mPFC bezieht sich auf die mediale Wand des vorderen Frontallappens (Koenigs & Grafman, 2009). Dieser Bereich wurde als eine der Schlüsselregionen für Prozesse der Furchtkonditionierung identifiziert (Phelps & LeDoux, 2005). Die Pawlowsche Furchtkonditionierung ist ein relevantes Modell für PTBS, da bei dieser Störung erlernte Angst über Jahre und teilweise die gesamte Lebenszeit aufrechterhalten wird. Forschungen, welche die präfrontalen kortikalen Organisation untersuchten, ergaben, dass verschiedene Regionen innerhalb des PFC emotionale Informationen unterschiedlich verarbeiten (Price & Amaral, 1981). Der dorsomediale PFC (dmPFC) verarbeitet Informationen und Erfahrungen im autobiografischen Kontext und ist mit Selbsteinsicht und Selbstreflexion assoziiert. Der ventromediale PFC (vmPFC) ist über eine Verbindung zur Amygdala an Reaktionen auf eine potenzielle Bedrohung und die daraus resultierende Angst beteiligt (Brown & Morey, 2012), Läsionen in dieser Region führen zu Beeinträchtigungen bei der Extinktion von Angstkonditionierung (Milad & Quirk, 2002). Gemeinsam mit anderen Strukturen<sup>2</sup> hat der vmPFC eine „Bedrohungs-Wahrnehmung und -Warnung“ und der dmPFC eine

---

<sup>2</sup> Weitere Strukturen, welche an der "Bedrohungs - Wahrnehmung und -Warnung" beteiligt sind: Amygdala, Insula; Weitere Strukturen, welche an der "Bedrohungs-Bewertung" beteiligt sind: Hippocampus, Anteriorem Cingulum, Striatum, Precuneus

„Bedrohungs-Bewertung“ Funktion (Brown & Morey, 2012). Eine Hypothese besteht darin, dass der mPFC die Amygdala hemmt, und dass diese Hemmung der Amygdala entscheidend an der Pathogenese der PTBS beteiligt ist. Mehrere Studien berichten über eine verringerte Aktivierung im mPFC (Bremner et al., 1999; Shin et al., 2004a), aber eine erhöhte Aktivierung in der Amygdala (u.a. Drießen et al., 2004; Hendler et al., 2003). Entgegen dieser Hypothese fanden Koenigs und Grafman (2009) in einer Läsionsstudie, dass die PTBS-Prävalenz in der Gruppe mit mPFC-Läsion signifikant niedriger war als in der Gruppe ohne Hirnschädigung. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass ein Verlust der Selbsteinsicht und Selbstreflexion (Funktionen des dmPFC) die Kernsymptome einer PTBS vermindern können.

**Bedeutsame Befunde im PFC bei Frauen.** Garrett und Wellman (2009) wiesen nach, dass chronischer Stress bei männlichen Ratten eine dendritische Atrophie von Neuronen im mPFC auslöst. Bei weiblichen Ratten führt derselbe chronische Stressor jedoch zum gegenteiligen Effekt (d. h. Stress induziert eine dendritische Hypertrophie der weiblichen kortikalen Neuronen). Diese stressinduzierten morphologischen Geschlechtsunterschiede werden durch Eierstockhormone moduliert, da sie bei ovariectomierten weiblichen Ratten nicht beobachtet werden (Garrett & Wellman, 2009). Die präfrontalen Neuronen, welche in die Amygdala projizieren, wurden bei ovariectomierten weiblichen Ratten untersucht. Die Untersuchungen zeigten, dass diese Neuronen bei gestressten, ovariectomierten Ratten, welche mit einem Estradiolersatz behandelt wurden, längere und komplexere Dendriten haben als bei gestressten, ovariectomierten Ratten, welche keinen Estradiolersatz erhalten und bei nicht gestressten Ratten (Shansky et al., 2010). Weibliche PTBS Patientinnen zeigen eine Hyperaktivierung des dmPFC (Eder-Moreau et al., 2022) und eine Hypoaktivierung des vmPFC. Letzteres zeigten Stevens et al. (2013) in einer fMRI Studie mit Frauen mit PTBS im Vergleich zu Frauen ohne PTBS. Jovanović et al. (2013) replizierten diese Ergebnisse und fanden eine negative Korrelation zwischen der Aktivierung des vmPFC und der durch Angst verursachten Schreckreaktion während des Erlernens von Sicherheitssignalen und der Extinktion von Angst. In einer

Studie mit Frauen zeigten diejenigen mit niedrigen Estradiol-Spiegel eine geringere Aktivierung des vmPFC während des Extinktions-Lernens (Zeidan et al., 2011).

**Diskussion der Ergebnisse.** Die Ergebnisse zur Rolle des mPFC bei PTBS scheinen widersprüchlich, da einerseits eine mPFC Hypoaktivität mit PTBS assoziiert wird (Bremner et al., 1999) und andererseits eine Schädigung des mPFC mit einer Resistenz gegenüber PTBS in Verbindung gebracht wird (Koenigs und Grafman, 2009). Die beschriebenen unterschiedlichen Funktionen der dorsalen und ventralen Anteile des mPFC können einen Erklärungsansatz für diese Ergebnisse bieten. Eine mögliche Hypothese ist, dass eine Schädigung des dmPFC einen protektiven Einfluss gegen PTBS ausübt, da die Fähigkeit zur Selbsteinsicht und Selbstreflexion beeinträchtigt sind, während eine Hypoaktivität des vmPFC mit einer PTBS einhergeht, da der hemmende Einfluss auf die Amygdala nicht gegeben ist. Die Ergebnisse von Tierstudien bezüglich der Aktivität des mPFC zeigen, dass dieser bei weiblichen Ratten eine stressinduzierte, durch Östrogen medierte Hypertrophie aufweist. Aus Mangel an Differenzierung zwischen vmPFC und dmPFC ist es unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Hypothese unklar, wie diese Ergebnisse zu interpretieren sind. Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass diese stressinduzierte dendritische Hypertrophie Frauen einem größeren Risiko für stressbedingte psychische Störungen aussetzt (Garrett & Wellman, 2009). Die Verbindung zwischen mPFC und Amygdala wird durch Östrogen positiv beeinflusst. Eine Hypertrophie der Dendriten könnte als adaptiver Mechanismus angesehen werden, da eine stärkere Verzweigung die Konnektivität zwischen diesen Bereichen verbessern könnte, was, wie oben beschrieben, einen hemmenden Einfluss auf die Amygdala steigern würde. Die Autoren stellen eine Gegenhypothese auf, wonach die Hypertrophie die Neuronen anfällig für Überstimulation und damit für Funktionsstörungen oder Absterben macht (Shansky et al., 2010). Die im Weiteren beschriebenen Ergebnisse von Studien mit Menschen zeigen eine Hypoaktivität des vmPFC bei Frauen mit PTBS, dies entspricht dem oben beschriebenen Modell einer verminderten Hemmung der Amygdala durch den mPFC bei PTBS. Zeidan et al. (1989) zeigten, dass ein geringer Östrogen-Spiegel die Aktivität im vmPFC negativ beeinflusst,

während eine gesteigerte Aktivität mit einer verminderten Schreckreaktion bei konditionierter Angst einhergeht. Die Daten zeigen laut den Autoren, dass natürliche Schwankungen der Estradiol-Konzentration während des Menstruationszyklus die Erinnerung an die Extinktion von Angstreizen und die vmPFC/Amygdala-Aktivierung beeinflussen (Zeidan et al., 2011). Es bedarf weiterer Studien, um zu eruieren, ob ein höherer Östrogen-Spiegel die Aktivität im vmPFC positiv beeinflusst und somit eine gesteigerte Hemmung der Amygdala zu finden ist. Eder-Moreau et al. (2022) berichten von einer Hyperaktivität des dmPFC bei Frauen mit PTBS, was ebenfalls mit der oben beschriebenen Hypothese einhergeht, jedoch Bedarf dieses Phänomen eingehender Untersuchungen, da es an empirischen Material mangelt welches diese Hyperaktivität genauer beschreibt.

### **3.2.3. Hippocampus**

Der Hippocampus ist eine paarige Hirnstruktur und Bestandteil des limbischen Systems. Er ist an der Gedächtnisbildung und dem Lernen beteiligt und spielt eine Rolle bei der Kodierung des situativen Kontextes während der Angstkonditionierung (u.a. Corcoran & Maren, 2001; Eichenbaum, 2000). Der Hippocampus ist erforderlich, um auf das episodische Gedächtnis zuzugreifen, womit aktuelle Informationen mit früheren Erfahrungen verglichen werden (Iordanova et al., 2009). Ein gesunder Hippocampus kodiert ein Gedächtnis, welches Informationen über Bedrohungshinweise verknüpft. Andererseits kann eine unvollständige Kodierung zu einem bruchstückhaften, ungenauen Gedächtnis führen (Steinmetz et al., 2012). Bei PTBS gibt es einen unzureichenden Input aus dem Hippocampus (Brewin et al., 2010) und eine Dysfunktion in diesem Bereich kann bei PTBS das Angstlernen und -erinnern auf einzelne Objekten anstatt kontextueller Verknüpfungen ausrichten (Iordanova et al., 2009; Rudy, 2009). Tierstudien haben PTBS mit Veränderungen im Hippocampus in Verbindung gebracht, da dieses Hirnareal empfindlich auf Stress zu reagieren scheint (Zoladz & Diamond, 2016). Bei Tieren können durch extreme Stressoren und hohe Konzentrationen stressbedingter Hormone Schäden an den Zellen des Hippocampus und Beeinträchtigungen des Gedächtnisses hervorgerufen werden (Sapolsky et al., 1990). Mehrere MRT-Studien berichten über ein geringeres Hippocampusvolumen bei



Patienten mit chronischer PTBS (u.a. Gurvits et al., 1996; Bremner et al., 1997). Gilbertson et al. (2002) zeigten in ihrer Zwillingsstudie, dass ein kleinerer Hippocampus bei PTBS ein vorbestehender, familiärer Vulnerabilitätsfaktor ist und nicht das neurotoxische Produkt einer Traumaexposition. In der Zwillingsstudie von Bremner et al. (2021) kommen die Autoren zu dem gegensätzlichen Ergebnis, dass die Erfahrung belastender Ereignisse bei Personen, die später eine PTBS entwickeln, zu einem geringeren Hippocampusvolumen führen.

**Bedeutsame Befunde im Hippocampus bei Frauen.** Frauen mit PTBS haben ein geringeres Hippocampus-Volumen im Vergleich zu gesunden, nicht traumatisierten und traumatisierten Kontrollpersonen ohne PTBS (Bremner et al., 1997). Aufgrund der hohen Anzahl von Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Hippocampus ist dieser Bereich besonders anfällig für unterschiedliche Funktionen und Volumina während des weiblichen Menstruationszyklus (Ravi et al., 2019) und zeigt bei gesunden Frauen strukturelle Veränderungen während des Menstruationszyklus. In der mittleren Follikelphase des Zyklus nimmt das Volumen des Hippocampus im Vergleich zur späten Lutealphase zu, was zu einer Steigerung der deklarativen Gedächtnisleistung führt (Protopopescu et al., 2008; Pletzer et al., 2010). Während der Löschung konditionierter Angstreize wird erwartet, dass eine erfolgreiche Auslöschung zu einer Aktivierung im Hippocampus führt<sup>3</sup>. In einer Studie mit Frauen zeigten diejenigen mit niedrigen Estradiol-Spiegel eine geringere Aktivierung des Hippocampus während des Extinktionsabrufs, im Vergleich zu denen mit hohen Estradiol-Werten (Zeidan et al., 2011).

**Diskussion der Ergebnisse.** Ein geringeres Hippocampus-Volumen wird mit einer PTBS assoziiert. Diese Veränderung hat einen dysfunktionalen Einfluss auf das Erlernen von und Erinnern an angstbehaftete Stimuli, wobei eine mangelnde Kodierung des Kontextes stattfindet - dies könnte die überschießende, unverhältnismäßige Angstreaktion erklären, welche bei PTBS Patient\*innen zu beobachten ist (Rudy, 2009). Es gibt sowohl Evidenz dafür, dass das verminderte Hippocampus-Volumen Folge einer PTBS ist (Bremner

---

<sup>3</sup> Neben einer Aktivierung im Hippocampus wird bei erfolgreicher Löschung eine Aktivierung im vmPFC und eine Verringerung der Amygdala-Reaktivität auf den konditionierten Angst-Stimulus (da dieser nicht mehr mit einer Bedrohung assoziiert ist) erwartet.

et al.,2021), als auch, dass dies eine Prädisposition für PTBS (Gilbertson et al., 2002) darstellt. Die zyklusabhängigen Veränderungen des Hippocampus-Volumens bei Frauen (Ravi et al., 2019) könnten im Sinne der Prädispositions-Theorie auf eine zyklusabhängige Vulnerabilität für PTBS hindeuten, mit einer erhöhten Vulnerabilität eine PTBS zu entwickeln nach einem traumatischen Erlebnis in der (späten) Lutealphase, da das Hippocampus-Volumen in dieser Phase im Vergleich zur Follikelphase vermindert ist. Die Ergebnisse von Zeidan et al. (2011) zeigen, dass Östrogene die Hippocampusaktivität bei der Löschung konditionierter Angstreize positiv beeinflussen, was auf eine nachhaltige Löschung der Konditionierung der Angstreize hindeuten kann. Eine mögliche Folgerung aus den beschriebenen Ergebnissen ist, dass der Einfluss eines niedrigen Östrogenspiegels auf den Hippocampus für Frauen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer PTBS und Aufrechterhaltung der Symptome darstellt.

### **3.3 Diskussion**

Zusammengenommen zeichnen die oben beschriebenen Ergebnisse ein uneinheitliches Bild. Im Bereich der HPA-Achse ist Östrogen mit einer Hypercortisolämie assoziiert, was ein Risikofaktor für PTBS ist. Bezüglich der Katecholamine erhöht Östrogen zwar die NE-Sekretion – was einen Risikofaktor darstellt – es hat aber auch einen protektiven Einfluss, da es die physische Stressreaktion zu vermindern scheint. Die Amygdala Aktivität wird sowohl durch Östrogen als auch Progesteron gesteigert, was wiederum ein Risikofaktor ist. Östrogene haben einen Einfluss auf den mPFC – hohe Spiegel führen unter anderem zu Hypertrophie und eventuell zu gesteigerter Aktivität. Dies könnte jedoch den beschriebenen Ergebnissen nach sowohl ein Risiko- als auch ein protektiver Faktor sein. Im Hippocampus führt Östrogen zu gesteigerter Aktivität und gesteigertem Volumen, was einen protektiven Einfluss hat.

### **4. Schluss**

In dieser Arbeit wurde das Ziel verfolgt, die vergleichsweise hohe PTBS-Prävalenz von Frauen aus neurobiologischer Sicht zu erklären. Es wurden die HPA-Achse, das SAM-System, die Amygdala, der mPFC und der Hippocampus in ihrer Bedeutung für die

Erkrankung PTBS beschrieben und empirische Belege für die Funktionsweise dieser Systeme und Bereiche im weiblichen System untersucht. Alle neuroendokrinen und neuroanatomischen Systeme, welche in dieser Arbeit beschrieben wurden, werden vom weiblichen Steroidhormon Östrogen und, im Falle der Amygdala, von Progesteron beeinflusst. Dieser Einfluss stellt sowohl einen Risiko- als auch einen protektiven Faktor dar und es bedarf gezielter Erforschung dieser Phänomene, um ein differenziertes Verständnis über den Einfluss der Hormone zu erlangen. Da diese Hormone im Verlauf des weiblichen Menstruationszyklus in ihrer Konzentration schwanken, muss sich zukünftige PTBS-Forschung auf den Einfluss dieser Schwankungen auf das weibliche System im Zusammenhang mit Vulnerabilität für PTBS und Aufrechterhaltung und Intensität der PTBS-Symptome konzentrieren.

## **5. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Textpassagen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autor\*innen beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Mering, den 07.05.2023

Sophia Reyers

## 6. Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andreano, J. M. & Cahill, L. (2010). Menstrual cycle modulation of medial temporal activity evoked by negative emotion. *NeuroImage*, *53*(4), 1286–1293.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.011>
- Armony, J. L., Corbo, V., Clément, M. & Brunet, A. (2005). Amygdala response in patients with acute PTSD to masked and unmasked emotional facial expressions. *American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1961–1963.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1961>
- Bagwell-Gray, M. E., Messing, J. T. & Baldwin-White, A. (2015). Intimate partner sexual violence. *Trauma, Violence & Abuse*, *16*(3), 316–335.  
<https://doi.org/10.1177/1524838014557290>
- Baker, D. G., West, S. A., Nicholson, W. E., Ekhtor, N. N., Kasckow, J., Hill, K., Bruce, A., Orth, D. N. & Geraciotti, T. D. (1999). Serial CSF Corticotropin-Releasing Hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *156*(4), 585–588.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.585>
- Bangasser, D. A., Eck, S. R. & Sanchez, E. O. (2018). Sex differences in stress reactivity in arousal and attention systems. *Neuropsychopharmacology*, *44*(1), 129–139.  
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0137-2>
- Bangasser, D. A. & Valentino, R. J. (2014). Sex Differences in stress-related Psychiatric Disorders: Neurobiological perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *35*(3), 303–319. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.008>
- Bangasser, D. A., Wiersielis, K. R. & Khantsis, S. (2016). Sex differences in the locus coeruleus-norepinephrine system and its regulation by stress. *Brain Research*, *1641*, 177–188. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.021>

- Barden, N. (2004). Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *PubMed*, 29(3), 185–193.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173895>
- Bohler, H., Zoeller, R. T., King, J. C., Rubin, B. S., Weber, R. F. A. & Merriam, G. R. (1990). Corticotropin releasing hormone mRNA is elevated on the afternoon of proestrus in the parvocellular paraventricular nuclei of the female rat. *Molecular Brain Research*, 8(3), 259–262. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(90\)90025-9](https://doi.org/10.1016/0169-328x(90)90025-9)
- Bremner, J. D., Hoffman, M., Afzal, N., Cheema, F. A., Novik, O., Ashraf, A., Brummer, M. E., Nazeer, A., Goldberg, J. & Vaccarino, V. (2021). The environment contributes more than genetics to smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Psychiatric Research*, 137, 579–588.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.042>
- Bremner, J. D., Narayan, M., Staib, L. H., Southwick, S. M., McGlashan, T. & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1787–1795. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1787>
- Bremner, J. D., Randall, P. K., Vermetten, E., Staib, L. H., Bronen, R. A., Mazure, C. M., Capelli, S., McCarthy, G., Innis, R. B. & Charney, D. S. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41(1), 23–32. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00162-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00162-x)
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., Grillon, C. & Charney, D. S. (2004). Positron emission Tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 35(6), 791–806. <https://doi.org/10.1017/s0033291704003290>
- Breslau, N. (1997). Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54(11), 1044. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830230082012>

- Breslau, N., Kessler, R. C., Chilcoat, H. D., Schultz, L., Davis, G. C. & Andreski, P. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in the community. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 626. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.626>
- Brewin, C. R., Gregory, J. D., Lipton, M. & Burgess, N. (2010). Intrusive images in Psychological Disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychological Review*, 117(1), 210–232. <https://doi.org/10.1037/a0018113>
- Brown, V. M. & Morey, R. A. (2012). Neural systems for cognitive and emotional processing in posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Psychology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00449>
- Burgess, L. H. & Handa, R. J. (1993). Estrogen-Induced alterations in the regulation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor messenger RNA expression in the female rat anterior pituitary gland and brain. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 4(2), 191–198. <https://doi.org/10.1006/mcne.1993.1023>
- Carey, M. P., Deterd, C. H., De Koning, J., Helmerhorst, F. M. & De Kloet, E. R. (1995). The influence of ovarian steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in the female rat. *Journal of Endocrinology*, 144(2), 311–321. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1440311>
- Chrousos, G. P., Torpy, D. J. & Gold, P. W. (1998). Interactions between the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis and the female reproductive System: clinical implications. *Annals of Internal Medicine*, 129(3), 229. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00012>
- Corcoran, K. A. & Maren, S. (2001). Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *The Journal of Neuroscience*, 21(5), 1720–1726. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-05-01720.2001>
- Da Silva, J. A. P. (1999). Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876(1), 102–118. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07628.x>

- Davis, M. & Whalen, P. J. (2000). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, 6(1), 13–34. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000812>
- De Bellis, M. D., Hooper, S. R., Chen, S. D., Provenzale, J. M., Boyd, B. D., Glessner, C. E., MacFall, J. R., Payne, M. E., Rybczynski, R. & Woolley, D. P. (2015). Posterior structural brain volumes differ in maltreated youth with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Development and Psychopathology*, 27(4pt2), 1555–1576. <https://doi.org/10.1017/s0954579415000942>
- De Kloet, E. R. & Reul, J. M. H. M. (1987). Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*, 12(2), 83–105. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(87\)90040-0](https://doi.org/10.1016/0306-4530(87)90040-0)
- De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S. & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease\*. *Endocrine Reviews*, 19(3), 269–301. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331>
- Delahanty, D. L., Raimonde, A. J. & Spoonster, E. (2000). Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biological Psychiatry*, 48(9), 940–947. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00896-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00896-9)
- DocCheck, M. B. (o. D.). *Medizinwissen suchen, KnowHow teilen - DocCheck Flexikon*. DocCheck Flexikon. <https://flexikon.doccheck.com/de/Hauptseite>
- Domes, G., Schulze, L., Böttger, M., Großmann, A., Hauenstein, K., Wirtz, P. H., Heinrichs, M. & Herpertz, S. C. (2009). The neural correlates of sex differences in emotional reactivity and emotion regulation. *Human Brain Mapping*, 31(5), 758–769. <https://doi.org/10.1002/hbm.20903>
- Drießen, M., Beblo, T., Mertens, M., Piefke, M., Rullkoetter, N., Silva-Saavedra, A., Reddemann, L., Rau, H., Markowitsch, H. J., Wulff, H., Lange, W. & Woermann, F. G. (2004). Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic



- memory in patients with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 55(6), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.018>
- Eder-Moreau, E., Zhu, X., Fisch, C. T., Bergman, M., Neria, Y. & Helpman, L. (2022). Neurobiological Alterations in Females with PTSD: a Systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.862476>
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 41–50. <https://doi.org/10.1038/35036213>
- Elzinga, B. M., Schmahl, C., Vermetten, E., Van Dyck, R. & Bremner, J. D. (2003). Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in Abuse-Related PTSD. *Neuropsychopharmacology*, 28(9), 1656–1665. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300226>
- Eriksen, H. R., Olf, M., Murison, R. & Ursin, H. (1999). The time dimension in stress Responses: Relevance for survival and health. *Psychiatry Research*, 85(1), 39–50. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(98\)00141-3](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(98)00141-3)
- Garrett, J. & Wellman, C. L. (2009). Chronic stress effects on dendritic morphology in medial prefrontal cortex: sex differences and estrogen dependence. *Neuroscience*, 162(1), 195–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.057>
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P. & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, 5(11), 1242–1247. <https://doi.org/10.1038/nn958>
- Goldstein, D. S., Levinson, P. & Keiser, H. R. (1983). Plasma and urinary catecholamines during the human ovulatory cycle. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 146(7), 824–829. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(83\)91086-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(83)91086-4)
- Gupta, R., Sen, S., Diepenhorst, L. L., Rudick, C. N. & Maren, S. (2001). Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear conditioning and hippocampal long-term potentiation (LTP) in rats<sup>11</sup>Published on the world wide web on 1

December 2000. *Brain Research*, 888(2), 356–365.

[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)03116-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03116-4)

Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., Orr, S. P., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W. & Pitman, R. K. (1996). Magnetic resonance Imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1091–1099.

[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00229-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00229-6)

Hawk, L. W., Dougall, A. L., Ursano, R. J. & Baum, A. (2000). Urinary catecholamines and cortisol in Recent-Onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosomatic Medicine*, 62(3), 423–434.

<https://doi.org/10.1097/00006842-200005000-00016>

Helpman, L., Zhu, X., Suarez-Jimenez, B., Lazarov, A., Monk, C. & Neria, Y. (2017). Sex Differences in Trauma-Related Psychopathology: A Critical Review of Neuroimaging Literature (2014–2017). *Current Psychiatry Reports*, 19(12).

<https://doi.org/10.1007/s11920-017-0854-y>

Hendler, T., Rotshtein, P., Yeshurun, Y., Weizmann, T., Kahn, I., Bashat, D. B., Malach, R. & Bleich, A. (2003). Sensing the Invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. *NeuroImage*, 19(3), 587–600.

[https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00141-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00141-1)

Highland, K. B., Costanzo, M. E., Jovanović, T., Norrholm, S. D., Ndiongue, R., Reinhardt, B., Rothbaum, B. O., Rizzo, A. & Roy, M. J. (2015). Catecholamine responses to virtual combat: implications for post-traumatic stress and dimensions of functioning. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00256>

Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression.

*Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477–501.

[https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(00)00159-7)

Iordanova, M. D., Burnett, D. J., Aggleton, J. P., Good, M. A. & Honey, R. C. (2009). The role of the hippocampus in mnemonic integration and retrieval: Complementary evidence

- from lesion and inactivation studies. *European Journal of Neuroscience*, 30(11), 2177–2189. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07010.x>
- Jovanović, T., Ely, T. D., Fani, N., Glover, E. M., Gutman, D., Tone, E. B., Norrholm, S. D., Bradley, B. & Ressler, K. J. (2013). Reduced neural activation during an inhibition task is associated with impaired fear inhibition in a traumatized civilian sample. *Cortex*, 49(7), 1884–1891. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.08.011>
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E. J., Hughes, M. L. & Nelson, C. P. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950240066012>
- Kimerling, R., Ouimette, P. & Wolfe, J. (2002). *Gender and PTSD*. <http://ci.nii.ac.jp/ncid/BA58909140>
- Koenigs, M. & Grafman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist*, 15(5), 540–548. <https://doi.org/10.1177/1073858409333072>
- Lebron-Milad, K., Abbs, B., Milad, M. R., Linnman, C., Rougemont-Bücking, A., Zeidan, M. A., Holt, D. J. & Goldstein, J. M. (2012). Sex Differences in the Neurobiology of Fear Conditioning and Extinction: A preliminary fMRI study of shared sex differences with stress-arousal circuitry. *Biology of mood & anxiety disorders*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-7>
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
- LeDoux, J. E., Iwata, J., Cicchetti, P. & Reis, D. J. (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *The Journal of Neuroscience*, 8(7), 2517–2529. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-07-02517.1988>

- Lemieux, A. & Coe, C. L. (1995). Abuse-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 57(2), 105–115.  
<https://doi.org/10.1097/00006842-199503000-00002>
- Liberzon, I., Abelson, J. L., Flagel, S. B., Raz, J. & Young, E. A. (1999). Neuroendocrine and Psychophysiologic Responses in PTSD: A Symptom Provocation study. *Neuropsychopharmacology*, 21(1), 40–50.  
[https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(98\)00128-6](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(98)00128-6)
- Liberzon, I., Taylor, S. F., Amdur, R. L., Jung, T. D., Chamberlain, K. R., Minoshima, S., Koeppe, R. A. & Fig, L. M. (1999). Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biological Psychiatry*, 45(7), 817–826.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00246-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00246-7)
- Lindheim, S. R., Legro, R. S., Bernstein, L., Stanczyk, F. Z., Vijod, M. A., Presser, S. C. & Løbo, R. A. (1992). Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effects of estrogen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 167(6), 1831–1836. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91783-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91783-7)
- Manhem, K. & Jern, S. (1994). Influence of daily-life activation on pulse rate and blood pressure changes during the menstrual cycle. *PubMed*, 8(11), 851–856.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853329>
- McEwen, B. S. & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and Allostasis-Induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine*, 62(1), 431–445.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>
- Meewisse, M., Reitsma, J. B., De Vries, G., Gersons, B. P. R. & Olf, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults. *The British Journal of Psychiatry*, 191(5), 387–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.024877>
- Milad, M. R. & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420(6911), 70–74. <https://doi.org/10.1038/nature01138>

- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J. & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*, 34(1), 13–25.  
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00653-0)
- Newport, D. J. & Nemeroff, C. B. (2000). Neurobiology of Posttraumatic stress Disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 211–218.  
[https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00080-5)
- Norris, F. H., Murphy, A. D., Baker, C. K. & Perilla, J. L. (2003). Severity, timing, and duration of reactions to trauma in the population: an example from Mexico. *Biological Psychiatry*, 53(9), 769–778. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00086-6](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00086-6)
- Norris, F. H., Perilla, J. L., Ibáñez, G. & Murphy, A. D. (2001). Sex differences in symptoms of posttraumatic stress: Does culture play a role? *Journal of Traumatic Stress*, 14(1), 7–28. <https://doi.org/10.1023/a:1007851413867>
- Olf, M. (2017). Sex and Gender Differences in Post-traumatic Stress Disorder: an update. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(sup4).  
<https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1351204>
- Olf, M., De Vries, G., Güzelcan, Y., Assies, J. & Gersons, B. P. R. (2007). Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 32(6), 619–626.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.04.001>
- Olf, M., Langeland, W., Draijer, N. & Gersons, B. P. R. (2007). Gender differences in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin*, 133(2), 183–204.  
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.2.183>
- Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T. & Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 290–298.  
<https://doi.org/10.1037/0021-843x.109.2.290>

- Pan, X., Kaminga, A. C., Wen, S. W. & Liu, A. (2018). Catecholamines in Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00450>
- Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S. P. & Shalev, A. Y. (2000). Psychophysiologic assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 47(6), 512–519. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00144-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00144-4)
- Perkonig, A., Kessler, R. C., Storz, S. & Wittchen, H. (2000). Traumatic Events and Post-traumatic Stress Disorder in the community: Prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(1), 46–59. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101001046.x>
- Phelps, E. A. & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing: From animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2), 175–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>
- Pletzer, B., Kronbichler, M., Aichhorn, M., Bergmann, J., Ladurner, G. & Kerschbaum, H. (2010). Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. *Brain Research*, 1348, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.019>
- Price, J. L. & Amaral, D. G. (1981). An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 1(11), 1242–1259. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.01-11-01242.1981>
- Protopopescu, X., Butler, T., Pan, H., Root, J. C., Altemus, M., Polanecsky, M., McEwen, B. S., Silbersweig, D. & Stern, E. (2008). Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus*, 18(10), 985–988. <https://doi.org/10.1002/hipo.20468>
- Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloître, M., Goldstein, M., Engelien, W., Epstein, J. A., Yang, Y., Gorman, J. M., LeDoux, J. E., Silbersweig, D. & Stern, E. (2005). Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 57(5), 464–473. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.026>

- Rauch, S. L., Van Der Kolk, B. A., Fislter, R., Alpert, N. M., Orr, S. P., Savage, C. R., Fischman, A. J., Jenike, M. A. & Pitman, R. K. (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and Script-Driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 380.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830050014003>
- Ravi, M., Stevens, J. & Michopoulos, V. (2019). Neuroendocrine pathways Underlying risk and resilience to PTSD in women. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 55, 100790.  
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100790>
- Rudy, J. W. (2009). Context representations, context functions, and the parahippocampal–hippocampal system. *Learning & Memory*, 16(10), 573–585.  
<https://doi.org/10.1101/lm.1494409>
- Saab, P. G., Matthews, K. A., Stoney, C. M. & McDonald, R. H. (1989). Premenopausal and postmenopausal women differ in their cardiovascular and neuroendocrine responses to behavioral stressors. *Psychophysiology*, 26(3), 270–280.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1989.tb01917.x>
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Cs, R. & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *The Journal of Neuroscience*, 10(9), 2897–2902. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.10-09-02897.1990>
- Shansky, R. M., Hamo, C., Hof, P. R., Lou, W., McEwen, B. S. & Morrison, J. H. (2010). Estrogen promotes stress sensitivity in a prefrontal Cortex-Amygdala pathway. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2560–2567. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq003>
- Shin, L. M., Orr, S. P., Carson, M., Rauch, S. L., Macklin, M. L., Lasko, N. B., Peters, P., Metzger, L. J., Dougherty, D. D., Cannistraro, P. A., Alpert, N. M., Fischman, A. J. & Pitman, R. K. (2004). Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial PrefrontalCortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Archives of General Psychiatry*, 61(2), 168.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.168>

- Sita, A. & Miller, S. (1996). Estradiol, progesterone and cardiovascular response to stress. *Psychoneuroendocrinology*, 21(3), 339–346.  
[https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00053-4](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00053-4)
- Southwick, S. M., Morgan, C. A., Charney, D. S. & High, J. R. (1999). Yohimbine use in a natural setting: Effects on Posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 46(3), 442–444. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00107-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00107-9)
- Southwick, S. M., Paige, S. R., Morgan, C. A., Bremner, J. D., Krystal, J. H. & Ds, C. (1999). Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin. *PubMed*, 4(4), 242–248. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10553029>
- Steinmetz, K. R. M., Scott, L., Smith, D. & Kensinger, E. A. (2012). The effects of trauma exposure and posttraumatic stress disorder (PTSD) on the emotion-induced memory trade-off. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6.  
<https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00034>
- Stevens, J. S. & Hamann, S. (2012). Sex Differences in brain activation to Emotional stimuli: A Meta-analysis of Neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 50(7), 1578–1593.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.011>
- Stevens, J. S., Jovanović, T., Fani, N., Ely, T. D., Glover, E. M., Bradley, B. & Ressler, K. J. (2013). Disrupted amygdala-prefrontal functional connectivity in civilian women with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 47(10), 1469–1478.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.031>
- Tolin, D. F. & Foa, E. B. (2006). Sex Differences in Trauma and Posttraumatic Stress Disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychological Bulletin*, 132(6), 959–992. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.959>
- Turner, B. J. (1992). Sex differences in the binding of type I and type II corticosteroid receptors in rat hippocampus. *Brain Research*, 581(2), 229–236.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90712-i](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90712-i)
- Van Wingen, G., Van Broekhoven, F., Verkes, R. J., Petersson, K. M., Bäckström, T., Buitelaar, J. K. & Fernández, G. (2007). Progesterone selectively increases



- amygdala reactivity in women. *Molecular Psychiatry*, 13(3), 325–333.  
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002030>
- Yehuda, R. (2002). Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 25(2), 341–368.  
[https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(02\)00002-3](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(02)00002-3)
- Yehuda, R., Golier, J. A. & Kaufman, S. (2005). Circadian rhythm of salivary cortisol in Holocaust survivors with and without PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162(5), 998–1000. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.998>
- Yehuda, R., Teicher, M. H., Trestman, R. L., Levengood, R. A. & Siever, L. J. (1996). Cortisol regulation in Posttraumatic stress Disorder and major Depression: A chronobiological analysis. *Biological Psychiatry*, 40(2), 79–88.  
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00451-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00451-3)
- Zeidan, M. A., Igoe, S. A., Linnman, C., Vitalo, A. G., Levine, J. B., Klibanski, A., Goldstein, J. M. & Milad, M. R. (2011). Estradiol modulates medial prefrontal cortex and amygdala activity during fear extinction in women and female rats. *Biological Psychiatry*, 70(10), 920–927. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.016>
- Zoladz, P. R. & Diamond, D. M. (2016). Predator-based Psychosocial Stress animal model of PTSD: Preclinical assessment of traumatic stress at cognitive, hormonal, pharmacological, cardiovascular and epigenetic levels of analysis. *Experimental Neurology*, 284, 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.003>