**הצעת מחקר ללימודי דוקטורט**

**השפעת מתן קורטיזול לאחר חשיפה לאירוע טראומטי על שכיחות תסמונת פוסט טראומטית:**

**השפעת טראומות מוקדמות על ASD, ASR ו-PTSD, בתיווך המדדים הביולוגיים קורטיזול ואורקסין**

**The effect of cortisol administration after exposure to a traumatic event on the prevalence of post-traumatic stress disorder:**

**The effect of childhood adversity on ASR, ASD and PTSD mediated by cortisol and orexin**

**סתיו כהן**

**תאריך:**

**מטרת העבודה - כולל הגדרת השערת המחקר**

במחקר הנוכחי אנו מבקשים לאמוד את ההשפעה של ואת הקשר בין חשיפה לאירוע טראומטי מוקדם ובין תגובת דחק חריפה (Acute Stress Disorder/Response, ASD/R) והתפתחות תסמונת פוסט-טראומטית (Post-traumatic Stress Disorder, PTSD) בעקבות אירוע טראומטי בהווה, ולבדוק האם קשר כזה מתוּוך דרך מדדים ביולוגיים כמו רמות קורטיזול ואורקסין, זמן קצר לאחר האירוע הטראומטי.

לצורך כך ייערך מעקב קליני וביולוגי אחר אנשים אשר יגיעו לחדר מיון תוך שש שעות (on this time frame and the concept of “golden hours” see Carmi et al., 2016) מרגע חשיפה לאירוע טראומטי (לדוגמא תאונת דרכים, תקיפה, תאונת עבודה, שוד אלים וכו'), ויציגו תסמיני ASR. בהגיעם למיון ולאחר מתן הסכמתם להשתתפות במחקר, ייאספו מדדים פיזיולוגיים כמו לחץ דם, וקצב לב ויילקח דם לבחינת רמות קורטיזול ואורקסין. בביקור זה יקבלו הנבדקים טיפול חד פעמי של קורטיזול (180 מ"ג במתן פומי) או פלסבו, בכדי להעלות את רמות הקורטיזול (דבר, כך מראים מחקרים קודמים, עשוי להפחית את התסמינים ואף למנוע התפתחות תסמונת פוסט-טראומטית (Zohar et al., 2011; Carmi et al., in press). בפגישות מעקב נברר מי מהמשתתפים נחשף בעברו לאירוע טראומטי משמעותי ונאסוף מדדים ביולוגיים ופסיכולוגיים נוספים. לבסוף נבדוק גם האם ואילו מבין המדדים הביולוגיים מתווכים את התגובה לאירוע הטראומטי עם או ללא הטיפול במנת הקורטיזול אשר ניתנה עד שש שעות לאחר החשיפה לאירוע הטראומטי.

השערות המחקר:

1. יימצא קשר חיובי בין חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר ובין תגובת דחק חריפה בעקבות אירוע טראומטי בהווה (ASD/R) ותסמונת פוסט טראומטית (PTSD).
2. רמות הקורטיזול האנדוגני של האדם יתווכו את הקשר בין חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר לבין תגובת דחק חריפה בעקבות אירוע טראומטי בהווה (ASR), הפרעת דחק חריפה (ASD) ותסמונת פוסט טראומטית (PTSD).
3. רמות האורקסין האנדוגני של האדם יתווכו את הקשר בין חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר לבין תגובת דחק חריפה בעקבות אירוע טראומטי בהווה (ASR),הפרעת דחק חריפה (ASD) ותסמונת פוסט טראומטית (PTSD).
4. לבסוף נבדוק גם האם המדדים הביולוגיים מתווכים אתהתגובה לטיפול במנת הקורטיזול אשר ניתנה עד שש שעות לאחר החשיפה לאירוע הטראומטי.

**חשיבות העבודה - הרקע המדעי לעבודה**

אירוע טראומטי הינו אירוע אליו נחשף אדם החש כי נשקפת לו או לאחרים סכנת חיים או סכנת פגיעה משמעותית. בעקבות חשיפה לאירוע טראומטי, אנשים רבים חווים תגובת דחק חריפה (Acute Stress Response, ASR) הכוללת תסמיני מתח, מחשבות חוזרות על האירוע, חלומות או תחושה כי האירוע מתרחש שוב. בו בזמן, ולעיתים לאחר זמן מה, עלולים להופיע תסמינים כגון מצב רוח שלילי, תחושת ניתוק מהמציאות (דיסוציאציה), הימנעות ממחשבות, ממקומות או מאנשים מסויימים המזכירים את האירוע, תחושות חרדה או אי שקט, הפרעות שינה, בעיות ריכוז, ורגישות יתר לרעשים (APA, 2013; World Health Organization, 1992). מתסמינים אלה סובלים בממוצע כ-20% מהאנשים אשר נחשפים לאירוע טראומטי, מצב המוכר כהפרעת דחק חריפה (Acute Stress Disorder, ASD) או תגובת דחק חריפה (Acute Stress Response, ASR). אצל רוב האנשים, תסמינים אלה נמשכים בין שלושה ימים לשלושים יום לאחר התרחשות האירוע הטראומטי ודועכים עם הזמן. אולם, אצל חלק מהאנשים (כ-15% מתוכם), תסמינים אלה נמשכים יותר מחודש לאחר האירוע הטראומטי וכך הופכים לתסמונת פוסט טראומטית (Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) ) (Breslau, 2012; Brewin et al., 1999; Kessler, 2000; Kessler et al., 2005).

תסמונת פוסט טראומטית הינה הפרעה נפשית המתפתחת בעקבות חשיפה לאירוע או אירועים הנתפסים כבעלי סכנה פיסית או נפשית לחייו או לשלמותו של הנחשף. בהגדרתה הפנומנולוגית הנוכחית (American Psychiatric Association, APA, 2013) מורכבת הפרעה זו ממספר סוגי תסמינים הכוללים חודרנות ושיחזור החוויה החבלתית, הימנעות מאזכור האירוע, עוררות יתר פיזיולוגית ושינויים במצבי הרוח, הגורמים למצוקה ולליקויים בתפקודים חברתיים, תעסוקתיים ומשפחתיים. שכיחות התסמונת הינה גבוהה ונעה בין 1.3%- 7.8% באוכלוסייה אזרחית (Breslau et al., 1997; Kessler et al., 1995) ועד כ- 30% בקרב לוחמים או נפגעות ונפגעי תקיפה מינית (Kulka et al., 1990; Resnick et al., 1993).

בספרות מתוארים גורמי סיכון שונים להתפתחות התסמונת כמו מגדר, סוג האירוע החובלני, מנת משכל, היסטוריה של חשיפה מוקדמת לאירוע טראומטי, והעדר הפרשת ההורמון קורטיזול בתגובה לאירוע הדחק (Brewin et al., 2000; Nemeroff et al., 2006). בעבודה הנוכחית בחרנו להתמקד בשניים מהם ובמערכת היחסים שלהם עם ASD/R ועם PTSD.

כאמור, גורם סיכון ידוע בהקשר של פסיכופתולוגיות שונות כמו דכאון וחרדה (Green et al., 2010; McLaughlin et al., 2010; Nemeroff, 2004), כמו גם אחד המנבאים העקביים ביותר של תסמונת פוסט טראומטית הינו היסטוריה של חשיפה מוקדמת לאירוע טראומטי בילדות (Koenen et al., 2007; Van Voorhees, 2012). סקירות ספרות (Brown, 2003; Kendall-Tackett, 1993) ומטה-אנליזות (Chen et al., 2010; Brewin et al., 2000), זאת לצד מחקרים אפידמיולוגיים (Kilpatrick et al., 2003) ומחקרים חוצי תרבויות (Kessler et al., 2010), מראים קשר ישיר בין אירועים טראומטיים מוקדמים ובין PTSD.

גורם נוסף אשר נמצא משפיע על התפתחות התסמונת הפוסט טראומטית הינו רמת הקורטיזול האנדוגנית בזמן האירוע הטראומטי. קורטיזול הידוע גם כ"הורמון הדחק", פועל על מספר רב של אזורי מטרה ומאפשר להתמודד בצורה יעילה עם מצבי דחק בעודו משפיע על חילוף החומרים (מטבוליזם) של האדם, מעודד עליה ברמת ה[גלוקוז](http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%92%D7%9C%D7%95%D7%A7%D7%95%D7%96) בדם, מסייע בפירוק של גליקוגן בכבד, מעלה לחץ דם ומפחית את תגובות מערכת החיסון. קורטיזול המופרש בזמן אירוע חובלני משפיע על אופן תפקוד המוח על-ידי הגברת פעילות האמיגדלה וצימצום בפעילות ההיפוקמפוס. בין היתר הורמון זה לוקח חלק בהפחתת עוצמת הזיכרון לאחר האירוע הטראומטי. הפעלת ציר הדחק וההשפעות השונות של ההורמונים המופרשים בו הינם בעלי מטרה ברורה, להכין את הגוף להתמודדות עם אירוע הלחץ, בין אם על ידי בריחה ובין אם על ידי לחימה (Fight or Flight) (Chu et al., 2021; Cohen et al., 2006).

**רמות קורטיזול לאחר חשיפה לאירוע דחק:** הדעה הרווחת גורסת כי לאחר חשיפה לאירוע דחק ימָדדו רמות גבוהות של קורטיזול (בדם ובשתן) מה שיעזור לאדם להתמודד עם הדחק. לצד זאת, מחקרים נוירו-אנדוקריניים מראים כי הסיכון לפתח PTSD גבוה יותר בקרב אנשים שחוו עוררות סימפטית גבוהה יחסית או שהראו רמות קורטיזול נמוכות באופן יחסי בשלב מוקדם לאחר החשיפה לטראומה (Delahanty et al., 2005; Galatzer-Levy et al., 2017; McFarlane et al., 2011; Resnick et al., 1995; Shalev et al., 1998; Videlock et al., 2008; Yehuda et al., 1998a; Yehuda et al., 1998b). מחקרים אלה ונוספים תרמו להתפתחות מודל המציע כי לפעילות יתר של המערכת הסימפטית, לצד תפקוד לוקה של ציר ההיפותלמוס-בלוטת יותרת המוח-בלוטת יותרת הכליה (HPA axis), תרומה משותפת להתפתחות PTSD ולכישלון להגיע לאיזון ולהוֹמֵאוֹסְטָזִיס פיזיולוגי לאחר חוויה של טראומה (Cohen et al., 2006; Yehuda, 2002). כאמור, אחד התפקידים החשובים של שחרור קורטיזול בזמן לחץ הוא לעזור להכיל תגובות פיזיולוגיות, כמו אלה המתוּוכות על ידי מערכת העצבים הסימפתטית (SNS). מודל זה מציע כי אם רמות הקורטיזול בגוף נמוכות מהרמות האופטימליות שלהן, בזמן בו רמות האדרנלין הינן גבוהות מאוד (כמו בזמן חשיפה לאיום מיידי), הדבר יעכב את ההתאוששות הביולוגית ויגרום להגברת תופעות ב-SNS, מה שיוביל לעוררות יתר ולתסמינים פולשניים.

מודל מורחב אשר פותח בניסיון לתת מענה לשאלה מדוע ניתן למצוא רמות קורטיזול נמוכות אצל אנשים מסויימים לאחר חשיפה לטראומה, מציע כי רגישות מוגברת של הקולטן גלוקוקורטיקואיד (glucocorticoid receptor, GR) תורמת לרמות הבסיס הנמוכות יותר של קורטיזול בקרב אנשים הנמצאים בסיכון לסבול מ-PTSD (Yehuda, 2002). רגישות מוגברת של ה-GR עשויה לנבוע מהיסטוריה של חשיפה לאירועים טראומטיים, מגורמים גנטיים או אפיגנטיים או משילובם (Tyrka, 2012; Turecki, 2016).

בספרות הקלינית מתנהל ויכוח ארוך שנים לגבי רמות ההורמון קורטיזול בסובלים מתסמונת פוסט-טראומטית, כאשר הדיווחים הם על ירידה, עלייה או חוסר שינוי של ריכוז קורטיזול באזלי בדם או בשתן, בהשוואה לנבדקים בריאים (Delahanty et al., 2000; Mason et al., 1988; Pitman & Orr, 1990; Yehuda et al., 1995). היות והפרשת קורטיזול משתנה במחזוריות יומית, כאשר בשעות בוקר עם ההתעוררות, רמת הקורטיזול עולה ובשעות הערב, לקראת השינה ובתחילתה, רמת הקורטיזול יורדת, יש המייחסים לסובלים מתסמונת פוסט-טראומטית ליקוי בהפרשת קורטיזול רק בחלקים ייחודיים במחזור היומי (Inslicht et al., 2011).

מערכת ביולוגית נוספת אשר נמצאה קשורה ל-PTSD ונחקרה בשנים האחרונות בתקווה לשפוך אור על המנגנונים הביולוגיים בבסיס ההפרעה ואולי אף להשפיע על הטיפול בה, הינה **המערכת האורקסינרגית** (Prajapati, & Krishnamurthy, 2021). אורקסין הינו נוירו-פפטיד אנדוגני אשר קשור בעוררות מערכת העצבים, הן המרכזית והן ההיקפית (Winrow et al., 2012; Tsunematsu & Yamanaka, 2012). במהלך חשיפה לאירוע טראומטי, המערכת האורקסינרגית מופעלת מה שמוביל לעוררות יתר, להפרעות שינה ולתחושת חרדה (Klenowski et al., 2016). בנוסף נראה כי ביכולתו של הנוירו-פפטיד אורקסין-A (orexin-A) להפעיל את ציר ה- HPA axisבכך שהוא מעודד הפעלה של הורמון משחרר קורטיקוטרופין (CRH, Corticotropin-Releasing Hormone) בהיפותלמוס (Srinivasan et al., 2013; So et al., 2018).

נמצא כי שחרור של CRH לצד תפקוד לקוי של ציר ה- HPA axisמהווים גורם פתולוגי להתפתחות הפרעת PTSD (Lu et al., 2008; Yehuda et al., 1993). מחקרים מראים כי חומרים אנטגוניסטיים לקולטני CRH מסוגלים להחליש השלכות התנהגותיות של לחץ, מה שמדגיש את התפקיד של CRH אנדוגני בתיווך התנהגויות הנגרמות על ידי לחץ (Lu et al., 2008; Zobel et al., 2000). נמצא כי האנטגוניסט CRH-R1 (selective CRH type 1 receptor) מעורר תגובה גלוקוקורטיקואידית, שכאמור נמצאה קשורה לחשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר, וכחומר הקשור לרכישת תגובת פחד בזמן לחץ (Krishnamurthy et al., 2013).

**החידושים הצפויים בעבודה**

חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר והן המדדים הביולוגיים קורטיזול ואורקסין נחקרו בעבר בהקשר להתפתחות תסמונת פוסט טראומטית (לדוגמא Xie et al., 2010). עם זאת ולמיטב ידיעתנו, הקשר של המשתנים הללו להפרעת דחק חריפה (ASD) ולתגובות דחק חריפותASR) ) לאחר חוויה של אירוע טראומטי לא נחקרו מספיק. כפי שנזכר לעיל, תגובת דחק חריפה נמצאה קשורה ואף נמצא כגורם סיכון להתפתחות PTSD (APA, 2013; Breslau, 2012). מתן תשומת לב ודגש על ASR וASD ועל הקשר שלהם למדדים ביולוגיים שונים, יכולה לסייע בחשיבה עתידית הנוגעת לזיהוי מוקדם, טיפול ומניעה של התסמונת הפוסט-טראומטית.

לצד זאת, התבוננות מעמיקה בהשפעה של קורטיזול ושל התערבות בעזרתו לאחר חשיפה לאירוע טראומטי, כמו גם במערכת האורקסינרגית אשר לוקחת חלק בתגובות עוררוּת בזמן דחק וברכישת תגובות פחד, יכולה לשפוך אור על מערכות העומדות בבסיס הפרעות דחק ואולי גם לשנות את מהלכן.

בשנים האחרונות נערכו שני מחקרי פיילוט במרכז הרפואי שיבא אשר עסקו בניסיון למניעה משנית (Secondary prevention) של תסמונת פוסט טראומטית. מטרתם הייתה לבחון האם מנה אחת של הידרוקורטיזון (HCORT), הורמון המחקה את פעולת ההורמון קורטיזול בגוף, יכולה למנוע את התפתחות התסמונת הפוסט-טראומטית. במחקרים אלו גויסו אנשים אשר שנחשפו לאירוע טראומטי, הגיעו לחדר המיון, והראו סימפטומים של תגובת דחק חריפה (acute stress response or a subthreshold).

במחקר הראשון גויסו עשרים וארבעה נבדקים אשר חולקו רנדומלית לקבוצה שקיבלה בין 110 ל-140 מ"ג HCORT דרך הווריד (14 אנשים) וקבוצה שקיבלה פלסבו (10). תשעה עשר משתתפים השלימו מעקב של שבועיים ושנים עשר משתתפים השלימו מעקב של שלושה חודשים. לאחר שבועיים, 77.7% מהנבדקים בקבוצת הפלסבו עמדו בקריטריונים לקבלת אבחנה של הפרעת דחק חריפה (Acute Stress Disorder; ASD), כאשר רק 12.5% מהחברים בקבוצת ה-HCORT עמדו בקריטריונים לקבלת האבחנה. במעקב של חודש ושלושה חודשים, 60% מקבוצת הפלסבו עמדו בקריטריונים לקבלת אבחנת ASD לעומת 16% מקבוצת ה-HCORT. מבחינת חומרת ה-PTSD, חברי קבוצת המחקר הציגו ציונים נמוכים ב-75% בשאלון ה-CAPS-5 אשר נועד להעריך תסמונת פוסט-טראומטית (Clinician-Administered PTSD Scale, Weathers et al., 2018), זאת בהשוואה לקבוצת הפלסבו (Zohar et al., 2011).

המחקר השני אשר מומן על ידי המכון הלאומי לבריאות הנפש של ארצות הברית (NIMH) נערך בכדי לבחון מעורבות הורמונים שונים, ביניהם קורטיזול, כמתווכים בהתפתחות התסמונת הפוסט-טראומטית. גם במחקר זה הנבדקים חולקו רנדומלית לשתי קבוצות, קבוצת מחקר שקיבלה בין 100 ל-140 מ"ג HCORT וקבוצת פלסבו. לאחר מעקב של שלושה עשר חודשים, נתונים מ-96 נבדקים הוכנסו לניתוח הנתונים הסופי (HCORT=51, פלסבו=45). למרות שנצפתה ירידה בציוני ה-CAPS-5 בקבוצת ה-HCORT בהשוואה לקבוצת הפלסבו, ירידה זו לא נמצאה מובהקת מבחינה סטטיסטית. לצד זאת נמצא כי שכיחות ה-PTSD בשתי הקבוצות, הן ה-HCORT והן הפלסבו, נמצאה גבוהה יותר בצורה מובהקת בקרב אנשים שהגיעו למחלקת המיון בבית החולים בשעות הלילה (18:00 בערב עד 6:00 בבוקר). נוסף על כך, התוצאות הצביעו על כך שמתן קורטיזול בשעות הערב היה קשור להפחתה גדולה יותר בחומרת תסמיני PTSD עם גודל אפקט של 0.41 בקבוצת ה-HCORT בהשוואה לגודל אפקט של 0.02 בקבוצת הפלסבו. במחקר זה, אף אחד מאלה שקיבלו HCORT במהלך הלילה לא פיתח PTSD (Carmi et al., in press).

מן המחקרים הללו ניתן לשער שישנו קשר בין ASR, PTSD והפרשת ההורמון קורטיזול. יחד עם זאת, לא נימצא קשר מובהק בין רמות הקורטיזול אנדוגני והתפתחות תסמונת פוסט-טראומטית כמו גם בין חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר והתסמונת. לצד הייתכנות כי קשרים אלו אינם קיימים, ייתכן כי ממצאים אלו נבעו ממדגם קטן, מדרך דגימה שאינה מדויקת או הודות להגדרה חסרה של משתנים שונים.

בהמשך לכך, במאמר סקירה שנערך על 199 מאמרים מהעשור האחרון, חוקרים בחנו עבודות אשר שמו להן למטרה להבין בצורה טובה יותר את תפקידה של הביולוגיה בהשפעה של חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר על המשך החיים (Cooke et al., 2021). תוצאות הסקירה הראו כי מגוון של גורמים: גנטיים, פיזיולוגיים ונוירולוגיים מעורבים בתגובה לחשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר. מחקרים הראו קשר בין המערכת הקורטיקלית ובין חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר בדגש על גילאי הילדות. נראה היה כי מי שחוו חוויות כאלה הראו ירידה בנפח של ההיפוקמפוס (אזור במוח הקשור לזיכרון לטווח ארוך, Debiec et al., 2002) ולרמות פעילות נמוכות יותר של ההורמון קורטיזול. בנוסף, נמצא כי פונקציונליות גבוהה יותר של אזורים קורטיקליים, קשורה כנראה להשפעה שלילית קטנה יותר של חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר. באותה סקירה נמצא כי קיים קשר בין חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר ובין תפקוד המערכת האנדוקרינית ובתוכה המדד הביולוגי אורקסין (Cooke et al., 2021).

זאת ועוד, מחקרים נוספים מצביעים על קשר בין חשיפה לאירוע טראומטי משמעותי בעבר ובין הנוירו-פפטיד אורקסין. במחקר בו הושוו רמות האורקסין בקרב 54 נשים, חצי מהן הסובלות מפסיכופתולוגיה (דכאון ו/או חרדה) וחצי מהן בריאות כקבוצת ביקורת, נמצא קשר חיובי בין רמות האורקסין ובין ציון גבוה בשאלון CTQ-28 השואל על טראומות ילדות (Bernstein et al., 1994; Bernstein et al., 2003). קשר כזה נמצא הן בקרב קבוצת המחקר והן בקרב קבוצת הביקורת, דבר שהוביל את החוקרים לשקול כי רמות אורקסין ייתכן וקשורות לחוויות מצוקה בילדות בפני עצמה וללא תלות בהתפתחות של פסיכופתולוגיה (Ozsoy et al., 2017). במחקרים נוספים נמצא גם קשר שאינו ישיר בין השניים, לדוגמא כזה המתווך על ידי המשתנה אגרסיביות (Harro et al., 2019).

לאור האמור לעיל, המחקר הנוכחי שם לו למטרה להוסיף עוד נדבך לבסיס הידע המקשר בין אירועים טראומטיים משמעותיים בעבר ובין הפרעות דחק (ASD/R, PTSD), זאת לצד התבוננות על התפקיד אותו משחקות מערכות ביולוגיות קורטיקליות ואורקסינרגיות בתוך קשר זה.

**הגישה המחקרית, השיטות לפתרון השאלה ושלבי הביצוע**

**Design**: This is a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in which trauma victims are being recruited in the ED and assessed for the risk to suffer from PTSD. Those with the highest risk will be offered to participate and will ask to give blood and saliva samples in order to evaluate their post-traumatic biological measurements. Then they will be randomized to receive a single oral dose of HCORT or placebo within the first six hours following trauma exposure. This design permits testing the hypothesis that HCORT administration within hours post-trauma facilitates physiological recovery, thereby promoting resilience. A quicker recovery from acute effects of trauma will be defined as an accelerated decline in the presence and severity of initial PTSD symptoms, depression, anxiety, acute stress and distress, and sleep quality in those treated with HCORT vs. placebo, as well as evidence of higher scores on several resilience-related measures. The design will permit the demonstration that, in the absence of active HCORT treatment (i.e., under placebo conditions), a greater proportion of trauma-exposed people will develop PTSD (i.e., would fail to recover from acute effects), and demonstrate a greater symptom severity in multiple domains.

The study will be conducted in the Chaim Sheba Medical Center in Tel-Hashomer there 150 participants will be recruited from the ED (people assessed at baseline and four subsequent time points). Completers will refer to people who are available for clinical and biological assessment on 3 subsequent occasions until the study end-point. Research staff will conduct a brief evaluation to assess eligibility for participation according to criteria specified, and if eligible, complete informed consent procedures. After the consent, blood will be drawn for the baseline biological assessment, and the HCORT will be given immediately thereafter. Participants will be randomized to HCORT or placebo as long as it is within the ‘golden hours’ (6 hours after the exposure). The time in which the study medication was taken will be recorded. Following the ingestion of the study medication demographic measures including age, gender, race/ethnicity, employment status, education, and if relevant, military and deployment history will be assessed. Time of exposure to trauma, trauma severity and related symptoms will also be assessed. Participants will attend subsequent meetings at 2, 6, 12 and 28-weeks post-trauma where symptoms will be assessed, and blood and salivary cortisol samples will be obtained. Some historical information will be reconfirmed at 2nd visit, and the same clinical battery administered.

**Participants:** People arriving to the ED within 6 hours of experiencing a traumatic event will be evaluated for eligibility. In order to recruit people who are at the highest risk of PTSD, we will enroll only those who report high levels of anxiety, emotional distress and/or dissociation related to the recent trauma exposure (enrich sample) (Schultebraucks et al. 2020; Zohar et al., 2017). Thus, specific inclusion criteria were chosen to assess either acute stress response or a subthreshold ASR using DSM-IV criteria with the following designations: exposure to traumatic events; dissociative symptoms; anxiety/arousal; and significant distress. Exclusion criteria will be serious physical injury (a score of ≥ 3 on the Abbreviated Injury Scale (AIS); Gennarelli, & Wodzin, 2008)), any indication of brain trauma, current substance abuse disorders, cardiac pacemaker implant, a history of epilepsy, neurosurgery, hypersensitivity to hydrocortisone, pregnancy and treatment for asthma.

**Procedure**: The initial screen for eligibility will be conducted by a research assistant with the help of the ED staff. When potential participants will be identified, they'll then be interviewed by senior psychiatrists who will examine the candidate, determine the diagnostic and medical eligibility and complete informed consent procedures. The eligible participants will be randomized by a computerized program and will be entered into a prospective, placebo-controlled randomized double-blind design. We hope to recruit a total of 150 participants.

Patients will receive a single oral dose of HCORT (or placebo) within 6 hours following the exposure to the traumatic event (on this time frame and the concept of “golden hours” see Carmi et al., 2016). Blood samples will be taken before hydrocortisone (or placebo) administration. Early traumatic events as well as childhood trauma history will be measured on Time-2 of the follow up meetings (2 weeks following the trauma) using the life event checklist questionnaire (LEC-5) (Gray et al., 2004) and the childhood trauma questionnaire (CTQ-28) (Bernstein et al., 1994; Bernstein et al., 2003). Ratings of PTSD and depressive symptoms will be completed at 4 time points following the ED visit—at 2 weeks, 6 weeks, 12 weeks, and 28 weeks. The assessments will be performed in person by expert investigators who'll be kept blind to the treatment condition.

Initial Demographic Information and Trauma Exposure: These assessments will occur in the ED or at Visit 2 and are designed to assess demographics, type, time and severity of trauma, immediate subjective responses to trauma, and predictors of treatment such as prior trauma exposure, as follows:

(a) Demographic information includes age, gender, race/ethnicity, marital status, employment status, educational history, and military and deployment history. Information regarding alcohol, tobacco and caffeine intake, as well as current psychiatric treatment and medications will also be recorded. These variables will be examined as potential covariates or predictors of treatment response.

(b) Trauma Severity Information about the characteristics of the index trauma (leading to the ED visit) will be obtained at the ED based on subject’s account of what happened but will also be rated using two scales including a visual analogue distress scale. Participants will be asked to rate the intensity of physical (e.g., pain), emotional (e.g., fear, anger), and cognitive reactions (e.g., expecting doom) to the traumatic exposure. The Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire (PDEQ) (Marmar et al., 1994) will assess peri-traumatic dissociation during the traumatic event (e.g., moments of losing track of time or blanking out; finding oneself acting on “automatic pilot”; a sense of time changing during the event; the event seeming unreal; a feeling as if floating above the scene; a feeling of body distortion; confusion as to what was happening to the self and others; not being aware of things that happened during the event; and disorientation).

(c) Prior Trauma Exposure: The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 1994; Bernstein et al., 2003) is a self-rated scale of exposure to childhood physical, emotional and sexual abuse, and physical and emotional neglect. This scale (and subscale) will be used as a covariate in analyses to predict treatment response. To obtain information about prior traumatic exposures that may have occurred at any time, participants will complete the Life Events Checklist (LEC-5) (Gray et al., 2004).

Primary Clinical Outcomes: The primary outcome is PTSD diagnosis and symptom severity at the end of the trial (i.e., 7 months post-trauma). This will be determined by clinical ratings using the Clinician Administered PTSD Scale (CAPS), a scale with established reliability and good psychometric properties (Weathers et al., 2018). The scale generates a continuous measure of severity by summing scores for each item across the symptom clusters and also determines the presence or absence of PTSD based on DSM-5 criteria. The Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID) (Shankman et al., 2018) will also be administered at baseline (and subsequent visits) to assess the presence of other psychiatric diagnoses and comorbid conditions that can develop in response to trauma exposure (e.g., major depression, substance use disorders). In addition, participants will complete self-ratings at each time point to assess sleep quality, quality of life, and mood. The CAPS and SCID will first be administered at 2 weeks, and at each of the four time points thereafter.

Clinical measures to be obtained at each assessment: (in addition to the CAPS). These ratings will provide information about symptom severity to assess trajectory of symptoms in the two treatment conditions. Participants will be asked to report symptoms experienced in the week prior to the assessment.

a) Anxiety, Depression, and Anger Assessments: The Visual Analogue Scale for Depression (VAS-D) and Visual Analogue Scale for Anxiety (VAS-A), are designed to assess the participant’s depression and anxiety severity as rated on a scale ranging from 0 to 100 (Heller et al., 2016)­­­. The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) will be used to assess the participant’s severity of depressive symptoms by the clinician (Svanborg & Åsberg, 2001). The Beck Depression Inventory (BDI-II) is a self-report measure that will be used to assess the degree of depression, which will be reviewed by the clinician (Beck et al., 1979). The Wong-Baker Faces Rating Scale will be used to address the participant’s pain level. The scale ranges from zero (no pain) to ten (worst possible pain) (Wong et al., 2005).

The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-State) is a self-report measure designed to assess the levels of an individual’s anxiety. The State questionnaire focuses on assessing an individual’s fleeting moments of distress immediately after a stressful situation (Spielberger, 2010). The State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI) is a short questionnaire that measures the individual’s expression and handle of anger (Spielberger et al., 1999).

b) Self-Rated PTSD Symptom Severity: The PTSD checklist (PCL-5) (Weathers et al., 2013) will be administered at each time point.

c) Sleep Quality: Sleep quality is disrupted in PTSD and other mental health problems (e.g., depression). Sleep quality will be assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al., 1989).

d) Tobacco and Alcohol Use: For tobacco use, we will administer the Heaviness of Smoking Index (HSI) (Heatherton et al., 1989) to measure nicotine use and dependence. The HIS uses logarithmic transformations which increase the predictive power of the items and compensate for potential behavioral ceiling effects (Heatherton et al., 1989). The Fagerstrom Test of Nicotine Dependence (FTND) (Heatherton et al., 1991) measures additional aspects of tobacco dependence. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Babor et al., 1989) assess hazardous alcohol consumption across consumption, drinking behavioral and alcohol-related problems, and will be used to quantify subthreshold drinking behavior. Frequency and quantity of alcohol use will be monitored.

Clinical Measures Assessed at Visit 2 and Visit 5:

a) Axis I Psychiatric Disorders Axis I diagnoses will made using the Structured Clinical Interview for DSM-5, a structured diagnostic interview for clinical and research settings (Shankman et al., 2018). Comorbid diagnoses at 7 months will constitute secondary measures of treatment outcome (e.g., major depression, panic disorder). Comorbid conditions at baseline will also be used as predictors of outcome or covariates in biological analyses.

b) Anxiety and Depression Assessments The STAI-Trait assesses how an individual will react in anxiety inducing situations. The STAI-Trait is a self-report that will only be used at Visit 2 and 5 (Spielberger, 2010).

b) Functional disability and behavioral health The Sheehan Disability Scale (SDS) (Sheehan et al., 1996) addresses the impact of symptoms of PTSD on work, social, and family functioning within the last 7 days. The Clinical Global Impression – Severity (CGI-S) and Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I) scales (Busner et al., 2007) will also be completed by the clinician to first judge how impaired participants are at the time of the initial rating (CGI-S), and to judge overall improvement (CGI-S).

c) Resilience The Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) (Connor & Davidson, 2003) will be assessed to identify potential psychological factors that are associated with resistance to the development of PTSD.

Biological Assessments: Biological assessments will be assessed at each visit and will include: Salivary cortisol measures for assessment of cortisol circadian rhythm, plasma cortisol, orexin and ACTH, GR gene methylation and gene expression, plasma NPY, cytokines and immune markers, and norepinephrine activity (estimated from plasma and saliva).

Saliva: Salivary samples will be collected using Salivette collection tube (Sarstedt, Rommesldorf, Germany) at home to coincide with each time point. Participants will be instructed to collect saliva three times over a 24-hour period to estimate the circadian variation of cortisol. Assessments will occur: (1) upon awakening in the morning (2) 30 minutes later, and (3) immediately before bedtime. These three salivary cortisol levels will be used to calculate area-under-the-curve, and rate of decline to provide a slope comparable to a peak-to-trough difference.

Blood: Blood will be collected into standard lavender top ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-containing tubes as well as to Serum separator tube (SST) for the primary assays. Blood for panomic assays will be collected into PAXgene DNA and RNA tubes as per manufacturer’s guidelines.

**Primary results**:

A total of 38 participants who suffered from some type of early traumatic event and were randomized to hydrocortisone (n=21) or placebo treatment (n=17) were taken into consideration in the analyses.

**Bibliography**

American Psychiatric Association, APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. American Psychiatric Publishing Incorporated.

Babor, T. F., De La Fuente, J. R., Saunders, J., Grant, M. (1989). *The alcohol use disorders identification test: Guidelines for use in primary health care.* World Health Organization.

Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. The Guilford Press.

Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., & Ruggiero, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *The American Journal of Psychiatry*.‏

Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. Child abuse & neglect, 27(2), 169-190.‏

Breslau, N. (2012). Epidemiology of posttraumatic stress disorder in adults. In J. G. Beck & D. M. (Eds.), *The Oxford Handbook of Traumatic Stress Disorders* (pp. 84-97) Oxford University Press.

Breslau, N., Davis, G. C., Andreski, P., Peterson, E. L., & Schultz, L. R. (1997). Sex differences in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *54*(11), 1044-1048.‏

Brewin, C. R., Andrews, B., Rose, S., & Kirk, M. (1999). Acute stress disorder and posttraumatic stress disorder in victims of violent crime. *American Journal of Psychiatry*, *156*(3), 360-366.‏

Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *68*(5), 748.‏

Brown, E. J. (2003). Child physical abuse: Risk for psychopathology and efficacy of interventions. *Current Psychiatry Reports*, *5*(2), 87-94.‏

Bryant, R. A., Harvey, A. G., Guthrie, R. M., & Moulds, M. L. (2000). A prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(2), 341.‏

Busner, J., Miller, D. S., & Targum, S. D. (2007). A survey of investigator beliefs about including adverse events and comorbidity fluctuations in CNS CGI ratings. *Pharmacopsychiatry*, *25*, 171-176.‏

Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193-213.

Carmi, L., Zohar, J., Weissman, T., Juven-Wetzler, A., Bierer, L. M., Yehuda R., & Cohen, H. (2021). *Hydrocortisone in the emergency department: A prospective, double-blind, randomized, controlled PTSD study* [Manuscript submitted for publication]. Post Trauma Center, Chaim Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel./ Long-term effects of high-dose hydrocortisone immediately after trauma; a double blind, placebo-controlled prospective study. CNS Spectrum, In press

Carmi, L., Fostick, L., Burshtein, S., Cwikel-Hamzany, S., & Zohar, J. (2016). PTSD treatment in light of DSM-5 and the “golden hours” concept. *CNS Spectrums, 21*(4), 279-282.‏

Chen, L. P., Murad, M. H., Paras, M. L., Colbenson, K. M., Sattler, A. L., Goranson, E. N., Elamin, M. B., Seime, R. J., Shinozaki, G., Prokop L. J., & Zirakzadeh, A. (2010). Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, *85*(7), 618-629.

Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., & Ayers, D. (2021). Physiology, stress reaction. *StatPearls [Internet]*.‏

Cohen, H., Zohar, J., Gidron, Y., Matar, M. A., Belkind, D., Loewenthal, U., Kozlovsky N., & Kaplan, Z. (2006). Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. *Biological Psychiatry*, *59*(12), 1208-1218.‏

Connor, K. M., & Davidson, J. R. (2003). Development of a new resilience scale: The Connor‐Davidson resilience scale (CD‐RISC). *Depression and Anxiety*, *18*(2), 76-82.‏

Cooke, E. M., Connolly, E. J., Boisvert, D. L., & Hayes, B. E. (2021). A systematic review of the biological correlates and consequences of childhood maltreatment and adverse childhood experiences. *Trauma, Violence, & Abuse*, 15248380211021613.‏

Debiec, J., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2002). Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron, 36*(3), 527-538.

Delahanty, D. L., Nugent, N. R., Christopher, N. C., & Walsh, M. (2005). Initial urinary epinephrine and cortisol levels predict acute PTSD symptoms in child trauma victims. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(2), 121-128.‏

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.‏

Galatzer-Levy, I. R., Ma, S., Statnikov, A., Yehuda, R., & Shalev, A. Y. (2017). Utilization of machine learning for prediction of post-traumatic stress: A re-examination of cortisol in the prediction and pathways to non-remitting PTSD. *Translational Psychiatry*, *7*(3), e1070-e1070.‏

Gray, M. J., Litz, B. T., Hsu, J. L., & Lombardo, T. W. (2004). Psychometric properties of the life events checklist. *Assessment*, *11*(4), 330-341.‏

Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, *67*(2), 113-123.‏

Gennarelli, T. A., & Wodzin, E. (Eds.). (2008). *The abbreviated injury scale 2005: Update 2008*.‏ Association for the Advancement of Automotive, Barrington, IL.

Harro, J., Laas, K., Eensoo, D., Kurrikoff, T., Sakala, K., Vaht, M., Parik J., Mäestu J., & Veidebaum, T. (2019). Orexin/hypocretin receptor gene (HCRTR1) variation is associated with aggressive behaviour. *Neuropharmacology*, *156*, 107527.

Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerstrom, K. O. (1991). The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, *86*(9), 1119-1127.‏

Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., Rickert, W., & Robinson, J. (1989). Measuring the heaviness of smoking: using self‐reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *British Journal of Addiction*, *84*(7), 791-800.‏‏

Heller, G. Z., Manuguerra, M., & Chow, R. (2016). How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian Journal of Pain*, *13*(1), 67-75.‏

Inslicht, S. S., Otte, C., McCaslin, S. E., Apfel, B. A., Henn-Haase, C., Metzler, T., Yehuda, R., Neylan, T.C., & Marmar, C. R. (2011). Cortisol awakening response prospectively predicts peritraumatic and acute stress reactions in police officers. *Biological Psychiatry*, *70*(11), 1055-1062.‏

Kendall-Tackett, K. A., Williams, L. M., & Finkelhor, D. (1993). Impact of sexual abuse on children: A review and synthesis of recent empirical studies. *Psychological Bulletin*, *113*(1), 164.‏

Kessler, R. C. (2000). Posttraumatic stress disorder: The burden to the individual and to society. *The Journal of clinical psychiatry*, *61*(suppl 5), 4-12.‏

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, *62*(6), 593-602.‏

Kessler, R. C., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., Aguilar-Gaxiola, S., Alhamzawi, A.O., Alonso, J., Angermeyer, M., Benjet, C., Bromet, E., Chatterji, S., de Girolamo, G., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., Gal, G., Gureje, O., Haro, J. M., Hu, C.Y., Karam, E.G., Kawakami, N., Lee, S., Lepine, J. P., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sagar, R., Tsang, A., Ustun, T. B., Vassilev, S., Viana, M. C., & Williams, D. R. (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *The British Journal of Psychiatry*, *197*(5), 378-385.‏

Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, *52*(12), 1048-1060.‏

Kilpatrick, D. G., Ruggiero, K. J., Acierno, R., Saunders, B. E., Resnick, H. S., & Best, C. L. (2003). Violence and risk of PTSD, major depression, substance abuse/dependence, and comorbidity: Results from the National Survey of Adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *71*(4), 692.‏

Klenowski, P. M., Shariff, M. R., Belmer, A., Fogarty, M. J., Mu, E. W., Bellingham, M. C., & Bartlett, S. E. (2016). Prolonged consumption of sucrose in a binge-like manner, alters the morphology of medium spiny neurons in the nucleus accumbens shell. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*, 54.‏

Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Poulton, R., Martin, J., & Caspi, A. (2007). Early childhood factors associated with the development of post-traumatic stress disorder: Results from a longitudinal birth cohort. *Psychological Medicine*, *37*(2), 181.‏

Krishnamurthy, S., Garabadu, D., & Joy, K. P. (2013). Risperidone ameliorates post-traumatic stress disorder-like symptoms in modified stress re-stress model. *Neuropharmacology*, *75*, 62-77.‏

Kulka, R. A., Schlenger, W. E., Fairbank, J. A., Hough, R. L., Jordan, B. K., Marmar, C. R., & Weiss, D. S. (1990). Trauma and the Vietnam war generation: Report of findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. Brunner/Mazel.‏

Lu, A., Steiner, M. A., Whittle, N., Vogl, A. M., Walser, S. M., Ableitner, M., Refojo, D., Ekker, M., Rubenstein, J. L., Stalla, G. K., Singewald, N., Holsboer, F., Wotjak, C. T., Wurst, W., & Deussing, J. M. (2008). Conditional mouse mutants highlight mechanisms of corticotropin-releasing hormone effects on stress-coping behavior. *Molecular Psychiatry*, *13*(11), 1028-1042.‏

Marmar, C. R., Weiss, D. S., Schlenger, W. E., Fairbank, J. A., Jordan, B. K., Kulka, R. A., & Hough, R. L. (1994). Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *The American Journal of Psychiatry*.‏

Mason, J. W., Giller, E. L., Kosten, T. R., & Harkness, L. (1988). Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease.‏*

McFarlane, A. C., Atchison, M., & Yehuda, R. (1997). The acute stress response following motor vehicle accidents and its relation to PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *821*(1), 437-441.‏

McFarlane, A. C., Barton, C. A., Yehuda, R., & Wittert, G. (2011). Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(5), 720-727.‏

McLaughlin, K. A., Green, J. G., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication II: Associations with persistence of DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, *67*(2), 124-132.‏

Nemeroff, C. B. (2004). Early-life adversity, CRF dysregulation, and vulnerability to mood and anxiety disorders. *Psychopharmacology Bulletin*, *38*(1), 14-20.‏

Nemeroff, C. B., Bremner, J. D., Foa, E. B., Mayberg, H. S., North, C. S., & Stein, M. B. (2006). Posttraumatic stress disorder: A state-of-the-science review. *Journal of Psychiatric Research*, *40*(1), 1-21.‏

Ozsoy, S., Olguner Eker, O., Abdulrezzak, U., & Esel, E. (2017). Relationship between orexin A and childhood maltreatment in female patients with depression and anxiety. *Social Neuroscience*, *12*(3), 330-336.‏

Pitman, R. K., & Orr, S. P. (1990). Twenty-four hour urinary cortisol and catecholamine excretion in combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *27*(2), 245-247.‏

Prajapati, S. K., & Krishnamurthy, S. (2021). Non-selective orexin-receptor antagonist attenuates stress-re-stress-induced core PTSD-like symptoms in rats: Behavioural and neurochemical analyses. *Behavioural Brain Research*, *399*, 113015.‏

Resnick, H. S., Kilpatrick, D. G., Dansky, B. S., Saunders, B. E., & Best, C. L. (1993). Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative national sample of women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *61*(6), 984.‏

Resnick, H. S., Yehuda, R., Pitman, R. K., & Foy, D. W. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *The American Journal of Psychiatry 152*, 1675-1677.

Schultebraucks, K., Shalev, A. Y., Michopoulos, V., Grudzen, C. R., Shin, S. M., Stevens, J. S., Maples-Keller J., Jovanovic, T., Bonanno, G., Rothbaum, B. O., Marmar, C. R., Nemeroff, C. B., Ressler, K. J., & Galatzer-Levy, I. R. (2020). A validated predictive algorithm of post-traumatic stress course following emergency department admission after a traumatic stressor. *Nature Medicine*, *26*(7), 1084-1088.‏

Shalev, A. Y., Sahar, T., Freedman, S., Peri, T., Glick, N., Brandes, D., Orr S. P., & Pitman, R. K. (1998). A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *55*(6), 553-559.‏

Shankman, S. A., Funkhouser, C. J., Klein, D. N., Davila, J., Lerner, D., & Hee, D. (2018). Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the Structured Clinical Interview for DSM‐5 (SCID). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *27*(1), e1590.‏

Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., & Raj, B. A. (1996). The measurement of disability. *International Clinical Psychopharmacology*.‏

So, M., Hashimoto, H., Saito, R., Yamamoto, Y., Motojima, Y., Ueno, H., Sonoda, S., Yoshimura, M., Maruyama, T., Kusuhara, K., & Ueta, Y. (2018). Inhibition of ghrelin-induced feeding in rats by pretreatment with a novel dual orexin receptor antagonist. *The Journal of Physiological Sciences*, *68*(2), 129-136.

Spielberger, C. D. (2010). State‐Trait anxiety inventory. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*, 1-1.‏

Spielberger, C. D., Sydeman, S. J., Owen, A. E., & Marsh, B. J. (1999). *Measuring anxiety and anger with the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and the State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI)*. Lawrence Erlbaum Associates Publishers.‏

Srinivasan, S., Shariff, M., & Bartlett, S. (2013). The role of the glucocorticoids in developing resilience to stress and addiction. *Frontiers in Psychiatry*, *4*, 68.‏

Svanborg, P., & Åsberg, M. (2001). A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). *Journal of Affective Disorders*, *64*(2-3), 203-216.‏

Tsunematsu, T., & Yamanaka, A. (2012). The role of orexin/hypocretin in the central nervous system and peripheral tissues. *Vitamins & Hormones*, *89*, 19-33.‏

Turecki, G., & Meaney, M. J. (2016). Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. *Biological Psychiatry*, *79*(2), 87-96.‏

Tyrka, A. R., Price, L. H., Marsit, C., Walters, O. C., & Carpenter, L. L. (2012). Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: Preliminary findings in healthy adults. *PloS One*, *7*(1), e30148.‏

Van Voorhees, E. E., Dedert, E. A., Calhoun, P. S., Brancu, M., Runnals, J., Workgroup, V. M. A. M., & Beckham, J. C. (2012). Childhood trauma exposure in Iraq and Afghanistan war era veterans: Implications for posttraumatic stress disorder symptoms and adult functional social support. *Child Abuse & Neglect*, *36*(5), 423-432.‏

Videlock, E. J., Peleg, T., Segman, R., Yehuda, R., Pitman, R. K., & Shalev, A. Y. (2008). Stress hormones and post-traumatic stress disorder in civilian trauma victims: A longitudinal study. Part II: The adrenergic response. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *11*(3), 373-380.‏

Weathers, F. W., Bovin, M. J., Lee, D. J., Sloan, D. M., Schnurr, P. P., Kaloupek, D. G., Keane, T. M., & Marx, B. P. (2018). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM–5 (CAPS-5): Development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychological Assessment*, *30*(3), 383.‏

Weathers, F.W., Litz, B.T., Keane, T.M., Palmieri, P.A., Marx, B.P., & Schnurr, P.P. (2013). The PTSD Checklist for *DSM-5* (PCL-5). Scale available from the National Center for PTSD at [www.ptsd.va.gov](https://www.ptsd.va.gov/).

Winrow, C. J., Gotter, A. L., Cox, C. D., Tannenbaum, P. L., Garson, S. L., Doran, S. M., Breslin, M. J., Schreier, J. D., Fox, S. V., Harrell, C. M., Stevens, J., Reiss, D. R., Cui, D., Coleman, P. J., & Renger, J. J. (2012). Pharmacological characterization of MK-6096–a dual orexin receptor antagonist for insomnia. *Neuropharmacology*, *62*(2), 978-987.‏

Wong, D. L., Hockenberry, M. J., Wilson, D., & Winkelstein, M. L. (2005). *Wong's essentials of pediatric nursing* (Vol. 1). Mosby.‏

World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva.

Xie, P., Kranzler, H. R., Poling, J., Stein, M. B., Anton, R. F., Farrer, L. A., & Gelernter, J. (2010). Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, *35*(8), 1684-1692.‏

Yehuda, R., Kahana, B., Binder-Brynes, K., Southwick, S. M., Mason, J. W., & Giller, E. L. (1995). Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*.‏

Yehuda, R., McFarlane, A., & Shalev, A. (1998a). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biological Psychiatry, 44*(12), 1305-1313.‏

Yehuda, R., Resnick, H. S., Schmeidler, J., Yang, R. K., & Pitman, R. K. (1998b). Predictors of cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol responses in the acute aftermath of rape. *Biological Psychiatry*, *43*(11), 855-859.‏

Yehuda, R., Southwick, S. M., Krystal, J. H., Bremner, D., Charney, D. S., & Mason, J. W. (1993). Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 83-83.‏

Yehuda, R. (2002). Post-traumatic stress disorder. *New England Journal of Medicine*, *346*(2), 108-114.‏

Zobel, A. W., Nickel, T., Künzel, H. E., Ackl, N., Sonntag, A., Ising, M., & Holsboer, F. (2000). Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: The first 20 patients treated. *Journal of Psychiatric Research*, *34*(3), 171-181.‏

Zohar, J., Fostick, L., Juven-Wetzler, A., Kaplan, Z., Shalev, H., Schreiber, G., Miroshnik, N., Shalev, A. Y., Stein, D. J., Seedat, S., Suliman, S., & Klein, E. (2017). Secondary prevention of chronic PTSD by early and short-term administration of escitalopram: A prospective randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *The Journal of Clinical Psychiatry, 79*(2).

Zohar, J., Yahalom, H., Kozlovsky, N., Cwikel-Hamzany, S., Matar, M. A., Kaplan, Z., Yehuda R., & Cohen, H. (2011). High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *European Neuropsychopharmacology*, *21*(11), 796-809.‏