

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für psychosoziale Medizin,
Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

Institutsdirektor
Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Martin Härter

Volumetrischer Vergleich hippocampaler Subfelder bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung, Depression, Posttraumatischer Belastungsstörung mit komorbider Depression und Patienten mit Anpassungsstörung

–

eine querschnittliche Feldstudie anhand klinischer Routinedaten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Matthias B. D. Siebler
aus Mannheim

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.04.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Roland Bender

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Holger Schulz

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
I Artikel	4
<i>Siebler, M. B. D., Knaust, T., Tarnogorski, D., Skiberowski, P., Moritz, C., Höllmer, H., & Schulz, H. Cross-Sectional Field Study Comparing Hippocampal Subfields in Patients with Post-Traumatic Stress Disorder, Major Depressive Disorder, Post-Traumatic Stress Disorder with Comorbid Major Depressive Disorder, and Adjustment Disorder using Routine Clinical Data. Frontiers in Psychology, 14, 1123079.</i>	
II Dissertationsschrift.....	17
1. <i>Einleitung.....</i>	17
2. <i>Theoretischer und empirischer Hintergrund</i>	18
2.1. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit PTBS	18
2.2. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit Depression	20
2.3. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit PTBS und komorbider Depression	22
2.4. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit Anpassungsstörung.....	23
2.5. Anatomie des Hippocampus.....	24
2.6. Forschungsfragen	25
3. <i>Material und Methoden</i>	26
3.1. Stichprobe und klinische Messungen.....	26
3.2. Analyse und Verarbeitung der cMRT-Datensätze	30
3.3. Statistische Analyse	31
3.4. Power Analyse	32
4. <i>Ergebnisse.....</i>	36
4.1. Cornu ammonis 1.....	36
4.2. Cornu ammonis 2/3	36
4.3. Gyrus dentatus	37
5. <i>Diskussion.....</i>	38
5.1. Limitationen	41
5.2. Schlussfolgerung.....	42
6. <i>Zusammenfassung</i>	43
6.1. Zusammenfassung (deutsch).....	43
6.2. Abstract (English).....	44
7. <i>Literaturverzeichnis</i>	45
8. <i>Anhang</i>	49
8.1. Supplementtabellen	49
9. <i>Erklärung des Eigenanteils an der Publikation.....</i>	52
10. <i>Danksagung.....</i>	53
11. <i>Lebenslauf.....</i>	54
12. <i>Eidesstattliche Versicherung</i>	55



OPEN ACCESS

EDITED BY
Adriana Salatino,
Université Catholique de Louvain, BelgiumREVIEWED BY
Liangqing Zhang,
Huaxi MR Research Center (HMRR), China
Sebastian Siehl,
University of Heidelberg, Germany
Xi Zhu,
Columbia University, United States*CORRESPONDENCE
Matthias B. D. Siebler
✉ matthiasiebler@bundeswehr.org

†These authors have contributed equally to this work and share the first authorship

RECEIVED 13 December 2022
ACCEPTED 28 April 2023
PUBLISHED 13 June 2023CITATION
Knaust T, Siebler MBD, Tarnogorski D,
Skiberowski P, Höllmer H, Moritz C and
Schulz H (2023) Cross-sectional field study
comparing hippocampal subfields in patients
with post-traumatic stress disorder, major
depressive disorder, post-traumatic stress
disorder with comorbid major depressive
disorder, and adjustment disorder using routine
clinical data.
Front. Psychol. 14:1123079.
doi: 10.3389/fpsyg.2023.1123079COPYRIGHT
© 2023 Knaust, Siebler, Tarnogorski,
Skiberowski, Höllmer, Moritz and Schulz. This is
an open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Cross-sectional field study comparing hippocampal subfields in patients with post-traumatic stress disorder, major depressive disorder, post-traumatic stress disorder with comorbid major depressive disorder, and adjustment disorder using routine clinical data

Thiemo Knaust^{1†}, Matthias B. D. Siebler^{2*†}, Dagmar Tarnogorski¹, Philipp Skiberowski¹, Helge Höllmer¹, Christian Moritz² and Holger Schulz³¹Center for Mental Health, Bundeswehr Hospital Hamburg, Hamburg, Germany, ²Department of Radiology, Bundeswehr Hospital Hamburg, Hamburg, Germany, ³Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Background: The hippocampus is a central brain structure involved in stress processing. Previous studies have linked stress-related mental disorders, such as post-traumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD), with changes in hippocampus volume. As PTSD and MDD have similar symptoms, clinical diagnosis relies solely on patients reporting their cognitive and emotional experiences, leading to an interest in utilizing imaging-based data to improve accuracy. Our field study aimed to determine whether there are hippocampal subfield volume differences between stress-related mental disorders (PTSD, MDD, adjustment disorders, and AdjD) using routine clinical data from a military hospital.

Methods: Participants comprised soldiers ($N=185$) with PTSD ($n=50$), MDD ($n=70$), PTSD with comorbid MDD ($n=38$), and AdjD ($n=27$). The hippocampus was segmented and volumetrized into subfields automatically using FreeSurfer. We used ANCOVA models with estimated total intracranial volume as a covariate to determine whether there were volume differences in the hippocampal subfields cornu ammonis 1 (CA1), cornu ammonis 2/3 (CA2/3), and dentate gyrus (DG) among patients with PTSD, MDD, PTSD with comorbid MDD, and AdjD. Furthermore, we added self-reported symptom duration and previous psychopharmacological and psychotherapy treatment as further covariates to examine whether there were associations with CA1, CA2/3, and DG.

Results: No significant volume differences in hippocampal subfields between stress-related mental disorders were found. No significant associations were detected between symptom duration, psychopharmacological treatment, psychotherapy, and the hippocampal subfields.

Conclusion: Hippocampal subfields may distinguish stress-related mental disorders; however, we did not observe any subfield differences. We provide several explanations for the non-results and thereby inform future field studies.

KEYWORDS

hippocampal subfields, posttraumatic stress disorder (PTSD), depression, adjustment disorder, FreeSurfer, hippocampus, major depressive disorder (MDD)

1. Introduction

The German Armed Forces, also known as the Bundeswehr, face regular instances of soldiers experiencing mental disorders following deployment. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is one of the most common mission-related mental disorders, followed by Adjustment Disorder (AdjD), and Major Depressive Disorder (MDD; Kowalski et al., 2012). According to the 64th annual report of the Parliamentary Commissioner for the Armed Forces, the incidence of deployment-related mental illnesses among soldiers remains consistently high (German Bundestag, 2022). In 2022, out of 305 deployment-related mental illness cases, 197 were identified as PTSD. The average prevalence of PTSD among Bundeswehr soldiers 12 months after returning from deployment was 2.9% (Wittchen et al., 2012). In contrast, the prevalence among veterans of the U.S. military ranges from 2 to 15%, depending on the mission's specifications (Na et al., 2023). The differences in prevalence rates are multifactorial, with one possible reason being the relatively longer deployment time and higher deployment burden experienced by U.S. soldiers compared to German troops.

The hippocampus (HC) is a crucial brain structure associated with the pathogenesis of PTSD, depression, and other stress-related disorders. As an important part of the limbic system, HC plays a critical role in consolidating and retrieving memories, regulating emotions, and learning processes (Franklin and Grossberg, 2017; Hainmueller and Bartos, 2020). The HC is hypothesized to play a key role in the neuroendocrine stress response in processing trauma-related stimuli. Several studies have indicated that PTSD [for reviews, see del Casale et al. (2022); Bromis et al. (2018)] and MDD [for a review, see Sun et al. (2023)] may lead to small HC volumes globally as well as specific morphological alterations in HC subfields (PTSD: Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017; Chen et al., 2018; Postel et al., 2019, 2021; Zhang et al., 2021; MDD: Brown et al., 2019; Han et al., 2019; Roddy et al., 2019; Yao et al., 2020; Twait et al., 2022).

Stress-related mental disorders such as PTSD and MDD share similar symptoms (World Health Organization, 2018). Similar to many mental disorders, diagnosis depends solely on patients' ability to describe their cognitive and emotional experiences (Koutsouleris et al., 2022). Therefore, there is a growing interest in utilizing imaging-based data to support a more accurate diagnosis in the long term (Serra-Blasco et al., 2021). In this clinical field study, we aimed to take a first step toward this goal by investigating whether there are significant differences in HC subfield volumes among patients with PTSD, MDD, PTSD with comorbid MDD, and AdjD using routinely acquired MRI data.

1.1. Hippocampal subfield alterations in post-traumatic stress disorder, depression, and adjustment disorder

1.1.1. Structural imaging of the hippocampus and post-traumatic stress disorder

PTSD is a complex stress-related mental disorder that arises from a specific traumatic event, and its symptoms include intrusion, avoidance, hyperarousal, sleep and mood disturbances, and difficulty concentrating (World Health Organization, 2018). The HC is considered to play a central role in the pathophysiology of PTSD, and meta-analyses have provided evidence suggesting that PTSD is associated with a smaller hippocampal volume (O'Doherty et al., 2015; Bromis et al., 2018; Logue et al., 2018).

O'Doherty et al. (2015) reported significant reductions in HC volumes for patients with PTSD ($N=676$) compared to non-traumatized controls ($N_{NTC}=460$, $g=0.49$), traumatized controls ($N_{TC}=487$, $g=0.37$), and the sub summation of non-traumatized and traumatized healthy controls ($g=0.42$). However, these results should be interpreted cautiously because they may represent substantial heterogeneity ($I^2=42.7$, $I^2=61.9$, and $I^2=58.6$, respectively). With more studies included and a larger sample size ($N_{PTSD}=2,689$, $N_{NTC}=2,260$, $N_{TC}=1,646$), Bromis et al. (2018) found similar results (PTSD vs. NTC: $g=0.60$, $I^2=0.53$; PTSD vs. TC: $g=0.24$, $I^2=0.55$; PTSD vs. NTC+TC: $g=0.43$, $I^2=0.58$). One possible explanation for the heterogeneity could be the different populations (military vs. civilian), different image acquisition methodologies, different image processing methods (manual vs. automatic), and heterogeneous sample characteristics.

Logue et al. (2018) conducted a meta-analysis to address some of these shortcomings. They only included studies that used a standardized image analysis and quality control pipeline developed by the ENIGMA consortium. All included studies used FreeSurfer, a software-based automated volumetric program (Sämann et al., 2022). The authors further speculated that the results of previous meta-analyses may overestimate the true effect size due to the file drawer problem (Logue et al., 2018). Therefore, their consortium can contribute to existing knowledge by using unpublished data from multiple countries, which is likely to result in smaller but more unbiased effect sizes. Results showed a significant reduction in hippocampal volume in patients with PTSD ($N=780$) compared to the sum of traumatized and non-traumatized controls ($N=1,062$, $d=0.17$; $I^2=0.00$). They also conducted a subgroup analysis comparing military and civilian populations. The results showed a higher impact in civilians ($d=0.21$, $p=0.003$) than in military samples ($d=0.11$, $p=0.110$).

Recent studies have suggested examining hippocampal subfields in addition to the whole hippocampus (Weis et al., 2021). The subfields may provide a more nuanced understanding of the hippocampus's functionality and afford greater precision to differentiate between patients with PTSD and traumatized and non-traumatized healthy controls (Chen et al., 2018; Postel et al., 2021; Zhang et al., 2021) and might even help differentiate between other mental disorders. Previous studies found a significantly smaller CA1 in patients with PTSD than in traumatized and non-traumatized controls (Chen et al., 2018; Postel et al., 2021), while other studies found a significantly smaller dentate gyrus (DG) compared to non-traumatized controls (Hayes et al., 2017; Postel et al., 2019; Zhang et al., 2021). Although less frequently reported, some studies have found negative correlations between the clinician-administered PTSD Scale and the hippocampus-amygdala transition area (HATA; Averill et al., 2017) and smaller volumes of CA4 compared to traumatized controls (Hayes et al., 2017). All studies used the FreeSurfer software. Nevertheless, the results should be interpreted with caution because of differences in the population (military: Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017; Chen et al., 2018; civilian: Postel et al., 2019, 2021; Zhang et al., 2021), type of trauma, and sample sizes. However, they could be interpreted as preliminary evidence for particularly smaller CA1 and DG in patients with PTSD than in healthy controls.

Of note, the volume differences in the hippocampus and its subfields between PTSD patients and controls may not necessarily be a consequence or vulnerability factor for the development of PTSD. However, previous studies have shown conflicting results (Gilbertson et al., 2002; Kühn et al., 2021).

1.1.2. Structural imaging of the hippocampus and major depressive disorder

MDD is the third most common mental illness among German soldiers and affects millions of people worldwide. In Germany, the lifetime prevalence of MDD ranges from 9.9% (Kessler et al., 2003) to 15% (Streit et al., 2022), while, in the United States, it is 20.6% (Hasin et al., 2018). Depressive episodes are characterized by a period of depressed mood or decreased interest in activities for most of the day, lasting at least 2 weeks, accompanied by other symptoms such as difficulty concentrating, feelings of worthlessness or excessive guilt, recurrent thoughts of death or suicide, changes in appetite or sleep, and more (World Health Organization, 2018).

The causes of MDD are multifactorial and complex; despite intensive research, the neurobiological effects on the brain and pathophysiological mechanisms of MDD are not yet fully understood (Yao et al., 2020). As part of the limbic system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the HC plays a crucial role in the pathogenesis of MDD. In addition to its function in declarative memory processes, it is also involved in emotion regulation, motivational behavior, and the neuroendocrine stress response (Oyarce et al., 2020). Similar to the pathogenesis of PTSD, dysregulation of the HPA axis leads to increased cortisol release subsequently HC atrophy (Campbell and MacQueen, 2004).

Among other brain structures, changes in the HC are the most stable findings in brain volume research (Bromis et al., 2018; Oyarce et al., 2020), although, similar to PTSD, there is considerable heterogeneity. Bromis et al. (2018) reported significant reductions in hippocampal volume of patients with MDD ($N=1,377$) compared to

healthy controls ($N=1,281$, $g=0.47$, $F^2=0.67$). Oyarce et al. (2020) reported similar results ($N_{MDD}=1737$; $N_{Control}=2,142$; mean volume difference = 0.20; $p < 0.001$; $F^2=0.86$). The heterogeneity might be explained by methodological differences (image acquisition and image processing) and different clinical characteristics, such as severity, duration, onset-date, and recurrence of MDD (Bromis et al., 2018; Oyarce et al., 2020).

Some authors argue that examining the HC subfields may provide a more nuanced understanding to differentiate patients with MDD from healthy controls and to help distinguish it from other mental disorders (Sun et al., 2023). Here, a recent meta-analysis of HC subfields found significantly smaller left CA3 (included studies: $k=8$, $F^2=0.71$) and CA4 (included studies: $k=7$, $F^2=0.69$) and increased right HATA (included studies: $k=2$, $F^2=0.27$) in patients with MDD than in healthy controls. Furthermore, the authors conducted indirect volume comparisons between patients with schizophrenia and MDD by synthesizing studies that compared each group to healthy controls, but no significant differences were found (Sun et al., 2023). However, the heterogeneity, number of included studies, and methodology shortcoming, such as not controlling for intracranial volume (ICV), limit the interpretation of results. Nevertheless, the authors emphasize the need for head-to-head comparisons between patients with MDD and other mental disorders using a subfield-level examination of the HC to improve our understanding of the pathophysiology, which could lead to a more accurate diagnosis in the long term.

1.1.3. Structural imaging of the hippocampus and post-traumatic stress disorder with comorbid major depressive disorder

PTSD and MDD are recognized as distinct mental disorders by the World Health Organization (2018), although they are often comorbid (Flory and Yehuda, 2015). While MDD as the primary diagnosis of comorbid PTSD is less common (1.4%; Dold et al., 2017), individuals with PTSD as the primary diagnosis also suffer from MDD. A meta-analysis of 57 studies (Rytwinski et al., 2013) showed that MDD co-occurred in 52% of PTSD cases. Furthermore, comorbid PTSD and MDD are significantly associated with increased distress and a more chronic course of impairment and are more prevalent among military personnel than the civilian population. Therefore, one might speculate that PTSD comorbid with MDD might be associated with more significant alterations than patients without PTSD or MDD comorbidities.

In this regard, the ENIGMA consortium conducted a study examining structural differences between individuals with comorbid PTSD and MDD ($N=621$), PTSD-only ($N=384$), MDD-only ($N=138$), and controls without MDD or PTSD ($N=1,120$; Salminen et al., 2019). The results indicated a significantly reduced volume of the hippocampal tail and CA1 in individuals with depression compared to controls. Additionally, the comorbid PTSD with depression group had a significantly reduced volume of CA1 not only compared to controls but also to the PTSD-only and MDD-only subgroups, especially in the military subsample. The authors concluded that comorbid PTSD and MDD might represent a unique biological phenotype with a particular vulnerability in the CA1 region. However, the results have been published as a preprint and should be interpreted cautiously until peer review is complete.

1.1.4. Structural imaging of the hippocampus and adjustment disorder

According to ICD-11 criteria, AdjD is a maladaptive reaction to an identifiable psychosocial stressor or multiple stressors (e.g., divorce, illness, or conflicts at work) that usually emerges within a month of the stressor (World Health Organization, 2018). The disorder is characterized by preoccupation with the stressor, its consequences, or constant rumination about its implications. Patients cannot functionally adapt to stressors that cause significant impairment in everyday personal, family, and social life. The symptoms are not better explained by another mental disorder (e.g., MDD or PTSD) and typically resolve within 6 months unless the stressor persists longer (World Health Organization, 2018).

The prevalence in Germany is nationwide at about 1% (Maercker et al., 2012), and it is one of the most common diagnoses in the German Armed Forces after deployment (Kowalski et al., 2012).

We are unaware of any evidence available on the subfield-level examination of HC concerning AdjD. However, evidence suggests that AdjD is a stress-related mental disorder likely to be less severe (O'Donnell et al., 2016; Morgan et al., 2022). Therefore, it can be assumed that due to the potential lower severity of AdjD and the typically shorter duration of stress exposure, AdjD may be less affected by alterations in HC subfields than PTSD or MDD.

1.2. Anatomy of the hippocampus

HC can be macroscopically segmented into head, body, tail, and fissure (Sämann et al., 2022). Its main structures are the DG, cornu ammonis (CA), and subiculum (SUB). Histologically, the DG consists mainly of a granular cell layer (GC) surrounded by a molecular layer (ML). Other structures not part of HC are the presubiculum, parasubiculum, and entorhinal cortex. Furthermore, the main HC structures can be sub-segmented into subfields (Iglesias et al., 2015; Sämann et al., 2022).

HC is characterized by a higher-than-average concentration of glucocorticoid receptors, which makes it particularly sensitive to stress since elevated levels of glucocorticoids and excitatory neurotransmitters have a toxic effect on HC (McEwen et al., 1997). Coherent experiments on rodents have shown that the neurotoxic effect of stress can lead to the atrophy of HC (Bremner et al., 1995). Neurotoxicity can result in suppressed neurogenesis, decreased dendritic branching, and reduced synaptic or neuronal plasticity, which are mechanisms that can lead to a small HC volume (Wang et al., 2010). Nevertheless, a characteristic feature of HC is the plasticity of the organ (Franklin and Grossberg, 2017) by which HC neurons can recover from stress-induced atrophy. A previous study suggests that the neurotoxic effect of stress can be modulated or blocked not only with pharmacological interventions (Duman, 2004), and psychotherapy might lead to an increase in HC volume (Manthey et al., 2021).

Some HC subfields seem to be more effected by the neurotoxicity of stress than others, but neither PTSD (Chen et al., 2018; Postel et al., 2021; Zhang et al., 2021) nor MDD (Sun et al., 2023) nor AdjD can finally be attributed to specific HC subfields yet (Salminen et al., 2019).

1.3. Research questions

Previous studies have focused on the total HC volume and found smaller volumes in patients with PTSD and MDD than in healthy controls (O'Doherty et al., 2015; Bromis et al., 2018; Logue et al., 2018; Oyarce et al., 2020). However, interpreting these findings requires consideration of substantial heterogeneity. Moreover, it remains unclear how these results can be translated to the clinical inpatient routine, where healthy controls are typically unavailable. In this context, a more nuanced understanding of the potential differences between stress-related mental disorders would greatly benefit supporting accurate long-term diagnosis (Weis et al., 2021; Sun et al., 2023). Examining HC subfield volumes could be a promising tool for achieving this goal.

Previous studies have found that patients with PTSD have smaller CA1 and DG regions than healthy controls (Hayes et al., 2017; Chen et al., 2018; Postel et al., 2019, 2021; Zhang et al., 2021). Although some evidence for smaller CA2/3 and HATA regions exists in patients with PTSD, these findings have been less frequently reported (Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017). A recent meta-analysis by Sun et al. (2023) revealed initial evidence for a smaller CA2/3, CA4, and increased HATA region in patients with MDD compared to healthy controls. Furthermore, their results showed no significant differences in HC subfield volumes between patients with MDD and schizophrenia. However, this null result should be interpreted cautiously, as they conducted indirect comparisons since they identified no study that directly compared patients with MDD and schizophrenia. Accordingly, the authors encourage future research to compare different mental disorders directly.

In light of these findings, we conducted a field study to investigate whether stress-related mental disorders (PTSD, MDD, PTSD+MDD, and AdjD) differ significantly in HC subfield volumes (CA1, CA2/3, and DG) when controlling for estimated intracranial volume (eTIV) using MRI scans from routine clinical data. We included AdjD in our study design, as they are highly prevalent in military populations. Moreover, it can be assumed that patients with AdjD, who are likely exposed to stress for a shorter duration and with lesser severity, may be less affected by HC subfield alterations than individuals with PTSD or MDD.

Our exploratory analyses examined whether self-reported symptom duration, medication treatment, and psychotherapeutic experience are associated with CA1, CA2/3, and DG volumes and whether they may influence potential differences between stress-related mental disorders.

2. Materials and methods

The local ethics committee of the Chamber of Physicians in Hamburg, Germany (Ref. No.: PV7098), the Administrative Data Protection Officer of the Bundeswehr Hospital Hamburg, and the members of the research conference of the Bundeswehr Medical Academy Munich, Germany (44K2-S-322224) approved the study design.

2.1. Sample and clinical measures

The following inclusion criteria were defined for this retrospective cross-sectional cohort study: patients had to meet one of the following ICD-10 diagnoses, as assessed by a specialist in psychiatry

TABLE 1 Sociodemographic variables of the sample.

Variable	PTSD (N=50)		MDD (N=70)		PTSD + MDD (N=38)		AdjD (N=27)		χ^2 (df)	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Sex									1.68(3)	0.640
Male	44	88.0	63	90.0	31	81.6	24	88.9		
Female	6	12.0	7	10.0	7	18.4	3	11.1		
Education									6.30(6)	0.390
University	9	18.8	12	17.4	2	5.3	5	18.5		
Highschool	6	12.5	15	21.7	8	21.1	7	25.9		
Middle school	33	68.8	42	60.9	28	73.7	15	55.6		
Military rank									7.69(6)	0.261
OF	10	20.0	15	21.4	4	10.5	7	25.9		
OR 5–9	22	44.0	32	45.7	26	68.4	11	40.7		
OR 1–4	18	36.0	23	32.9	8	21.1	9	33.3		
Prev. Psycho									22.8 (3)	<0.001
Yes	28	56.0	25	35.7	27	71.1	5	18.5		
No	22	44.0	45	64.3	11	28.9	22	81.5		

OF, officers; OR 5–9, noncommissioned officers; OR 1–4, enlisted ranks; Prev. Psycho, previous psychotherapy experience.

and a licensed psychotherapist: a single episode of major depressive episode in mild (F32.0)/moderate (F32.1)/severe (F32.2) severity, a recurrent major depressive episode in mild (F33.0)/moderate (F33.1)/severe (F33.2) severity, PTSD (F43.1), or AdjD (F43.2). We used psychiatrically indicated cMRI scans obtained during the inpatient stay (to exclude somatic brain changes initially) and evaluated them using FreeSurfer 6.0 to get volumes of the hippocampal subfields. Exclusion criteria included previous intracranial injury, CNS disorders such as epilepsy, multiple sclerosis, intracranial tumors, psychosis, and alcohol or drug dependence.

The sample recruited from the clinical routine comprised 185 patients (162 men, 23 women) who received inpatient psychiatric treatment at the Bundeswehr Hospital Hamburg from January 2014 to March 2019 and underwent a cMRI scan during the examination period, which was performed using the same MRI scanner (see section 2.2). Subjects were divided into the following four patient groups for subsequent hypothesis testing: (i) patients with diagnosed MDD ($n=70$, 37.8%), (ii) patients with diagnosed PTSD ($n=50$, 27.0%), (iii) patients with diagnosed PTSD and comorbid MDD ($n=38$, 20.6%), and (iv) patients with diagnosed adjustment disorder ($n=27$, 14.6%). The patients' ages ranged from 17 to 61 years ($M=31.96$, $SD=8.96$). Of the sample, 69 patients (37.3%) were treated with psychopharmacological medication, and 85 patients (45.9%) had undergone psychotherapy (including both outpatient and inpatient psychotherapy), with general dichotomous extraction categories formed for data protection reasons. The reported symptom duration was extracted ($M=42.68$ months, $SD=48.1$, range: 1–269 months), although the duration of symptoms highly depends on the specific mental disorder. However, previous empirical studies have suggested an association between symptom duration and hippocampal volume alterations (Bromis et al., 2018; Oyarce et al., 2020). Additional sociodemographic variables, such as gender, education, military rank, and previous psychotherapeutic experience, are also recorded and reported in Table 1.

The medical and psychiatric histories of the participants were obtained from their medical reports at the Center for Mental Health of the Bundeswehr Hospital Hamburg. According to the data security concept, access to these reports was restricted to authorized personnel. MRI data and MRI reports were obtained from the Radiology department of Bundeswehr Hospital Hamburg. The psychiatric diagnoses were assigned by a specialist in psychiatry and a licensed psychotherapist based on the ICD-10 criteria, which were assessed through anamnesis interviews and reevaluated during treatment. Psychometric test procedures were frequently used to support the clinically assigned diagnoses but were not obligatory. Unfortunately, due to data protection regulations, we did not have access to the results of the psychometric tests (see 4.1, limitations section). A radiology specialist assessed MRI data.

2.2. Analysis and processing of cMRI data

Magnetic resonance imaging (MRI) scans were acquired using a 3T Siemens Skyra MRI scanner (Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Germany) at the Radiology Department of the Bundeswehr Hospital, using a 20-channel head-neck coil. Along with other MRI sequences, a sagittal three-dimensional gradient-echo T1-weighted sequence called magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) was obtained for structural analysis. The parameters of the MPRAGE sequence were as follows: TR of 2300 ms, TE of 2.3 ms, matrix size of 256 × 256, voxel size of 0.9 mm³, and 192 slices in the sagittal plane.

The reconstruction of images and automated delineation of the whole HC and its surrounding associated structures into subfields were performed using version 6.0 of the FreeSurfer software.¹

¹ <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>

This software utilizes a Bayesian modeling approach that predicts the location of neuroanatomical labels based on probabilistic atlases and learns the locations of manual hippocampal segmentations from training subjects (Iglesias et al., 2015). The automated segmentations were validated against manual morphometric measurements of ultra-high-resolution scans and demonstrated improved interstudy comparability (Hayes et al., 2017; Sämann et al., 2022).

FreeSurfer 6.0 segmented the left and right HC into different subfields: for the HEAD, these were parasubiculum, presubiculum-head, subiculum-head, CA1-head, CA2/3-head, CA4-head, GC-ML-DG-head, molecular_layer-HP-head, and hippocampus-amygdala transition area (HATA); for the BODY, the subfields were presubiculum-body, subiculum-body, CA1-body, CA2/3-body, CA4-body, GC-ML-DG-body, molecular_layer-HP-body, and fimbria; for the TAIL, the subfields were hippocampal tail and for the FISSURE, hippocampal-fissure. Owing to a lack of distinguishing contrast and the small size of the CA2 subfield, CA2, and CA3 were combined and discussed as CA 2/3. Subfields were combined to form larger subfield structures, including subiculum, presubiculum, parasubiculum, CA1, CA2/3, CA4, and GC-ML-DG (including the DG and molecular layer), respectively, to ensure precise volume quantification. HATA, fimbria, HC tail, and HC fissure were also included.

Individual differences in brain and HC volumes are influenced by sex, age, and head size (Nerland et al., 2022). Therefore, adjusting for intracranial volume (ICV) to compare HC subfield volumes between individuals is essential. FreeSurfer software was used to calculate the estimated total intracranial volume (eTIV), which is equivalent to manually generated ICV (Buckner et al., 2004) and was included as a covariate in our analysis (O'Brien et al., 2011).

2.3. Statistical analysis

All statistical calculations were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows version 28 (IBM Corp. Released 2021, Armonk, N.Y., USA). Based on previous studies, we selected the following hippocampal subfields as variables of interest: (i) CA1, (ii) CA2/3, and (iii) DG. As previous studies did not conclusively provide information on a specific hemisphere, we defined the total volume of the CA1, CA2/3, and DG subfields as the primary outcome variable by adding the volumes of the left and right hemispheres. Inferential statistics were only conducted for CA1, CA2/3, and DG to reduce the likelihood of false positives due to multiple dependent variables.

For each dependent variable (CA1, CA2/3, and DG), we conducted a one-factorial analysis of covariance (ANCOVA), with the patient groups (MDD, PTSD, PTSD+MDD, and AdjD) as the independent variable and eTIV as a covariate. If a significant main effect for the factor patient groups was found, we conducted *a-priori* planned contrast analyses to examine whether the volume of each dependent variable was significantly smaller in patients with (i) MDD, (ii) PTSD, and (iii) PTSD+MDD than AdjD.

We used histograms separated by the patient group to test the normal distribution assumption. Visual inspection did not show a clear normal distribution in all cases. Therefore, we repeated the analysis using the bootstrapping procedure (bootstrap samples: $k=1,000$ with bias-corrected confidence intervals; Field, 2018) and reported the bootstrapped parameter estimates in

Supplementary Table S1. No substantial differences were observed. We used boxplots for each outcome variable separated by the patient group to perform an outlier analysis (see Figure 1). If outliers were identified, we conducted covariance analysis with and without outliers (Pollet and Van Der Meij, 2017). However, the results obtained with and without the outliers did not differ significantly. Therefore, we only reported the results with outliers in the manuscript, whereas Supplementary Table S2 reports the results with and without outliers.

Although our inferential analyses focused on CA1, CA2/3, and DG, we computed descriptive statistics for all hippocampal subfields to provide a more comprehensive overview of the data. Descriptive statistics, including means, standard deviations, and 95% confidence intervals, are reported in Supplementary Table S3. In addition to these statistics, we calculated eTIV-corrected effect sizes (using Cohen's d for unequal-sized samples; Ellis, 2010) between the different stress-related mental disorders for each hippocampal subfield, separated by hemisphere, and presented them in Table 2.

2.4. Power analysis

A post-hoc power analysis was conducted using an adjusted alpha level of 0.017 and power of 80%, with $N=185$ participants, one covariate (eTIV), and one independent variable (patient groups: MDD, PTSD, PTSD + MDD, and AdjD) for analysis of covariance. The results indicated that we could detect differences if the effect size were $f \geq 0.27$ (0.10 = small effect size, 0.25 = medium effect size, 0.40 = large effect size; Cohen, 2013). Power analysis was performed using G*Power software (Faul et al., 2007). Given that we conducted three ANCOVAs, we applied the Bonferroni correction and adjusted the alpha level to $\alpha=0.017$.

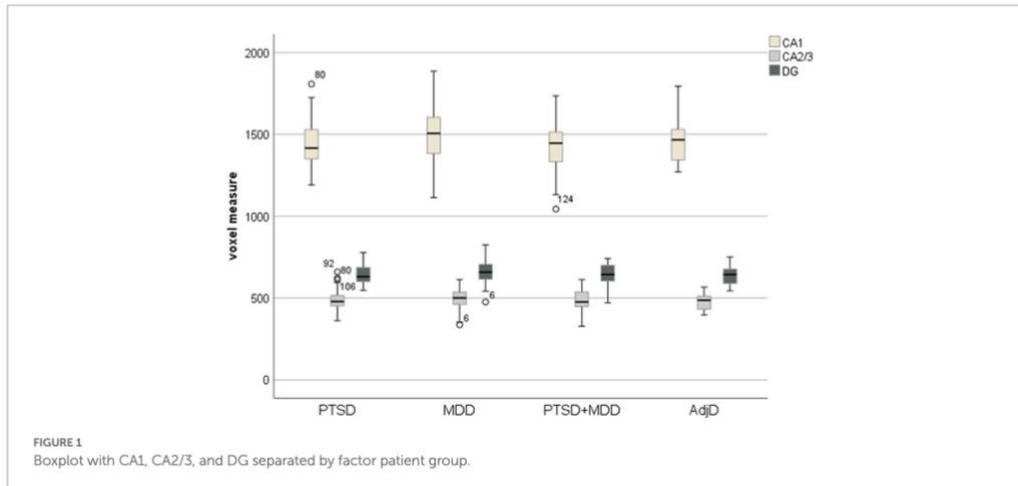
3. Results

The ANCOVA results for the CA1, CA2/3, and DG subfields are presented in sections 3.1–3.3, respectively. For an overview of the results, see Table 3.

3.1. Cornu ammonis 1 subfield

One-factorial ANCOVA revealed a significant main effect for the covariate eTIV, $F(1,180)=77.6, p<0.001, \eta_p^2=0.301$, but no significant differences for the factor patient group, $F(3,180)=0.39, p=0.301, \eta_p^2=0.006$.

We added potential covariates (symptom duration, medication, and prior psychotherapeutic experience) to the ANCOVA models for the exploratory questions. We examined their effects and the interaction effects with the patient group factor on CA1. However, we found no significant associations: (i) symptom duration, $F(1,143)=0.87, p=0.352, \eta_p^2=0.006$, (ii) interaction of symptom duration \times patient group, $F(3,143)=0.88, p=0.453, \eta_p^2=0.018$, (iii) medication, $F(1,143)=0.47, p=0.494, \eta_p^2=0.003$, (iv) interaction of medication \times patient group, $F(3,143)=1.08, p=0.356, \eta_p^2=0.022$, (v) previous psychotherapeutic experience, $F(1,143)=0.17, p=0.681, \eta_p^2=0.001$, and (vi) interaction of previous psychotherapeutic experience \times patient group, $F(3,143)=0.51, p=0.670, \eta_p^2=0.011$.



3.2. Cornu ammonis 2/3 subfield

The results of the one-factorial ANCOVA showed a significant effect for the covariate eTIV, $F(1,180) = 59.7, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.249$, but no significant differences for the factor patient group, $F(3,180) = 0.96, p = 0.412, \eta_p^2 = 0.016$.

To address these exploratory questions, we applied the same procedure as that for subfield CA1. Again, we found no significant associations between these covariates and the volume of CA2/3: (i) symptom duration, $F(1,143) = 0.97, p = 0.325, \eta_p^2 = 0.007$, (ii) the interaction of symptom duration \times patient group, $F(3,143) = 0.21, p = 0.884, \eta_p^2 = 0.005$, (iii) medication, $F(1,143) = 0.19, p = 0.659, \eta_p^2 = 0.001$, (iv) the interaction of medication \times patient group, $F(3,143) = 0.73, p = 0.531, \eta_p^2 = 0.015$, (v) previous psychotherapeutic experience, $F(1,143) = 0.09, p = 0.754, \eta_p^2 = 0.001$, and (vi) the interaction of previous psychotherapeutic experience \times patient group, $F(3,143) = 0.92, p = 0.432, \eta_p^2 = 0.019$.

3.3. Dentate gyrus subfield

The results of the one-factorial ANCOVA showed a significant effect for the covariate eTIV, $F(1,180) = 98.6, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.354$, but no significant differences for the factor patient group, $F(3,180) = 0.85, p = 0.467, \eta_p^2 = 0.014$.

Regarding the exploratory questions, we found no significant associations between the covariates and the volume of DG: (i) symptom duration, $F(1,143) = 1.83, p = 0.178, \eta_p^2 = 0.013$, (ii) the interaction of symptom duration \times patient group, $F(3,143) = 0.68, p = 0.560, \eta_p^2 = 0.014$, (iii) medication, $F(1,143) = 0.06, p = 0.793, \eta_p^2 < 0.001$, (iv) the interaction of medication \times patient group, $F(3,143) = 1.11, p = 0.347, \eta_p^2 = 0.023$, (v) previous psychotherapeutic experience, $F(1,143) = 0.01, p = 0.910, \eta_p^2 < 0.001$, and (vi) the interaction of previous psychotherapeutic experience \times patient group, $F(3,143) = 0.79, p = 0.497, \eta_p^2 = 0.016$.

4. Discussion

We found no significant differences in stress-related mental disorders between the CA1, CA2/3, and DG. One possible interpretation of these findings is that examining HC subfields using routine clinical data cannot effectively distinguish between PTSD, MDD, PTSD with comorbid MDD, and AdjD. This may be due to the difficulty in generalizing previous research to clinical practice or the limitations of our study design.

Despite the substantial heterogeneity, it is generally accepted that the total HC volume in patients with PTSD and MDD is smaller than that in healthy controls (O'Doherty et al., 2015; Bromis et al., 2018; Logue et al., 2018; Oyarce et al., 2020). A biopsychological explanation is that HC has a higher-than-average concentration of glucocorticoid receptors, making it particularly vulnerable to stress (McEwen et al., 1997). Studies in rodents have demonstrated that stress-induced neurotoxicity can result in HC atrophy (Bremner et al., 1995). However, it is unclear whether this is a stress-associated phenomenon in general or whether it differs between stress-related mental disorders. The latter would be particularly relevant in clinical settings where healthy controls are typically unavailable. Bromis et al. (2018) found no significant differences in total HC between patients with PTSD and MDD. Their results are limited because they conducted an indirect comparison and identified no studies that performed a head-to-head comparison.

Some authors have argued that examining HC subfields can provide a more nuanced understanding of hippocampal functionality, which may be differently affected by different mental disorders (Chen et al., 2018; Postel et al., 2021; Zhang et al., 2021; Sun et al., 2023). Although these studies found initial evidence for specific subfields (CA1, CA2/3, and DG), they also used healthy controls as a comparison group. Therefore, whether examining HC subfields could help differentiate stress-related mental disorders remains unanswered.

Our non-significant results indicate that smaller HC volumes (in total or at the subfield level) may represent a general stress response. Following this assumption, if any differences exist between

TABLE 2 The eTIV corrected between-subjects effect sizes of the individual hippocampal subfields.

Variable	MDD vs. PTSD		MDD vs. PTSD+MDD		MDD vs. AdjD		PTSD vs. PTSD+MDD		PTSD vs. AdjD		PTSD+MDD vs. AdjD	
	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d
Left												
Para	1.706	-0.157	-2.490	0.228	-0.031	0.003	-4.197	0.388	-1.737	0.161	2.459	-0.227
Pre	0.303	-0.008	-3.287	0.088	3.876	-0.104	-3.589	0.097	3.574	-0.097	7.163	-0.193
Subiculum	-4.131	0.091	-6.334	0.139	1.553	-0.034	-2.202	0.049	5.684	-0.126	7.886	-0.174
CA1	4.830	-0.070	16.830	-0.244	9.696	-0.141	12.000	-0.176	4.866	-0.072	-7.133	0.104
CA2/3	-1.812	0.068	-3.373	0.127	5.855	-0.220	-1.561	0.059	7.667	-0.291	9.228	-0.348
CA4	0.356	-0.013	-3.344	0.125	2.484	-0.093	-3.700	0.140	2.128	-0.081	5.828	-0.220
GC/DG	0.887	-0.035	-3.082	0.122	5.686	-0.225	-3.969	0.158	4.799	-0.192	8.768	-0.348
ML	-1.682	0.035	1.073	-0.022	5.462	-0.114	2.755	-0.058	7.144	-0.150	4.389	-0.092
HATA	1.100	-0.139	0.382	-0.048	1.626	-0.205	-0.719	0.091	0.526	-0.067	1.244	-0.158
Fimbria	-0.009	0.001	-3.299	0.182	6.394	-0.353	-3.308	0.183	6.385	-0.356	9.693	-0.536
HT	-7.329	0.117	1.615	-0.026	-16.262	0.260	8.945	-0.144	-8.933	0.144	-17.877	0.286
HF	-3.789	0.176	1.483	-0.068	-1.553	0.072	5.272	-0.245	2.236	-0.105	-3.036	0.141
Right												
Para	2.706	-0.288	0.077	-0.008	-0.939	0.100	-2.629	0.281	-3.646	0.391	-1.017	0.108
Pre	3.952	-0.126	4.866	-0.154	7.931	-0.252	0.915	-0.029	3.979	-0.127	3.064	-0.097
Subiculum	4.132	-0.105	-3.12	0.079	10.701	-0.270	-7.252	0.184	6.569	-0.167	13.821	-0.350
CA1	9.052	-0.127	10.251	-0.143	8.144	-0.114	1.199	-0.017	-0.908	0.013	-2.107	0.030
CA2/3	-0.566	0.019	-5.409	0.178	6.789	-0.225	-4.844	0.161	7.355	-0.246	12.199	-0.405
CA4	1.059	-0.041	-4.196	0.160	5.304	-0.203	-5.254	0.202	4.245	-0.164	9.500	-0.364
GC/DG	1.201	-0.041	-4.777	0.163	6.295	-0.215	-5.977	0.205	5.094	-0.176	11.071	-0.380
ML	2.825	-0.056	-0.956	0.019	9.161	-0.182	-3.781	0.075	6.336	-0.127	10.117	-0.201
HATA	1.703	-0.196	1.181	-0.135	3.511	-0.404	-0.522	0.060	1.808	-0.210	2.330	-0.269
Fimbria	1.846	-0.099	-0.267	0.014	2.351	-0.126	-2.113	0.114	0.505	-0.027	2.618	-0.141
HT	-0.641	0.010	-7.643	0.119	-3.762	0.059	-7.001	0.110	-3.121	0.049	3.880	-0.061
HF	1.010	-0.042	0.518	-0.022	10.161	-0.427	-0.491	0.021	9.151	-0.388	9.642	-0.625
Total (Left + Right)												
Para	4.413	0.256	2.413	0.139	0.970	0.056	6.826	0.397	5.383	0.315	1.443	0.084
Pre	4.254	0.102	1.579	0.040	11.807	0.333	2.675	0.043	7.552	0.123	10.227	0.165
Subiculum	0.001	0.001	9.453	0.120	12.254	0.156	9.454	0.121	12.253	0.157	21.707	0.276

(Continued)

TABLE 2 (Continued)

Variable	MDD vs. PTSD		MDD vs. PTSD+MDD		MDD vs. AdjD		PTSD vs. PTSD+MDD		PTSD vs. AdjD		PTSD+MDD vs. AdjD	
	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d	MDiff	Cohen's d
CA1	13.882	0.109	27.081	0.211	17.840	0.140	13.199	0.104	3.958	0.031	9.241	0.072
CA2/3	2.378	0.047	8.782	0.171	12.644	0.247	6.405	0.126	15.022	0.296	21.427	0.419
CA4	1.415	0.032	7.540	0.168	7.788	0.174	8.954	0.201	6.373	0.144	15.327	0.343
GC/DG	2.088	0.042	7.859	0.156	11.981	0.238	9.946	0.199	9.893	0.199	19.840	0.396
ML	1.143	0.013	0.117	0.001	14.623	0.161	1.026	0.011	13.480	0.150	14.506	0.160
HATA	2.804	0.194	1.563	0.108	5.137	0.354	1.241	0.085	2.334	0.161	3.574	0.247
Fimbria	1.855	0.056	3.566	0.108	8.745	0.265	5.421	0.165	6.890	0.211	12.311	0.375
HT	7.971	0.066	6.027	0.050	20.025	0.166	1.943	0.016	12.054	0.101	13.997	0.116
HF	2.779	0.069	2.002	0.049	8.608	0.213	4.781	0.119	11.387	0.284	6.606	0.164

MDD, major depressive disorder; PTSD, post-traumatic stress disorder; PTSD+MDD, post-traumatic stress disorder with comorbid major depressive disorder; AdjD, adjustment disorder; Para, parasubiculum; Pre, presubiculum; CA, cornu ammonis; GC/DG, granular cell layer/dentate gyrus; ML, molecular layer; HATA, hippocampus-amygdala transition area; HT, hippocampal tail; HF, hippocampal fimbria.

TABLE 3 Overview of the ANCOVA results with outliers.

Variable	Test statistics			
	F	(df)	p	η_p^2
CA1				
eTIV	77.6	(1, 180)	<0.001	0.301
patient group	0.39	(3, 180)	0.301	0.006
symptom duration	0.87	(1, 143)	0.352	0.006
symptom duration × patient group	0.88	(3, 143)	0.453	0.018
medication	0.47	(1, 143)	0.494	0.003
medication × patient group	1.08	(3, 143)	0.356	0.022
prev psychotherapy	0.17	(1, 143)	0.681	0.001
prev psychotherapy × patient group	0.51	(3, 143)	0.670	0.011
CA2/3				
eTIV	59.7	(1, 180)	<0.001	0.249
patient group	0.96	(3, 180)	0.412	0.016
symptom duration	0.97	(1, 143)	0.325	0.007
symptom duration × patient group	0.21	(3, 143)	0.884	0.005
medication	0.19	(1, 143)	0.659	0.001
medication × patient group	0.73	(3, 143)	0.531	0.015
prev psychotherapy	0.09	(1, 143)	0.754	0.001
prev psychotherapy × patient group	0.92	(3, 143)	0.432	0.019
DG				
eTIV	98.6	(1, 180)	<0.001	0.354
patient group	0.85	(3, 180)	0.467	0.014
symptom duration	1.83	(1, 143)	0.178	0.013
symptom duration × patient group	0.68	(3, 143)	0.560	0.014
medication	0.69	(1, 143)	0.793	<0.001
medication × patient group	1.11	(3, 143)	0.347	0.023
prev psychotherapy	0.01	(1, 143)	0.910	<0.001
prev psychotherapy × patient group	0.79	(3, 143)	0.497	0.016

stress-related mental disorders, the expected effect sizes are relatively small. Therefore, our study may be underpowered, although our sample was relatively large compared to previous studies (Averill et al., 2017; Ahmed-Leitao et al., 2019; Postel et al., 2019, 2021). Nevertheless, we included AdjD in our study design, assuming that due to the typically shorter duration and lower severity of stress exposure, AdjD might be less affected by alterations in HC subfields than PTSD and MDD. Contrary to our expectations, we did not find any significant differences. This may be interpreted as an additional indication that smaller HC subfields are associated with a more

general stress response. However, this interpretation remains speculative because we did not include healthy controls.

Previous meta-analyses have revealed substantial heterogeneity and discussed whether this might be caused by variations in patient characteristics, such as symptom duration, drug treatment, and previous psychotherapy experience (Bromis et al., 2018; Sun et al., 2023). These covariates may influence the neuronal plasticity of HC subfields and impact alterations. Therefore, we implemented these variables as covariates in our ANCOVA models.

For example, prolonged symptom duration may lead to a chronic stress response, which has been associated with reduced hippocampal volume (Bremner et al., 1995; Duman, 2004). However, some studies failed to find associations between symptom duration and subfield volumes in patients with MDD (Cao et al., 2017). Our exploratory analysis revealed no significant associations. To examine these divergences, future longitudinal studies should examine the dose-response curve between symptom duration and hippocampal subfield alterations.

Similarly, psychopharmacological treatments, such as antidepressants or antipsychotics, have modulated hippocampal function and structure (Vermetten et al., 2003; Duman, 2004; Yao et al., 2020). However, our exploratory analysis again showed no significant correlation with the current psychopharmacological treatment. Differences in study design may explain this. For example, Vermetten et al. (2003) treated a therapy-naïve sample exclusively with paroxetine for 36–48 weeks and allowed no other interventions. Therefore, our dichotomous operationalization may not be comprehensive enough to detect potential associations.

Finally, psychotherapy has been suggested to induce plastic changes in HC, potentially impacting its subfields. However, the empirical evidence supporting this assumption is mixed. Manthey et al. (2021) identified only one study in their systematic review that showed increased hippocampal volume following trauma-focused therapy. The authors concluded that the findings were too heterogeneous and scarce to allow for robust conclusions regarding the psychotherapeutic effect on HC morphology. Our exploratory analyses also found no significant associations between previous psychotherapeutic experience and CA1, CA2/3, or DG. Therefore, future intervention studies should empirically focus on the psychotherapeutic effect on hippocampal subfields.

4.1. Limitations

Our findings must be considered in the context of several limitations. The primary limitation was the absence of a healthy control condition. We focused on identifying differences between stress-related mental disorders with the long-term aim of improving diagnostic accuracy using routine clinical data. Nonetheless, we cannot conclusively determine whether we have identified smaller hippocampal volumes without a healthy control group for comparison. Typically, multiple healthy control conditions (trauma-exposed, trauma-unexposed) are necessary to conclude the cause and effect of exposure in cross-sectional samples (Gosnell et al., 2020; Siehl et al., 2020). We did not include a healthy control group, as they are not typically available in clinical settings. However, the interpretation of these results is limited, and future studies should replicate our results with multiple healthy controls.

Another limitation is that self-reported severity was not collected as a standard measure. Although some authors have found significant correlations between severity and HC subfields (Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017), we were unable to empirically verify this relationship, which also limits the interpretation of the results. Additionally, the dichotomized assessment of previous psychotherapies and medication treatment may not have been sufficiently comprehensive to detect an association, limiting the significance of these parameters. Future studies should examine whether a more detailed assessment (e.g., number of outpatient therapy sessions, duration, and hospital stays) could affect hippocampal volume. In addition, we did not document the type of trauma experienced by the participants. While it is likely that most PTSD patients in our sample had a military-related trauma, because we only included soldiers, we could not empirically confirm this hypothesis. Because the type of trauma could potentially influence changes in hippocampal subfields, future studies should systematically examine the type of trauma experienced by the participants.

Finally, it should be noted that we had significantly fewer women than men in our sample. Although the ratio in our study is generally comparable to military samples, this may also have influenced the results.

5. Conclusion

In conclusion, our study demonstrates the potential of using routine clinical data to investigate differences in HC subfield volumes in patients with PTSD, MDD, and AdjD, with the goal of improving the diagnosis of stress-related mental disorders. Current diagnosis relies heavily on patient report, and the incorporation of neuroimaging data could significantly enhance our understanding of these disorders. Despite previous studies suggesting that AdjD may have lower symptom severity and stress exposure, our findings did not reveal significant volume differences between stress-related mental disorders.

Despite the limitations of the present study, our findings raise questions about the applicability of previous research results to clinical practice without healthy controls. To address these issues, future larger multicenter studies should include routine inpatient MRI scans and multiple healthy controls into their study design. Such studies are crucial to advancing our understanding of stress-related mental disorders and improving their diagnosis and long-term treatment.

Data availability statement

The raw data that supports the conclusions of this article are not publicly available due to data policy reasons. However, the data can be made available upon reasonable request to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by local ethics committee of the chamber of physicians, Hamburg, Germany (Ref. no.: PV7098). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

TK contributed to the study design and performed the statistical analysis. MS contributed to the study design, performed scientific research, and carried out software-based volumetric analysis of the MRI-data. TK and MS took the lead in drafting the manuscript. DT contributed to the study design, carried out the scientific research, and contributed to the manuscript. PS participated in the data processing and software-based volumetric analysis of the MRI-data. HH supervised the psychiatric diagnostic process and provided the psychiatric reports. CM supervised the radiologic diagnostic process and provided the radiologic reports. HS conceived the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis, and manuscript.

Funding

This study was funded by the German Ministry of Defense; Bundeswehr Medical Academy Munich, Germany (44 K2-S-32 2224).

Acknowledgments

The authors express their thanks to Robert-Jacek Gorzka for the initial idea and the active support of the authors at the beginning of

References

- Ahmed-Leitao, F., Rosenstein, D., Marx, M., Young, S., Korte, K., and Seedat, S. (2019). Posttraumatic stress disorder, social anxiety disorder and childhood trauma: differences in hippocampal subfield volume. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 284, 45–52. doi: 10.1016/j.pscychres.2018.12.015
- Averill, C. L., Satodiya, R. M., Scott, J. C., Wrocklage, K. M., Schweinsburg, B., Averill, L. A., et al. (2017). Posttraumatic stress disorder and depression symptom severities are differentially associated with hippocampal subfield volume loss in combat veterans. *Chronic Stress* 1:247054701774453. doi: 10.1177/2470547017744538
- Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., et al. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* 152, 973–981. doi: 10.1176/ajp.152.7.973
- Bromis, K., Calem, M., Reinders, A. A., Williams, S. C., and Kempton, M. J. (2018). Meta-analysis of 89 structural MRI studies in posttraumatic stress disorder and comparison with major depressive disorder. *Am. J. Psychiatr.* 175, 989–998. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111199
- Brown, S. S., Rutland, J. W., Verma, G., Feldman, R. E., Alper, J., Schneider, M., et al. (2019). Structural MRI at 7T reveals amygdala nuclei and hippocampal subfield volumetric association with major depressive disorder symptom severity. *Sci. Rep.* 9, 1–10. doi: 10.1038/s41598-019-46687-7
- Buckner, R. L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A. F., Marcus, D., Morris, J. C., et al. (2004). A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *NeuroImage* 23, 724–738. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.018
- Campbell, S., and MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 29, 417–426.
- Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., Amaral-Silva, H., Tannous, J., Wu, M. J., et al. (2017). Hippocampal subfield volumes in mood disorders. *Mol. Psychiatry* 22, 1352–1358. doi: 10.1038/mp.2016.262
- Chen, L. W., Sun, D., Davis, S. L., Haswell, C. C., Dennis, E. L., Swanson, C. A., et al. (2018). Smaller hippocampal CA1 subfield volume in posttraumatic stress disorder. *Depress. Anxiety* 35, 1018–1029. doi: 10.1002/da.22833
- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York, NY: Routledge.
- del Casale, A., Ferracuti, S., Barbetti, A. S., Bargagna, P., Zega, P., Iannucelli, A., et al. (2022). Grey matter volume reductions of the left Hippocampus and amygdala in PTSD: a coordinate-based meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology* 81, 257–264. doi: 10.1159/000522003
- Dold, M., Bartova, L., Kautzky, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., et al. (2017). The impact of comorbid post-traumatic stress disorder in patients with major depressive disorder on clinical features, pharmacological treatment strategies, and treatment outcomes—results from a cross-sectional European multicenter study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 27, 625–632. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.05.004
- Duman, R. S. (2004). Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. *Dialogues Clin. Neurosci.* 6, 157–169. doi: 10.31887/DCNS.2004.6.2/rduman
- Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results* Cambridge University Press.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., and Buchner, A. (2007). G* power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39, 175–191. doi: 10.3758/BF03193146
- Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 5th Edn. London, UK: SAGE Publications.
- Flory, J. D., and Yehuda, R. (2015). Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues Clin. Neurosci.* 17, 141–150. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.2/jflory
- Franklin, D. J., and Grossberg, S. (2017). A neural model of normal and abnormal learning and memory consolidation: adaptively timed conditioning, hippocampus, amnesia, neurotrophins, and consciousness. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 17, 24–76. doi: 10.3758/s13415-016-0463-y
- German Bundestag. Annual Report (2022) (64st report). Information from the Parliamentary Commissioner for the Armed Forces. Available at: <https://www.bundestag.de/parlament/wehrbeauftragter/jahresberichte>. (Accessed March 27, 2023).
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., et al. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat. Neurosci.* 5, 1242–1247. doi: 10.1038/nn958
- Gosnell, S. N., Meyer, M. J., Jennings, C., Ramirez, D., Schmidt, J., Oldham, J., et al. (2020). Hippocampal volume in psychiatric diagnoses: should psychiatry biomarker research account for comorbidities? *Chronic Stress* 4:2470547020906799. doi: 10.1177/2470547020906799

research process, Julian Lange and the S6 department who supported the research by providing the hardware and solving software challenges, and finally, Bundeswehr Hospital Hamburg that enabled this research to be possible.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2023.1123079/full#supplementary-material>

- Hainmueller, T., and Bartos, M. (2020). Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 21, 153–168. doi: 10.1038/s41583-019-0260-z
- Han, K. M., Kim, A., Kang, W., Kang, Y., Kang, J., Won, E., et al. (2019). Hippocampal subfield volumes in major depressive disorder and bipolar disorder. *Eur. Psychiatry* 57, 70–77. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.016
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., et al. (2018). Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiat.* 75, 336–346. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602
- Hayes, J. P., Hayes, S., Miller, D. R., Lafleche, G., Logue, M. W., and Verfaellie, M. (2017). Automated measurement of hippocampal subfields in PTSD: evidence for smaller dentate gyrus volume. *J. Psychiatr. Res.* 95, 247–252. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.007
- Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., et al. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage* 115, 117–137. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.042
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, 3095–3105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095
- Koutsouleris, N., Hauser, T. U., Skvortsova, V., and De Choudhury, M. (2022). From promise to practice: towards the realisation of AI-informed mental health care. *The lancet digital.* Health 4, e829–e840. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00153-4
- Kowalski, J. T., Hauffa, R., Jacobs, H., Höllmer, H., Gerber, W. D., and Zimmermann, P. (2012). Deployment-related stress disorder in german soldiers: utilization of psychiatric and psychotherapeutic treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 109, 569–575. doi: 10.3238/arztebl.2012.0569
- Kühn, S., Butler, O., Willmund, G., Wesemann, U., Zimmermann, P., and Gallinat, J. (2021). The brain at war: effects of stress on brain structure in soldiers deployed to a war zone. *Transl. Psychiatry* 11:247. doi: 10.1038/s41398-021-01356-0
- Logue, M. W., van Rooij, S. J., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., et al. (2018). Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biol. Psychiatry* 83, 244–253. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.006
- Maercker, A., Forstmeier, S., Pielmaier, L., Spangenberg, L., Brähler, E., and Glaesmer, H. (2012). Adjustment disorders: prevalence in a representative nationwide survey in Germany. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 47, 1745–1752. doi: 10.1007/s00127-012-0493-x
- Manthey, A., Sierk, A., Brakemeier, E. L., Walter, H., and Daniels, J. K. (2021). Does trauma-focused psychotherapy change the brain? A systematic review of neural correlates of therapeutic gains in PTSD. *Eur. J. Psychotraumatol.* 12:1929025. doi: 10.1080/2008198.2021.1929025
- McEwen, B. S., and Magarinos, A. M. (1997). Stress effects on morphology and function of the hippocampus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 821, 271–284. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb48286.x
- Morgan, M. A., Kelber, M. S., Bellanti, D. M., Beech, E. H., Boyd, C., Galloway, L., et al. (2022). Outcomes and prognosis of adjustment disorder in adults: a systematic review. *J. Psychiatr. Res.* 156, 498–510. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.10.052
- Na, P. J., Schnurr, P. P., and Pietrzak, R. H. (2023). Mental health of US combat veterans by war era: results from the national health and resilience in veterans study. *J. Psychiatr. Res.* 158, 36–40. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.12.019
- Nerland, S., Stokkan, T. S., Jørgensen, K. N., Wortinger, L. A., Richard, G., Beck, D., et al. (2022). A comparison of intracranial volume estimation methods and their cross-sectional and longitudinal associations with age. *Hum. Brain. Mapp.* 43, 4620–4639. doi: 10.1002/hbm.25978
- O'Doherty, D. C., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., and Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 232, 1–33. doi: 10.1016/j.pscychres.2015.01.002
- O'Donnell, M. L., Alkemade, N., Creamer, M., McFarlane, A. C., Silove, D., Bryant, R. A., et al. (2016). A longitudinal study of adjustment disorder after trauma exposure. *Am. J. Psychiatr.* 173, 1231–1238. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16010071
- O'Brien, L. M., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., Frazier, J. A., Herbert, M. R., and Locascio, J. J. (2011). Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: some practical implications in methods. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 193, 113–122. doi: 10.1016/j.pscychres.2011.01.007
- Oyarce, D. A. E., Shaw, M. E., Alateeq, K., and Cherbuin, N. (2020). Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 45, 406–429. doi: 10.1503/jpn.190156
- Pollet, T. V., and Van Der Meij, L. (2017). To remove or not to remove: the impact of outlier handling on significance testing in testosterone data. *Adapt. Hum. Behav. Physiol.* 3, 43–60. doi: 10.1007/s40750-016-0050-z
- Postel, C., Mary, A., Dayan, J., Fraisse, F., Vallée, T., Guillery-Girard, B., et al. (2021). Variations in response to trauma and hippocampal subfield changes. *Neurobiol. Stress* 15:100346. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100346
- Postel, C., Viard, A., André, C., Guérolle, F., Flores, R., Baleyte, J. M., et al. (2019). Hippocampal subfields alterations in adolescents with post-traumatic stress disorder. *Hum. Brain Mapp.* 40, 1244–1252. doi: 10.1002/hbm.24443
- Roddy, D. W., Farrell, C., Doolin, K., Roman, E., Tozzi, L., Frodl, T., et al. (2019). The hippocampus in depression: more than the sum of its parts? Advanced hippocampal substructure segmentation in depression. *Biol. Psychiatry* 85, 487–497. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.08.021
- Rytwinski, N. K., Scur, M. D., Feeny, N. C., and Youngstrom, E. A. (2013). The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J. Trauma. Stress.* 26, 299–309. doi: 10.1002/jts.21814
- Salminen, L. E., Sämann, P. G., Zheng, Y., Dennis, E. L., Clarke-Rubright, E. K., Jahanshad, N., et al. (2019). Hippocampal subfield volumes are uniquely affected in PTSD and depression: international analysis of 31 cohorts from the PGC-ENIGMA PTSD working group. *bioRxiv*:739094
- Sämann, P. G., Iglesias, J. E., Gutman, B., Grotegerd, D., Leenings, R., Flint, C., et al. (2022). FreeSurfer-based segmentation of hippocampal subfields: a review of methods and applications, with a novel quality control procedure for ENIGMA studies and other collaborative efforts. *Hum. Brain Mapp.* 43, 207–233. doi: 10.1002/hbm.25326
- Serra-Blasco, M., Rada, J., Soriano-Mas, C., Gómez-Benlloch, A., Porta-Casterás, D., Carulla-Roig, M., et al. (2021). Structural brain correlates in major depression, anxiety disorders and post-traumatic stress disorder: a voxel-based morphometry meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 129, 269–281. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.002
- Siehl, S., Wicking, M., Pohlack, S., Winkelmann, T., Zidda, F., Steiger-White, F., et al. (2020). Structural white and gray matter differences in a large sample of patients with posttraumatic stress disorder and a healthy and trauma-exposed control group: diffusion tensor imaging and region-based morphometry. *NeuroImage: Clinical* 28:102424. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102424
- Streit, F., Zillich, L., Frank, J., Kleineidam, L., Wagner, M., Baune, B. T., et al. (2022). Lifetime and current depression in the German National Cohort (NAKO). *World J. Biol. Psychiatry*, 1–16. doi: 10.1080/15622975.2021.2014152
- Sun, Y., Hu, N., Wang, M., Lu, L., Luo, C., Tang, B., et al. (2023). Hippocampal subfield alterations in schizophrenia and major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis of anatomic MRI studies. *J. Psychiatry Neurosci.* 48, E34–E49. doi: 10.1503/jpn.220086
- Twait, E. L., Blom, K., Koek, H. L., Zwartbol, M. H., Ghaznawi, R., Hendrikse, J., et al. (2022). *Psychosocial factors and hippocampal subfields: The Medea-7T study* Human Brain Mapping.
- Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S. M., Charney, D. S., and Bremner, J. D. (2003). Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 54, 693–702. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00634-6
- Wang, Z., Neylan, T. C., Mueller, S. G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C. R., et al. (2010). Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 296–303. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.205
- Weis, C. N., Webb, E. K., Huggins, A. A., Kallenbach, M., Miskovich, T. A., Fitzgerald, J. M., et al. (2021). Stability of hippocampal subfield volumes after trauma and relationship to development of PTSD symptoms. *NeuroImage* 236:118076. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118076
- Wittchen, H. U., Schönfeld, S., Kirschbaum, C., Thurau, C., Trautmann, S., Steude, S., et al. (2012). Traumatic experiences and posttraumatic stress disorder in soldiers following deployment abroad: how big is the hidden problem? *Dtsch. Arztebl. Int.* 109, 559–568. doi: 10.3238/arztebl.2012.0559
- World Health Organization (2018). *E. coli*. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/e-coli> [Accessed March 15, 2018].
- Yao, Z., Fu, Y., Wu, J., Zhang, W., Yu, Y., Zhang, Z., et al. (2020). Morphological changes in subregions of hippocampus and amygdala in major depressive disorder patients. *Brain Imaging Behav.* 14, 653–667. doi: 10.1007/s11682-018-0003-1
- Zhang, L., Lu, L., Bu, X., Li, H., Tang, S., Gao, Y., et al. (2021). Alterations in hippocampal subfield and amygdala subregion volumes in posttraumatic subjects with and without posttraumatic stress disorder. *Hum. Brain Mapp.* 42, 2147–2158. doi: 10.1002/hbm.25356

Glossary

AdjD	Adjustment Disorder
ANCOVA	Analysis of Covariance
CA	Cornu Ammonis; Ammon's Horn
CAPS	Clinician-Administered PTSD Scale
DG	Dentate Gyrus
eTIV	estimated Total Intracranial Volume
GC	Granular Cell Layer
HATA	Hippocampus-Amygdala Transition Area
HC	Hippocampus
HF	Hippocampal Fimbria
HT	Hippocampal Tail
ICD	International Classification of Diseases
ICV	Intracranial Volume
M	Mean
MDD	Major Depressive Disorder
ML	Molecular Layer
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
ms	Millisecond
MRI/cMRI	Cranial Magnetic Resonance Imaging
OF	Officer Military Rank in official NATO ranking
OR	Other (non-officer) Military Rank in official NATO ranking; OR 1–4 = Enlisted ranks, OR 4–9 = Noncommissioned officers
Para	Parasubiculum
Pre	Presubiculum
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
SD	Standard Deviation
SUB	Subiculum
T	Tesla
TE	Time to Echo
TR	Repetition Time

II Dissertationsschrift

1. Einleitung

Psychische Erkrankungen kommen unter Soldaten¹ der Bundeswehr regelmäßig vor. Dabei sind einsatzassoziierte psychische Erkrankungen von besonderer Relevanz. Im Zusammenhang mit Auslandseinsätzen zählen die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), die Anpassungsstörung und die Depression (Kowalski et al., 2012) zu den häufigsten stressassoziierten psychischen Störungsbildern. Im Bericht des Wehrbeauftragten des Bundestages von 2022 ist beschrieben, dass das Auftreten von psychischen Erkrankungen nach Auslandseinsätzen kontinuierlich hoch bleibt: von 305 dokumentierten Fällen wurden bei 197 Patienten eine PTBS diagnostiziert (Deutscher Bundestag, 2022). In der letzten größeren Untersuchung von 2012 (Wittchen et al.) war die 12-Monats-Prävalenz unter Bundeswehrsoldaten nach Einsatzrückkehr 2.9%, während bei Studien zu U.S. Soldaten die Prävalenz von 2-15% reicht (Na et al., 2023). Die verhältnismäßig höhere Prävalenz unter US-amerikanischen Soldaten ist wahrscheinlich der durchschnittlich längeren Verwendungsdauer im Auslandseinsatz und den meist gefährlicheren Einsätzen geschuldet.

Der Hippocampus ist eine zentrale Hirnstruktur, die sowohl an der Pathogenese von PTBS, Depression und anderen stressassoziierten psychischen Erkrankungen beteiligt ist. Als Teil des limbischen Systems ist der Hippocampus unter anderem für die Konsolidierung und das Abrufen von Erinnerungen verantwortlich. Darüber hinaus ist er relevant für die Emotionsregulation und für cerebrale Lernprozesse (Franklin und Grossberg, 2017; Hainmüller und Bartos 2020). Es wird vermutet, dass der Hippocampus eine Schlüsselrolle in der neuroendokrinen Stressantwort auf traumaassoziierte Stimuli spielt. Sowohl Übersichtsarbeiten zu PTBS (Del Casale et al., 2022; Bromis et al., 2018), als auch zu Depression (Sun et al., 2023) haben gezeigt, dass die jeweiligen Krankheitsbilder zu einer globalen Volumenreduktion des Hippocampus bzw. zu kleineren Volumina einzelner spezifischer hippocampaler Subfelder führen können (PTBS: Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017; Chen et al.,

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich - sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

2018; Postel et al., 2019, 2021; Zhang et al., 2021; Depression: Brown et al., 2019; Han et al., 2019; Roddy et al., 2019; Yao et al., 2020; Twait et al., 2022).

PTBS und Depression sind jeweils stressassoziierte psychische Krankheitsbilder deren Symptomatik sich partiell überschneidet (World Health Organisation 2018). Wie bei vielen weiteren psychischen Erkrankungen, basiert die Diagnostik psychischer Erkrankungen auf der Introspektionsfähigkeit der Patienten die Symptome wahrzunehmen und entsprechend durch kognitive und emotionale Ressourcen diese adäquat verbalisieren zu können (Koutsouleris et al., 2022). Eine vielversprechende Ergänzung zu den selbstberichteten diagnostischen Messinstrumenten könnte daher in der Bildgebung liegen (Serra-Blasco et al., 2021). Unsere Untersuchung soll hierbei ein erster Schritt sein, indem wir Routine-cMRT-Daten einer rein klinischen Stichprobe bestehend aus Patienten mit PTBS, Depression, PTBS mit komorbider Depression sowie Patienten mit Anpassungsstörung untersuchen. Hierbei überprüfen wir, ob es signifikante Volumenunterschiede zwischen den hippocampalen Subfeldern bei den genannten Krankheitsbildern gibt. In diesem Kollektiv nachgewiesene Unterschiede zwischen den stressassoziierten psychischen Störungen wären ein bedeutsamer Erkenntnisgewinn für den langfristigen diagnostischen Prozess.

2. Theoretischer und empirischer Hintergrund

2.1. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit PTBS

PTBS ist eine komplexe, stressassoziierte psychische Erkrankung in Folge eines spezifischen sehr bedrohlichen oder schrecklichen traumatischen Ereignisses. Zu den Symptomen der PTBS gehört das wiederholte Wiedererleben des Traumas, Vermeidungsverhalten, andauernde psychovegetative Erregung, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen sowie Konzentrationsstörungen (World Health Organisation 2018). Der Hippocampus soll eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der PTBS spielen und Metaanalysen deuten darauf hin, dass PTBS mit einem kleineren Hippocampusvolumen assoziiert ist (O'Doherty et al., 2015; Bromis et al., 2018; Logue et al., 2018).

In der Studie von O'Doherty et al. (2015) konnten signifikant kleinere Hippocampusvolumina bei Patienten mit PTBS ($N = 676$) im Vergleich zu nicht-traumatisierten Kontrollen ($N_{NTC} = 460$, $g = 0.49$), traumatisierte Kontrollen ($N_{TC} = 487$,

$g = 0.37$) und einer Gruppe von traumatisierten und nicht-traumatisierten ($g = 0.42$) nachgewiesen werden. Auf Grund der Heterogenität der Studie ($I^2 = 42.7$, $I^2 = 61.9$, $I^2 = 58.6$) sollten die Ergebnisse allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. In einer größer angelegten Metaanalyse mit mehr untersuchten Studien und insgesamt höheren Patientenzahlen ($N_{PTBS} = 2689$, $N_{NTC} = 2260$, $N_{TC} = 1646$) haben Bromis et al. (2018) ähnliche Ergebnisse gefunden (PTBS vs. NTC: $g = 0.60$, $I^2 = 0.53$; PTBS vs. TC: $g = 0.24$, $I^2 = 0.55$; PTBS vs. NTC+TC: $g = 0.43$, $I^2 = 0.58$). Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die Heterogenität: unterschiedliche Studienpopulationen (militär vs. zivil), unterschiedliche MRT-Techniken (Sequenzen, Feldstärke, Gerätetyp) bei der Datenakquise, unterschiedliche Volumetrierungsmethoden (automatisiert vs. manuell) und grundsätzlich unterschiedliche Charakteristika der Studienpopulationen.

Logue et al. (2018) verfolgten mit ihrer Metaanalyse das Ziel Unterschiede in den Volumetrierungsmethoden und in der MRT-Technik zu minimieren, indem sie nur Studien einschlossen, die einem a-priori festgelegten Aufbereitungs- und Analyseplan, gemäß des ENIGMA-Konsortiumstandards folgten.

So wurde in allen Studien eine automatisierte Hippocampusvolumetrie mit der FreeSurfer-Software durchgeführt (Sämann et al., 2022). Zudem wurde von den Autoren (Logue et al., 2018) diskutiert, dass die Effektstärke möglicherweise durch ein Publikationsbias („file drawer problem“) in früheren Metaanalysen systematisch überschätzt wurde. Auch hier ist es ein Vorteil des ENIGMA-Konsortiums, das unter anderem auf nicht publizierte, international-multizentrische Daten zurückgreifen kann und somit zwar eine kleinere aber möglicherweise realistischere Effektgrößen feststellt.

Die Ergebnisse zeigen ein signifikant kleineres hippocampales Volumen bei Patienten mit PTBS ($N = 780$) im Vergleich zu einer Population aus traumatisierten und nicht-traumatisierten Kontrollen ($N = 1062$ $d = 0.17$, $p = 0.00$). In der durchgeführten Subgruppenanalyse konnte einerseits gezeigt werden, dass die Auswirkungen auf die zivile Subgruppe ($d = 0.21$, $p = 0.003$) größer ist, als auf die untersuchte militärische Population und andererseits, dass es innerhalb der militärischen Population (PTBS vs. Kontrollen) keine signifikanten Unterschiede gibt ($d = 0.11$, $p = 0.110$).

In neueren Studien wird angeregt statt einer Untersuchung des gesamten Hippocampus eine volumetrische Untersuchung der hippocampalen Subfelder durchzuführen (Weis et al., 2021), um dadurch ein noch detaillierteres Verständnis der Hippocampusfunktion zu erhalten und gegebenenfalls mit einer höheren Genauigkeit

zwischen Patienten mit PTBS, traumatisierten und nicht-traumatisierten Kontrollen und gegebenenfalls auch anderen psychischen Erkrankungen differenzieren zu können (Chen et al., 2018; Postel et al., 2021; Zhang et al., 2021). Es wurde in Studien ein kleineres Cornu-Ammonis-1-Subfeld (CA1) bei Patienten mit PTBS gegenüber traumatisierten und nicht-traumatisierten Kontrollen nachgewiesen (Chen et al., 2018; Postel et al., 2021), während andere Untersuchungen ein signifikant kleineres Gyrus-Dentatus-Subfeld (DG) im Vergleich zu einer nicht-traumatisierten Kontrollgruppe gefunden haben (Hayes et al., 2017; Postel et al., 2019; Zhang et al., 2021). Weniger häufig konnte eine negative Korrelation zwischen einer klinischen PTBS-Schweregradskala und dem Volumen des sogenannten Hippocampus-Amygdala-Transitions-Areals (HATA) gefunden werden (Averill et al., 2017). Vereinzelt wurde auch ein kleineres Volumen des CA4-Subfelds im Vergleich zu einer traumatisierten Kontrollgruppe gefunden (Hayes et al., 2017). Obwohl die genannten volumetrischen Untersuchungen alle mit der FreeSurfer-Software durchgeführt wurden, sollte die Heterogenität der Studien bezüglich der Population (militärisch: Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017; Chen et al., 2018 vs. zivil: Postel et al., 2019; Zhang et al., 2021), der Traumaart und der Studiengröße beachtet werden. Nichtsdestotrotz deuten diese Studien an, dass CA1 und DG bei Patienten mit PTBS kleiner ist, als bei gesunden Kontrollen. Man ist sich allerdings aktuell noch nicht sicher, ob kleinere Subfeldvolumina bei Patienten mit PTBS eine Folge der Erkrankung sind oder – wie z.B. eine Zwillingsstudie andeutet (Gilbertson et al., 2002) - ob sie ein Risikofaktor für die Krankheit darstellen (Kühn et al., 2021).

2.2. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit Depression

Depression ist die dritthäufigste einsatzassoziierte psychische Erkrankung in der Bundeswehr und darüber hinaus ein Krankheitsbild das Millionen Menschen weltweit betrifft. Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland beträgt zwischen 9.9% (Kessler et al., 2007) und 15.0% (Streit et al., 2022), während in den USA Prävalenzen von 20.6% dokumentiert sind (Hasin et al., 2018).

Charakteristisch äußern sich depressive Episoden über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen durch gedrückte Stimmung, reduziertes Interesse an Aktivitäten, Änderungen im Ess- und Schlafverhalten sowie weiteren Symptomen wie Konzentrationsschwierigkeiten, Gefühle der Wertlosigkeit, übermäßige Schuldgefühle

und wiederkehrende Gedanken an Tod und Suizid (World Health Organisation, 2018). Die Ursachen von Depressionen sind multifaktoriell und komplex und trotz zahlreicher Studien zu diesem Forschungsfeld, sind die neurobiologischen Effekte auf das Gehirn sowie die pathophysiologischen Mechanismen weiterhin noch nicht vollständig verstanden (Yao et al., 2020). Als Teil des limbischen Systems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) ist der Hippocampus eine zentrale Struktur in der Pathogenese depressiver Erkrankungen. Neben seiner Funktion bei deklarativen Gedächtnisprozessen ist der Hippocampus auch an der Emotionsregulation, motivationalem Verhalten und der neuroendokrinen Stressantwort beteiligt (Oyarce et al., 2020). Ähnlich wie bei der PTBS führt auch bei depressiven Störungen die Dysregulation der HPA-Achse zu einer vermehrten Cortisolausschüttung und konsekutiv zu einer hippocampalen Atrophie (Campbell und MacQueen, 2004). Neben weiteren hirnstrukturellen Alterationen, sind Volumenveränderungen des Hippocampus, trotz einer ebenso heterogenen Studienlage, die am häufigsten publizierten Erkenntnisse in volumetrischen Untersuchungen (Bromis et al., 2018; Oyarce et al., 2020). Sowohl Bromis et al. (2018) ($N = 1281$, $g = 0,47$, $r^2 = 0,67$), als auch Oyarce et al. (2020) ($N_{MDD} = 1737$, $N_{Control} = 2142$, mean volume difference = 20, $p < 0.001$, $r^2 = 0.86$) konnten in ihren Arbeiten signifikant verminderte Hippocampusvolumina bei Patienten mit depressiven Episoden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachweisen. In diesen Studien lässt sich die Heterogenität durch methodologische Unterschiede (Bildgebung und Bildbearbeitung) sowie durch unterschiedliche klinische Eigenschaften wie Krankheitsschwere, Krankheitsdauer, Symptombeginn und rezidivierende Verläufe der Depression erklären. Auch bei der volumetrischen Untersuchung des Hippocampus bei Patienten mit Depression gibt es Autoren, die davon überzeugt sind, dass die Untersuchung von hippocampalen Subfeldern bei der Differenzierung von Patienten mit Depression von Gesunden sowie von anderen Krankheitsbildern zusätzlich helfen kann (Sun et al., 2023). In der kürzlich publizierten Metaanalyse zu hippocampaler Subfeldanalyse von Sun et al. (2023) wurden bei Patienten mit Depression im Vergleich zu Gesunden kleinere Volumina in den Subfeldern CA3 links (inkludierte Studien $k = 8$, $r^2 = 0.71$) und CA4 links (inkludierte Studien $k = 7$, $r^2 = 0.69$) gefunden, während HATA rechts größer war (inkludierte Studien $k = 2$, $r^2 = 0.27$). In derselben Metaanalyse wurde neben einem Subfeldvolumenvergleich von Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen auch indirekt die in den jeweiligen Studien

angegebenen Subfeldvolumina von den Patienten mit Depression mit denen an Schizophrenie Erkrankten verglichen – hierbei zeigte sich im indirekten Vergleich, dass das Parasubiculum links und HATA rechts bei Patienten mit Schizophrenie signifikant kleiner war, als bei Patienten mit Depression, während bei allen anderen untersuchten Subfeldern keine signifikanten Volumenunterschiede nachgewiesen werden konnten. Allerdings schränken die Heterogenität, die Anzahl der eingeschlossenen Studien und methodische Mängel, wie die fehlende Kontrolle des intrakraniellen Volumens (ICV), die Interpretation der Ergebnisse ein. Nichtsdestotrotz betonen Sun et al. (2023), dass man weiter hippocampale Subfelduntersuchungen und bestenfalls direkte Vergleichsstudien verschiedener psychischer und psychiatrischer Störungsbilder durchführen sollte, um dadurch weitere Erkenntnisse zur Pathogenese der jeweiligen Erkrankung zu gewinnen und somit langfristig auch die Diagnostik zu verbessern.

2.3. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit PTBS und komorbider Depression

PTBS und Depression sind durch die WHO (World Health Organization, 2018) als zwei verschiedene Krankheitsbilder definiert, die allerdings häufig komorbide auftreten (Flory und Yehuda, 2015). Während man Depression als Hauptdiagnose mit PTBS als komorbide Nebendiagnose selten (1.4%) findet (Dold et al., 2017), ist die Depression als Nebendiagnose bei Patienten mit PTBS gehäuft. In einer Metaanalyse (inkludierte Studien $k = 57$) konnte gezeigt werden, dass Depressionen in 52% der Patienten mit Hauptdiagnose PTBS gemeinsam auftreten (Rytwinski et al., 2013). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass PTBS mit komorbider Depression mit einem signifikant höheren Leidensdruck und einem chronischeren Verlauf assoziiert ist; außerdem scheint die komorbide Form häufiger bei Soldaten, als in der Zivilbevölkerung vorzuliegen. Insgesamt lässt sich auf Grund dieser Erkenntnisse spekulieren, dass PTBS mit komorbider Depression möglicherweise auch mit größeren hippocampalen Subfeldalterationen assoziiert ist. Das ENIGMA-Konsortium hat in diesem Zusammenhang eine Studie durchgeführt und dabei PTBS-Patienten mit komorbider Depression ($N = 621$), Patienten mit solitärer PTBS ($N = 384$), Patienten mit solitärer Depression ($N = 138$) sowie eine Kontrollgruppe ohne PTBS oder Depression ($N = 1120$) untersucht (Salminen et al., 2019). Die Ergebnisse zeigen ein signifikant reduziertes Volumen des Hippocampusschwanzes sowie des CA1-Subfelds bei

Patienten mit Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe. Des Weiteren konnte in der Studie gezeigt werden, dass Patienten mit PTBS und komorbider Depression nicht nur ein reduziertes CA1 im Vergleich zur Kontrollgruppe haben, sondern auch im Vergleich zu den Gruppen mit solitärer PTBS bzw. solitärer Depression. Die Autoren kommen in der Diskussion ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass PTBS mit komorbider Depression ein einzelner biologischer Phänotyp darstellen könnte mit einer spezifischen Vulnerabilität des CA1-Subfeld. Bisher sind die Ergebnisse allerdings lediglich als Preprint publiziert, sodass die Ergebnisse bis zum Abschluss des Peer-Review-Verfahrens mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

2.4. Strukturelle Bildgebung des Hippocampus bei Patienten mit Anpassungsstörung

Gemäß ICD-11 handelt es sich bei der Anpassungsstörung um eine vorübergehende Reaktion auf einen oder mehrere Stressoren (z.B.: Scheidung, Krankheit, Konflikte im Arbeitsleben), die üblicherweise innerhalb eines Monats nach Beginn des Stressereignisses auftritt (World Health Organization, 2018). Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch Präokkupation mit dem Stressor und seinen möglichen Konsequenzen oder ein Grübeln über die Auswirkungen. Patienten mit Anpassungsstörung können mit dem Stressor nicht adäquat umgehen, sodass sich dadurch Beeinträchtigungen im eigenen Alltag, im Familienleben oder in der sozialen Interaktion ergeben. Definitionsgemäß dürfen sich die Symptome der Anpassungsstörung nicht durch andere Krankheitsbilder wie Depression oder PTBS erklären lassen. Typischerweise kommt es zu einer Beschwerdebesserung innerhalb von sechs Monaten, wenn der auslösende Stressor verschwunden ist (World Health Organization, 2018). Die Prävalenz der Anpassungsstörung in Deutschland liegt bei etwa 1% (Maercker et al., 2012) und es handelt sich um eines der häufigsten einsatzassoziierten psychologischen Krankheitsbilder innerhalb der Bundeswehr (Kowalski et al., 2012). Bisher sind uns keine Studien bekannt die hippocampale Subfelder bei Patienten mit Anpassungsstörung untersuchen. Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass es sich bei Anpassungsstörung im Vergleich zu anderen stressassoziierten Krankheitsbildern um eine Erkrankung mit geringerer Symptomlast handelt (O'Donnel et al., 2016; Morgan et al., 2022). Auf Grund dieser weniger starken Beeinträchtigung und der häufig kürzeren Symptombdauer lässt sich vermuten, dass

Patienten weniger hippocampale Subfeldalterationen aufweisen, als an PTBS oder Depression erkrankte Patienten.

2.5. Anatomie des Hippocampus

Makroskopisch kann der Hippocampus in Kopf (Caput), Körper (Corpus), Schwanz (Cauda) und Fissur unterteilt werden (Sämman et al., 2022). Die wichtigsten Substrukturen sind der Gyrus dentatus (DG), das Ammonshorn (Cornu ammonis, CA) sowie das Subiculum. Der Gyrus dentatus besteht histologisch größtenteils aus einer Schicht Granularzellen (granular cell layer), die umgeben ist von einer Molekularzellschicht (molecular layer). Weitere wichtige assoziierte Strukturen, die allerdings nicht Teil des Hippocampus sind, sind das Präsubiculum, Parasubiculum und der entorhinale Cortex. Die hippocampalen Strukturen lassen sich noch weiter in sogenannte Subfelder unterteilen (Iglesias et al., 2015; Sämman et al., 2022). Charakteristisch ist für den Hippocampus die überdurchschnittliche Dichte an Glukokortikoidrezeptoren, die die Struktur besonders empfindlich gegenüber Stress macht, da das vermehrt ausgeschüttete Cortisol und andere erregende Neurotransmitter einen toxischen Effekt auf den Hippocampus haben (McEwan et al., 1997). Tierexperimentelle Untersuchungen von Nagern haben gezeigt, dass der neurotoxische Effekt von Stress zu einer Atrophie des Hippocampus führen kann (Bremner et al., 1995). Neurotoxizität zeigt sich unter anderem durch eine reduzierte Neurogenese, durch eine verminderte Verzweigung der Dendriten der Neurone und durch eine gedrosselte neuronale Plastizität – alles Mechanismen, die zu einem verminderten Hippocampusvolumen führen können (Wang et al., 2010). Andererseits haben die Neurone des Hippocampus die besondere Eigenschaft, dass sie sich von der stress-induzierten Atrophie erholen können. Studien haben gezeigt, dass einerseits die neurotoxischen Effekte von Stress medikamentös moduliert oder blockiert werden können (Duman, 2004) andererseits zeigt eine andere Arbeit, dass psychotherapeutische Interventionen zu einer Volumenzunahme des Hippocampus führen können (Manthey et al., 2021). Manche hippocampale Subfelder scheinen durch Stress mehr affiziert zu sein, als andere, dennoch ist es bisher nicht möglich PTBS (Chen et al., 2018; Postel et al., 2021; Zhang et al., 2021), Depression (Sun et al., 2023) oder Anpassungsstörung bestimmten Subfeldern zuzuordnen (Salminen et al., 2019).

2.6. Forschungsfragen

Zahlreiche Studien haben bereits den Hippocampus als Ganzes untersucht und haben dabei kleinere Volumina bei Patienten mit PTBS oder Depression gegenüber gesunden Kontrollen gefunden (O'Doherty et al., 2015; Bromis et al., 2018; Logue et al., 2018; Oyarce et al., 2020). Auf Grund der relativ hohen Heterogenität sind diese Ergebnisse allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Des Weiteren ist bisher nicht klar wie sich diese Studienergebnisse auf die klinisch-stationäre Routine übertragen lassen, in der typischerweise keine gesunden Kontrollen vorgefunden werden. In diesem Zusammenhang erhofft man sich, dass ein genaueres Verständnis der Unterschiede der verschiedenen stressassoziierten psychologischen Krankheitsbilder zu einer Verbesserung der Diagnostik führt (Weis et al., 2021; Sun et al., 2023). Die volumetrische Untersuchung von hippocampalen Subfeldern scheint hierbei ein vielversprechender Ansatz zu sein, der zum genaueren Verständnis der Krankheitsbilder und zur Verbesserung der Diagnostik beitragen kann.

Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Subfelder CA1 und DG bei Patienten mit PTBS kleiner sind, als bei gesunden Kontrollen (Hayes et al., 2017; Chen et al., 2018; Postel et al., 2019, 2021; Zhang et al., 2021). Seltener wurden in einzelnen Studien auch kleinere CA2/3- und HATA-Subfelder gefunden (Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017).

In einer aktuellen Metaanalyse von Sun et al. (2023) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen kleinere Volumina von CA2/3 und CA4 sowie größere Volumina des HATA-Subfelds haben. Des Weiteren wurden in derselben Studie signifikante hippocampalen Volumenunterschiede zwischen Depressiven und Patienten mit Schizophrenie in den Subfeldern Parasubiculum und HATA nachgewiesen. In der Metaanalyse wurde allerdings keine Studie aufgeführt, die direkt Patienten mit Depression und Patienten mit Schizophrenie verglichen hat, sondern es wurde lediglich ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die Autoren regen daher direkte Vergleichsstudien mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen an.

Unter Kenntnis dieser Studienergebnisse haben wir eine Feldstudie durchgeführt, die anhand von Routine-cMRT-Scans untersucht, ob sich die hippocampalen Subfelder (CA1, CA 2/3, DG) bei stressassoziierten psychischen Erkrankungen (PTBS,

Depression, PTBS mit komorbider Depression, Anpassungsstörung) in ihrem Volumen signifikant unterscheiden; dabei wurde das intracranielle Volumen (eTIV) als Kontrollvariable in der statistischen Modellierung berücksichtigt. Wir haben Patienten mit Anpassungsstörung in unsere Studienpopulation mit aufgenommen, da ihre Prävalenz unter Bundeswehrsoldaten hoch ist und weil angenommen werden kann, dass sich auf Grund der kürzeren Krankheitsdauer sowie der geringen Symptomlast weniger Subfeldveränderungen zeigen, als in den Untersuchungsgruppen mit PTBS und Depression.

Explorativ wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen selbstberichteter Symptombdauer, psychopharmakologische Vorbehandlung oder psychotherapeutischer Vorerfahrung mit den Subfeldvolumina CA1, CA2/3 und DG in unserer Stichprobe detektierbar sind. Des Weiteren haben wir in diesem Zusammenhang auch überprüft, ob die Symptombdauer, vorherige psychopharmakologische Behandlung oder Psychotherapie die Volumenunterschiede zwischen den stressassoziierten Krankheitsbildern beeinflusst.

3. Material und Methoden

Das Studiendesign wurde geprüft und genehmigt durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Referenznummer: PV7098), durch die administrative Datenschutzbeauftragte des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg sowie durch die Mitglieder der Forschungskonferenz der Bundeswehr an der Sanitätsakademie München (44K2-S-322224).

3.1. Stichprobe und klinische Messungen

Wir haben folgende Einschlusskriterien für die retrospektive, querschnittliche Kohortenstudie definiert: Die Patienten mussten an einem der folgenden Krankheitsbilder, diagnostiziert durch einen Facharzt für Psychiatrie und einen approbierten psychologischen Psychotherapeuten, erkrankt sein: einzelne depressive Episode in leichter (F32.0), mittelgradiger (F32.1) oder schwerer Ausprägung (F32.2), rezidivierende depressive Episode in leichter (F33.0), mittelgradiger (F33.1) oder schwerer Ausprägung (F33.2), PTBS (F41.1) oder Anpassungsstörung (F43.2).

Wir haben cMRT-Datensätze, die im Rahmen der standardmäßigen Ausschlussdiagnostik somatischer Ursachen während des stationären Aufenthalts durchgeführt wurden mit der FreeSurfer 6.0 Volumetriesoftware sekundär bearbeitet, um so die Volumina der hippocampalen Subfelder zu erhalten.

Patienten mit Zustand nach intracraniellen Verletzungen, ZNS-Erkrankungen wie Epilepsie und Multiple Sklerose, intracraniellen Tumoren, Psychosen sowie alkohol- oder drogenabhängige Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt besteht die, aus der klinischen Routine gewonnene, Stichprobe aus 162 Männern und 23 Frauen ($N = 185$), die alle eine stationäre psychiatrische Behandlung im Zeitraum von Januar 2014 bis März 2019 am Bundeswehrkrankenhaus erhalten haben. Alle Patienten haben während ihrer stationären Behandlung eine cMRT-Untersuchung am selben MRT-Gerät erhalten (siehe 3.2 Analyse und Verarbeitung der cMRT-Datensätze). Die Stichprobe bestand aus insgesamt vier Gruppen: (i) Patienten mit alleiniger PTBS ($n = 50, 27.0\%$), (ii) Patienten mit alleiniger Depression ($n = 70, 37.8\%$), (iii) Patienten mit PTBS und komorbider Depression ($n = 38, 20.6\%$) sowie (iv) Patienten mit diagnostizierter Anpassungsstörung ($n = 27, 14.6\%$). Das Patientenalter reichte von 17 bis 61 Jahren ($M = 31,96, SD = 8,96$). 69 Patienten (37.3%) hatten bereits eine psychopharmakologische Vorbehandlung und 85 Patienten (45.9%) hatten bereits psychotherapeutische Vorerfahrungen (diese inkludiert sowohl ambulante, als auch stationäre Psychotherapien). Aus Datenschutzgründen haben wir dichotom operationalisiert, ob die Patienten zum Aufnahmezeitpunkt bereits psychiatrisch medikamentös behandelt wurden und ob bereits eine psychotherapeutische Behandlung erfolgt ist. Da vorherige Studien berichtet haben, dass es einen Zusammenhang zwischen Symptombdauer und hippocampalen Subfeldalterationen gibt (Bromis et al., 2018; Oyarce et al., 2020), haben wir die Symptombdauer aus den psychiatrischen Berichten extrahiert ($M = 42,68$ Monate, $SD = 48,1$, Schwankungsbereich = 1-269 Monate). Zudem haben wir weitere soziodemografische Faktoren wie Geschlecht, Bildungsgrad (Universitätsabschluss, Gymnasialabschluss, Realschulabschluss und niedrigerer Bildungsgrad), militärische Dienstgradgruppe (Mannschaften = NATO-Rang OR1-4, Unteroffiziere = NATO-Rang OR5-9, Offiziere = NATO-Rang OF) erhoben und haben diese zusammen mit der psychotherapeutischen Vorerfahrungen in Tabelle 1 berichtet. Alle Informationen bzgl. der Anamnese der Patienten wurden aus den Patientenakten des Zentrums für seelische Gesundheit am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg extrahiert. Gemäß dem

Datenschutzkonzept dieser Arbeit war der Zugang zu den Patientenakten lediglich den behandelnden Ärzten sowie autorisierten Mitarbeitern an dieser Studie gestattet. Alle MRT-Datensätze sowie die radiologischen Befunde stammen aus der Abteilung Radiologie am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg. Die psychiatrischen Diagnosen wurden gemäß den Kriterien des ICD-10 von einem Psychiater und einem approbierten Psychotherapeuten auf Grundlage von mehreren unstandardisierten Explorationsgesprächen gestellt und durch den Klinischen Direktor kontrolliert. Gelegentlich wurden auch psychometrische Tests durchgeführt, diese waren allerdings für den Einschluss in die Studie nicht obligat. Auf Grund von datenschutzrechtlichen Einschränkungen hatten wir keinen Zugang zu den psychometrischen Testergebnissen (siehe 5.1 Limitation). Die Befundung der MRT-Datensätze erfolgte durch einen Facharzt für Radiologie.

Tabelle 1. *Soziodemografische Faktoren der Stichprobe.*

Variable	PTBS (N = 50)		Depr (N = 70)		PTBS+Depr (N = 38)		Anpassungsstörung (N = 27)		χ^2 (df)	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Geschlecht									1.68(3)	.640
männlich	44	88.0	63	90.0	31	81.6	24	88.9		
weiblich	6	12.0	7	10.0	7	18.4	3	11.1		
Bildungs- Abschluss									6.30(6)	.390
Universität	9	18.8	12	17.4	2	5.3	5	18.5		
Abitur	6	12.5	15	21.7	8	21.1	7	25.9		
Realschule u. geringerer Abschluss	33	68.8	42	60.9	28	73.7	15	55.6		
Dienstgrad									7.69(6)	.261
OF	10	20.0	15	21.4	4	10.5	7	25.9		
OR 5-9	22	44.0	32	45.7	26	68.4	11	40.7		
OR 1-4	18	36.0	23	32.9	8	21.1	9	33.3		
Psychotherap. Vorerfahrung									22.8 (3)	<.001
Ja	28	56.0	25	35.7	27	71.1	5	18.5		
Nein	22	44.0	45	64.3	11	28.9	22	81.5		

Anmerkung: PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; Depr = Depression; PTBS+Depr = Posttraumatische Belastungsstörung mit komorbider Depression; OF = Offiziere; OR 5-9 = Unteroffiziere OR 1-4 = Mannschaften.

3.2. Analyse und Verarbeitung der cMRT-Datensätze

Alle Magnetresonanztomografien erfolgten am selben 3T-MRT-Gerät in der Abteilung Radiologie des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg: Siemens Skyra (Siemens AG Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Es wurde eine 20-Kanal-Kopf-Hals-Spule verwendet. Neben anderen Sequenzen wurde bei allen Patienten zur Strukturanalyse eine sagittale dreidimensionale Gradientenechosequenz namens MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient echo) akquiriert. Folgende Scanparameter lagen dabei vor: TR = 2300ms, TE = 2,3ms, Matrixgröße 256 x 256, Voxelgröße 0,9mm³, 192 Schichten in der sagittalen Raumrichtung.

Zur Bildrekonstruktion und automatisierten Segmentation des gesamten Hippocampus sowie der angrenzenden assoziierten Strukturen in Subfelder wurde die Software FreeSurfer, Version 6.0 verwendet (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Diese Software verwendet einen bayes'schen Modellierungsansatz, der die Lage neuroanatomischer Markierungen auf der Grundlage probabilistischer Atlanten vorhersagt und die Lage manueller Hippocampus-Segmentierungen von Trainingspersonen erlernt (Iglesias et al., 2015). Die automatisierte Volumetrie ist ein validiertes Verfahren, das im Vergleich zur manuellen Volumetrie an hochauflösenden MRT-Datensätzen eine höhere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien („interstudy comparability“) zeigt (Hayes et al., 2017; Sämann et al., 2022). Mittels FreeSurfer 6.0 wird der jeweils rechte und linke Hippocampus automatisiert in folgende Subfelder segmentiert: Caput: parasubiculum, presubiculum-head, CA1-head, CA2/3-head, CA4-head, GC-ML-DG-head, molecular_layer-HP-head, hippocampus-amygdala transition area (HATA); Corpus: presubiculum-body, CA1-body, CA2/3-body, CA4-body, GC-ML-DG-body, molecular_layer-HP-body, fimbria; Cauda: hippocampal tail, fissure. Auf Grund der engen Lagebeziehung, der geringen Größe und einer konsekutiv eingeschränkten Differenzierbarkeit der Subfelder CA2 und CA3 werden diese Subfelder zu CA2/3 zusammengefasst. Schlussendlich wurden folgende Subfelder untersucht: subiculum, presubiculum, parasubiculum, CA1, CA2/3, CA4, GC-ML-DG inklusive molecular_layer (entspricht dem Gyrus dentatus = DG), HATA, fimbria, HC tail, HC fissure (Iglesias et al., 2015).

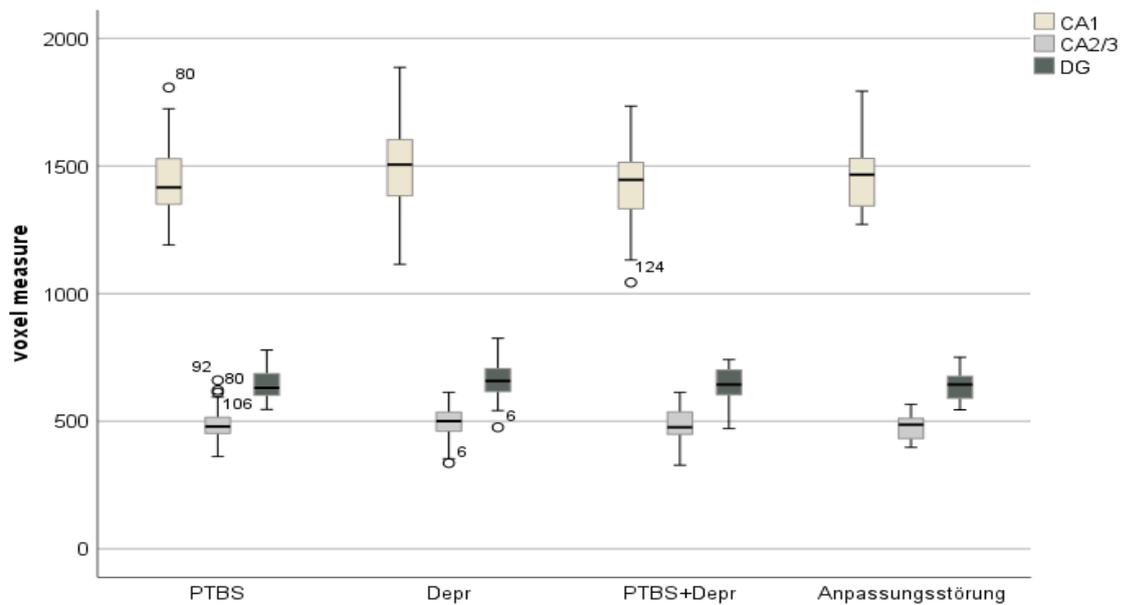
Individuell unterscheiden sich die Gesamthirngröße und die hippocampalen (Subfeld)Volumina abhängig von der Kopfgröße, dem Geschlecht und dem Alter (Nerland et al., 2022), deshalb ist es wichtig das intracranielle Volumen (ICV) als

Referenz einzukalkulieren. Mittels der FreeSurfer-Software wurde das sog. „estimated total intracranial volume“ (eTIV) automatisch volumetriert. Das eTIV gilt als Äquivalent zum manuell volumetrierten ICV (Buckner et al., 2004) und wurde in unserer statistischen Analyse als Kovariate in der Modellierung berücksichtigt.

3.3. Statistische Analyse

Alle statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics, Version 28 für Windows durchgeführt (IBM Corp. Released 2021, Armonk, N.Y., USA). Basierend auf den publizierten Studienergebnissen wählten wir die Subfelder CA1, CA2/3 und DG. Da nicht abschließend geklärt ist, ob eine bestimmte Hemisphäre des Gehirns bevorzugt von hippocampalen Volumenalterationen betroffen ist, wurden die Subfeldvolumina der jeweiligen Hemisphäre addiert und das Gesamtvolumen von CA1, CA2/3 und DG als primäre Ergebnisvariable definiert. Inferenzstatistiken wurden nur für CA1, CA2/3 und DG durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen auf Grund mehrerer abhängiger Variablen zu verringern. Für jede der abhängigen Variablen (CA1, CA2/3, DG) haben wir eine einfaktorielle Kovarianzanalyse („one-factorial analysis of covariance“, ANCOVA) durchgeführt mit den jeweiligen Patientengruppen (PTBS, Depression, PTBS+Depression, Anpassungsstörung) als unabhängige Variable sowie eTIV als Kovariate. Im Falle eines signifikanten Haupteffektes für den Faktor Patientengruppe, soll eine anschließende a-priori geplante Kontrastanalyse untersuchen, ob das Volumen der jeweiligen abhängigen Variable signifikant kleiner bei Patienten mit PTBS, Depression und PTBS+Depression im Vergleich zur Anpassungsstörung ist. Zur Prüfung der Normalverteilungsannahme wurden nach Patientengruppen getrennte Histogramme erstellt. Die visuelle Inspektion zeigte, dass die Normalverteilungsannahme nicht durchgängig bestätigt werden konnte. Daher haben wir die Berechnungen mit dem Bootstrappingverfahren ($k = 1000$ mit Bias-korrigierten Konfidenzintervallen; Field et al., 2018) erneut durchgeführt. Die bootstrapped Parameterschätzungen werden in der Supplement-Tabelle S1 berichtet. Es wurden keine substantiellen Unterschiede festgestellt. Die Ausreißer-Analyse wurde mit Boxplots für jede der abhängigen Variablen getrennt nach Patientengruppe durchgeführt (Abbildung 1).

Abbildung 1. Ausreißeranalyse mit Boxplots.



Anmerkung: PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; Depr = Depression; PTBS+Depr = Posttraumatische Belastungsstörung mit komorbider Depression; CA = Cornu ammonis; DG = Gyrus dentatus; voxel measure = Voxelanzahl (0,9mm³).

Falls Ausreißer festgestellt wurden, haben wir eine Kovarianzanalyse mit und ohne Ausreißer durchgeführt (Pollet und Van der Meij, 2017). Die Ergebnisse mit und ohne die Ausreißer unterschieden sich nicht signifikant, sodass wir lediglich die Ergebnisse mit Ausreißern im Text berichtet haben und in der Supplement-Tabelle S2 die Ergebnisse ohne Ausreißer dokumentiert wurden. Neben der Inferenzstatistik haben wir deskriptive Auswertungen über alle Subfelder des Hippocampus durchgeführt. In der Supplement-Tabelle S3 haben wir die deskriptive Statistik, inklusive Mittelwerte, Standardabweichungen und 95%-Konfidenzintervallen berichtet. Zudem haben wir eTIV-korrigierte Effektgrößen (Cohen's *d* für ungleich große Stichproben; Ellis, 2010) zwischen den verschiedenen stressassoziierten Krankheitsbildern für jedes hippocampale Subfeld und getrennt für jede Hemisphäre berechnet (Tabelle 2).

3.4. Power Analyse

Es wurde eine Post-hoc-Power-Analyse für die Kovarianzanalyse mit einem adjustierten Alpha-Niveau von 0.017 und einer Power von 80 % durchgeführt, mit N = 185 Teilnehmern, einer Kovariate (eTIV) und einer unabhängigen Variable

(Patientengruppen: PTBS, Depression, PTBS+Depression, Anpassungsstörung). Die Ergebnisse zeigten, dass wir Unterschiede feststellen konnten, wenn die Effektgröße $f \geq 0.27$ war (0.10 = kleine Effektgröße, 0.25 = mittlere Effektgröße, 0.40 = große Effektgröße; Cohen, 2013). Die Power-Analyse wurde mit der Software G*Power (Faul et al., 2007) durchgeführt. Da wir drei ANCOVAs durchgeführt haben, haben wir die Bonferroni-Korrektur angewandt und das Alpha-Niveau auf $\alpha = 0.017$ angepasst.

Tabelle 2. *eTIV-korrigierte Effektgrößen zwischen den verschiedenen stressassoziierten Krankheitsbildern für das jeweilige hippocampale Subfeld.*

Variable	Depr vs. PTBS		Depr vs. PTBS+Depr		Depr vs. Anpassungsst		PTBS vs. PTBS+Depr		PTBS vs. Anpassungsst		PTBS+Depr vs. Anpassungsst	
	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>
Links												
Para	1.706	- 0.157	- 2.490	0.228	- 0.031	0.003	- 4.197	0.388	- 1.737	0.161	2.459	-0.227
Pre	0.303	- 0.008	- 3.287	0.088	3.876	- 0.104	- 3.589	0.097	3.574	- 0.097	7.163	-0.193
Subiculum	- 4.131	0.091	- 6.334	0.139	1.553	- 0.034	- 2.202	0.049	5.684	- 0.126	7.886	-0.174
CA1	4.830	- 0.070	16.830	- 0.244	9.696	- 0.141	12.000	- 0.176	4.866	- 0.072	- 7.133	0.104
CA2/3	- 1.812	0.068	- 3.373	0.127	5.855	- 0.220	- 1.561	0.059	7.667	- 0.291	9.228	-0.348
CA4	0.356	- 0.013	- 3.344	0.125	2.484	- 0.093	- 3.700	0.140	2.128	- 0.081	5.828	-0.220
GC/DG	0.887	- 0.035	- 3.082	0.122	5.686	- 0.225	- 3.969	0.158	4.799	- 0.192	8.768	-0.348
ML	- 1.682	0.035	1.073	- 0.022	5.462	- 0.114	2.755	- 0.058	7.144	- 0.150	4.389	-0.092
HATA	1.100	- 0.139	0.382	- 0.048	1.626	- 0.205	- 0.719	0.091	0.526	- 0.067	1.244	-0.158
Fimbria	- 0.009	0.001	- 3.299	0.182	6.394	- 0.353	- 3.308	0.183	6.385	- 0.356	9.693	-0.536
HT	- 7.329	0.117	1.615	- 0.026	- 16.262	0.260	8.945	- 0.144	- 8.933	0.144	- 17.877	0.286
HF	- 3.789	0.176	1.483	- 0.068	- 1.553	0.072	5.272	- 0.245	2.236	- 0.105	- 3.036	0.141
Rechts												
Para	2.706	- 0.288	0.077	-0.008	- 0.939	0.100	- 2.629	0.281	- 3.646	0.391	- 1.017	0.108
Pre	3.952	- 0.126	4.866	-0.154	7.931	- 0.252	0.915	- 0.029	3.979	- 0.127	3.064	-0.097
Subiculum	4.132	- 0.105	- 3.12	0.079	10.701	- 0.270	- 7.252	0.184	6.569	- 0.167	13.821	-0.350
CA1	9.052	- 0.127	10.251	-0.143	8.144	- 0.114	1.199	- 0.017	- 0.908	0.013	- 2.107	0.030
CA2/3	- 0.566	0.019	- 5.409	0.178	6.789	- 0.225	- 4.844	0.161	7.355	- 0.246	12.199	-0.405
CA4	1.059	- 0.041	- 4.196	0.160	5.304	- 0.203	- 5.254	0.202	4.245	- 0.164	9.500	-0.364
GC/DG	1.201	- 0.041	- 4.777	0.163	6.295	- 0.215	- 5.977	0.205	5.094	- 0.176	11.071	-0.380
ML	2.825	- 0.056	- 0.956	0.019	9.161	- 0.182	- 3.781	0.075	6.336	- 0.127	10.117	-0.201
HATA	1.703	- 0.196	1.181	-0.135	3.511	- 0.404	- 0.522	0.060	1.808	- 0.210	2.330	-0.269
Fimbria	1.846	- 0.099	- 0.267	0.014	2.351	- 0.126	- 2.113	0.114	0.505	- 0.027	2.618	-0.141
HT	- 0.641	0.010	- 7.643	0.119	- 3.762	0.059	- 7.001	0.110	- 3.121	0.049	3.880	-0.061
HF	1.010	- 0.042	0.518	-0.022	10.161	- 0.427	- 0.491	0.021	9.151	- 0.388	9.642	-0.625

Anmerkung: PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; Depr = Depression; PTBS+Depr = Posttraumatische Belastungsstörung mit komorbider Depression; Anpassungsst = Anpassungsstörung; Para = Parasubiculum; Pre = Presubiculum; CA = Cornu Ammonis; GC/DG = Granularzellschicht/Gyrus dentatus; ML = Molekularzellschicht; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transitions-Areal; HT = Hippocampuschwanz/Tail; HF = Hippocampale Fimbria.

Tabelle 2.

Fortsetzung.

Variable	Depr vs. PTBS		Depr vs. PTBS+Depr		Depr vs. Anpassungsst		PTBS vs. PTBS+Depr		PTBS vs. Anpassungsst		PTBS+Depr vs. Anpassungsst	
	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>	MDiff	Cohen's <i>d</i>
Gesamt (Links + Rechts)												
Para	4.413	- 0.256	- 2.413	0.139	- 0.970	0.056	6.826	0.397	- 5.383	0.315	1.443	-0.084
Pre	4.254	- 0.102	1.579	- 0.040	11.807	- 0.333	2.675	0.043	7.552	- 0.123	10.227	-0.165
Subiculum	0.001	0.001	- 9.453	0.120	12.254	- 0.156	9.454	0.121	12.253	- 0.157	21.707	-0.276
CA1	13.882	- 0.109	27.081	- 0.211	17.840	- 0.140	- 13.199	- 0.104	3.958	- 0.031	- 9.241	0.072
CA2/3	- 2.378	0.047	- 8.782	0.171	12.644	- 0.247	6.405	0.126	15.022	- 0.296	21.427	-0.419
CA4	1.415	- 0.032	- 7.540	0.168	7.788	- 0.174	8.954	0.201	6.373	- 0.144	15.327	-0.343
GC/DG	2.088	- 0.042	- 7.859	0.156	11.981	- 0.238	9.946	0.199	9.893	- 0.199	19.840	-0.396
ML	1.143	- 0.013	0.117	- 0.001	14.623	- 0.161	1.026	0.011	13.480	- 0.150	14.506	-0.160
HATA	2.804	- 0.194	1.563	- 0.108	5.137	- 0.354	1.241	0.085	2.334	- 0.161	3.574	-0.247
Fimbria	1.855	- 0.056	- 3.566	0.108	8.745	- 0.265	5.421	0.165	6.890	- 0.211	12.311	-0.375
HT	- 7.971	0.066	- 6.027	0.050	- 20.025	0.166	- 1.943	- 0.016	- 12.054	0.101	- 13.997	0.116
HF	- 2.779	0.069	2.002	- 0.049	8.608	- 0.213	- 4.781	- 0.119	11.387	- 0.284	6.606	-0.164

Anmerkung: PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; Depr = Depression; PTBS+Depr = Posttraumatische Belastungsstörung mit komorbider Depression; Anpassungsst = Anpassungsstörung; Para = Parasubiculum; Pre = Presubiculum; CA = Cornu Ammonis; GC/DG = Granularzellschicht/Gyrus dentatus; ML = Molekularzellschicht; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transitions-Areal; HT = Hippocampuschwanz/Tail; HF = Hippocampale Fimbria.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Ergebnisse für CA1, CA2/3 und DG werden in den folgenden Abschnitten (4.1 - 4.3) jeweils einzeln beschrieben. Eine Gesamtübersicht findet sich in Tabelle 3.

4.1. Cornu ammonis 1

Die einfaktorielle ANCOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Patientengruppe, $F(3,180) = 0,39$, $p = 0.301$, $\eta_p^2 = 0.006$ aber einen signifikanten Haupteffekt für die Kovariate eTIV, $F(1,180) = 77,6$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.301$.

Für die explorative Fragestellung haben wir die potentiellen Kovariaten Symptombdauer, psychopharmakologische Vorbehandlung und psychotherapeutische Vorerfahrung zur ANCOVA hinzugefügt. Zudem wurden Interaktionseffekte mit dem Faktor Patientengruppe für CA1 gebildet. Es wurden keine signifikanten Assoziationen festgestellt: (i) Symptombdauer, $F(1,143) = 0.87$, $p = 0.352$, $\eta_p^2 = 0.006$, (ii) Interaktion Symptombdauer \times Patientengruppe, $F(3,143) = 0.88$, $p = 0.453$, $\eta_p^2 = 0.018$, (iii) psychopharmakologische Vorbehandlung, $F(1,143) = 0.47$, $p = 0.494$, $\eta_p^2 = 0.003$, (iv) Interaktion psychopharmakologische Vorbehandlung \times Patientengruppe, $F(3,143) = 1.08$, $p = 0,356$, $\eta_p^2 = 0,022$, (v) psychotherapeutische Vorerfahrung, $F(1,143) = 0.17$, $p = 0.681$, $\eta_p^2 = 0.001$, und (vi) Interaktion psychotherapeutische Vorerfahrung \times Patientengruppe, $F(3,143) = 0.51$, $p = 0.670$, $\eta_p^2 = 0.011$.

4.2. Cornu ammonis 2/3

Die einfaktorielle ANCOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Patientengruppe, $F(3,180) = 0.96$, $p = 0.412$, $\eta_p^2 = 0.016$ aber einen signifikanten Haupteffekt für die Kovariate eTIV, $F(1,180) = 59.7$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.249$.

Zur Untersuchung der explorativen Fragestellung, wendeten wir das gleiche Verfahren wie für das Subfeld CA1 an. Auch hier fanden wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Kovariaten und dem Volumen von CA2/3: (i) Symptombdauer, $F(1,143) = 0.97$, $p = 0.325$, $\eta_p^2 = 0.007$, (ii) die Interaktion Symptombdauer \times Patientengruppe, $F(3,143) = 0.21$, $p = 0.884$, $\eta_p^2 = 0.005$, (iii) psychopharmakologische

Vorbehandlung, $F(1,143) = 0.19$, $p = 0.659$, $\eta_p^2 = 0.001$, (iv) die Interaktion psychopharmakologische Vorbehandlung \times Patientengruppe, $F(3,143) = 0.73$, $p = 0.531$, $\eta_p^2 = 0.015$, (v) psychotherapeutische Vorerfahrung, $F(1,143) = 0.09$, $p = 0.754$, $\eta_p^2 = 0.001$, und (vi) die Interaktion psychotherapeutische Vorerfahrung \times Patientengruppe, $F(3,143) = 0.92$, $p = 0.432$, $\eta_p^2 = 0.019$.

4.3. Gyrus dentatus

Die einfaktorielle ANCOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Patientengruppe, $F(3,180) = 0.85$, $p = 0.467$, $\eta_p^2 = 0.014$ aber einen signifikanten Haupteffekt für die Kovariate eTIV, $F(1,180) = 98.6$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.354$.

Hinsichtlich der explorativen Fragestellung fanden wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Kovariaten und dem Volumen von DG: (i) Symptombdauer, $F(1,143) = 1.83$, $p = 0.178$, $\eta_p^2 = 0.013$, (ii) die Interaktion Symptombdauer \times Patientengruppe, $F(3,143) = 0.68$, $p = 0.560$, $\eta_p^2 = 0.014$, (iii) psychopharmakologische Vorbehandlung, $F(1,143) = 0.06$, $p = 0.793$, $\eta_p^2 < 0.001$, (iv) die Interaktion psychopharmakologische Vorbehandlung \times Patientengruppe, $F(3,143) = 1.11$, $p = 0.347$, $\eta_p^2 = 0.023$, (v) psychotherapeutische Vorerfahrung, $F(1,143) = 0.01$, $p = 0.910$, $\eta_p^2 < 0.001$, und (vi) die Interaktion psychotherapeutische Vorerfahrung \times Patientengruppe, $F(3,143) = 0.79$, $p = 0.497$, $\eta_p^2 = 0.016$.

Tabelle 3. Übersicht der ANCOVA-Ergebnisse mit Ausreißern.

Variable	Teststatistik			
	F	(df)	p	η_p^2
CA1				
eTIV	77.6	(1, 180)	< .001	.301
PatGrp.	0.39	(3, 180)	.301	.006
Symptomdauer	0.87	(1, 143)	.352	.006
Symptomdauer x PatGrp.	0.88	(3, 143)	.453	.018
PsychoPharm. Vorb.	0.47	(1, 143)	.494	.003
PsychoPharm. Vorb. x PatGrp.	1.08	(3, 143)	.356	.022
PsychoTherap Vorerf.	0.17	(1, 143)	.681	.001
PsychoTherap Vorerf. x PatGrp.	0.51	(3, 143)	.670	.011
CA2/3				
eTIV	59.7	(1, 180)	< .001	.249
PatGrp.	0.96	(3, 180)	.412	.016
Symptomdauer	0.97	(1, 143)	.325	.007
Symptomdauer x PatGrp.	0.21	(3, 143)	.884	.005
PsychoPharm. Vorb.	0.19	(1, 143)	.659	.001
PsychoPharm. Vorb. x PatGrp.	0.73	(3, 143)	.531	.015
PsychoTherap Vorerf.	0.09	(1, 143)	.754	.001
PsychoTherap Vorerf. x PatGrp.	0.92	(3, 143)	.432	.019
DG				
eTIV	98.6	(1, 180)	< .001	.354
PatGrp.	0.85	(3, 180)	.467	.014
Symptomdauer	1.83	(1, 143)	.178	.013
Symptomdauer x PatGrp.	0.68	(3, 143)	.560	.014
PsychoPharm. Vorb.	0.69	(1, 143)	.793	< .001
PsychoPharm. Vorb. x PatGrp.	1.11	(3, 143)	.347	.023
PsychoTherap Vorerf.	0.01	(1, 143)	.910	< .001
PsychoTherap Vorerf. x PatGrp.	0.79	(3, 143)	.497	.016

Anmerkung: eTIV = geschätztes intracranielles Volumen; PatGrp = Patientengruppe; PsychPharm. Vorb. = Psychopharmakologische Vorbehandlung; PsychTherap. Vorerf = Psychotherapeutische Vorerfahrung; CA = Cornu ammonis; DG = Gyrus dentatus.

5. Diskussion

Entgegen den Erwartungen konnten wir zwischen den untersuchten stressassoziierten psychischen Störungsbildern keine signifikanten Volumenunterschiede in den hippocampalen Subfeldern CA1, CA2/3 und DG nachweisen. Eine mögliche Interpretation dieser non-results könnte sein, dass die hippocampale Subfeldanalyse von klinischen Routine-MRT-Scans aus einem Bundeswehrkrankenhaus nicht zwischen stressassoziierten psychischen Störungsbilder differenzieren kann. Dies könnte z. B. an der begrenzten externen Validität vorheriger - überwiegend grundlagenorientierten - Forschungsergebnisse oder aber auch an Designlimitationen der vorliegenden Studie liegen.

Gleichwohl vorherige Metaanalysen eine relativ hohe Varianz zwischen den Studien feststellten, wird im Allgemeinen akzeptiert, dass das hippocampale Gesamtvolumen

bei Patienten mit PTBS oder Depression kleiner ist, als bei Gesunden (O'Doherty et al., 2015; Bromis et al., 2018; Logue et al., 2018, Oyarce et al. 2020). Ein biopsychologischer Erklärungsansatz hierfür ist, dass der Hippocampus eine überdurchschnittliche Konzentration von Glukokortikoidrezeptoren aufweist - dies macht ihn besonders anfällig für Stress (McEwen et al., 1997). Studien an Nagetieren haben gezeigt, dass stressinduzierte Neurotoxizität zu einer Atrophie des HC führen kann (Bremner et al., 1995). Es ist jedoch unklar, ob dies ein stressbedingtes Phänomen im Allgemeinen ist oder ob es sich zwischen stressbedingten psychischen Störungen unterscheidet. Letzteres wäre besonders relevant für die klinische Routineversorgung, in denen gesunde Kontrollpersonen normalerweise nicht verfügbar sind. Bromis et al. (2018) fanden keine signifikanten Unterschiede im Gesamtvolumen des Hippocampus zwischen Patienten mit PTBS und Depression. Ihre Ergebnisse sind jedoch methodisch limitiert, da sie einen indirekten Vergleich durchführten und keine Studien identifizieren konnten, die die Krankheitsbilder direkt verglichen haben. Einige Autoren argumentieren, dass die Untersuchung von hippocampalen Subfeldern ein differenzierteres Verständnis der hippocampalen Funktionalität ermöglichen kann. Möglicherweise wird dies von verschiedenen psychischen Störungen unterschiedlich beeinflusst wird. Obwohl diese Studien erste Hinweise auf spezifische Subfelder (CA1, CA2/3 und DG) fanden, verwendeten sie auch gesunde Kontrollpersonen als Vergleichsgruppe (Chen et al., 2018; Postel et al., 2019; Zhang et al., 2021) oder indirekte Vergleiche (Sun et al., 2023). Daher bleibt die Frage, ob die Untersuchung von hippocampalen Subfeldern dazu beitragen könnte, zwischen stressassoziierten psychischen Störungsbildern zu differenzieren, unbeantwortet.

Unsere nicht signifikanten Ergebnisse deuten darauf hin, dass kleinere Hippocampusvolumina (global oder Subfeld) eine allgemeine Stressreaktion darstellen könnten. Dieser Annahme folgend, wären, falls Unterschiede zwischen stressassoziierten psychischen Störungsbildern vorhanden sind, die zu erwarteten Effektstärken relativ gering. Daher können wir nicht ausschließen, dass unsere Teststärke, gleichwohl unser Stichprobenumfang im Vergleich zu vorherigen Stichproben relativ groß gewesen ist (Averill et al., 2017; Ahmed-Leitao et al., 2019; Postel et al., 2019, 2021), ausreichend hoch genug ist, um Unterschiede verlässlich festzustellen. Dennoch haben wir die Anpassungsstörung in unser Studiendesign aufgenommen und angenommen, dass aufgrund der meist kürzeren Krankheitsdauer

und geringeren Symptomlast Patienten mit Anpassungsstörung weniger von Veränderungen in den hippocampalen Subfeldern betroffen sind, als bei PTBS oder Depression. Entgegen unseren Erwartungen fanden wir jedoch keine signifikanten Unterschiede. Dies könnte als zusätzlicher Hinweis interpretiert werden, dass kleinere Hippocampussubfelder mit einer allgemeinen Stressreaktion assoziiert sind. Diese Interpretation bleibt jedoch spekulativ, da wir keine gesunden Kontrollpersonen einbezogen haben.

Vorherige Metaanalysen zeigten eine relativ hohe Heterogenität und diskutieren, ob dies u.a. durch Variationen in den Patientenmerkmalen, wie Symptombdauer, psychopharmakologische Vorbehandlung und psychotherapeutische Vorerfahrung, assoziiert sein kann (Bromis et al., 2018; Sun et al., 2023). Diese Kovariaten können die neuronale Plastizität der hippocampalen Subfelder beeinflussen, weshalb wir sie in unseren Analysen berücksichtigt haben.

Zum Beispiel kann eine längere Symptombdauer zu einer chronischen Stressreaktion führen, welche scheinbar mit einem reduzierten Hippocampusvolumen assoziiert ist (Bremner et al., 1995; Duman, 2004). Einige Studien konnten diesen Befund jedoch nicht replizieren (Cao et al., 2017). Unsere explorative Analyse ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Symptombdauer und den Subfeldern CA1, CA2/3 und DG. Allerdings ist die Aussagekraft aufgrund des vorliegenden retrospektiven Kohortenstudiendesigns limitiert. Somit liegt es an zukünftigen longitudinal designten Studien die Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen der Symptombdauer und Veränderungen der HC-Subfelder empirisch belastbar zu untersuchen.

Auch können psychopharmakologische Behandlungen mit Antidepressiva oder Antipsychotika die Funktion und Struktur des Hippocampus beeinflussen (Vermetten et al., 2003; Duman, 2004; Yao et al., 2020). Unsere explorative Analyse zeigte jedoch erneut keine signifikante Korrelation mit der psychopharmakologischen Vorbehandlung und dem Volumen von CA1, CA2/3 und DG. Unterschiede im Studiendesign können diese Divergenz miterklären. Vermetten et al. (2003) behandelten beispielsweise eine therapienaive Stichprobe ausschließlich mit Paroxetin über 36-48 Wochen und erlaubten keine anderen Interventionen. Daher könnte unsere dichotome Operationalisierung nicht umfassend genug sein, um potenzielle Zusammenhänge zu erkennen.

Schließlich wird vermutet, dass Psychotherapie plastische Veränderungen im Hippocampus als Ganzes und seinen Subfeldern hervorrufen kann. Die empirische Evidenz hierfür ist jedoch weniger eindeutig. Manthey et al. (2021) identifizierten in ihrer systematischen Überprüfung nur eine Studie, die erhöhte Hippocampusvolumina nach traumafokussierten Leitlinienverfahren zeigte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Befunde zu heterogen sind und noch nicht ausreichen, um robuste Schlussfolgerungen über den psychotherapeutischen Effekt auf die Hippocampusmorphologie abzuleiten. Unsere explorativen Analysen ergaben ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen psychotherapeutischer Vorerfahrung und CA1, CA2/3 oder DG. Daher sollten zukünftige Interventionsstudien empirisch den psychotherapeutischen Effekt auf die hippocampalen Subfelder untersuchen.

5.1. Limitationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen im Zusammenhang mit mehreren Einschränkungen diskutiert werden. Die Kernlimitation besteht im Fehlen einer gesunden Kontrollbedingung. Unsere Idee war es, Unterschiede zwischen stressassoziierten psychischen Störungsbildern zu detektieren, mit dem langfristigen Ziel, die diagnostische Präzision dieser prävalenten Störungsbilder mittels routinemäßiger klinischer MRT-Scans zu verbessern. Dennoch können wir ohne eine gesunde Kontrollgruppe keine Schlussfolgerung ziehen, ob wir kleinere Hippocampusvolumina identifiziert haben. In der Regel sind mehrere gesunde Kontrollbedingungen (traumaexponiert, nicht-traumaexponiert) erforderlich, um Ursache und Wirkung der Stressexposition in Querschnittsdesigns zu bestimmen (Gosnell et al., 2020; Siehl et al., 2020). Wir haben keine gesunden Kontrollgruppen eingeschlossen, da diese üblicherweise im klinischen Alltag nicht vorkommen, allerdings ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse dadurch erheblich eingeschränkt. Zukünftige Studien sollten unsere Ergebnisse mit mehreren gesunden Kontrollgruppen replizieren.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass wir die selbstberichtete Symptomlast nicht anhand standardisierter Psychometrie erhoben haben. Obwohl einige Autoren signifikante Korrelationen zwischen dem Schweregrad und den hippocampalen Subfeldern fanden (Averill et al., 2017; Hayes et al., 2017), konnten wir diese Befunde

nicht replizierend überprüfen, was die Interpretation weiter einschränkt. Zusätzlich könnte die dichotome Extrahierung psychotherapeutischer Vorerfahrung und psychopharmakologischer Vorbehandlung nicht umfassend genug gewesen sein, um eine Assoziation festzustellen, was die Aussagekraft dieser Parameter einschränkt. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob eine detailliertere Erfassung (z. B. Anzahl der ambulanten Therapiesitzungen oder der stationären Verweildauer) das Hippocampusvolumen beeinflussen könnte. Darüber hinaus haben wir die Art des Traumas, das die Patienten mit einer PTBS erlebt haben, nicht näher untersucht. Da in unserer Stichprobe nur Soldaten eingeschlossen wurden ist, es wahrscheinlich, dass die meisten untersuchten PTBS-Patienten ein traumatisches Ereignis im Zusammenhang mit Auslandseinsätzen erlebt haben, dennoch konnten wir diese Hypothese nicht empirisch bestätigen. Da die Art des Traumas potenziell Veränderungen in den hippocampalen Subfeldern beeinflussen könnte, sollten zukünftige Studien systematisch die Art des erlebten Traumas mituntersuchen. Schließlich sollte beachtet werden, dass wir in unserer Stichprobe signifikant weniger Frauen als Männer hatten. Obwohl das Verhältnis in unserer Studie vergleichbar zu der Basisrate der Frauen beim Militär ist, könnte dies die Ergebnisse zusätzlich konfundiert haben.

5.2. Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt unsere Studie das routinemäßig anfallende cMRT-Scans zur Untersuchung von Volumenunterschieden zwischen stressassoziierten psychischen Störungsbildern sekundär aufbereitet werden können. Dies kann zum Erreichen des Fernziels, die diagnostische Präzision stressassoziiertes psychischer Störungsbilder zu verbessern, beitragen. Die aktuelle Diagnostik stützt sich stark auf die Introspektions- und Verbalisierungsfähigkeit des jeweiligen Patienten. Die Einbeziehung von bildgebenden Daten könnte unser Verständnis für diese Störungsbilder verbessern. Obwohl vorheriger Studien darauf hindeuten, dass die Anpassungsstörung eine kürzere Stressexpositionsdauer und eine geringere Symptomlast aufweist, ergaben unsere Ergebnisse keine signifikanten Volumenunterschiede im Vergleich zu PTBS und Depression.

Trotz der Einschränkungen der vorliegenden Studie, werfen unsere Ergebnisse Fragen zur Anwendbarkeit bisheriger Forschungsergebnisse auf die klinische Praxis

ohne gesunde Kontrollgruppen auf. Um diese Fragen zu klären, sollten zukünftige größere multizentrische Studien routinemäßige cMRT-Scans von stationären Patienten und mehrere gesunde Kontrollgruppen in ihr Studiendesign aufnehmen. Solche Studien sind entscheidend, um unser Verständnis von stressbedingten psychischen Störungen voranzubringen und ihre Diagnostik und langfristige Behandlung zu verbessern.

6. Zusammenfassung

6.1. Zusammenfassung (deutsch)

Hintergrund: Der Hippocampus ist eine Gehirnstruktur, die zentral an der Stressverarbeitung beteiligt ist. Frühere Studien haben Assoziationen zwischen stressbedingten psychischen Störungen wie der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) und der Depression mit Veränderungen des Hippocampusvolumens nachweisen können. PTBS und depressive Störungen überschneiden sich teils in ihrer Symptomatik. Die klinische Diagnostik der meisten psychiatrischen Krankheitsbilder stützt sich vornehmlich auf die Berichte der Patienten über ihre kognitiven und emotionalen Erfahrungen, was zu einem Interesse an der Nutzung bildgebender Daten zur Objektivierung des diagnostischen Prozesses führt. Ziel unserer Feldstudie war es, anhand klinischer Routinedaten aus einem Militärkrankenhaus festzustellen, ob es Volumenunterschiede in bestimmten Hippocampus-Subfeldern bei verschiedenen stressbedingten psychischen Störungen (PTBS, Depression, PTBS mit komorbider Depression, Anpassungsstörungen) gibt.

Methoden: Die Studienteilnehmer waren Soldaten (N=185) mit PTBS (n=50), Depression (n=70), PTBS mit komorbider Depression (n=38) und Anpassungsstörung (n=27). Der Hippocampus wurde mit der FreeSurfer-Software automatisch segmentiert und die Subfelder volumetriert. Wir verwendeten ANCOVA-Modelle mit dem geschätzten intrakraniellen Gesamtvolumen (eTIV) als Kovariate, um festzustellen, ob es Volumenunterschiede in den Hippocampus-Unterfeldern Cornu ammonis 1 (CA1), Cornu ammonis 2/3 (CA2/3) und Gyrus dentatus (DG) bei Patienten mit PTBS, Depression, PTBS mit komorbider Depression und Anpassungsstörung gab. Darüber hinaus fügten wir die selbstberichtete Symptombdauer und die vorangegangene psychopharmakologische und psychotherapeutische Behandlung als weitere

Kovariaten hinzu, um zu untersuchen, ob es Zusammenhänge mit CA1, CA2/3 und DG gibt.

Ergebnisse: Es wurden keine signifikanten Volumenunterschiede in den Subfeldern des Hippocampus zwischen stressbedingten psychischen Störungen gefunden. Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Symptombdauer, der psychopharmakologischen Vorbehandlung, der psychotherapeutischen Vorerfahrung und den hippocampalen Subfeldvolumina festgestellt.

Schlussfolgerung: Möglicherweise können mittels der Volumetrie hippocampaler Subfelder stressbedingte psychische Störungen differenziert werden; wir konnten allerdings keine Subfeldunterschiede nachweisen. Wir liefern mehrere Erklärungen für die ausbleibenden Ergebnisse und leisten somit einen Beitrag für zukünftige Feldstudien.

6.2. Abstract (English)

Background: The hippocampus is a central brain structure involved in stress processing. Previous studies have linked stress-related mental disorders, such as post-traumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD), with changes in hippocampus volume. As PTSD and MDD have similar symptoms, clinical diagnosis relies solely on patients reporting their cognitive and emotional experiences, leading to an interest in utilizing imaging-based data to improve accuracy. Our field study aimed to determine whether there are hippocampal subfield volume differences between stress-related mental disorders (PTSD, MDD, PTSD with comorbid MDD adjustment disorder = AdjD) using routine clinical data from a military hospital.

Methods: Participants comprised soldiers (N=185) with PTSD (n=50), MDD (n=70), PTSD with comorbid MDD (n=38), and AdjD (n=27). The hippocampus was segmented and volumetrized into subfields automatically using FreeSurfer. We used ANCOVA models with estimated total intracranial volume as a covariate to determine whether there were volume differences in the hippocampal subfields cornu ammonis 1 (CA1), cornu ammonis 2/3 (CA2/3), and dentate gyrus (DG) among patients with PTSD, MDD, PTSD with comorbid MDD, and AdjD. Furthermore, we added self-reported symptom duration and previous psychopharmacological and psychotherapy treatment as further covariates to examine whether there were associations with CA1, CA2/3, and DG.

Results: No significant volume differences in hippocampal subfields between stress-related mental disorders were found. No significant associations were detected between symptom duration, psychopharmacological treatment, psychotherapy, and the hippocampal subfields.

Conclusion: Hippocampal subfields may distinguish stress-related mental disorders; however, we did not observe any subfield differences. We provide several explanations for the non-results and thereby inform future field studies.

7. Literaturverzeichnis

1. Ahmed-Leitao, F., Rosenstein, D., Marx, M., Young, S., Korte, K., & Seedat, S. (2019). Posttraumatic stress disorder, social anxiety disorder and childhood trauma: Differences in hippocampal subfield volume. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 284, 45-52.
2. Averill, C. L., Satodiya, R. M., Scott, J. C., Wrocklage, K. M., Schweinsburg, B., Averill, L. A., ... & Abdallah, C. G. (2017). Posttraumatic stress disorder and depression symptom severities are differentially associated with hippocampal subfield volume loss in combat veterans. *Chronic Stress*, 1, 2470547017744538.
3. Bremner, J. D., Randall, P., Scott, T. M., Bronen, R. A., Seibyl, J. P., Southwick, S. M., ... & Innis, R. B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American journal of psychiatry*, 152(7), 973.
4. Bromis, K., Calem, M., Reinders, A. A., Williams, S. C., & Kempton, M. J. (2018). Meta-analysis of 89 structural MRI studies in posttraumatic stress disorder and comparison with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 175(10), 989-998.
5. Brown, S. S., Rutland, J. W., Verma, G., Feldman, R. E., Alper, J., Schneider, M., ... & Balchandani, P. (2019). Structural MRI at 7T reveals amygdala nuclei and hippocampal subfield volumetric association with major depressive disorder symptom severity. *Scientific reports*, 9(1), 1-10.
6. Buckner, R. L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A. F., Marcus, D., Morris, J. C., & Snyder, A. Z. (2004). A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage*, 23(2), 724-738.
7. Campbell, S., & MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(6), 417-426.
8. Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., Amaral-Silva, H., Tannous, J., Wu, M. J., ... & Soares, J. C. (2017). Hippocampal subfield volumes in mood disorders. *Molecular psychiatry*, 22(9), 1352-1358.
9. Chen, L. W., Sun, D., Davis, S. L., Haswell, C. C., Dennis, E. L., Swanson, C. A., ... & Morey, R. A. (2018). Smaller hippocampal CA1 subfield volume in posttraumatic stress disorder. *Depression and anxiety*, 35(11), 1018-1029.
10. Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge.
11. Del Casale, A., Ferracuti, S., Barbetti, A. S., Bargagna, P., Zega, P., Iannucelli, A., ... & Pompili, M. (2022). Grey matter volume reductions of the left Hippocampus and amygdala in PTSD: a coordinate-based meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychobiology*, 81(4), 257-264.

12. Dold, M., Bartova, L., Kautzky, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., ... & Kasper, S. (2017). The impact of comorbid post-traumatic stress disorder in patients with major depressive disorder on clinical features, pharmacological treatment strategies, and treatment outcomes—Results from a cross-sectional European multicenter study. *European Neuropsychopharmacology*, 27(7), 625-632.
13. Duman, R. S. (2004). Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.
14. Ellis, P. D. (2010). *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. Cambridge university press.
15. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*, 39(2), 175-191.
16. Field, A. (2018). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics 5th ed.*
17. Flory, J. D., & Yehuda, R. (2015). Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues in clinical neuroscience*.
18. Franklin, D. J., & Grossberg, S. (2017). A neural model of normal and abnormal learning and memory consolidation: adaptively timed conditioning, hippocampus, amnesia, neurotrophins, and consciousness. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 17, 24-76.
19. German Bundestag. Annual Report 2022 (64st Report). Information from the Parliamentary Commissioner for the Armed Forces. <https://www.bundestag.de/parlament/wehrbeauftragter/jahresberichte>. Accessed: 27.03.2023.
20. 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.
21. Gosnell, S. N., Meyer, M. J., Jennings, C., Ramirez, D., Schmidt, J., Oldham, J., & Salas, R. (2020). Hippocampal volume in psychiatric diagnoses: should psychiatry biomarker research account for comorbidities?. *Chronic Stress*, 4, 2470547020906799.
22. Hainmueller, T., & Bartos, M. (2020). Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(3), 153-168.
23. Han, K. M., Kim, A., Kang, W., Kang, Y., Kang, J., Won, E., ... & Ham, B. J. (2019). Hippocampal subfield volumes in major depressive disorder and bipolar disorder. *European Psychiatry*, 57, 70-77.
24. Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA psychiatry*, 75(4), 336-346.
25. Hayes, J. P., Hayes, S., Miller, D. R., Lafleche, G., Logue, M. W., & Verfaellie, M. (2017). Automated measurement of hippocampal subfields in PTSD: evidence for smaller dentate gyrus volume. *Journal of psychiatric research*, 95, 247-252.
26. Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*, 115, 117-137.
27. Kessler, R. C., Angermeyer, M., Anthony, J. C., De Graaf, R. O. N., Demyttenaere, K., Gasquet, I., ... & Üstün, T. B. (2007). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of

mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World psychiatry*, 6(3), 168.

28. Koutsouleris, N., Hauser, T. U., Skvortsova, V., & De Choudhury, M. (2022). From promise to practice: towards the realisation of AI-informed mental health care. *The Lancet Digital Health*.
29. Kowalski, J. T., Hauffa, R., Jacobs, H., Höllmer, H., Gerber, W. D., & Zimmermann, P. (2012). Deployment-related stress disorder in German soldiers: utilization of psychiatric and psychotherapeutic treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109(35-36), 569.
30. Kühn, S., Butler, O., Willmund, G., Wesemann, U., Zimmermann, P., & Gallinat, J. (2021). The brain at war: effects of stress on brain structure in soldiers deployed to a war zone. *Translational Psychiatry*, 11(1), 247.
31. Logue, M. W., van Rooij, S. J., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., ... & Morey, R. A. (2018). Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biological psychiatry*, 83(3), 244-253.
32. Maercker, A., Forstmeier, S., Pielmaier, L., Spangenberg, L., Brähler, E., & Glaesmer, H. (2012). Adjustment disorders: prevalence in a representative nationwide survey in Germany. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(11), 1745-1752.
33. Manthey, A., Sierk, A., Brakemeier, E. L., Walter, H., & Daniels, J. K. (2021). Does trauma-focused psychotherapy change the brain? A systematic review of neural correlates of therapeutic gains in PTSD. *European journal of psychotraumatology*, 12(1), 1929025.
34. Morgan, M. A., Kelber, M. S., Bellanti, D. M., Beech, E. H., Boyd, C., Galloway, L., ... & Belsher, B. E. (2022). Outcomes and prognosis of adjustment disorder in adults: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*.
35. Na, P. J., Schnurr, P. P., & Pietrzak, R. H. (2023). Mental health of US combat veterans by war era: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Journal of psychiatric research*, 158, 36-40.
36. Nerland, S., Stokkan, T. S., Jørgensen, K. N., Wortinger, L. A., Richard, G., Beck, D., ... & Barth, C. (2022). A comparison of intracranial volume estimation methods and their cross-sectional and longitudinal associations with age. *bioRxiv*.
37. O'Brien, L. M., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., Frazier, J. A., Herbert, M. R., & Locascio, J. J. (2011). Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: some practical implications in methods. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 193(2), 113-122.
38. O'Doherty, D. C., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 232(1), 1-33.
39. O'Donnell, M. L., Alkemade, N., Creamer, M., McFarlane, A. C., Silove, D., Bryant, R. A., ... & Forbes, D. (2016). A longitudinal study of adjustment disorder after trauma exposure. *American Journal of Psychiatry*, 173(12), 1231-1238.
40. Oyarce, D. A. E., Shaw, M. E., Alateeq, K., & Cherbuin, N. (2020). Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 45(6), 406-429.
41. Pollet, T. V., & Van Der Meij, L. (2017). To remove or not to remove: the impact of outlier handling on significance testing in testosterone data. *Adaptive Human Behavior and Physiology*, 3(1), 43-60.
42. Postel, C., Viard, A., André, C., Guénolé, F., de Flores, R., Baleyte, J. M., ... & Guillery-Girard, B. (2019). Hippocampal subfields alterations in adolescents with post-traumatic stress disorder. *Human Brain Mapping*, 40(4), 1244-1252.

43. Postel, C., Mary, A., Dayan, J., Fraise, F., Vallée, T., Guillery-Girard, B., ... & Gagnepain, P. (2021). Variations in response to trauma and hippocampal subfield changes. *Neurobiology of stress*, *15*, 100346.
44. Rytwinski, N. K., Scur, M. D., Feeny, N. C., & Youngstrom, E. A. (2013). The co-occurrence of major depressive disorder among individuals with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Journal of traumatic stress*, *26*(3), 299-309.
45. Salminen, L. E., Sämann, P. G., Zheng, Y., Dennis, E. L., Clarke-Rubright, E. K., Jahanshad, N., ... & ENIGMA-PGC-PTSD Working Group. (2019). Hippocampal subfield volumes are uniquely affected in PTSD and depression: International analysis of 31 cohorts from the PGC-ENIGMA PTSD Working Group. *bioRxiv*, 739094.
46. Sämann, P. G., Iglesias, J. E., Gutman, B., Grotegerd, D., Leenings, R., Flint, C., ... & Schmaal, L. (2022). FreeSurfer-based segmentation of hippocampal subfields: A review of methods and applications, with a novel quality control procedure for ENIGMA studies and other collaborative efforts. *Human Brain Mapping*, *43*(1), 207-233.
47. Siehl, S., Wicking, M., Pohlack, S., Winkelmann, T., Zidda, F., Steiger-White, F., ... & Nees, F. (2020). Structural white and gray matter differences in a large sample of patients with Posttraumatic Stress Disorder and a healthy and trauma-exposed control group: diffusion tensor imaging and region-based morphometry. *NeuroImage: Clinical*, *28*, 102424.
48. Serra-Blasco, M., Radua, J., Soriano-Mas, C., Gómez-Benlloch, A., Porta-Casteràs, D., Carulla-Roig, M., ... & Cardoner, N. (2021). Structural brain correlates in major depression, anxiety disorders and post-traumatic stress disorder: A voxel-based morphometry meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *129*, 269-281.
49. Streit, F., Zillich, L., Frank, J., Kleineidam, L., Wagner, M., Baune, B. T., ... & Berger, K. (2022). Lifetime and current depression in the German National Cohort (NAKO). *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-16.
50. Sun, Y., Hu, N., Wang, M., Lu, L., Luo, C., Tang, B., ... & Lui, S. (2023). Hippocampal subfield alterations in schizophrenia and major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis of anatomic MRI studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *48*(1), E34-E49.
51. Twait, E. L., Blom, K., Koek, H. L., Zwartbol, M. H., Ghaznawi, R., Hendrikse, J., ... & UCC SMART Study Group. (2022). Psychosocial factors and hippocampal subfields: The Medea-7T study. *Human Brain Mapping*.
52. Weis, C. N., Webb, E. K., Huggins, A. A., Kallenbach, M., Miskovich, T. A., Fitzgerald, J. M., ... & Larson, C. L. (2021). Stability of hippocampal subfield volumes after trauma and relationship to development of PTSD symptoms. *NeuroImage*, *236*, 118076.
53. Wittchen, H. U., Schönfeld, S., Kirschbaum, C., Thurau, C., Trautmann, S., Steudte, S., ... & Zimmermann, P. (2012). Traumatic experiences and posttraumatic stress disorder in soldiers following deployment abroad: how big is the hidden problem? *Deutsches Ärzteblatt International*, *109*(35-36), 559.
54. World Health Organization. (2019). International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). <https://icd.who.int/>
55. Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S. M., Charney, D. S., & Bremner, J. D. (2003). Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, *54*(7), 693-702.

56. Yao, Z., Fu, Y., Wu, J., Zhang, W., Yu, Y., Zhang, Z., ... & Hu, B. (2020). Morphological changes in subregions of hippocampus and amygdala in major depressive disorder patients. *Brain Imaging and Behavior*, 14(3), 653-667.

57. Zhang, L., Lu, L., Bu, X., Li, H., Tang, S., Gao, Y., ... & Huang, X. (2021). Alterations in hippocampal subfield and amygdala subregion volumes in posttraumatic subjects with and without posttraumatic stress disorder. *Human Brain Mapping*, 42(7), 2147-2158.

8. Anhang

8.1. Supplementtabellen

Supplement-Tabelle 1. Ergebnisse der ANCOVA mit und ohne Bootstrapping.

Model	CA1				CA2/3				DG			
	b	95% CI	t	p	b	95% CI	t	p	b	95% CI	t	p
ANCOVA mit Bootstrapping												
Intercept		[239.0 ; 653.7]	< .001		123.5	[24.3 ; 222.4]	.015		190.2	[103.9 ; 296.7]	< .001	
eTIV	0.00	[0.0001 ; 0.001]	< .001		0.001	[0.0002 ; 0.0001]	< .001		0.0002	[0.0002 ; 0.0001]	< .001	
	1											
PatGrp. Referenzvariable: Anpassungsst												
PTBS	3.9	[-55.3 ; 61.3]	.903		15.0	[-5.8 ; 36.5]	.157		9.8	[-11.8 ; 32.1]	.363	
Depr	17.8	[-39.1 ; 74.1]	.549		12.6	[-7.7 ; 32.9]	.216		11.9	[-9.8 ; 34.1]	.276	
PTBS+Depr	-9.2	[-69.7 ; 47.5]	.746		21.4	[-1.8 ; 44.8]	.086		19.8	[-5.1 ; 44.0]	.127	
ANCOVA Ohne Bootstrapping												
Intercept	449.6	[220.6 ; 678.7]	3.87	< .001	123.5	[31.8 ; 215.3]	2.6	.009	190.2	[100.1 ; 280.2]	4.1	< .001
eTIV	0.00	[0.0000 ; 0.001]	8.8	< .001	0.0002	[0.0002 ; 0.0001]	7.7	< .001	0.0002	[0.0002 ; 0.0001]	9.9	< .001
	1	4										
PatGrp. Referenzvariable: Anpassungsst												
PTBS	3.9	[-55.6 ; 63.6]	0.1	.896	15.0	[-8.8 ; 38.9]	1.2	.216	9.8	[-13.5 ; 33.3]	0.8	.406
Depr	17.8	[-39.1 ; 74.8]	0.6	.537	12.6	[-10.1 ; 35.4]	1.0	.276	11.9	[-10.4 ; 34.3]	1.0	.293
PTBS+Depr	-9.2	[-72.2 ; 53.7]	-0.2	.773	21.4	[-3.8 ; 46.6]	1.6	.096	19.8	[-4.9 ; 44.6]	1.5	.116

Anmerkung: Die Modellparameter basieren auf 1000 Bootstrap-Beispielen. Bias-korrigierte Konfidenzintervalle wurden angewendet.

Supplement-Tabelle 2. Deskriptive Statistik der eTIV-korrigierten Subfelder des Hippocampus (in Voxel, 0,9mm³).

Variable	Depr (n = 70)			PTBS (n = 50)			PTBS+Depr (n = 38)			Anpassungsstörung (n = 27)		
	M	95% CI		M	95% CI		M	95% CI		M	95% CI	
Links												
Para	75.0	[72.3,	77.7]	73.3	[70.2,	76.4]	77.2	[73.5,	81.0]	75.0	[70.7,	79.2]
Pre	335.5	[326.3,	344.6]	336.8	[326.3,	347.4]	340.9	[328.1,	353.6]	331.6	[317.2,	346.0]
Subiculum	464.0	[452.7,	475.2]	469.2	[456.3,	482.1]	474.7	[459.0,	490.3]	463.4	[445.7,	481.1]
CA1	722.2	[705.7,	738.6]	714.6	[695.7,	733.4]	705.3	[682.4,	728.3]	709.1	[683.2,	734.9]
CA2/3	233.1	[227.5,	238.7]	233.7	[227.3,	240.1]	233.7	[225.9,	241.5]	225.6	[216.8,	234.4]
CA4	270.4	[265.3,	275.5]	269.1	[263.3,	274.9]	272.6	[265.6,	279.7]	266.3	[258.3,	274.2]
GC/DG	318.2	[312.5,	324.0]	316.3	[309.7,	322.8]	319.9	[311.9,	327.8]	310.7	[301.7,	319.7]
ML	615.4	[604.0,	626.9]	616.2	[603.1,	629.3]	615.6	[599.7,	631.5]	607.7	[589.8,	625.7]
HATA	70.9	[69.1,	72.7]	69.9	[67.9,	72.0]	70.0	[67.5,	72.5]	69.2	[66.4,	72.1]
Fimbria	98.4	[94.0,	102.7]	98.4	[93.4,	103.4]	100.5	[94.4,	106.5]	91.9	[85.1,	98.8]
HT	560.2	[545.5,	574.9]	565.8	[548.9,	582.6]	568.6	[548.1,	589.1]	574.6	[551.5,	597.7]
HF	147.5	[142.1,	152.89]	151.2	[145.1,	157.4]	147.1	[139.7,	154.6]	149.1	[140.7,	157.5]
Rechts												
Para	73.9	[71.6,	76.2]	71.7	[69.0,	74.3]	74.4	[71.2,	77.6]	75.3	[71.7,	78.9]
Pre	321.3	[313.6,	329.1]	318.8	[309.9,	327.8]	318.6	[307.8,	329.5]	314.3	[302.0,	326.5]
Subiculum	463.7	[454.0,	473.5]	460.3	[449.1,	471.5]	470.1	[456.4,	483.7]	454.2	[438.8,	469.5]
CA1	756.2	[739.2,	773.2]	745.2	[725.7,	764.7]	744.8	[721.1,	768.5]	746.1	[719.3,	772.9]
CA2/3	257.3	[250.7,	264.0]	257.6	[250.0,	265.2]	261.7	[252.4,	270.9]	249.9	[239.5,	260.4]
CA4	284.2	[278.4,	289.9]	282.7	[276.1,	289.4]	288.3	[280.2,	296.3]	278.3	[269.2,	287.4]
GC/DG	330.7	[324.3,	337.2]	329.1	[321.7,	336.6]	335.1	[326.1,	344.1]	323.9	[313.7,	334.1]
ML	634.1	[622.2,	645.9]	630.7	[617.1,	644.3]	636.1	[619.5,	652.6]	624.3	[605.6,	643.0]
HATA	74.6	[72.6,	76.6]	73.2	[70.9,	75.5]	73.1	[70.2,	75.9]	71.2	[68.0,	74.4]
Fimbria	91.7	[87.0,	96.3]	89.4	[84.1,	94.7]	91.1	[84.6,	97.5]	89.5	[82.2,	96.8]
HT	586.5	[571.2,	601.8]	585.9	[568.3,	603.4]	596.7	[575.3,	618.0]	591.0	[566.9,	615.1]
HF	151.0	[145.2,	156.9]	150.5	[143.8,	157.2]	151.6	[143.5,	159.7]	142.4	[133.3,	151.6]

Anmerkung: PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; Depr = Depression; PTBS+Depr = Posttraumatische Belastungsstörung mit komorbider Depression; Para = Parasubiculum; Pre = Presubiculum; CA = Cornu ammonis; GC/DG = Granularzellschicht/Gyrus dentatus; ML = Molekularzellschicht; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transitions-Areal; HT = Hippocampusschwanz/Tail; HF = Hippocampale Fimbria.

Supplement-Tabelle 2. Fortsetzung

Variable	Depr (n = 70)			PTBS (n = 50)			PTBS+Depr (n = 38)			Anpassungsstörung (n = 27)		
	M	95% CI		M	95% CI		M	95% CI		M	95% CI	
Gesamt												
Links + Rechts)												
Para	148.9	[144.7,	153.2]	145.0	[140.1,	149.9]	151.6	[145.7,	157.6]	150.3	[143.5,	157.0]
Pre	656.8	[641.5,	672.2]	655.7	[638.1,	673.2]	659.5	[638.2,	680.9]	645.8	[621.8,	669.9]
Subiculum	927.7	[908.2,	947.3]	929.5	[907.1,	951.9]	944.7	[917.5,	971.9]	917.6	[886.9,	948.2]
CA1	1478.4	[1448.0,	1508.8]	1459.8	[1424.9,	1494.6]	1450.1	[1407.8,	1492.4]	1455.2	[1407.4,	1502.9]
CA2/3	490.5	[479.8,	501.2]	491.3	[479.0,	503.6]	495.3	[480.4,	510.3]	475.5	[458.7,	492.4]
CA4	554.5	[544.8,	564.3]	551.8	[540.6,	563.0]	560.9	[547.3,	574.5]	544.6	[529.2,	559.9]
GC/DG	649.0	[637.9,	660.0]	645.4	[632.8,	658.1]	655.0	[639.6,	670.4]	634.6	[617.3,	652.0]
ML	1249.5	[1228.1,	1270.9]	1246.9	[1222.4,	1271.3]	1251.7	[1222.0,	1281.4]	1232.0	[1198.5,	1265.6]
HATA	145.5	[142.3,	148.8]	143.1	[139.4,	146.8]	143.1	[138.5,	147.6]	140.4	[135.3,	145.6]
Fimbria	190.0	[181.9,	198.1]	187.8	[178.5,	197.1]	191.5	[180.3,	202.8]	181.4	[168.7,	194.1]
HT	1146.7	[1118.0,	1175.4]	1151.7	[1118.8,	1184.5]	1165.3	[1125.3,	1205.2]	1165.6	[1120.5,	1210.7]
HF	298.5	[288.5,	308.5]	301.8	[290.3,	313.2]	298.7	[284.8,	312.6]	291.5	[275.9,	307.2]

Anmerkung: PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; Depr = Depression; PTBS+Depr = Posttraumatische Belastungsstörung mit komorbider Depression; Para = Parasubiculum; Pre = Presubiculum; CA = Cornu ammonis; GC/DG = Granularzellschicht/Gyrus dentatus; ML = Molekularzellschicht; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transitions-Areal; HT = Hippocampusschwanz/Tail; HF = Hippocampale Fimbria.

Supplement-Tabelle 3. Übersicht der ANCOVA-Ergebnisse mit und ohne Ausreißer

Variable	Teststatistik			
	F	(df)	p	η_p^2
CA1 mit Ausreißern				
eTIV	77.6	(1, 180)	< .001	.301
PatGrp.	0.39	(3, 180)	.301	.006
CA1 ohne Ausreißer				
eTIV	67.9	(1, 178)	< .001	.276
PatGrp.	0.44	(3, 178)	.725	.007
CA2/3 mit Ausreißern				
eTIV	59.7	(1, 180)	< .001	.249
PatGrp.	0.96	(3, 180)	.412	.016
CA2/3 ohne Ausreißer				
eTIV	40.4	(1, 176)	< .001	.187
PatGrp.	1.06	(3, 176)	.364	.018
DG mit Ausreißern				
eTIV	98.6	(1, 180)	< .001	.354
PatGrp.	0.85	(3, 180)	.467	.014
DG ohne Ausreißer				
eTIV	86.8	(1, 179)	< .001	.327
PatGrp.	0.86	(3, 179)	.463	.014

Anmerkung: CA = Cornu ammonis; DG = Gyrus dentatus; eTIV = geschätztes intracranielles Volumen; PatGrp = Patientengruppe

9. Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Die Idee und das Studiendesign wurden von Herrn Knaust und mir entworfen. Herr Knaust hat die statistische Analyse der Daten durchgeführt. Die Literaturrecherche sowie die Software-basierte Volumetrie der cMRT-Daten ist durch mich erfolgt. Herr Knaust und ich haben das wissenschaftliche Manuskript gemeinsam erstellt; hierbei war der Schwerpunkt von Herrn Knaust der statistische Methodenteil und die Darstellung der Ergebnisse; die Einleitung, die radiologische und volumetrische Methodik, die Einarbeitung in den wissenschaftlichen Kontext und Interpretation der Ergebnisse erfolgte schwerpunktmäßig durch mich. Unterstützt wurde der wissenschaftliche Prozess und die Literaturrecherche durch Frau Tarnogorski. Herr Skiberowski unterstützte das Projekt bei der Datenverarbeitung und bei der Software-basierten Volumetrie. Der psychiatrische diagnostische Prozess wurde von Herrn Dr. Höllmer supervidiert und die psychiatrisch-diagnostischen Daten bereitgestellt. Herr Dr. Moritz unterstützte den diagnostischen radiologischen Prozess, indem er sowohl den MRT-Scanner, als auch die MRT-Befunde für den wissenschaftlichen Zweck zur

Verfügung gestellt hat. Herr Prof Dr. Schulz konzipierte die Studie, war am Studiendesign und der Koordination beteiligt und unterstützte bei der Manuskripterstellung. Alle Autoren haben die Studie stets kritisch begleitet und dadurch die wissenschaftliche Recherche, die Datenanalyse und das Manuskript mitgestaltet.

10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Holger Schulz für die kontinuierliche wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Dank für die Anfangsmotivation und die Idee zu diesem Thema zu forschen gilt Herrn Dr. Robert-Jacek Gorzka.

Vielen Dank an die weiteren Unterstützer auf dem Weg zur Publikation, hier namentlich Herr Philipp Skiberowski, die klinischen Direktoren Herr Dr. Höllmer und Herr Dr. Moritz und insbesondere Dagmar Tarnogorski für ihre engagierte Rechercharbeit.

Meinem Co-Autor Thiemo Knaust danke ich ganz besonders für die konsequente wissenschaftliche Unterstützung zu jeder Zeit und für seine so motivierende Art, die dazu geführt hat, dass wir dieses Projekt bis zum Schluss gemeinsam durchgezogen haben.

Ich danke meiner Familie und insbesondere meinen Freunden, die mir immer wieder interessiert zugehört haben, wenn ich ihnen vom aktuellen Stand und den Herausforderungen meiner Forschungsarbeit erzählt habe. Zum Schluss danke ich von Herzen meinen Musen, die trotz der teilweise schwierigen Phasen immer an mich und das Projekt geglaubt haben, die mich unterstützt und auch an anstrengenden Tagen zum Lachen gebracht haben und mich durch ihre Liebe bis hierhin getragen haben.

11. Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN

Matthias Benjamin Désiré Siebler

geboren am 05.03.1985 in Mannheim

MEDIZINISCHE LAUFBAHN

2022/2023	Auslandseinsatz (1,5 Monate), Facharzt für Radiologie der Sanitätseinsatzstaffel: 21. Dt. Einsatzkontingent MINUSMA Mali
2021-heute	Assistenzarzt Radiologie; Bundeswehrkrankenhaus Hamburg seit 06/2021 als Facharzt für Radiologie
2020-2021	Assistenzarzt; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
2018-2020	Assistenzarzt Radiologie; Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
2016	Auslandseinsatz (4 Monate), Kompaniechef der Sanitätseinsatzkompanie und Leitender Sanitätsoffizier; 10. Dt. Einsatzkontingent EUTM Mali
2014-2018	Truppenarztverwendung; Sanitätsversorgungszentrum Munster
2012-2014	Assistenzarzt Radiologie; Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
2011	Approbation als Arzt

SCHULE UND STUDIUM

2019-heute	Promotionsstudent Humanmedizin; Universität Hamburg
2011	Staatsexamen Humanmedizin; Philipps-Universität Marburg
2005-2011	Studium der Humanmedizin; Philipps-Universität Marburg
2005	Abitur; Karl-Friedrich-Gymnasium Mannheim

WISSENSCHAFTLICHE VERÖFFENTLICHUNGEN

2009 M. Siebler, U. Jelen, F. Ammazalorso, B. Vogel, F. Rose, R. Engenhardt-Cabillic; „*Comparison of treatment planning of NSCLC with photon radiosurgery and particle radiotherapy using different lung fixation techniques*“, PTCOG 48 2009, Heidelberg.

2010 Anna-Lena Hasenau*, Matthias Siebler*, Tjadina Arndt, Alexander Damanakis, Andrea Schönbauer, Tina Stibane (*Hauptautoren). „*Fit For Famulatur – Erste Lernerfolgsevaluation*“, 5. Skills-Lab-Symposium 2010, Münster.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name, possibly 'M. G.', written on a light-colored background.