

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Translationale Psychiatrie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannowski-

Die graue Substanz in der Insula und im Putamen bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen  
in Abhängigkeit vom Therapiestatus

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Koser, Sophie Adina  
aus Osnabrück

2021

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Sonja Ständer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Translationale Psychiatrie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski-  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Sonja Ständer

## ZUSAMMENFASSUNG

Die graue Substanz in der Insula und im Putamen bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen  
in Abhängigkeit vom Therapiestatus

Koser, Sophie Adina

**Hintergrund:** Transsexualismus (F60, ICD-10) zeichnet sich durch die Inkongruenz zwischen dem angeborenen und dem subjektiven Geschlecht aus. Dieser Zustand geht meist mit einem psychischen Leidensdruck und dem Streben nach geschlechtsangleichender hormoneller und operativer Therapie einher. Unter hormoneller Therapie wurden auch hirnstrukturelle Veränderungen beobachtet, unter anderem in der grauen Substanz der Insula und des Putamens. In diesen beiden Regionen wurden bereits hirnstrukturelle Auffälligkeiten gegenüber Cis-Kontrollen beschrieben, im Sinne möglicher neurobiologischer Korrelate des Transsexualismus. Bei den Veränderungen während der Therapie könnten einerseits (biologisch) die Hormone, andererseits (psychologisch) eine verbesserte Kongruenz zwischen dem Körper und der Geschlechtsidentität eine Rolle spielen. Der Vergleich von hormonell therapierten Transsexuellen mit und ohne Operation könnte Erkenntnisse über hirnstrukturelle Veränderungen liefern, die unabhängig von den unmittelbar hormonellen Einflüssen sind.

**Methode:** In dieser Arbeit wurde mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM) die graue Substanz in der Insula und im Putamen von 26 Mann-zu-Frau-Transsexuellen (MFT) in verschiedenen Therapiestadien verglichen: MFT ohne Therapie (n = 8), MFT unter hormoneller Therapie (n = 12) und MFT nach zusätzlicher geschlechtsangleichender Operation (n = 6). Es erfolgte eine Region of Interest Analyse unter Kontrolle für Alter und für totales intrakranielles Volumen und mit FWE-Korrektur.

**Ergebnisse:** Die Gesamtheit der therapierten MFT wies im Putamen signifikant mehr Volumen grauer Substanz auf als die nicht therapierten MFT ( $p_{FWE} = 0.049$ ). Ein solcher Unterschied zeigte sich auch im Vergleich der rein hormonell therapierten Probandinnen ( $p_{FWE} = 0.033$ ), nicht jedoch im Vergleich der zusätzlich operierten Probandinnen, mit den nicht therapierten Probandinnen. Der direkte Vergleich zwischen den beiden therapierten Gruppen ergab signifikant mehr graue Substanz in der Insula bei den MFT mit zusätzlicher Operation ( $p_{FWE} = 0.045$ ).

**Diskussion:** Die Analyse ergab einen signifikanten Unterschied in der Hirnstruktur von MFT in verschiedenen Therapiestadien. Trotz ähnlicher Hormonspiegel unterschieden sich die MFT mit zusätzlicher Operation in der Insula von den rein hormonell therapierten MFT. Dieses Ergebnis deutet auf weitere, psychologisch vermittelte, Prozesse infolge der körperlichen Veränderungen hin, wie die Reduktion der wahrgenommenen Geschlechtsinkongruenz, des damit verbundenen Leidensdrucks und der Stressreaktion, die mit hirnstrukturellen Veränderungen einhergehen können.

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Die graue Substanz in der Insula und im Putamen bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen  
in Abhängigkeit vom Therapiestatus

im: Institut für Translationale Psychiatrie

unter der Anleitung von: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 17.06.21

---

Ort, Datum

Sophie Adina Koser

---

Sophie Adina Koser



# Inhaltsverzeichnis

<b>I Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1. Transsexualismus bzw. Geschlechtsinkongruenz .....	2
1.1 Begrifflichkeiten.....	2
1.2 Prävalenz .....	3
1.3 Diagnostik und Therapie .....	3
1.4 Entstehungstheorien .....	4
2. Geschlechtsinkongruenz und Hirnstruktur.....	5
3. Sexualhormone und Hirnstruktur .....	9
3.1 MRT-Befunde bei physiologischen Hormonspiegeln.....	10
3.2 MRT-Befunde bei Einnahme hormoneller Präparate.....	12
4. Veränderungen unter gegengeschlechtlicher Hormontherapie .....	13
5. Fragestellungen und Hypothesen .....	17
<b>II Methoden .....</b>	<b>20</b>
1. Stichprobe.....	20
1.1 Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
1.2 Gruppeneinteilung anhand des Therapiestatus.....	21
2. Studienablauf.....	22
2.1 Psychologische Diagnostik .....	22
2.2 Bestimmung der Sexualhormonspiegel.....	23
2.3 Strukturelle MRT-Daten .....	23
3. Datenanalyse .....	24
3.1 Deskriptive Statistik .....	24
3.2 Vergleich der Hormonwerte.....	24
3.3 VBM-Analyse der grauen Substanz in der Insula und im Putamen.....	25
3.4 Korrelation zwischen den Grauwerten und den Hormonspiegeln .....	26
<b>III Ergebnisse.....</b>	<b>28</b>

1. Deskriptive Statistik .....	28
2. Vergleich der Hormonwerte .....	29
3. Gruppenunterschiede in der grauen Substanz in der Insula und im Putamen .....	32
3.1 Ursprüngliches Modell (n = 26) .....	32
3.2 Testosteronmodell (n = 24) .....	34
3.3 Östrogenmodell (n = 25) .....	36
4. Korrelation zwischen den Grauwerten und den Hormonspiegeln .....	36
<b>IV Diskussion .....</b>	<b>38</b>
1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	38
2. Diskussion der Ergebnisse .....	39
2.1 Diskussion des Putamenbefundes .....	39
2.2 Diskussion möglicher hormonell und psychologisch vermittelter Therapieeffekte am Beispiel des Putamenbefundes .....	40
2.3 Diskussion des Insulabefundes .....	45
2.4 Diskussion möglicher hormonell und psychologisch vermittelter Therapieeffekte am Beispiel des Insulabefundes .....	47
2.5 Mögliches Zusammenspiel hormonell und psychologisch vermittelter Therapieeffekte .....	51
3. Klinische Aspekte .....	52
4. Limitationen .....	54
4.1 Studiendesign .....	54
4.2 Stichprobe .....	54
4.3 VBM-Analyse .....	56
5. Zusammenfassung und Ausblick .....	57
6. Schlussfolgerungen .....	59
<b>V Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>VI Danksagung .....</b>	<b>70</b>
<b>VII Lebenslauf .....</b>	<b>71</b>



**Abkürzungsverzeichnis**

AAL	Automatic Anatomic Labeling
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
APA	American Psychiatric Association
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
BSI	Brief Symptom Inventory
CAT12	Computational Anatomy Toolbox 12
CFT-20	Culture Fair Intelligence Test (Grundintelligenztest Skala 2)
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FMT	Frau-zu-Mann-Transsexuelle (Plural)
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FWE	Family Wise Error
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GSI	Global Severity Index
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
IQ	Intelligenzquotient
k	Clustergröße (Voxelanzahl)
LH	Luteinisierendes Hormon
MFT	Mann-zu-Frau-Transsexuelle (Plural)
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NITRC	Neuroimaging Tools & Resources Collaboratory
Ö	Östrogen
r	Korrelationskoeffizient

ROI	Region of Interest
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS (IBM)	Statistical Package for the Social Sciences (International Business Machines)
T	Testosteron
TFCE	Threshold-Free Cluster Enhancement
TIV	Totales intrakranielles Volumen
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WFU	Wake Forest University
WWU	Westfälische Wilhelms-Universität Münster

### **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1.</i> Verteilung der Testosteronwerte in den drei Gruppen .....	30
<i>Abbildung 2.</i> Verteilung der Östrogenwerte in den drei Gruppen .....	31
<i>Abbildung 3.</i> Putamen: pre > postHormon (Ursprungsmodell, n = 26) .....	33
<i>Abbildung 4.</i> Insula: postOP > postHormon (Ursprungsmodell, n = 26).....	34
<i>Abbildung 5.</i> Putamen: pre > postHormon im Testosteron-Modell (n = 24) .....	35
<i>Abbildung 6.</i> Streudiagramm pre: X = T, Y = Grauwert (Ursprungsmodell, n = 26).....	36
<i>Abbildung 7.</i> Streudiagramm pre: X = T, Y = Grauwert (Testosteronmodell, n = 24).....	37

### **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1.</i> Hypothesen.....	19
<i>Tabelle 2.</i> Diagnosekriterien für eine Geschlechtsidentitätsstörung (302.85) nach DSM-IV..	20
<i>Tabelle 3.</i> Wirkstoffe der Hormontherapie nach Gruppen getrennt.....	22
<i>Tabelle 4.</i> Dauer der Hormontherapie nach Gruppen getrennt .....	22
<i>Tabelle 5.</i> Soziodemographische und psychologische Merkmale nach Gruppen getrennt.....	28
<i>Tabelle 6.</i> Schulabschlüsse nach Gruppen getrennt .....	29
<i>Tabelle 7.</i> Sexualhormonspiegel nach Gruppen getrennt.....	31

## I Einleitung

„Transsexualismus“ ist laut der aktuell gültigen ICD-10-Fassung definiert als Wunsch, als Angehöriger des anderen Geschlechtes zu leben und anerkannt zu werden. Im Körper mit dem angeborenen biologischen Geschlecht zu leben verursacht bei den Transsexuellen meist einen erheblichen Leidensdruck und das Streben nach geschlechtsangleichender hormoneller und operativer Therapie (F64.0 Transsexualismus, ICD-10, deutsche Version (1)). Als therapeutische Maßnahmen bei einem Leidensdruck durch Transsexualismus kommen eine Hormontherapie und eine geschlechtsangleichende Operation in Frage (2). Beide Therapien bewirken körperliche Veränderungen in Richtung des gewünschten Geschlechtes und reduzieren somit die erlebte Inkongruenz. Für jede Therapie gilt der Anspruch der Wirksamkeit und der Sicherheit. Daher ist es zunächst wichtig, die Auswirkungen der Therapien besser zu verstehen. Dazu gehören auch Veränderungen in der Hirnstruktur. In den bisherigen Längsschnittstudien wurden nur die hirnstrukturellen Veränderungen zu Beginn der Hormontherapie untersucht (3–6). Im Kontext der Hormontherapie wurden potenzielle biologische (hormonrezeptorvermittelte (4)) und psychologische (empfundene Geschlechts(in)kongruenz (7,8)) Zusammenhänge mit der Hirnstruktur vorgeschlagen. Unter der Annahme, dass sich der Zustand der Inkongruenz zwischen Körper und subjektivem Geschlecht in der Hirnstruktur widerspiegelt und veränderlich ist (6), könnte auch eine kongruenzfördernde Operation mit hirnstrukturellen Veränderungen einhergehen. Potenzielle Effekte einer zusätzlichen geschlechtsangleichenden Operation wurden bislang noch nicht untersucht.

In dieser Arbeit soll die graue Substanz in der Insula und im Putamen, zwei potenziellen Korrelaten von Geschlechtsinkongruenz (8–10), bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen in drei verschiedenen Therapiestadien (ohne Therapie, mit Hormontherapie und nach zusätzlicher Operation) miteinander verglichen werden. Dabei wird die Voxel-basierte Morphometrie (VBM (11)) verwendet – eine Methode, die in den bisherigen Längsschnittstudien noch nicht verwendet wurde. Daher wird zunächst genauer auf Transsexualismus im Allgemeinen, auf die Erforschung hirnstruktureller Auffälligkeiten bei Transsexuellen, sowie auf bereits gewonnene Erkenntnisse zur Veränderung der Hirnstruktur unter Hormontherapie eingegangen. In diesem Rahmen geht es auch um grundlegendere Themen wie die Rolle der Sexualhormone in der Neuroanatomie. Denn die Sexualhormone spielen zum einen eine Rolle in der sexuellen

Differenzierung des Gehirns, die mit der Entstehung von Transsexualismus in Verbindung gebracht wurde (12), zum anderen werden sie in der geschlechtsangleichenden Therapie bei Transsexuellen eingesetzt (13).

## **1. Transsexualismus bzw. Geschlechtsinkongruenz**

### *1.1 Begrifflichkeiten*

Die aktuell in Deutschland gültige WHO-Diagnose (ICD-10) lautet „F64.0 Transsexualismus“ (1). In der ICD-11 soll es stattdessen die Diagnose „Geschlechtsinkongruenz“ (engl. Gender Incongruence) geben, die nicht mehr unter den F-Diagnosen, sondern in einer eigenen Rubrik zur sexuellen Gesundheit zu finden ist (14). Für die neue Diagnose muss nicht zwangsläufig ein Leidensdruck vorliegen, sondern der Zustand der Inkongruenz allein ist ausschlaggebend. Diese neue Kodierung außerhalb der psychischen Diagnosen soll zur Reduktion von Stigmatisierung und Diskriminierung beitragen. Daneben gibt es Diagnosekriterien der Amerikanischen Psychiatrischen Assoziation (APA), die in dieser Arbeit verwendet wurden (15). Die Begriffe „Transsexualismus“ und „Geschlechtsinkongruenz“ werden in dieser Arbeit synonym verwendet. Im Kontext neurobiologischer Korrelate ist vor allem von „Geschlechtsinkongruenz“ die Rede, da in dieser Bezeichnung die eigentliche Bedeutung des Zustandes mitschwingt. Mann-zu-Frau-Transsexuelle sind biologischen männlich und erleben sich selbst als Frau. Bei Frau-zu-Mann-Transsexuellen verhält es sich umgekehrt. Im Folgenden wird die Abkürzung „MFT“ für Mann-zu-Frau-Transsexuelle bzw. „FMT“ für Frau-zu-Mann-Transsexuelle verwendet. Das Präfix „Cis“ kennzeichnet eine Übereinstimmung der Identität mit dem biologischen Geschlecht in Abgrenzung zur Trans-Identität. In der Analyse wird zwischen verschiedenen Therapiestadien unterschieden. Hierbei werden MFT vor Beginn der Hormontherapie der Gruppe „pre“ zugeordnet, MFT mit bereits begonnener Hormontherapie finden sich in der Gruppe „postHormon“ und solche nach zusätzlicher geschlechtsangleichender Operation in der Gruppe „postOP“. Im Zusammenhang mit der sexuellen Orientierung bezieht sich der Begriff der Homosexualität auf eine Anziehung zu demselben biologischen Geschlecht. Homosexuelle MFT fühlen sich dementsprechend zu Männern hingezogen. Dies entspricht der Terminologie von Blanchard (16), der die MFT in eine homosexuelle und heterosexuelle Subgruppe unterteilt.

## ***1.2 Prävalenz***

Die Prävalenz von Transsexualismus variiert in der Literatur und ist mit der Zeit gestiegen, wie eine Meta-Analyse von zwölf Prävalenz-Studien (1945 bis Juni 2014) zeigt (17). In den eingeschlossenen Studien, die größtenteils aus Europa stammen und deutliche Unterschiede in der Datenerhebung aufweisen, wurden Prävalenzen von 0.44 bis 35.2 pro 100,000 (höchste Prävalenz in Singapur) angegeben. Die Meta-Analyse ergab eine Gesamtprävalenz von 4.6 pro 100,000 Einwohner. Dabei wurde die Prävalenz von MFT mit 6.8 höher berechnet als die von FMT mit 2.6 pro 100,000. In jüngeren Studien sind die Zahlen bei beiden biologischen Geschlechtern höher als in älteren Studien.

## ***1.3 Diagnostik und Therapie***

Im Falle eines Leidensdrucks durch die Inkongruenz zwischen dem körperlichen und dem erlebten eigenen Geschlecht können betroffene Individuen Kontakt zum Gesundheitssystem aufnehmen, um im Anschluss an eine diagnostische Einordnung therapeutische Maßnahmen in Anspruch nehmen zu können. Für die Versorgung von Transsexuellen gibt es inzwischen eine S3-Leitlinie (AWMF-Register-Nr. 138|001) der deutschen Gesellschaft für Sexualforschung (2) mit den folgenden Empfehlungen. Im Rahmen der Diagnostik wird die Erhebung einer ausführlichen Anamnese (psychosexuelle Entwicklung, soziales Umfeld) empfohlen. Dabei gibt es keine objektiven Kriterien für die Einschätzung seitens der Behandelnden, sondern nur der oder die Transsexuelle selbst kann darüber urteilen, ob eine Inkongruenz zwischen dem erlebten und dem angeborenen Geschlecht besteht. In den meisten Fällen kann auf eine Verlaufsbeobachtung oder eine Alltagserprobung vor Einleitung der Therapie verzichtet werden. Die Diagnostik sollte zügig betrieben und die Einleitung einer gewünschten Therapie nicht verzögert werden. Nur wenn bei psychischen Erkrankungen, beispielsweise bei Psychosen, vermutet wird, dass sie die erlebte Inkongruenz verursachen, sollte eine verlängerte Diagnostik und entsprechende Therapie der psychischen Erkrankung stattfinden. Verschwinden die Symptome der Geschlechtsinkongruenz unter der Therapie dieser Erkrankung, ist die Diagnose Transsexualismus ausgeschlossen. Andere psychische Symptome (z.B. Depressivität oder Angst) können reaktiv (Anpassungsstörungen) oder auch parallel (unabhängige Depression oder Angststörung) auftreten und sich unter der körperbezogenen Behandlung bessern. Daher schließen sie weder die Diagnosestellung noch die Therapie von Transsexualismus per se aus und lassen sich erst im Verlauf entsprechend einordnen.

Ein durch die erlebte Inkongruenz entstandener Leidensdruck rechtfertigt therapeutische Maßnahmen zur Angleichung der Körpermerkmale an das identifizierte Geschlecht. Die Transsexuellen sollten umfangreich über die vorhandenen Therapieoptionen aufgeklärt werden. Die Leitlinie empfiehlt ein individuelles Vorgehen und verzichtet bewusst auf zeitliche Vorgaben. Bei Bedarf ist die Psychotherapie von großer Bedeutung, auch wenn sie nicht als notwendig für die Durchführung von körperlicher Modifikation angesehen wird und die Transition an sich keine Indikation darstellt. Bei der Transition zum gewünschten Geschlecht spielt die Hormontherapie eine wichtige Rolle. Zur Maskulinisierung bei FMT wird Testosteron verabreicht. Bei der Transition vom MFT stehen verschiedene Präparate zur Feminisierung (Östrogene) und Demaskulinisierung (Blockade der Androgenwirkung, Unterdrückung der Androgenproduktion) zur Verfügung. Die Hormontherapie sollte durch einen erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden. Daneben kommen operative Verfahren und weitere Maßnahmen in Frage, um die Genitalien und weitere körperliche Charakteristika an das subjektive Geschlecht anzupassen. Um eine Feminisierung des Genitals zu erreichen, können die Orchiectomie und die Ausbildung einer Neovagina durch penile Inversion durchgeführt werden. Zur Maskulinisierung stehen Verfahren zum Penisaufbau und Mastektomie zur Verfügung. Bei MFT sind weitere Interventionen zur Modifikation männlicher Charakteristika (Behaarung bzw. Haarausfall, Stimmlage, Adamsapfel, Gesichtszüge) sowie Operationen zum Brustaufbau möglich (2).

Während die geschilderten Therapiemaßnahmen zu einer gewünschten sichtbaren Veränderung des Körperbildes führen, sind auch im Gehirn Veränderungen zu beobachten (3–6), auf die in einem separaten Kapitel eingegangen wird. Als Erklärung dieser Veränderungen wurde zum einen ein biologischer Effekt durch die hormonellen Veränderungen (3–5) angenommen, zum anderen wurden auch auf psychologischer Ebene die verbesserte Kongruenz und der verminderte Leidensdruck (6–8) diskutiert.

#### ***1.4 Entstehungstheorien***

Die genaue Entstehung der erlebten Geschlechtsinkongruenz ist nicht bekannt, aber eine Entstehungstheorie ist eng verknüpft mit der sexuellen Differenzierung des Gehirns (12). Da sich die Genitalien und das Gehirn zu unterschiedlichen Zeiten entwickeln, wird angenommen, dass die sexuelle Differenzierung des Gehirns von der des Körpers abweichen kann. Die Geschlechtsidentität soll bereits früh und irreversibel festgelegt sein und nicht durch das soziale Umfeld beeinflusst werden. Es gibt Hinweise für biologische (wie hormonelle und genetische)

Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit für Transsexualismus erhöhen. In Familien mit einem transsexuellen Kind haben Geschwister eine höhere Wahrscheinlichkeit für Transsexualismus als in der Allgemeinbevölkerung, wobei nicht zwischen genetischen und möglichen umweltbedingten Faktoren unterschieden werden kann (18). Eine höhere Zahl älterer Brüder bei homosexuellen MFT wird als Hinweis für immunologische Faktoren mit Sensibilisierung der Mutter gegenüber männlichen Antigenen angesehen (19). 13 von 39 (33,3 %) monozygoten Zwillingspaaren mit männlichem Geburtsgeschlecht waren konkordant für Transsexualismus, bei den dizygoten Zwillingspaaren lag mit einem von 21 Fällen (4,76 %) signifikant seltener Konkordanz vor (20). Unter den potenziell an der Entstehung von Transsexualismus beteiligten Genen sind solche mit engem Bezug zu den Sexualhormonen. So weisen einige Arbeiten auf bestimmte Polymorphismen der Sexualhormonrezeptoren und der am Metabolismus beteiligten Enzyme bzw. entsprechende Kombinationen bei Transsexuellen hin (21–23).

## **2. Geschlechtsinkongruenz und Hirnstruktur**

Bei der Erforschung von therapieassoziierten Veränderungen der Hirnstruktur von Transsexuellen sind auch Kenntnisse über die Morphologie vor Therapiebeginn von Bedeutung. Unterscheiden sich Transsexuelle in ihrer Hirnstruktur von Cis-Individuen und wie sind etwaige Unterschiede zu interpretieren? In MRT-Studien zeigte sich bereits ein komplexes Bild aus Unterschieden zwischen Trans- und Cis-Individuen (24). Der Vergleich ist erschwert durch Unterschiede zwischen den meist kleinen Studienpopulationen (z.B. in der sexuellen Orientierung), sowie durch Unterschiede in den MRT-Methoden und in den zugrunde gelegten Theorien, die zu verschiedenen Herangehensweisen und Interpretationen führten.

Manche Studien untersuchten die Hypothese einer atypischen sexuellen Differenzierung des Gehirns im Mutterleib (10,25). In dieser Entstehungstheorie ähneln MFT körperlich biologischen Männern, auf Ebene des Gehirns aber biologischen Frauen. Globale und regionale Unterschiede in der Hirnstruktur von Männern und Frauen, wie zum Beispiel in der Insula (Frauen>Männer) und im Putamen (Männer>Frauen), wurden bereits in diversen MRT-Studien gefunden (siehe Meta-Analyse von Ruigrok und Kollegen (25)). Diese Sichtweise wird durch postmortale Studien gestützt, in denen bei MFT weibliche Charakteristika in Kerngebieten mit bekannten Unterschieden zwischen den Geschlechtern beschrieben wurden (26,27). In einigen MRT-Studien unterschieden sich die Transsexuellen in der Whole-brain-Analyse (8,25), bzw. in Regionen mit Geschlechtsunterschieden (10) nicht von Kontrollen ihres biologischen

Geschlechtes. In anderen Studien wurden Unterschiede zu Kontrollen desselben biologischen Geschlechtes und Übereinstimmungen mit Cis-Kontrollen derselben Geschlechtsidentität in der Whole-brain-Analyse (28) und in der kortikalen Dicke (29,30), sowie subtilere Abweichungen vom biologischen Geschlecht in ROI-Analysen (25) gefunden. In manchen Studien wurden die neuroanatomischen Grundlagen von Geschlechtsidentität im Vergleich zu Cis-Stichproben untersucht (9,30), ohne explizit eine abweichende sexuelle Differenzierung zu erwarten. So wurden auch Auffälligkeiten gegenüber männlichen und weiblichen Cis-Kontrollen beschrieben, die daher als spezielle neurobiologische Korrelate bei MFT (Putamen (9,10), Thalamus, diverse kortikale Areale (10)) bzw. bei der Gesamtheit von MF- und FM-Transsexuellen (Cerebellum (28), kortikale Areale (28,31)) angesehen wurden. Entscheidend ist der Unterschied zu Cis-Männern und -Frauen im Sinne eines eigenständigen Phänotyps im Gegensatz zu einer Einordnung als männlich oder weiblich (24). In zwei Veröffentlichungen wurde zudem zwischen den Effekten durch das biologische Geschlecht und durch Transsexualismus getrennt, da hier Transsexuelle beider Geburtsgeschlechter (MFT und FMT) in die Studie eingeschlossen wurden (28,31). In der einen Studie wurde darüber hinaus auch ein Effekt durch die sexuelle Orientierung berücksichtigt (31). Laut Blanchard (32) spielt auch die Unterteilung der MFT in eine homosexuelle und eine heterosexuelle Subgruppe bei der Erforschung der Hirnstruktur eine Rolle. In seiner Theorie unterscheiden sich beide Subgruppen von heterosexuellen Cis-Männern. Aber nur bei den homosexuellen MFT vermutet er eine Beteiligung sexuell-differenzierter Areale im Sinne einer weiblicheren Ausprägung. Es ist daher bei der Betrachtung der bisherigen Studienergebnisse zu beachten, dass teilweise homosexuelle (8,25,28,29), heterosexuelle (10) oder gemischte (9,30) Stichproben Transsexueller untersucht wurden. Manzouri und Savic (31) konnten mit ihrer Studie Blanchards Annahmen (32) stützen. Sie untersuchten getrennt voneinander die Effekte durch das biologische Geschlecht, durch Transsexualismus und durch die sexuelle Orientierung. Die Autoren führten Unterschiede in Regionen mit Geschlechtsunterschieden ebenfalls auf Homosexualität zurück und brachten Transsexualismus mit unabhängigen Charakteristika in funktionell relevanten Netzwerken (Beteiligung diverser kortikaler Areale) in Verbindung. Denn in Abgrenzung zur Erforschung des geschlechtlichen Gehirn-Phänotyps legten einige Forscher den Fokus auf die eigentliche Symptomatik, den Zustand der Geschlechtsinkongruenz (8,10,31,33). Dadurch gerieten Strukturen und Netzwerke, die in Zusammenhang mit der Körperwahrnehmung, dem Körperbild und dem Selbst bzw. der Geschlechtsidentität stehen, in den Fokus (33). Denn in diesen Netzwerken, die potenziell der Entstehung der Symptomatik zugrunde liegen, sollten sich Individuen mit Geschlechtsinkongruenz von solchen ohne diese



Symptomatik unterscheiden. Anders als die Annahme einer veränderten Hirnstruktur als Grundlage für die Entstehung von Transsexualismus, wird hier ein (reversibles) strukturelles Korrelat eines psychischen Zustandes angenommen. So könnte sich die erlebte Inkongruenz zwischen dem eigenen Körper und der subjektiven Identität bzw. der daraus resultierende Leidensdruck in der Hirnstruktur abbilden. Am Beispiel der Insula wurde zum einen vorgeschlagen, dass ein erhöhtes Volumen Zeichen einer konstanten Beschäftigung mit dem eigenen Körper sein könnte (10), zum anderen wurde ein erniedrigtes Volumen als Abbild des Leidensdrucks angesehen (8). In der Erforschung psychischer Erkrankungen wie Depressionen konnte gezeigt werden, dass ein psychisches Leiden mit strukturellen Veränderungen einhergeht (34). Auf dieser theoretischen Basis kann anhand von Therapiestudien die Reversibilität möglicher Symptomkorrelate in Abgrenzung zu stabilen Charakteristika erforscht werden (6–8).

Die Befunde zur Insula und zum Putamen im Zusammenhang mit Transsexualismus sind heterogen. In der Insula von MFT wurde eine größere kortikale Dicke als bei Cis-Männern (29) und ein erhöhtes Volumen grauer Substanz gegenüber Cis-Männern und -Frauen (10) beschrieben. Demgegenüber wurde in einer anderen Studie bei MFT ein niedrigeres Volumen als bei Cis-Frauen gefunden (8). Luders und Kollegen (9) berichteten über das größte Volumen im Putamen in einer Gruppe von MFT, die mit männlichen und weiblichen Cis-Kontrollen verglichen wurden, wobei nur zu den männlichen Cis-Kontrollen ein signifikanter Unterschied vorlag. In der Studie von Savic und Arver (10) wiesen die MFT ein kleineres anatomisches Putamenvolumen als die männlichen und weiblichen Cis-Kontrollen auf. In der Studie von Manzouri und Savic (31) wurde jedoch kein Effekt durch Transsexualismus in den beiden Regionen festgestellt. Strukturelle Auffälligkeiten in der Insula passen aufgrund der Funktion dieses Areals gut zur Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz (8,10). Denn die Insula wird als Schaltstelle für Körperwahrnehmungen und Emotionen angesehen und ist auch an höheren kognitiven Prozessen beteiligt (35). Über Verknüpfungen mit einem Netzwerk mittelliniennaher Strukturen (Herstellung eines Selbstbezuges) ist sie an den Prozessen der Identifizierung als „Selbst“ in verschiedenen Domänen beteiligt (36). Beispielsweise wurde Aktivität in der Insula bei der Erkennung des eigenen Gesichts oder Körpers in Abgrenzung zu Bildern von anderen Personen detektiert (37). Bei Transsexuellen stimmen die Wahrnehmungen des tatsächlichen Körpers nicht mit dem Selbstbild überein. Die Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz könnte durch eine fehlende Integration komplexer Informationen in diesen Netzwerken zustande kommen (10). Gewisse vorhandene Körpermerkmale könnten

in der mentalen Repräsentation des eigenen Körpers fehlen (33). In der Konnektivität der Insula bei Transsexuellen wurden bereits Auffälligkeiten gefunden (7,33,38–40). Welche Rolle das Putamen in diesem Kontext spielt, ist noch fraglich. Neben der Regulation von Motorik soll das Putamen auch an der Verarbeitung weiterer kognitiver Funktionen beteiligt sein (41). Außerdem wurde nicht nur in der Insula (42), sondern auch im Putamen (43) Aktivität detektiert, wenn ein fremdes Körperteil bzw. ein ganzer Körper im Experiment als zugehörig empfunden wurde. In solchen Experimenten wird ein künstliches Körperteil, wie beispielsweise eine Hand, im Sichtfeld platziert und simultan mit dem nicht sichtbaren eigenen Körperteil repetitiv berührt. Dadurch wird das fremde Körperteil als eigen wahrgenommen, was auch dadurch gemessen werden kann, dass die wahrgenommene Position des eigenen Körperteils in Richtung des künstlichen verschoben ist (42). Es ist also nicht ausgeschlossen, dass in Zusammenhang mit körperlichen Wahrnehmungen auch das Putamen an der Identifizierung als „eigen“ beteiligt ist.

Die bisherigen Studien zur grauen Substanz bei Transsexuellen lieferten zwar heterogene Befunde, aber es lässt sich festhalten, dass Unterschiede zu Cis-Kontrollen gefunden wurden. In manchen Studien zur Neurobiologie bei MFT wurde besonders auf die Insula bzw. das Putamen hingewiesen (8–10), in der jüngsten Studie dagegen nicht (31). Wichtige Faktoren, die bei der Interpretation von Unterschieden als „Korrelat der Geschlechtsinkongruenz“ berücksichtigt werden müssen, sind die Einflüsse des biologischen Geschlechtes und der sexuellen Orientierung (31,32). Diese potenziellen hirnstrukturellen Korrelate der Geschlechtsinkongruenz wurden bei Transsexuellen vor Therapiebeginn untersucht. Solche hirnstrukturellen Auffälligkeiten stellen den Ausgangspunkt für Veränderungen unter Therapie dar. Wenn davon ausgegangen wird, dass sich in der grauen Substanz von funktionell relevanten Arealen die Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz abbildet, könnten sich solche präexistenten Auffälligkeiten unter Therapie verändern (6–8,33). Bevor Studien zur Hormontherapie bei Transsexuellen vorgestellt werden, wird zunächst die allgemeine Rolle der Sexualhormone im Gehirn erläutert. Denn Kenntnisse über die Wirkung der Sexualhormone im Gehirn sind wichtig, um mögliche hormonelle und psychologische Effekte während der Therapie voneinander abzugrenzen.

### 3. Sexualhormone und Hirnstruktur

Zu den Sexualhormonen gehören Östrogene, Androgene und Gestagene. Sie unterscheiden sich in ihren Konzentrationen in typischer Weise zwischen den Geschlechtern und spielen eine Rolle in der embryonalen Entwicklung, Pubertät und der Aufrechterhaltung reproduktiver Funktionen. Sexualhormone können auch im Gehirn wirken, da dort entsprechende Rezeptoren exprimiert werden (44). In der Insula und im Putamen von Versuchstieren ließen sich Sexualhormonrezeptoren in unterschiedlichen Maßen darstellen. So sind in der Insula, wie in vielen kortikalen Arealen, Östrogen-, Androgen- (45) und Progesteronrezeptoren (46) nachweisbar. Im menschlichen Putamen wurden keine Östrogenrezeptoren (Alpha und Beta) nachgewiesen (47,48). In Kartierungen von Progesteron- und Androgenrezeptoren bei Versuchstieren wurde das Putamen ebenfalls nicht aufgeführt (44–46), jedoch wurden wenige Neurone mit Androgenrezeptoren im menschlichen Putamen beschrieben, das jedoch nur teilweise mit angeschnitten wurde (49). Dennoch wurden für beide Strukturen Volumenänderungen in Situationen mit hormonellen Veränderungen beschrieben (4–6,50,51).

Ende der 50er Jahre kam die Idee auf, dass Sexualhormone im Nervengewebe einen ähnlichen differenzierenden Effekt wie in den Reproduktionsorganen ausüben könnten. Dabei prägte das Experiment von Phoenix und Kollegen (49) die Begriffe der „organisierenden“ Rolle der pränatalen und des „aktivierenden“ Effektes adulter Sexualhormone im Gehirn. Sie manipulierten die intrauterine Entwicklung von weiblichen Meerschweinchen durch Testosteronzufuhr und untersuchten später die Reaktion auf exogene Hormongabe bei den erwachsenen Tieren. Die Weibchen zeigten dauerhaft kein typisches Paarungsverhalten bei Östrogen- und Progesteronzufuhr. Sie reagierten stärker als andere Weibchen und vergleichbar mit den Männchen auf Testosteron. Das während der intrauterinen Entwicklung verabreichte Testosteron hatte das Gehirn folglich so beeinflusst oder „organisiert“, dass die Fähigkeit der Tiere später adäquat auf die natürlichen Sexualhormone zu reagieren („aktivierender“ Effekt) dauerhaft beeinträchtigt war. Im Anschluss wurden in diversen Tiermodellen sexuelle Unterschiede in der Hirnstruktur, sowie die Einflüsse der Sexualhormone bei der Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Unterschiede untersucht (52). Laut Sisk und Zehr (53) findet nicht nur vor der Geburt eine Organisation der Hirnstruktur durch hormonelle Einflüsse statt, sondern auch während der Pubertät, die sie als eine „zweite Welle“ organisierender – also dauerhaft formender – Effekte ansehen. Allerdings unterscheiden sich Männer und Frauen neben dem Hormonhaushalt auch in der genetischen Ausstattung (unterschiedliche Geschlechtschromosomen). Ergebnisse aus Tierexperimenten (54,55) und bei speziellen

Patientengruppen (56–58) legen nahe, dass die geschlechtliche Differenzierung des Gehirns sowohl mit der unterschiedlichen genetischen Ausstattung als auch mit den Sexualhormonen zusammenhängt. Inzwischen wird daher von einem komplexeren Szenario ausgegangen, in dem diverse Faktoren eine Rolle spielen und innerhalb eines Gehirns eine hohe Variabilität von eher männlicheren oder eher weiblicheren Ausprägungen zu beobachten ist, anstelle einer konsistenten Unterteilung in zwei Kategorien (59).

Im Zusammenhang mit Transsexualismus wurden die Hormone einerseits mit der Entstehung dieser Kondition (atypische sexuelle Differenzierung) in Verbindung gebracht (12), andererseits ist die Einnahme gegengeschlechtlicher Hormone ein wesentlicher Bestandteil in der Therapie. Unter dieser Hormontherapie verändert sich der Körper (13), aber auch die Hirnstruktur (3–6). Der Zusammenhang zwischen der Hirnstruktur und den Sexualhormonen wurde in diversen MRT-Studien untersucht, wie im nächsten Kapitel näher ausgeführt wird. Transsexuelle stellen dabei ein mögliches Studienkollektiv dar (3,5). Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen den Hormonen und der Hirnstruktur unabhängig von Transsexualismus sind hilfreich für die Einordnung der hirnstrukturellen Veränderungen bei Transsexuellen, denn hier finden verschiedene Veränderungen statt: biologisch eine Umstellung des Hormonhaushaltes und psychologisch eine verbesserte Kongruenz infolge der Annäherung von Körpermerkmalen an das subjektive Geschlecht. Daher werden auch Befunde aus MRT-Studien in anderen Kontexten vorgestellt: einerseits im Kontext physiologischer Sexualhormonspiegel (in der Pubertät, bei Erwachsenen, im weiblichen Zyklus), andererseits im Kontext hormoneller Medikamente bei anderen Indikationen (Kontrazeptiva, Östrogensersatz, Antiandrogene).

### ***3.1 MRT-Befunde bei physiologischen Hormonspiegeln***

In der Pubertät beginnt die Produktion der Sexualhormone in den Gonaden und gleichzeitig reift das kindliche zum erwachsenen Gehirn heran. In einigen Studien wurde die Gehirnentwicklung mit den Sexualhormonspiegeln in Verbindung gebracht (60–65). In der Pubertät korrelierte das gesamte Volumen grauer Substanz bei den Mädchen negativ mit den Östrogenspiegeln und bei den Jungen positiv mit den Testosteronspiegeln (61). Auf regionaler Ebene ergaben sich sowohl positive als auch negative Korrelationen mit dem Östrogen- und Testosteronspiegel (60,61,63,64). Die Studien zeichnen ein komplexeres Bild, da der Testosteroneffekt in einer Struktur je nach Dosis und Geschlecht (63), sowie im zeitlichen Verlauf variierte (64). Darüber hinaus scheinen altersabhängig unterschiedliche Hormone wie

FSH (62) und DHEA (65) eine Rolle zu spielen und auch ein Einfluss des Wachstumshormons ist nicht auszuschließen (57). In anderen Studien wurde indirekt der Testosteroneffekt über Vergleiche unterschiedlich effizienter Varianten des Androgenrezeptorgens analysiert und auch hier ein Zusammenhang gefunden (66,67).

Wie in den Studien zur pubertären Entwicklung wurden auch in erwachsenen Stichproben Korrelationen zwischen der Morphologie einzelner Strukturen und den aktuellen Spiegeln von Testosteron, Östrogen und Progesteron gefunden (58,68). So korrelierte das Volumen im Gyrus parahippocampalis/in der Amygdala, in occipitalen Anteilen und in der Insula (inkl. eines Teils des Putamens) positiv mit dem Testosteronspiegel (58), das Volumen im linken frontalen Gyrus hingegen negativ mit dem Testosteronspiegel (68). Das Volumen im linken superioren parietalen Gyrus korrelierte positiv mit dem Östrogenspiegel und das Volumen im mittleren rechten Temporalpol negativ mit dem Progesteronspiegel (68).

Der weibliche Menstruationszyklus ist durch typische hormonelle Verläufe der steuernden hypophysären (LH, FSH) und peripheren Hormone (Östrogen und Progesteron) gekennzeichnet (69). Das Östrogen erreicht in der späten folliculären Phase kurz vor der Ovulation einen Spitzenspiegel und steigt in der lutealen Phase zusammen mit dem Progesteron erneut an. Beide Hormone sinken im weiteren Verlauf, sodass während der Menstruation, zu Beginn des nächsten Zyklus, niedrige Spiegel vorliegen. Diese zyklischen Veränderungen gehen mit Veränderungen der grauen Substanz einher (50,51,70,71). Auf die gesamte graue Substanz bezogen wurde ein Anstieg von 1.8 % zur Ovulation beschrieben (71). In folgenden Regionen wurden Volumenab- und -zunahmen im Zyklusverlauf beschrieben: Hippocampus und dorsale Basalganglien (50), fusiformer und parahippocampaler Gyrus (70), Insula (51). Zwar wurden Zusammenhänge mit den einzelnen Hormonspiegeln berichtet, jedoch hielten diese keiner Alpha-Fehler-Korrektur stand (51). Auch in der Schwangerschaft, in deren Verlauf die Östrogen- und Progesteronspiegel ansteigen, wurden Volumenänderungen im Gehirn festgestellt (72). So nahm das Volumen des Gehirns bis zum Geburtstermin ab. Diese Veränderung des Gehirnvolumens war nach der Geburt wieder rückläufig. Hirnstrukturelle Veränderungen im Laufe des Zyklus oder der Schwangerschaft sind somit ein Hinweis für einen möglichen Zusammenhang mit den hormonellen Veränderungen, aus den Ergebnissen kann jedoch kein klarer Zusammenhang mit einzelnen Hormonen abgeleitet werden.

### ***3.2 MRT-Befunde bei Einnahme hormoneller Präparate***

Neben den Veränderungen im natürlichen Zyklus wurde auch der Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Gehirnstruktur untersucht (51,70). Diese enthalten in der klassischen Kombination Östrogene und Gestagene. In der einen Studie hatten die Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen, in verschiedenen kortikalen Arealen ein größeres Volumen als die Frauen mit natürlichem Zyklus (70). In der anderen Studie verfügten jedoch die Frauen mit natürlichem Zyklus regional über mehr Volumen als solche mit Kontrazeptiva (51). Hier wurde auch zwischen verschiedenen Generationen der Kontrazeptiva (jüngere Präparate wirken auch antiandrogen) und zwischen der Einnahmephase und der Einnahmepause unterschieden. Bei den Frauen mit antiandrogenen Präparaten wurde in der Einnahmepause parahippocampal mehr Volumen detektiert als während der Einnahmephase. Im Vergleich der beiden Kontrazeptiva-Gruppen während der Einnahmepause wiesen die Frauen mit den androgenen Präparaten in diesem Areal mehr Volumen auf als die Frauen mit antiandrogenen Wirkstoffen. Allerdings hielt keines dieser Ergebnisse einer angemessenen Alpha-Fehler-Korrektur stand.

Am Ende der reproduktiven Phase der Frau nimmt die ovarielle Funktion ab und die Sexualhormonspiegel sinken. Bei ausgeprägten Symptomen kann nach Abwägung von Nutzen und Risiken eine Östrogensersatztherapie begonnen werden (73). Kantarci und Kollegen (74) führten eine randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Studie mit zwei verschiedenen Östrogenpräparaten plus Progesteron bei ansonsten gesunden postmenopausalen Frauen durch. Bei beiden Präparaten nahm das Gehirnvolumen ab, wenn auch nicht signifikant gegenüber Placebo, während die Ventrikelgröße zunahm (nur bei einem der Präparate signifikant stärker als in der Placebo-Gruppe). Es wurde allerdings nicht zwischen grauer und weißer Substanz unterschieden, sodass keine Aussage darüber getroffen werden kann, inwieweit die einzelnen Fraktionen für die Abnahme des gesamten Volumens verantwortlich sind. Außerdem beinhaltet die Östrogensersatztherapie zum Schutz des Endometriums die gleichzeitige Gabe von Progesteron, dessen Effekt in dieser Studie nicht von dem des Östrogens zu trennen ist. Die regionale graue Substanz wurde mittels Gruppenvergleichen untersucht, wobei die Stichproben meist klein waren und die Ergebnisse heterogen ausfielen (75–79). In einigen Analysen des Hippocampus und kortikaler Areale wiesen die Frauen mit Östrogentherapie gegenüber denen ohne Östrogensatz mehr Volumen auf (75–78), in der größten Studie mit älteren Frauen dagegen weniger (79).

Bei Patienten mit Prostatakarzinom stellt die Androgendeprivation eine Therapieoption dar (80). In einer Studie wurden zwölf Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom vor und sechs Monate nach Beginn der Androgendeprivationstherapie einer MRT-Messung unterzogen und mit zwölf Kontroll-Patienten verglichen (81). Die Therapie bestand aus Goserelin, einem GnRH-Analogen zur zentralen Unterdrückung der Androgenproduktion in den Gonaden, im Anschluss an eine zweiwöchige Phase mit dem Antiandrogen Bicalutemid. Nach sechs Monaten war eine Abnahme der grauen Substanz im primären Motorcortex und im dorsolateralen präfrontalen Cortex zu verzeichnen.

Zusammenfassend spielen die Sexualhormone eine Rolle bei der Ausbildung und Aufrechterhaltung geschlechtstypischer Charakteristika im Gehirn (52). Auch jenseits der Pubertät treten Veränderungen der Hirnstruktur gemeinsam mit Veränderungen im Hormonhaushalt auf und sprechen für erhaltene Plastizität. Möglicherweise spielen die Sexualhormone eine Rolle in der Entstehung von Transsexualismus (12), vor allem kommen hormonelle Präparate in der geschlechtsangleichenden Therapie zum Einsatz (13). Unter Hormontherapie soll eine Annäherung körperlicher Merkmale an die eigene Geschlechtsidentität erfolgen, aber auch das Gehirn ist von strukturellen Veränderungen betroffen (3–6). Die Tatsache, dass auch in anderen Kontexten Zusammenhänge zwischen hormonellen und hirnelementaren Veränderungen zu finden sind, lässt eine Beteiligung der Sexualhormone an diesen strukturellen Veränderungen plausibel erscheinen.

#### **4. Veränderungen unter gegengeschlechtlicher Hormontherapie**

In der hormonellen Therapie von Transsexuellen wurde ein einzigartiges Modell zur Untersuchung des Effekts der Sexualhormone auf das lebende menschliche Gehirn gesehen (3,5). Durch die medikamentöse Therapie bei MFT erfolgt eine hormonelle Umstellung in Richtung eines weiblichen Hormonhaushaltes (13). Durch exogene Zufuhr steigt der Östrogenspiegel und der natürliche männliche Testosteronspiegel wird (ggf. mit zusätzlichen androgen-senkenden Medikamenten) supprimiert. Die hormonelle Umstellung bewirkt gewünschte Veränderungen des Körpers in Richtung des subjektiven Geschlechtes. Gleichzeitig wurden wenige Monate nach Beginn der Hormontherapie auch hirnelementare Veränderungen nachgewiesen (3–6).

Aus den bisherigen Studien ließen sich zwar keine genauen Aussagen über die Mechanismen der detektierten hirnstrukturellen Veränderungen ableiten, aber es wurden Überlegungen zu möglichen Wirkungen angestellt. Zubiaurre-Elorza und Kollegen (4) diskutieren im Rahmen ihrer Studie mögliche biologische (hormonell vermittelte) Wirkungen. Sie verweisen dabei auf verschiedenen rezeptorvermittelte Wirkmechanismen der Androgene und Östrogene und heben eine „anabole“ und „virilisierende“ Wirkung des Testosterons, sowie physiologische und potenziell toxische Wirkungen des Östrogens hervor. Alternative Hypothesen stehen eher auf psychologischer Ebene mit der Symptomatik der Transsexuellen in Verbindung (7,8). Beispielsweise könnte die verbesserte Kongruenz durch körperliche Veränderungen während der Therapie, beziehungsweise eine Reduktion des Leidensdrucks, zu strukturellen Veränderungen in Inkongruenz-assoziierten Hirnarealen führen. Daten zur Psychopathologie bei Transsexuellen belegen einen positiven Effekt der Therapie (Hormone wie Operation) in verschiedenen psychischen Domänen, beispielsweise in Bezug auf das körperbezogene Wohlbefinden (82,83). In diesem Zusammenhang ist es sinnvoll, auch die Veränderungen bei FMT zu betrachten (7), sofern Transsexuelle beider Geburtsgeschlechter (MFT und FMT) in die Studien eingeschlossen wurden. Denn in Abhängigkeit davon, ob sich die Veränderungen in beiden Gruppen entgegengesetzt oder gleichgerichtet verhalten, erscheinen biologische oder psychologische Prozesse mehr oder weniger wahrscheinlich. Auf hormoneller Ebene finden entgegengesetzte Veränderungen statt. Bei den MFT steigen die Östrogenspiegel und die Testosteronspiegel sinken, bei FMT verhält es sich umgekehrt (13). Unter der Annahme, dass die Hormone potenziell ähnliche Wirkungen bei biologischen Männern und Frauen entfalten (unter der Vernachlässigung einer unterschiedlichen genetischen Ausstattung, früherer „organisierender Effekte“ (84) und beschriebener Unterschiede in der Sexualhormonrezeptorexpression (49,85)), wären entgegengesetzte Veränderungen in der Hirnstruktur zu erwarten. Auf Ebene der psychischen Symptomatik sollten hingegen gleichgerichtete Veränderungen stattfinden, da in beiden Fällen die Therapie zu einer verbesserten Kongruenz zwischen dem Körper und dem subjektiven Geschlecht führen soll. Wenn sich die Geschlechtsinkongruenz bei Transsexuellen beider Geburtsgeschlechter (MFT und FMT) gleichermaßen in der grauen Substanz abbildet, könnten unter Therapie gleichgerichtete Veränderungen der Hirnstruktur auftreten (6).

In den Längsschnittstudien zur Hormontherapie bei MFT wurden Abnahmen der grauen Substanz in ihrer Gesamtheit und in verschiedenen Gehirnregionen festgestellt (3–6). Nach mindestens viermonatiger Therapie kam es zu einer Abnahme des Gesamtvolumens (32



ml Mittelwertsdifferenz) und des Hippocampusvolumens und zu einer Vergrößerung von Teilen des Ventrikelsystems (3). Von den Autoren dieser Studie wurden die Veränderungen als Annäherung an „weibliche Proportionen“ gedeutet, da die Gehirne von biologischen Frauen kleiner sind als die von biologischen Männern. Auf regionaler Ebene wurden Verringerungen der kortikalen Dicke in Arealen aus allen vier Lappen und in der Insula beobachtet (4–6). Auch das Volumen subkortikaler Strukturen nahm ab (3,5,6). Darunter ist auch eine Volumenabnahme des Putamens zu nennen, auch wenn diese Veränderung nicht der Alpha-Korrektur standhielt (5). Unter der Testosterontherapie bei FMT wurden hingegen Zunahmen der gesamten grauen Substanz bzw. der kortikalen Dicke beobachtet (4,6). In einer Studie gab es sowohl regionale Zu- als auch Abnahmen der regionalen kortikalen Dicke (5). Somit wurden bei MFT und FMT hauptsächlich Veränderungen in entgegengesetzten Richtungen beobachtet, wie es aufgrund der gegenläufigen hormonellen Veränderungen zu erwarten wäre. Außerdem wurde untersucht, ob die Veränderungen in der Hirnstruktur mit denen in den Hormonspiegeln assoziiert sind. In der Studie von Seiger und Kollegen (5) korrelierten bei MFT einzelne Veränderungen in der Hirnstruktur positiv mit den Hormonwerten. Sinkende Testosteronspiegel gingen mit einem geringeren Amygdalavolumen einher, sinkende Progesteronspiegel mit Volumenänderungen im Nucleus caudatus. Zubiaurre-Elorza und Kollegen (4) fanden hingegen eine positive Assoziation in der Gruppe der FMT. In diesem Fall korrelierten die Veränderungen im Testosteronspiegel mit der Zunahme der kortikalen Dicke in der linken Hemisphäre.

Kilpatrick und Kollegen (6), die Autoren der jüngsten Studie, beschäftigten sich weniger mit den Sexualhormonen, sondern konzentrierten sich stärker auf die Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz. Neben der Untersuchung der kortikalen Dicke führten sie einen „Body Perception Test“ (86) durch. In diesem Test zeigten die Forscher den Transsexuellen Bilder ihres Körpers und erfragten den Grad der Identifizierung mit dem Bild. Auch hier nahm die Gesamtheit der grauen Substanz bei MFT ab und regional kam es zu einer Verringerung der kortikalen Dicke in der Insula und im Precuneus, während sie bei FMT in verschiedenen Arealen zunahm. Wurde jedoch statistisch für die Änderung des gesamten Volumens grauer und weißer Substanz kontrolliert, zeigte sich in beiden transsexuellen Gruppen (MFT und FMT) eine Abnahme gegenüber den Kontrollen in frontalen und parietalen Arealen. Dabei waren genau die kortikalen Areale betroffen, in denen beide Gruppen zum ersten Messzeitpunkt eine größere Dicke aufgewiesen hatten als die Cis-Männer und -Frauen. Unter der Therapie hatte sich dieses Charakteristikum folglich den Verhältnissen bei Cis-Individuen angenähert. Die

Auswertung des Body Perception Tests ergab insgesamt eine verbesserte Identifizierung mit dem Bild des eigenen Körpers. Diese Verbesserung korrelierte mit den strukturellen Veränderungen in einem inferioren parietalen Cluster, sodass hier ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Symptomatik und der Hirnstruktur hergestellt werden konnte.

Bisher wurden keine VBM-basierten Längsschnittstudien zum Effekt der Hormontherapie bei MFT durchgeführt. In den geschilderten Studien erfolgten volumenbasierten Untersuchungen bzw. Analysen der kortikalen Dicke (3–6). Allerdings führten Spizzirri und Kollegen (8) einen VBM-Gruppenvergleich zwischen MFT vor und MFT nach Beginn der Hormontherapie, Cis-Männern und Cis-Frauen durch. In den untersuchten Arealen unterschieden sich die therapierte und nicht-therapierte Subgruppe nicht signifikant voneinander. Der Vergleich mit den Cis-Kontrollen fiel jedoch unterschiedlich aus. Beide Gruppen MFT wiesen ein geringeres Volumen in der Insula auf als die Cis-Frauen, aber nur die therapierten MFT auch im Vergleich zu den Cis-Männern. In einer weiteren cross-sectionalen Studie gab es einen signifikanten Unterschied zwischen einer therapierten und nicht therapierten Subgruppe (MFT und FMT) im superioren medialen Frontallappen (25). Da jugendliche Transsexuelle untersucht wurden, die zum Teil auch pubertätshemmende Medikamente einnahmen, sind diese Ergebnisse allerdings nicht direkt mit denen bei erwachsenen Transsexuellen zu vergleichen. Die beschriebenen Veränderungen beziehen sich auf zwei Messungen (vor und nach Therapiebeginn). Mehrmalige Messungen unter Therapie zum besseren Verständnis des Verlaufs wurden nicht durchgeführt. Ebenso wenig wurde zwischen verschiedenen Stadien der Transition (vor und nach Operation) unterschieden. In der einzigen Studie, in der die MFT bereits eine geschlechtsangleichende Operation erhalten hatten, wurde lediglich ein Vergleich mit Cis-Männern und -Frauen angestellt (87). Daher kann keine Aussage über den möglichen Effekt einer zusätzlichen geschlechtsangleichenden Operation getroffen werden.

Zusammenfassend wurden bei MFT unter Hormontherapie Abnahmen der grauen Substanz in ihrer Gesamtheit und in verschiedenen Gehirnregionen festgestellt (3–6). Unter den Regionen, in denen solche Volumenabnahmen gefunden wurden, befinden sich auch die Insula (4,6) und das Putamen (5). Passend zu den entgegengesetzten hormonellen Veränderungen bei MFT und FMT traten auch die hirnstrukturellen Veränderungen größtenteils entgegengesetzt auf (4–6). Auch Studien aus anderen Kontexten sprechen für einen Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen und der Hirnstruktur, wobei einige der Befunde auch in der Insula und im Putamen zu finden sind (50,51,58,88). Es gibt jedoch auch ein wegweisendes Studienergebnis

mit gleichgerichteten Veränderungen bei MFT und FMT, wenn in der Analyse für globale Veränderungen kontrolliert wurde (6). Diese Veränderungen traten – im Sinne einer Annäherung an Cis-Kontrollen – in Arealen mit vorherigem Unterschied zwischen Trans- und Cis-Individuen auf. Es gibt also Indizien für direktere hormonelle und für psychologische Prozesse im Rahmen der Hormontherapie bei Transsexuellen. Unmittelbar biologisch und indirekt psychologisch vermittelte Prozesse schließen sich nicht gegenseitig aus und könnten nebeneinander eine Rolle in der Therapie spielen (7). Zusätzliche hirnstrukturelle Veränderungen bei MFT, die zusätzlich zur Hormontherapie eine geschlechtsangleichende Operation bekommen haben, könnte Aufschluss geben über die Beteiligung von weiteren Prozessen, die über die rein biologische Wirkung der Hormontherapie hinausgehen.

## **5. Fragestellungen und Hypothesen**

Transsexualismus ist gekennzeichnet durch eine Inkongruenz zwischen dem angeborenen und dem subjektiven Geschlecht (1). Zur Linderung des Leidensdrucks stehen hormonelle und operative Therapiemaßnahmen zur Verfügung, die die Transition zum erlebten Geschlecht ermöglichen (2). Bei MFT kommen Östrogene und antiandrogene Präparate zum Einsatz, die eine Umstellung des Hormonhaushaltes und gewünschte körperliche Veränderungen bewirken (13). Auch unabhängig vom therapeutischen Einsatz spielen die Sexualhormone eine Rolle in der Entwicklung und sexuellen Differenzierung des menschlichen Gehirns (52) und sind auch im Erwachsenenalter mit dem Volumen grauer Substanz assoziiert (58,68). Inwieweit sich die Hirnstruktur von Transsexuellen und Cis-Individuen unterscheidet, ist nicht abschließend geklärt. Zu den untersuchten Theorien gehören zum einen eine abweichende sexuelle Differenzierung des Gehirns (durch hormonelle Einflüsse) im Mutterleib (12), zum anderen eigenständige morphologische Charakteristika, die die Inkongruenz zwischen der Geschlechtsidentität und dem Körper widerspiegeln (33). Es gibt Anhaltspunkte für strukturelle Unterschiede in Arealen, die eine Rolle in der Körperwahrnehmung im Kontext des Selbst spielen, wie zum Beispiel in der Insula (8,10,29,33). Unter hormoneller Umstellung bei MFT wurde global und regional eine Volumenabnahme der grauen Substanz beobachtet (3–6). Einige Forscher sehen darin eine Annäherung der Hirnstruktur an weibliche Verhältnisse mit kleineren Gehirnvolumina als bei Männern (3). Von anderen wurde die Hypothese aufgestellt, dass die regionalen Veränderungen unter Hormontherapie in genau den Arealen auftreten, in denen sich die Transsexuellen zuvor von Cis-Individuen unterschieden – als Korrelat der bestehenden bzw. unter Therapie rückläufigen Inkongruenz (6,8). Seitens der Mechanismen

wurden hormonell vermittelte (3–5), aber auch psychologische Prozesse diskutiert (7,8). So könnten eine Reduktion des Leidesdrucks, eine verringerte Verarbeitung inkongruenter Signale und ein verbessertes Selbstbewusstsein infolge der körperlichen Veränderungen hirnstrukturelle Veränderungen vermitteln. Sowohl die Hormontherapie als auch eine geschlechtsangleichende Operation gingen mit einer Verbesserung diverser psychologischer Outcomes einher (82,83). Insofern könnten hirnstrukturelle Veränderungen sowohl bei hormoneller als auch bei operativer Förderung der Kongruenz zu finden sein. In den bisherigen Studien wurde jedoch noch nicht untersucht, ob bei einer zusätzlich zur Hormontherapie durchgeführten Operation ebenfalls Veränderungen der Hirnstruktur zu beobachten sind.

Die Insula und das Putamen gehören zu den Strukturen, in denen sich Transsexuelle vor Therapiebeginn möglicherweise von Cis-Kontrollen unterscheiden (4,8–10) und in denen bereits Volumenabnahmen unter Hormontherapie beschrieben wurden (4–6). Die graue Substanz dieser beiden Strukturen soll daher gezielt mittels VBM zwischen MFT in verschiedenen Therapiestadien verglichen werden. Zum einen soll untersucht werden, ob sich die intraindividuell beobachtete Volumenabnahme (4–6) auch als Gruppenunterschied zwischen MFT vor (pre) und nach Beginn der Hormontherapie (post) zeigen lässt. Sofern sich signifikante Unterschiede zwischen MFT ohne und mit Hormontherapie finden lassen, könnten diese mit den Hormonspiegeln assoziiert sein. Denn unter der hormonellen Umstellung sinken die Testosteronspiegel und die Östrogenspiegel steigen. Die graue Substanz in der Insula und im Putamen könnte bei angenommener Abnahme unter Therapie also folgendermaßen mit den Hormonspiegeln assoziiert sein: eine positive Korrelation mit dem Testosteronspiegel (auch vereinbar mit einer „anabolen“ Testosteronwirkung (4)) und eine negative Korrelation mit dem Östrogenspiegel. Diese denkbaren Zusammenhänge sollen aufgrund der kleinen Gruppengröße explorativ untersucht werden. Darüber hinaus sollen die hormonell therapierten MFT weiter in eine Gruppe mit und eine ohne zusätzliche Operation (postHormon und postOP) unterteilt werden. Denn wenn es tatsächlich hirnstrukturelle Korrelate der Symptomatik „Geschlechtsinkongruenz“ gibt (33) und in genau diesen Arealen unter Therapie Veränderungen auftreten (6), könnte auch eine kongruenzfördernde Operation (unabhängig von den Hormonen) mit hirnstrukturellen Veränderungen einhergehen. Da bisher vor allem Volumenabnahmen unter Therapie beschrieben wurden (3–6), wird mangels wegweisender Vorbefunde angenommen, dass sich MFT mit weiter fortgeschrittener Transition durch Operation ein geringeres Volumen aufweisen als rein hormonell therapierte MFT. Die daraus

resultierenden Hypothesen des Gruppenvergleichs und zur Art des Zusammenhangs zwischen der grauen Substanz und den Sexualhormonspiegeln sind *Tabelle 1* zu entnehmen.

*Tabelle 1.* Hypothesen

---

Gruppenvergleich	<ol style="list-style-type: none"><li>1. MFT-pre &gt; MFT-post (Hormon+OP)</li><li>2. MFT-pre &gt; MFT-postHormon</li><li>3. MFT-pre &gt; MFT-postOP</li><li>4. MFT-postHormon &gt; MFT-postOP</li></ol>
Korrelationsanalyse	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Testosteron: positiver Zusammenhang</li><li>2. Östrogen: negativer Zusammenhang</li></ol>

---

*Anmerkung.* Die Hypothesen der Korrelationsanalyse basieren auf der Annahme eines geringeren Volumens bei MFT unter Hormontherapie.

Abkürzungen: MFT-pre = MFT vor Therapiebeginn, MFT-post (Hormon+OP) = hormonell und operativ therapierte MFT, MFT-postHormon = hormonell therapierte MFT ohne Operation, MFT-postOP = hormonell und operativ therapierte MFT

## II Methoden

Die in dieser Studie verwendeten strukturellen Daten stammen aus einer Studie, die ursprünglich zur Untersuchung eines fMRT-Paradigmas zur mentalen Rotation entworfen wurde. Der Vergleich zwischen MFT und männlichen Kontrollen wurde 2010 von Schöning und Kollegen veröffentlicht (89).

### 1. Stichprobe

#### *1.1 Rekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien*

Zunächst wurden die Probandinnen in der für Transsexuelle zuständigen Spezialambulanz der damaligen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Münster rekrutiert, im weiteren Verlauf auch über Zeitungsanzeigen und Informationsblätter (Kontakt zu Selbsthilfegruppen und Endokrinologen). Sie erfüllten die Diagnosekriterien für eine Geschlechtsidentitätsstörung nach DSM-IV, die *Tabelle 2* zu entnehmen sind.

*Tabelle 2.* Diagnosekriterien für eine Geschlechtsidentitätsstörung (302.85) nach DSM-IV

---

Kriterium A	Starkes und andauerndes Zugehörigkeitsgefühl zum anderen Geschlecht (nicht lediglich das Verlangen nach kulturellen Vorteilen, die mit der Zugehörigkeit zum anderen Geschlecht verbunden erlebt werden)
Kriterium B	Andauerndes Unbehagen im Geburtsgeschlecht oder das Gefühl von Unstimmigkeit in der Geschlechtsrolle dieses Geschlechts. Die Diagnose kann nur gestellt werden, wenn beide Kriterien (A und B) gegeben sind
Kriterium C	Ausschluss somatischer Intersex-Syndrome
Kriterium D	Klinisch relevantes Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen

---

*Anmerkung.* Das Diagnostische und Statistische Manual (DSM) wird von der APA herausgegeben. Deutsche Formulierung der DSM-IV-Kriterien (90)

In einem ersten Telefongespräch wurden potenzielle Probandinnen über die Studie aufgeklärt. Auf Basis eines Fragebogens wurde der Einschluss in die Studie geprüft. Dabei wurde eine internistische, neurologische und psychiatrische Anamnese erhoben und die MRT-Tauglichkeit geprüft. Es wurden Probandinnen zwischen 18 und 55 Jahren jeglicher sexuellen Orientierung

eingeschlossen. Die Teilnahme konnte entweder vor Therapiebeginn oder nach mindestens sechsmonatiger Hormoneinnahme erfolgen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten schwere somatische, insbesondere neurologische (Epilepsie, Zustand nach Schlaganfall, Schädelhirntrauma und Koma) Erkrankungen und Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung. Von psychiatrischer Seite stellten Manien, Psychosen, Angsterkrankungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch, sowie eine akute Depression Ausschlusskriterien dar. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster genehmigt (Aktenzeichen 3III0hr-Eng1, 25.02.2004). Vor der Teilnahme erfolgte eine schriftliche Einwilligung der entsprechend aufgeklärten Probandinnen. Diese nahmen zwischen 2004 und 2007 an der Studie teil.

### ***1.2 Gruppeneinteilung anhand des Therapiestatus***

Anhand des Therapiestatus wurden die Probandinnen in drei Gruppen eingeteilt: acht MFT erhielten zum Zeitpunkt der Studie noch keine hormonelle Therapie (pre), zwölf MFT hatten die Hormontherapie bereits begonnen (postHormon) und bei sechs MFT wurde zusätzlich eine geschlechtsangleichende Operation durchgeführt (postOP). Bei einer Probandin der post-Hormon-Gruppe fehlen die Angaben zur Medikation, ebenso wie zur Therapiedauer und zu den Hormonspiegeln.

Die Hormontherapie bestand aus verschiedenen Kombinationen von Präparaten mit Wirkung auf den Hormonhaushalt (siehe *Tabelle 3*). Neben der Hormontherapie nahmen vier postHormon-Probandinnen weitere Medikamente ein (Antidepressiva (Venlafaxin, Trimipramin), Antihistaminikum (Cetirizin),  $\beta$ -Blocker). Genauere Angabe zur Dauer der Hormontherapie befinden sich in *Tabelle 4*. Rein deskriptiv bewegten sich die beiden Gruppen an entgegengesetzten Enden der Verteilung. Zwei Drittel der postHormon-Probandinnen nahmen die Therapie weniger als zwei Jahre, während zwei Drittel der postOP-Probandinnen mindestens fünf Jahre angaben.

*Tabelle 3. Wirkstoffe der Hormontherapie nach Gruppen getrennt*

	Östrogen-Präparate			zusätzliche Präparate (fakultativ)		
	Estradiol	Ethinyl- estradiol	Estradiol- divalerat	Cyprote- ronacetat	Proges- teron	Finasterid
postHormon (n = 11)	8	-	3	6	-	-
postOP (n = 6)	5	1	1	1	1	1

*Anmerkung.* Angabe absoluter Häufigkeiten. Daten einer postHormon-Probandin fehlen

*Tabelle 4. Dauer der Hormontherapie nach Gruppen getrennt*

	Dauer in Jahren				
	< 1	1-2	2-5	5-10	> 10
postHormon (n = 11)	4	5	2	-	-
postOP (n = 6)	-	1	1	2	2

*Anmerkung.* Angabe absoluter Häufigkeiten. Daten einer postHormon-Probandin fehlen

## 2. Studienablauf

### 2.1 Psychologische Diagnostik

Ein strukturiertes klinisches Interview nach DSM-4-Kriterien (15) gab Aufschluss über etwaige aktuelle oder frühere psychische Erkrankungen. Zur Erfassung aktueller psychischer Symptome wurde das Brief Symptom Inventory (BSI) genutzt. Neben den neun einzelnen Skalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, phobische Angst, paranoides Denken, Psychotizismus) gibt es globale Kennwerte. Der darunter befindliche Global Severity Index (GSI) gibt Aufschluss über die grundsätzliche psychische Belastung (91). Außerdem wurde die Grundintelligenztest Skala 2 (CFT-20) zur Bestimmung der Intelligenzquotienten verwendet (92). Die sexuelle Orientierung wurde auf einer Skala von 0 (= zu Frauen hingezogen) bis



100 (= zu Männern hingezogen) erhoben. Außerdem wurden weitere soziodemographische Merkmale (Alter, Schulabschluss, höchster Bildungsabschluss) erfragt.

## ***2.2 Bestimmung der Sexualhormonspiegel***

Vor der MRT-Messung wurde eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Sexualhormone durchgeführt. Diese fand in einem Zeitfenster zwischen 14 und 17 Uhr statt. Testosteron und 17-beta-Östradiol (im Folgenden als „Östrogen“ bezeichnet) wurden mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim) bestimmt. Im Falle eines Testosteronspiegels unter der Detektionsgrenze von 0.1 ng/ml wurde ein Wert von 0.1 ng/ml für die statistischen Analysen verwendet.

## ***2.3 Strukturelle MRT-Daten***

Die T1-gewichteten Bilder stammen aus einem 3-Tesla MRT-Scanner (Gyrosan Intera T3.0, Philips Medical Systems, Niederlande). Bei der Messung wurden folgende Parameter verwendet: dreidimensionale Gradientenechosequenz (Turbo Field Echo) mit Repititionszeit = 7.4 ms, Echozeit = 3.4 ms, Flip-Winkel = 9°, Mittelung zweier Signale, Inversionszeit = 814.5 ms, Aufnahme in einem Sichtfenster von 256 mm (Fuß-Kopf) x 204 mm (anterior-posterior) x 160 mm (rechts-links), Frequenzkodierung in Fuß-Kopf-Richtung, Phasenkodierung in anterior-posterior- und rechts-links-Richtung, rekonstruiert in Voxel von 0.5 mm x 0.5 mm x 0.5 mm Größe.

Die T1-gewichteten Bilder wurden mithilfe der Computational Anatomy Toolbox 12 (CAT12, Version r1184, Universität Jena, <http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/>) vorverarbeitet. Dabei wurden die Bilder nach Gewebe (graue und weiße Substanz, Liquor) segmentiert und normalisiert (MNI-Space). Durch die Normalisierung ist gewährleistet, dass sich die Strukturen des individuellen Gehirns an den passenden Stellen des Referenzgehirns wiederfinden und trotz individueller Unterschiede (beispielsweise in der Größe) mit den entsprechenden Strukturen anderer Gehirne verglichen werden können. Die Lokalisation regionaler Unterschiede kann dann mittels Koordinaten (X, Y, Z) in einem definierten Koordinatensystem (MNI-Space) angegeben und mit anderen Studien verglichen werden. Die Bilder wurden anschließend mit einem Gauß-Kernel mit 8 mm Full Width Half Maximum geglättet. Dadurch ist die Voraussetzung für parametrische Statistikverfahren (Annäherung an die Normalverteilung der

Daten) geschaffen. Die Bilder wurden visuell und mittels Homogenitätsprüfungsfunktion bei CAT12 einer Qualitätsprüfung unterzogen.

### **3. Datenanalyse**

Die VBM-Analyse der vorverarbeiteten MRT-Bilder wurde mit dem Programm Statistical Parametric Mapping (SPM, Version 12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) durchgeführt. Für deskriptive Statistik und weiterführende Analysen wurde SPSS (Version 26, International Business Machines) verwendet. Die Abbildungen signifikanter Cluster wurden mit MRICroGL (Version September 2019, erhältlich über Neuroimaging Tools & Resources Collaboratory (NITRC), <https://www.nitrc.org/projects/mricrogl/>) erstellt.

#### ***3.1 Deskriptive Statistik***

Zur Charakterisierung der drei Gruppen hinsichtlich der Merkmale Alter, psychische Symptombelastung (GSI) und IQ (CFT-20) wurden Mittelwerte (mit Standardabweichung) berechnet und mittels ANOVA zwischen den Gruppen verglichen. Bei einem p-Wert von  $\leq 0.05$  wurde ein Unterschied zwischen den Gruppen angenommen. Bei einer postHormon-Probandin waren nicht alle Werte vorhanden, sodass in diesen Fällen  $n = 11$  statt  $n = 12$  Werte in die Berechnung eingingen. Lediglich bei der sexuellen Orientierung (Skala von 0 bis 100) wurde der Median angegeben. Angaben zur Bildung wurden in Form von Häufigkeiten gemacht.

#### ***3.2 Vergleich der Hormonwerte***

Das Kernthema dieser Arbeit ist der Zusammenhang zwischen der (Hormon)Therapie und der grauen Substanz bei MFT. Die Gruppenaufteilung anhand des Therapiestatus setzt unterschiedliche Hormonwerte in den Gruppen voraus. Nicht-therapierte MFT sollten einen höheren Testosteronspiegel aufweisen als MFT unter hormoneller Therapie, da die Therapie unmittelbar in den Hormonhaushalt eingreift. Mit den Östrogenspiegeln verhält es sich umgekehrt mit niedrigen Spiegeln bei den MFT ohne Therapie und höheren Spiegeln bei therapeutischer Gabe von Östrogen. Um diese notwendige Annahme zu überprüfen, wurden die Hormonwerte der pre-Gruppe mit den beiden post-Gruppen (postHormon und postOP) mittels t-Tests verglichen. Bei einem p-Wert  $< 0.05$  wurde ein Unterschied als signifikant angesehen.

Die beiden therapierten Gruppen (postHormon und postOP), in denen kein signifikanter Unterschied zu erwarten war, wurden ebenfalls mit einem t-Test verglichen.

### ***3.3 VBM-Analyse der grauen Substanz in der Insula und im Putamen***

Bei der sogenannten voxel-basierten Morphometrie (VBM) wird das Gehirn in dreidimensionale Einheiten (Voxel = würfelförmige Einheit) eingeteilt (11). Die Voxel können daraufhin auf Gruppenunterschiede untersucht werden, indem die zugehörigen Grauwerte miteinander verglichen werden. Ashburner und Friston (11) sprechen dabei von der „lokalen Konzentration grauer Substanz“ oder vom „Verhältnis grauer Substanz zu anderen Gewebetypen innerhalb einer Region“. In dieser Arbeit wird, im Falle eines Gruppenunterschieds, vereinfacht die Ausdrucksweise von „mehr oder weniger graue Substanz“ oder „mehr oder weniger Volumen“ verwendet. In dieser Analyse wurde nicht der Whole-Brain Ansatz (Voxel des gesamten Gehirns) gewählt, sondern eine Region-of-Interest-Analyse (nur Voxel innerhalb der a priori festgelegten Strukturen). Daher wurden mithilfe des Automatic-Anatomic-Labeling-Atlas (AAL-Atlas, im WFU-PickAtlas, [https://www.nitrc.org/projects/wfu\\_pickatlas/](https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/)) Masken für die Strukturen Insula und Putamen erstellt und an die gewählte Voxelgröße angepasst.

Für den Gruppenvergleich wurde in SPM ein Full Factorial Modell (ANCOVA) mit den drei Gruppen pre (n = 8), postHormon (n = 12) und postOP (n = 6) und den Kovariaten „totales intrakranielles Volumen“ (TIV) und „Alter“ erstellt und die Effekte der einzelnen Faktoren geschätzt. Es wurden nur Voxel mit einem Grauwert von mindestens 0.1 in der Analyse berücksichtigt („Absolute Threshold Masking“). Anschließend wurden folgende Vergleiche angestellt: zwischen der pre-Gruppe und der Gesamtheit der therapierten MFT (postHormon+postOP), sowie zwischen allen drei einzelnen Gruppen. Dabei wurden die t-Kontraste pre > (postHormon und postOP), bzw. pre > postHormon und pre > postOP, sowie postHormon > postOP festgelegt. Auch der inverse Kontrast wurde auf potenzielle signifikante Cluster geprüft.

Zur Signifikanztestung wurde die TFCE-Toolbox für SPM (Version 186, Universität Jena, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/tfce>) verwendet. TFCE steht für Threshold-Free Cluster Enhancement und ist eine nicht-parametrische Teststatistik in der MRT-Forschung, die sich durch ihre hohe Sensitivität auszeichnet (93). Für jedes verglichene Voxel wird mithilfe der TFCE-Funktion ein Wert der Teststatistik berechnet. Dabei spielt nicht nur der Wert des

einzelnen Voxels eine Rolle, sondern auch die Werte der umgebenen Voxel. Die TFCE-Funktion verstärkt so räumlich ausgedehnte Effekte, auch wenn sie eher niedrige Peaks darstellen, und ist daher sowohl für fokale hohe Unterschiede als auch für ausgedehnte niedrigere sensitiv. Dabei wird auf eine a priori festgelegte Mindestanzahl an Voxeln als Definition eines Clusters verzichtet. Die eigentliche Signifikanztestung dieser potenziellen Cluster erfolgt dann mittels Permutationstest, wobei die Signifikanzschwelle bei  $p < 0.05$  bei 5,000 Permutationen festgelegt wurde. Da bei der Analyse von MRT-Bildern die einzelnen Voxel miteinander verglichen werden, gibt es eine große Anzahl an Vergleichen. Für dieses multiple Testen, was die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse erhöht, muss korrigiert werden (11). In diesem Fall wurde die Family-Wise-Error-Korrektur (FWE-Korrektur) mit  $\alpha = 0.05$  verwendet.

### ***3.4 Korrelation zwischen den Grauwerten und den Hormonspiegeln***

In einer weitergehenden explorativen Analyse wurde untersucht, ob die graue Substanz im Falle eines signifikanten Unterschieds zwischen Probandinnen vor und nach Beginn der Hormontherapie mit den Östrogen- oder Testosteron-Spiegeln assoziiert ist. Dazu wurden die mittleren Grauwerte jeder Probandin aus dem größten signifikanten Cluster extrahiert und mit den Hormonwerten korreliert. Hierfür wurde in SPSS ein entsprechendes Streudiagramm erstellt und der Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r$ ) bestimmt. Aufgrund der anzunehmenden Unterschiede in den Hormonspiegeln wurden die pre- und die post- Probandinnen getrennt betrachtet. Die postHormon- und die postOP-Probandinnen wurden dabei zu einer Gruppe unter Hormontherapie ( $n = 18$ ) zusammengefasst. Der fehlende Wert der einen postHormon-Probandin wurde durch den Mittelwert der restlichen therapierten Probandinnen ersetzt. Da bei der graphischen Darstellung der Hormonwerte in der postHormon-Gruppe allerdings Ausreißer (zwei Testosteronwerte und ein Östrogenwert) zu erkennen waren, wurden diese Werte zunächst ausgeschlossen. Die Mittelwerte wurden daher aus insgesamt 15 (Testosteron) bzw. 16 (Östrogen) gültigen Werten berechnet. Bei den Probandinnen mit den ausgeschlossenen Hormonwerten wurde ebenfalls der entsprechende Mittelwert eingesetzt (94).

Außerdem wurde die Korrelationsanalyse ohne die Probandinnen mit den abweichenden Hormonspiegeln wiederholt. Durch den Ausschluss einzelner Probandinnen ist eine geringfügige Veränderung möglicher Cluster (globales Maximum, Clustergröße etc.) zu erwarten. Aus diesem Grund wurde das Modell in SPM wiederholt gerechnet: einmal

modifiziert für die Untersuchung des Zusammenhangs mit den Testosteronwerten („Testosteronmodell“ mit  $n = 24$ ) unter Ausschluss der beiden Probandinnen mit zu hohen Testosteronwerten und ein weiteres Mal analog für die Östrogenwerte („Östrogenmodell“ mit  $n = 25$ ). In diesen modifizierten Modellen wurde nur der Vergleich wiederholt, in dem zuvor das größte Cluster gefunden wurde. Auch hier wurden im Falle eines signifikanten Unterschieds die mittleren Grauwerte dieses neuen Clusters extrahiert (globales Maximum) und mit den entsprechenden Hormonwerten korreliert. Zur Vollständigkeit wurde die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Hormonspiegeln und den Grauwerten mit den Kovariaten TIV und Alter wiederholt (Partialkorrelation), da diese Faktoren in der VBM- Analyse berücksichtigt wurden.

### III Ergebnisse

#### 1. Deskriptive Statistik

Angaben zu den Merkmalen Alter, psychische Symptombelastung und IQ sind *Tabelle 5* zu entnehmen. Die sexuelle Orientierung wurde auf einer Skala von 0 (zu Frauen) bis 100 (zu Männern hingezogen) erfasst. Um Aussagen über das Verhältnis zwischen eher zu Frauen und eher zu Männern hingezogenen Probandinnen machen zu können, wurde der Median berechnet. Ein Median nahe 50 spricht für ein ausgewogenes Verhältnis innerhalb der Gruppe. Dies war in der pre- (Median: 51.5) und in der postHormon-Gruppe (Median: 50.5) der Fall. Lediglich in der postOP-Gruppe lagen alle Werte bei  $\leq 50$ . Die Probandinnen waren daher nur zu Frauen hingezogen, denn die Probandin mit dem Wert 50 gab an, sich zu keinem Geschlecht hingezogen zu fühlen.

*Tabelle 5.* Soziodemographische und psychologische Merkmale nach Gruppen getrennt

	Gruppe			p-Werte ANOVA
	pre (n = 8)	postHormon (n = 12)	postOP (n = 6)	
Alter (Jahre)	33.88 (14.066)	38.25 (7.473)	37.00 (6.197)	.620
Psychische Symptome (GSI)	60.88 (13.032)	62.00 <sup>a</sup> (6.914)	55.50 (9.460)	.424
IQ (CFT-20)	106.88 (12.017)	109.82 <sup>a</sup> (9.918)	128.17 (4.708)	.001 *

*Anmerkung.* Angabe der Mittelwerte (Standardabweichung) von Alter, GSI und IQ.

<sup>a</sup> n = 11 (fehlender Wert einer postHormon-Probandin).

\* p < 0.05

Die Verteilungen der Schulabschlüsse sind *Tabelle 6* zu entnehmen. Bis auf wenige Ausnahmen wurde eine Ausbildung als höchster Bildungsabschluss genannt. Ein abgeschlossenes Studium lag bei insgesamt drei Probandinnen vor (eine postHormon-, zwei postOP-Probandinnen), in einem Fall wurde das Abitur angegeben (26-jährige postOP-Probandin).

*Tabelle 6.* Schulabschlüsse nach Gruppen getrennt

	Abitur	Realschule	Hauptschule	Volksschule
pre (n = 8)	-	2	5	1
postHormon (n = 11)	4	4	3	-
postOP (n = 6)	5	1	-	-

*Anmerkung.* Angabe absoluter Häufigkeiten. Daten einer postHormon-Probandin fehlen

## 2. Vergleich der Hormonwerte

In *Abbildung 1* und *Abbildung 2* sind die Hormonwerte aller drei Gruppen als Boxplots dargestellt.

Nach Ausschluss der Ausreißer wurden die Mittelwerte (siehe *Tabelle 7*) der Gruppen miteinander verglichen. Die Hormonwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen der postHormon- und der postOP-Gruppe (Testosteron:  $p = 0.986$ ; Östrogen:  $p = 0.473$ ). Daher wurden die postHormon- und die postOP-Gruppe zu einer hormonell therapierten Gruppe zusammengefasst, um den Zusammenhang zwischen den Hormonwerte und den Grauwerten zu untersuchen. Im Vergleich zwischen der pre- und den beiden therapierten Gruppen war anzunehmen, dass die therapierten Probandinnen niedrigere Testosteron- und höhere Östrogenspiegel aufweisen würden. In beiden Vergleichen gab es einen signifikanten Unterschied in den Testosteron- (pre > postHormon:  $p = 0.001$ ; pre > postOP:  $p < 0.001$ ) und Östrogenwerten (postHormon > pre:  $p = 0.001$ ; postOP > pre:  $p = 0.006$ ).

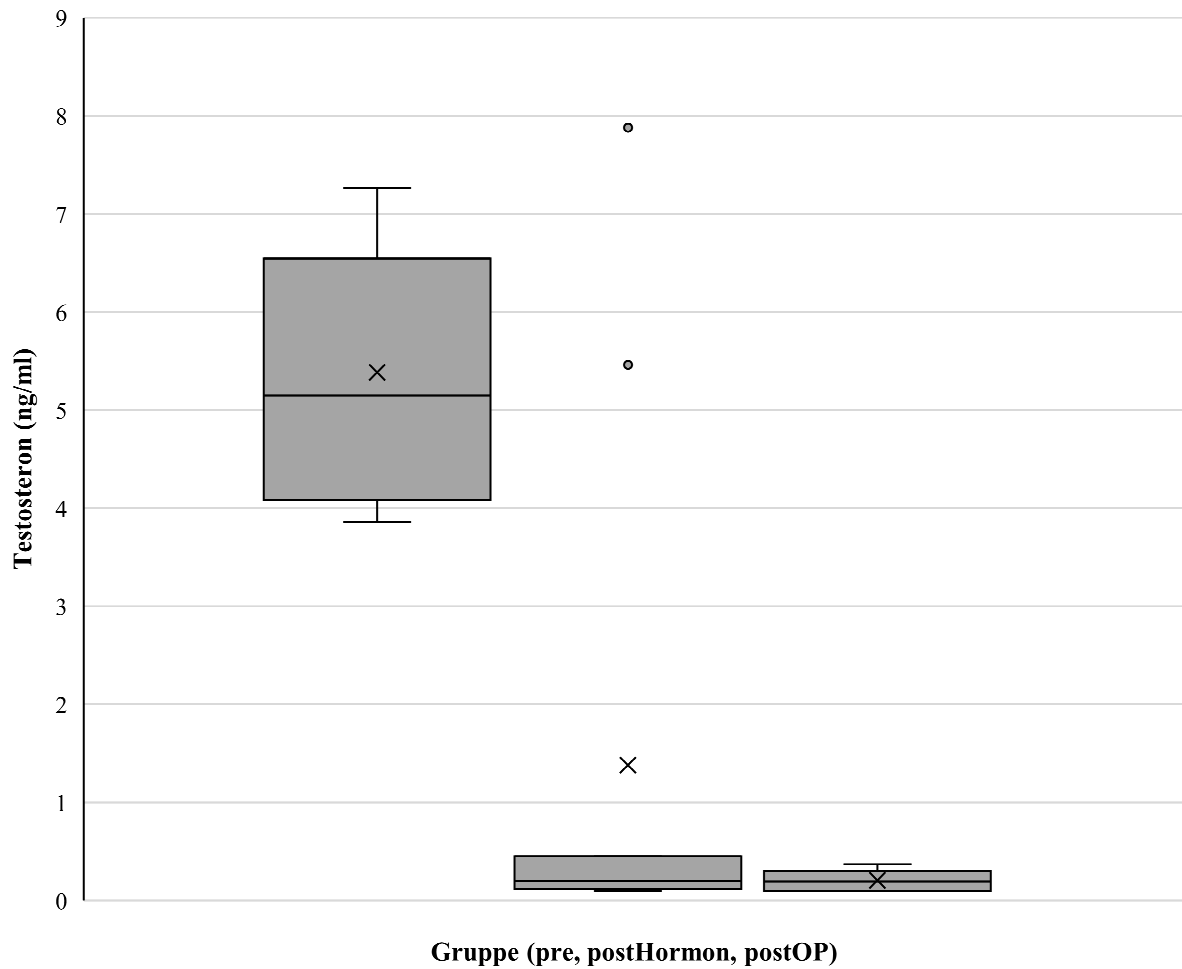


Abbildung 1. Verteilung der Testosteronwerte in den drei Gruppen: pre (n = 8), postHormon (n = 11), postOP (n = 6). Kreuz: Mittelwert. Punkt: Ausreißer in der postHormon-Gruppe (7.88 und 5.46 ng/ml). Anmerkung: trotz Ausreißer unterschied sich die pre-Gruppe signifikant von der postHormon-Gruppe ( $p < 0.001$ ) und nicht signifikant von der postOP-Gruppe ( $p = 0.306$ )



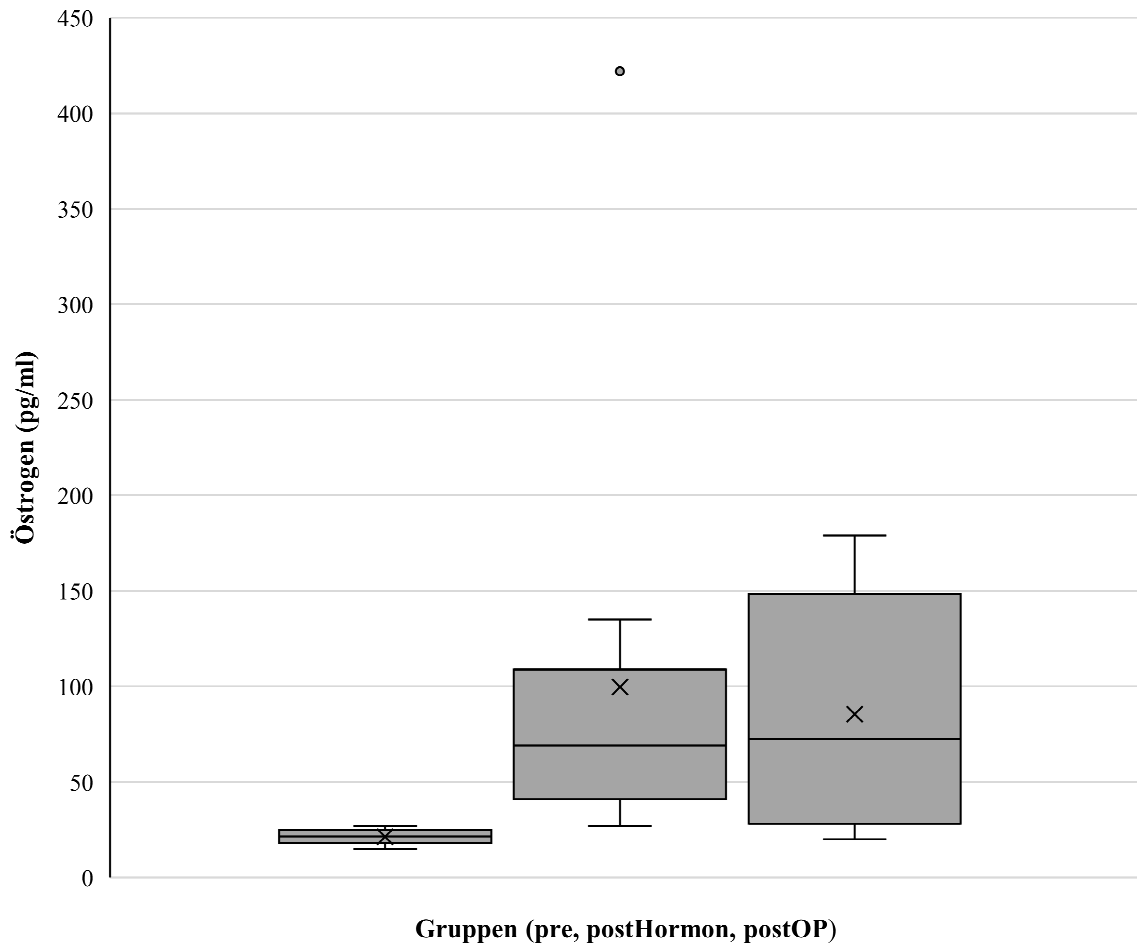


Abbildung 2. Verteilung der Östrogenwerte in den drei Gruppen: pre (n = 8), postHormon (n = 11), postOP (n = 6). Kreuz: Mittelwert. Punkt: Ausreißer in der postHormon-Gruppe (422 pg/ml). Anmerkung: trotz Ausreißer unterschied sich die pre-Gruppe signifikant von der postHormon-Gruppe (p = 0.033) und nicht signifikant von der postOP-Gruppe (p = 0.780)

Tabelle 7. Sexualhormonspiegel nach Gruppen getrennt

	Testosteron ng/ml	Östrogen pg/ml
pre (n = 8)	5.39 (1.27)	21.38 (4.37)
postHormon ohne Ausreißer (T.: n = 9 bzw. Ö.: n = 10)	0.21 (0.13)	67.50 (35.42)
postOP (n = 6)	0.21 (0.11)	85.50 (63.28)

Anmerkung. Angabe der Mittelwerte (Standardabweichung). In der postHormon-Gruppe wurden zuvor die Ausreißer ausgeschlossen. T. = Testosteron, Ö. = Östrogen

### 3. Gruppenunterschiede in der grauen Substanz in der Insula und im Putamen

#### 3.1 Ursprüngliches Modell ( $n = 26$ )

In zwei Gruppenvergleichen wurden signifikante Unterschiede im Putamen gefunden. Im Vergleich pre > post (postHormon und postOP zusammengefasst) wurde ein signifikanter Unterschied im rechten Putamen in einem Cluster aus zwei Voxeln ( $X = 28, Y = -12, Z = 14$ ; TFCE-Wert = 243.46,  $p = 0.049$  FWE-korrigiert) gefunden. Der Vergleich pre > postHormon ergab den prominentesten Unterschied. Die Gruppen unterschieden sich signifikant in einem 148 Voxel großen Cluster im linken Putamen ( $X = -20, Y = 21, Z = -6$ . TFCE-Wert = 235.91,  $p = 0.033$  FWE-korrigiert), das in *Abbildung 3* dargestellt ist. Die pre- und die postOP-Probantinnen unterschieden sich hingegen nicht signifikant voneinander.

Entgegen der aufgestellten Hypothese fand sich ein Cluster in der Insula mit mehr grauer Substanz in der postOP- als in der postHormon-Gruppe ( $X = 26, Y = 16, Z = -18$ .  $k = 9$  Voxel. TFCE-Wert = 178.69,  $p = 0.045$  FWE-korrigiert). Dieses Cluster ist in *Abbildung 4* dargestellt.

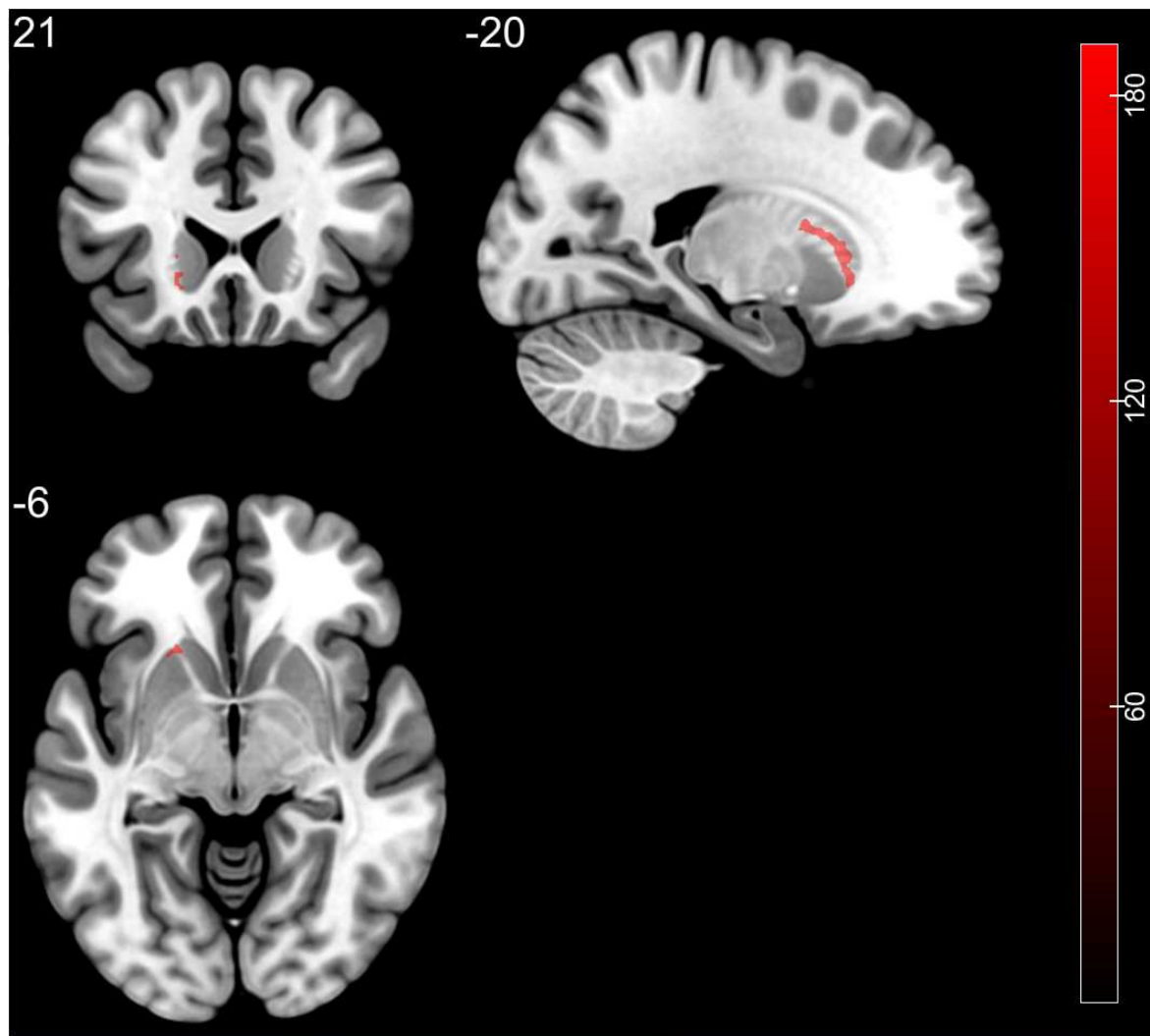


Abbildung 3. Putamen: pre > postHormon (Ursprungsmodell, n = 26). Cluster im linken Putamen in koronarer, sagittaler und axialer Ansicht. k = 148 Voxel. Darstellung im Maximum: X = -20, Y = 21, Z = -6; TFCE-Wert = 235.91, p = 0.033 FWE-korrigiert. Pre: n = 8. PostHormon: n = 12

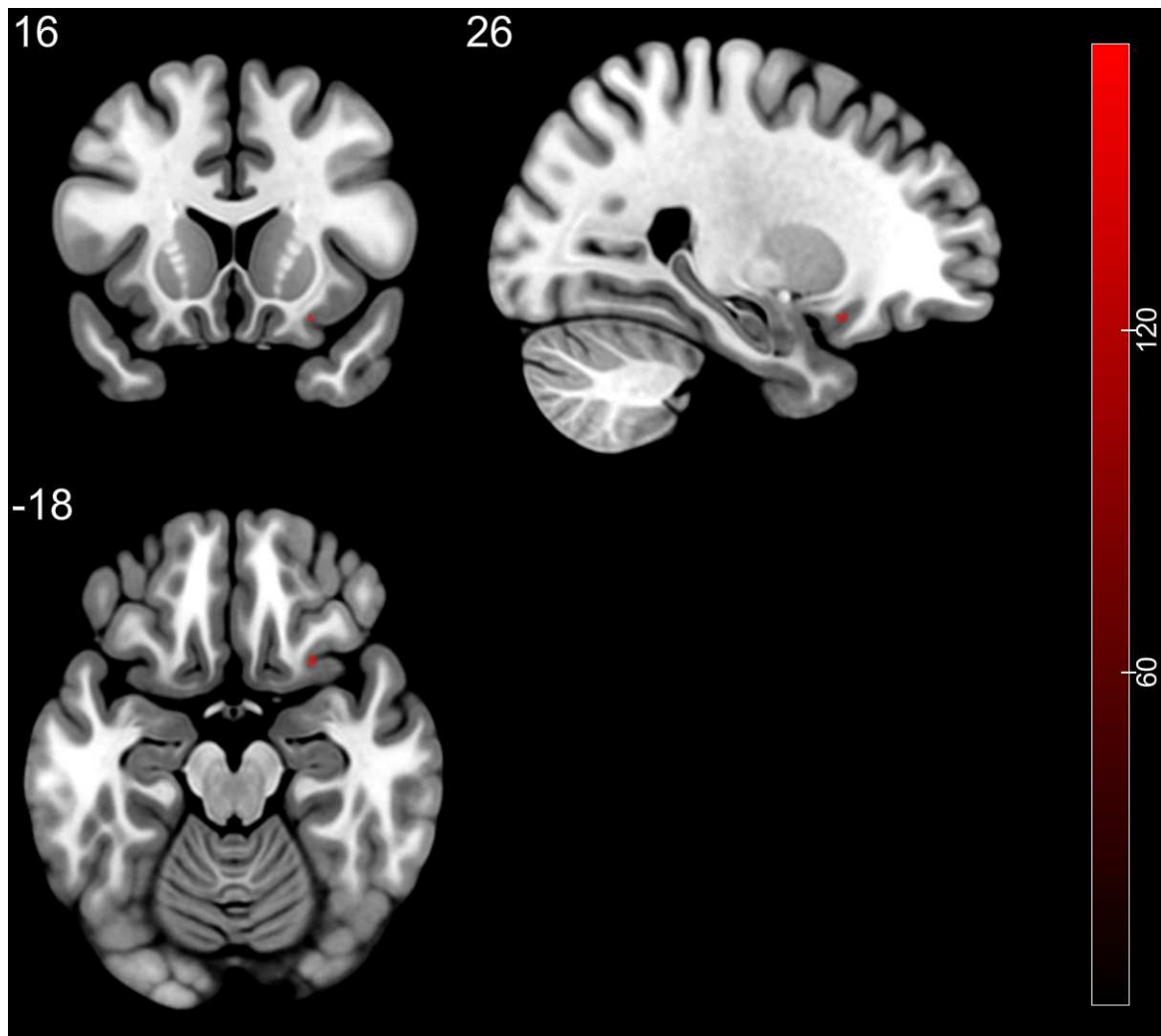


Abbildung 4. Insula: postOP > postHormon (Ursprungsmodell, n = 26). Cluster in der rechten Insula in koronarer, sagittaler und axialer Ansicht. Darstellung im Maximum: X = 26, Y = 16, Z = -18; k = 9 Voxel, TFCE-Wert = 178.69, p = 0.045 FWE-korrigiert. PostOP: n = 6. PostHormon: n = 12

### 3.2 Testosteronmodell (n = 24)

Für die weitergehende Untersuchung der Assoziation zwischen den Hormonspiegeln und der grauen Substanz wurde der Vergleich pre > postHormon im Putamen wiederholt, da sich hier im ursprünglichen Modell der prominenteste Unterschied gezeigt hatte. Nach Ausschluss der beiden Probandinnen mit zu hohem Testosteronspiegel aus der postHormon-Gruppe wurden insgesamt fünf Cluster detektiert, drei auf der linken und zwei auf der rechten Seite. Für die Untersuchung der Korrelation mit den Hormonwerten wurde das Cluster mit den höchsten Werten der TFCE-Statistik bzw. mit dem kleinsten p-Wert (X = -21, Y = 20, Z = -6; TFCE-Wert = 121.98, p = 0.042 FWE-korrigiert) ausgewählt. Für weitere Angaben siehe *Abbildung 5*.

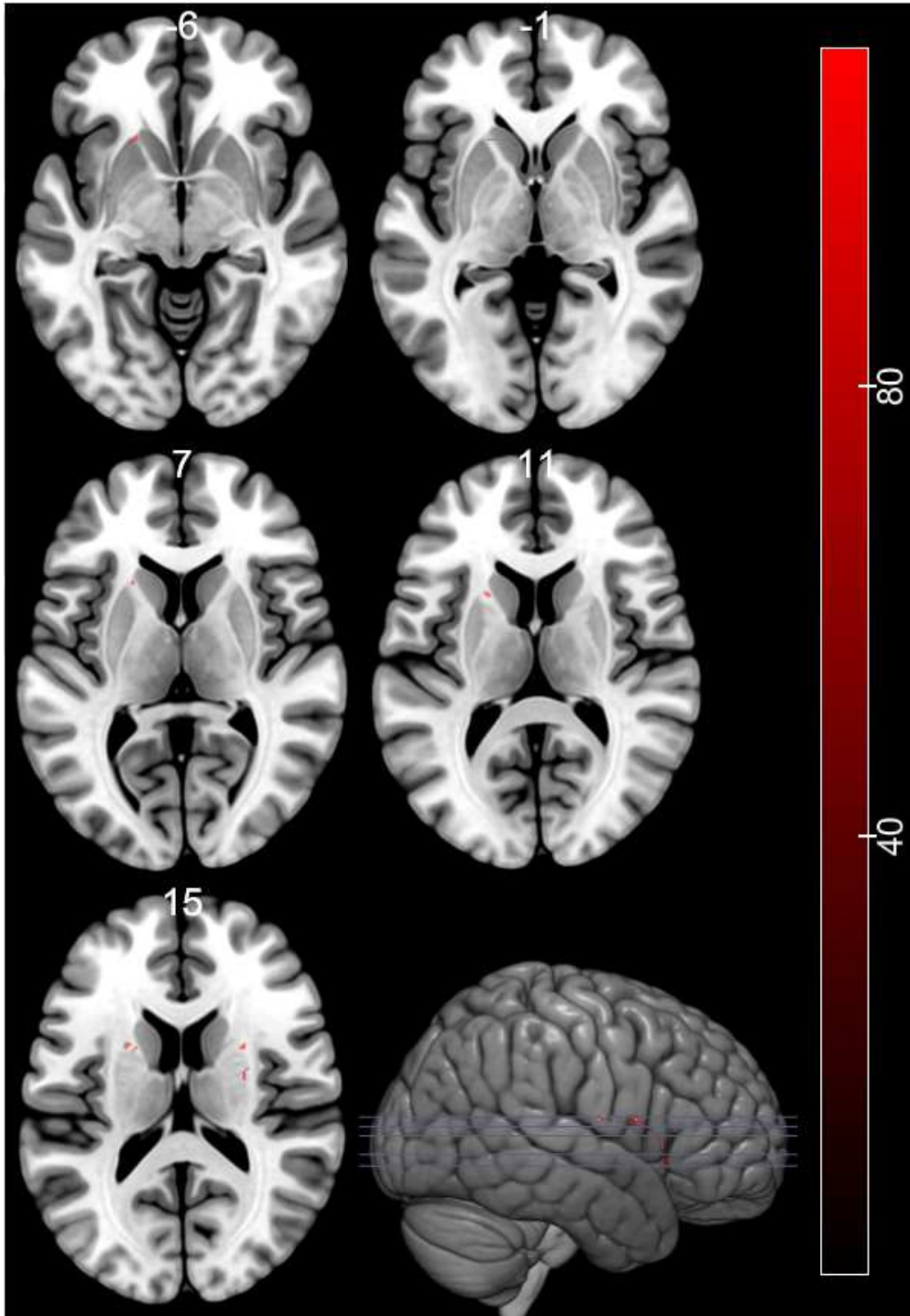


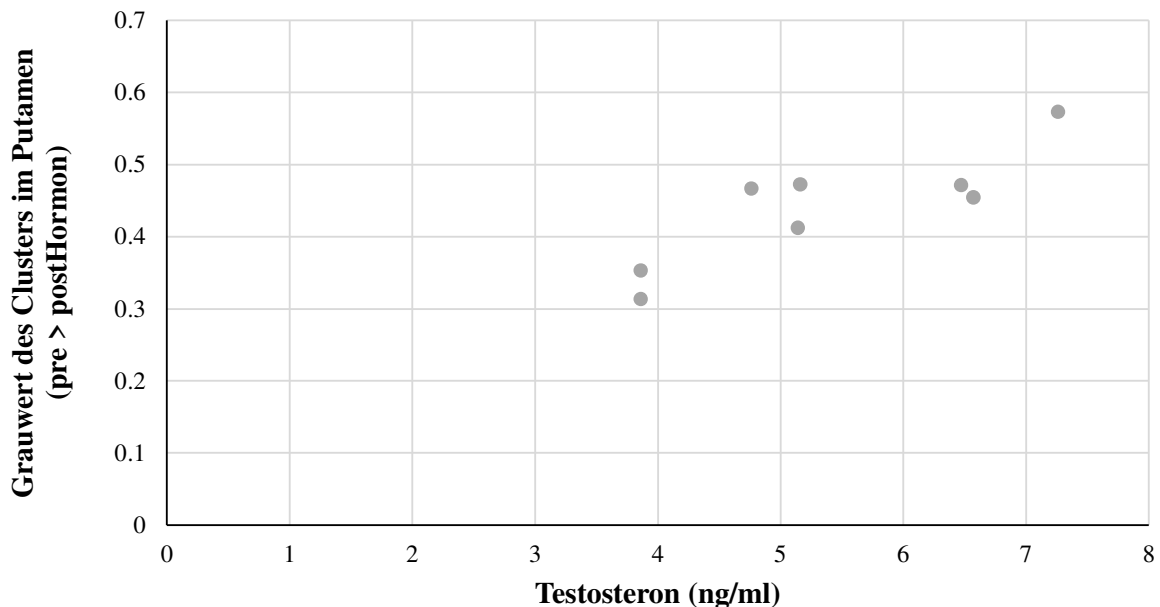
Abbildung 5. Putamen: pre > postHormon im Testosteron-Modell (n = 24). Mehrere unabhängige Cluster im rechten und linken Putamen in axialer Ansicht. Globales Maximum: linksseitiges Cluster aus k = 16 Voxeln (X = -21, Y = 20, Z = -6; TFCE-Wert = 121.98, p = 0.042 FWE-korrigiert). Größtes Cluster: linksseitig aus k = 26 Voxeln (X = -22, Y = 8, Z = 15; TFCE-Wert = 116.72, p = 0.046 FWE-korrigiert). Die übrigen Cluster bestanden aus  $k \leq 10$  Voxeln. Pre: n = 8. PostHormon: n = 10

### 3.3 Östrogenmodell (n = 25)

Die Wiederholung des Vergleichs pre > postHormon im Putamen ergab kein Cluster mit signifikantem Unterschied.

## 4. Korrelation zwischen den Grauwerten und den Hormonspiegeln

Die Grauwerte der einzelnen Probandinnen wurden aus dem Putamencluster (pre > postHormon) extrahiert und getrennt in einer pre- und einer zusammengefassten post-Gruppe (postHormon+postOP) auf eine mögliche Korrelation mit den Hormonspiegeln untersucht. In keinem Modell korrelierten die Grauwerte der therapierten Probandinnen (postHormon + postOP) signifikant mit dem Testosteron- oder Östrogenspiegel. Allerdings korrelierten innerhalb der pre-Gruppe die Grauwerte aus dem ursprünglichen Putamencluster signifikant mit den Testosteronspiegeln ( $r = 0.856$ ,  $p = 0.003$ ). Für das zugehörige Streudiagramm siehe *Abbildung 6*. Bei den aus dem Testosteronmodell extrahierten Grauwerten gab es einen vergleichbaren Zusammenhang ( $r = 0.789$ ,  $p = 0.010$ ), der in *Abbildung 7* graphisch dargestellt ist.



*Abbildung 6.* Streudiagramm pre: X = T, Y = Grauwert (Ursprungsmodell, n = 26). Die Grauwerte stammen aus dem Cluster im Putamen (Kontrast: pre > postHormon). n = 8

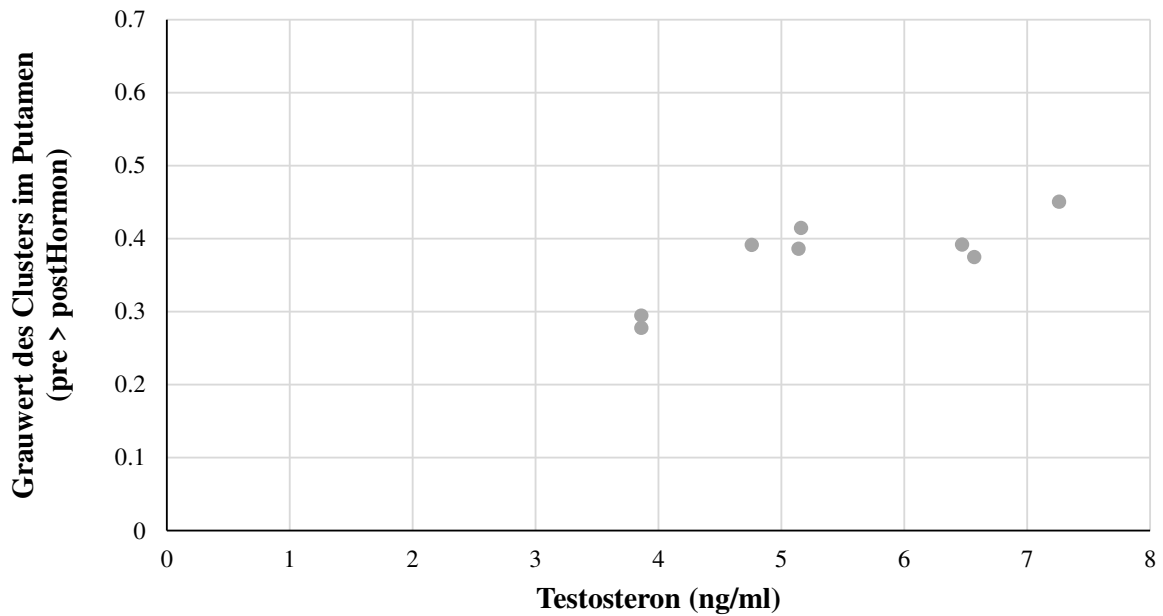


Abbildung 7. Streudiagramm pre:  $X = T$ ,  $Y = \text{Grauwert}$  (Testosteronmodell,  $n = 24$ ). Die Grauwerte stammen ebenfalls aus dem Cluster im Putamen (Kontrast: pre > postHormon). Durch Ausschluss zweier postHormon-Probantinnen aus dem Ursprungsmodell ergab der Vergleich mehrere Cluster und ein abweichendes globales Maximum.  $n = 8$

Die Grauwerte wurden nicht adjustiert für die Kovariaten TIV und Alter extrahiert, die jedoch bei der Analyse der Gruppenunterschiede berücksichtigt wurden. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen wurde anstelle der bivariaten auch eine partielle Korrelation durchgeführt. Unter Berücksichtigung der Variablen Alter und TIV gab es keine signifikante Korrelation mehr zwischen den Grauwerten und den Testosteronspiegeln in der pre-Gruppe (Ursprungsmodell:  $r = 0.538$ ,  $p = 0.135$ ; Testosteronmodell:  $r = 0.216$ ,  $p = 0.341$ ). In der Gruppe der therapierten Probandinnen blieb es bei nicht-signifikanten Ergebnissen.

## IV Diskussion

### 1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Forschung rund um das Thema Transsexualismus ist es wichtig die Auswirkungen der Therapie (Hormone, Operation) zu erforschen, worunter auch hirnstrukturelle Veränderungen fallen. In dieser Arbeit wurde die graue Substanz in der Insula und im Putamen bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen in verschiedenen Therapiestadien mittels VBM verglichen. Unterschiede zwischen pre- und post-Hormontherapie wurden auf einen Zusammenhang mit den Hormonspiegeln untersucht. Anders als in bisherigen Arbeiten wurde nicht nur die Hormontherapie, sondern auch eine zusätzliche geschlechtsangleichende Operation als Therapieoption berücksichtigt. Durch den Vergleich dieser beiden Therapiegruppen mit abgeschlossener hormoneller Umstellung lassen sich Hinweise generieren, dass auch andere Faktoren als die Hormone mit hirnstrukturellen Veränderungen unter Therapie assoziiert sein könnten. So konzentrierten sich einige Forscher neben hormonellen Prozessen auch auf den Zusammenhang zwischen der Symptomatik „Geschlechtsinkongruenz“ und der Hirnstruktur (6–8).

In dieser Arbeit wurden folgende Ergebnisse erzielt: Im Putamen wiesen die hormonell therapierten Probandinnen (postHormon+postOP) weniger Volumen auf als die MFT vor Therapiebeginn. Dieser Unterschied schien besonders durch die postHormon-Gruppe getrieben zu sein. Denn im Vergleich der pre- mit der postHormon-Gruppe zeigte sich ein räumlich ausgedehnterer signifikanter Unterschied, der Vergleich der pre- mit der postOP-Gruppe ergab hingegen keinen signifikanten Unterschied. Bei Ausschluss der Probandinnen mit zu hohen Testosteronspiegeln aus der postHormon-Gruppe blieb das Ergebnis stabil. Nach Ausschluss der Probandin mit sehr hohem Östrogenspiegel ließen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede pre vs. postHormon mehr zeigen. In der Insula wurde ein Unterschied zwischen den beiden therapierten Subgruppen (postHormon vs. postOP) gefunden. Entgegen der Erwartung zeigte sich ein größeres Volumen bei den bereits operierten Probandinnen. Das größte Cluster (pre > postHormon im Putamen) wurde weitergehend auf einen Zusammenhang zwischen der grauen Substanz und den Sexualhormonspiegeln untersucht. Innerhalb der pre-Gruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Testosteronspiegeln und den extrahierten Grauwerten (in beiden Modellen). Ein solcher Zusammenhang ließ sich dagegen nicht bei den therapierten Probandinnen (postHormon+postOP) zeigen. In diesen beiden Gruppen war der Testosteronspiegel durch die Hormontherapie so stark supprimiert, dass



verglichen mit der pre-Gruppe kaum Variabilität vorhanden war. Unter Berücksichtigung von Alter und totalem intrakraniellen Volumen gab es jedoch keine signifikante Korrelation mehr. Es wurden keine Assoziationen mit dem Östrogenspiegel gefunden.

Zunächst wird der Putamenbefund, dann der Insulabefund diskutiert. Dabei wird jeweils auf mögliche hormonell und psychologisch vermittelte Therapieeffekte eingegangen. Letztere beinhalten vor allem den möglichen Zusammenhang zwischen der Geschlechtsinkongruenz und der Hirnstruktur.

## **2. Diskussion der Ergebnisse**

### ***2.1 Diskussion des Putamenbefundes***

Im Putamen wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den pre- und post-Probandinne gefunden. Entsprechend der Hypothese wiesen die Probandinnen vor Therapiebeginn mehr Volumen auf als die bereits therapierten Probandinnen. Dieser Unterschied wurde vor allem durch die postHormon-Probandinne getrieben. Der Gruppenvergleich war zwar auch dann signifikant, wenn die postHormon- und postOP-Gruppe zu einer einzigen hormonell therapierten Gruppe zusammengefasst wurden, jedoch betraf dieser Unterschied maximal zwei zusammenhängende signifikante Voxel. Signifikante Unterschiede zwischen der pre- und der ebenfalls hormonell therapierten postOP-Gruppe wurden nicht detektiert. Dieses Ergebnis passt zu den Ergebnissen der bisherigen Längsschnittstudien, in denen eine Volumenabnahme beobachtet wurde (3–6). In diesen Studien wurden MFT vor und nach vergleichsweise kurzer Hormontherapiedauer (Minimum vier bis sechs Monate) mittels MRT untersucht. Ihre Ergebnisse helfen aufgrund der vergleichbaren hormonellen Therapie ohne zusätzliche Operation vor allem bei der Einordnung des Vergleichs zwischen den pre- und den postHormon-Probandinne. Insbesondere konnte eine Studie diese Veränderung auch speziell im Putamen zeigen, auch wenn das Ergebnis nicht der Alpha-Korrektur standhielt (5). Wie in den übrigen Längsschnittstudien berechneten die Forscher das anatomische Volumen der subkortikalen Strukturen. In dieser Arbeit konnte auch mit einer anderen Methode (VBM) ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich gefunden werden, der zur intraindividuell beobachteten Volumenabnahme passt. Eine ähnlicher VBM-Gruppenvergleich wurde von Spizzirri und Kollegen (8) durchgeführt. Der Vergleich zwischen MFT vor und nach Beginn der Therapie lieferte jedoch keine signifikanten Unterschiede in der ROI-Analyse des

Putamens. Ein Unterschied zwischen den Studien ist die sexuelle Orientierung der Probandinnen, da die Forscher ausschließlich zu Männern hingezogene Probandinnen einschlossen. Außerdem verwendeten sie andere statistische Verfahren, um für multiple Vergleiche zu korrigieren.

## ***2.2 Diskussion möglicher hormonell und psychologisch vermittelter Therapieeffekte am Beispiel des Putamenbefundes***

Da das zentrale Nervensystem zu den Wirkungsorten der Sexualhormone gehört, ist es naheliegend hirnstrukturelle Veränderungen unter Hormontherapie mit den Veränderungen im Hormonhaushalt in Verbindung zu bringen (3–5). So wurde unter anderem eine verminderte „anabole“ Testosteronwirkung neben einer verstärkten Östrogenwirkung für die Veränderungen verantwortlich gemacht (4,5). Die hormonell therapierten Probandinnen unterschieden sich signifikant in ihren Östrogen- und Testosteronspiegeln von den nicht therapierten, wie es durch die Hormontherapie zu erwarten war. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen der grauen Substanz und den gemessenen Testosteron- und Östrogenspiegeln explorativ im Putamencluster des Vergleichs pre > postHormon untersucht. Dabei wurde in der pre-Gruppe eine positive Korrelation zwischen dem Testosteronspiegel und dem Volumen im Putamen gefunden. Bei den therapierten Probandinnen, deren Testosteronspiegel stark supprimiert wurden, war dies jedoch nicht der Fall.

Die hier gefundene positive Korrelation ist in Einklang mit den Ergebnissen von Lentinti und Kollegen (58), die bei gesunden Männern und Frauen eine positive Korrelation zwischen den aktuellen Testosteronspiegeln und der grauen Substanz in einem Bereich fanden, der beidseits die Insula und einen Teil des Putamens umfasste. In einer Studie, die Jungen mit einem genetisch bedingten Androgenexzess in der frühen Kindheit untersuchte, wurde allerdings eine negative Korrelation zwischen den aktuellen (pubertären) Testosteronspiegeln und der grauen Substanz im Putamen gefunden (88). Gleichzeitig ergab der Vergleich mit der Kontrollgruppe ein größeres Putamenvolumen bei den Jungen, die in der Kindheit abnorm hohen Androgenspiegeln ausgesetzt waren. Jedoch ist die Vergleichbarkeit aufgrund des speziellen Erkrankungsbildes, bei dem in einer Momentaufnahme nicht zwischen den möglichen Effekten einer früheren abnormen Testosteronexposition und denen der aktuell wirkenden Testosteronspiegel unterschieden werden kann (88), eingeschränkt. Ebenso erschweren die Unterschiede im Entwicklungsstand des Gehirns den Vergleich, da sich die Effekte des Testosterons altersabhängig unterscheiden können (64). Gleiches gilt für die beschriebenen

positiven und negativen Zusammenhänge zwischen der grauen Substanz und den Sexualhormonspiegeln bei Jugendlichen mit regelrechtem Pubertätsbeginn (60–65). Außerdem wurde hier keine Assoziation zwischen der grauen Substanz im Striatum und den Sexualhormonspiegeln gefunden (60). Zwar wurden auch bei Transsexuellen Assoziationen zwischen der grauen Substanz und den Hormonspiegeln untersucht (4,5). Dabei wurden jedoch die jeweiligen Veränderungen in Längsschnittstudien in Bezug zueinander gesetzt und keine signifikanten Korrelationen im Putamen gefunden.

Dennoch können Zusammenhänge zwischen den Sexualhormonen und der Hirnstruktur unabhängig von Transsexualismus als Hinweis für eine Beteiligung hormoneller Prozesse bei den hirneigenen Veränderungen unter geschlechtsangleichender Hormontherapie gesehen werden. Studien zu hirneigenen Veränderungen unter Manipulation des Hormonhaushaltes, die ein adäquates Vergleichsmodell bieten, sind allerdings selten. Am ehesten kommt die Androgendeprivationstherapie in Frage, bei der meist ältere männliche Patienten aufgrund eines Prostatakarzinoms eine Suppression der Testosteronspiegel erfahren (80). In einer MRT-Studie wurde hierunter eine regionale Volumenabnahme detektiert, die allerdings den primären Motorcortex und nicht das Putamen betraf (81). Die exogene Zufuhr von Östrogen kommt beispielsweise in der Therapie klimakterischer Beschwerden oder in Form von hormonellen Kontrazeptiva zum Einsatz. Studien zur Östrogensersatztherapie lieferten heterogene Befunde mit einem postulierten „volumensparenden“ Effekt in Querschnittstudien (77) und einer Volumenabnahme in einer Längsschnittstudie, die jedoch nicht signifikant größer war als in der Placebo-Gruppe (74). Die zusätzliche Gabe von Progesteron limitiert hier neben Unterschieden im biologischen Geschlecht und im Alter die Vergleichbarkeit mit MFT-Stichproben unter geschlechtsangleichender Hormontherapie. Die Befunde zu hormonellen Kontrazeptiva sind ebenfalls heterogen und lassen sich durch die Östrogen-Gestagen-Kombination keinem einzelnen Hormon zuordnen. In zwei Studien gab es regionale Unterschiede, jedoch wiesen in einem Fall die Frauen mit (70), in einem anderen Fall die Frauen ohne Kontrazeptiva (51) regional ein größeres Volumen auf. Anders als bei dem Einsatz hormoneller Präparate bei MFT, bei denen ohne Medikation ein männlicher Hormonhaushalt vorliegen würde, wird in Studien zu oralen Kontrazeptiva die Hirnstruktur zwischen Frauen mit stabilisiertem Hormonhaushalt durch orale Kontrazeptiva und Frauen mit den natürlichen Hormonschwankungen im Zyklusverlauf verglichen. Daher ist auch hier die Aussagekraft der Ergebnisse für die gegengeschlechtliche Hormontherapie eingeschränkt. Lediglich der Vergleich während der Einnahme von androgenen und antiandrogenen oralen Kontrazeptiva,

bei dem in beiden Fällen ein stabilisierter weiblicher Hormonhaushalt vorliegt, kann gezieltere Hinweise für einen potenziellen Androgeneffekt liefern. So war in der einen Studie, deren Ergebnisse jedoch keiner adäquaten Alpha-Fehler-Korrektur standhielten, bei Frauen mit androgenen Wirkstoffen regional ein höheres Volumen vorhanden als bei Frauen mit antiandrogenen Präparaten (51). Zusätzlich war bei den Frauen, die antiandrogene Präparate einnahmen, während der Einnahme das parahippocampale Volumen kleiner als in der Einnahmepause. Sowohl bei der Einnahme von androgenen als auch von antiandrogenen Präparaten war weniger Volumen vorhanden als bei Frauen mit natürlichem Zyklus. Weniger Volumen unter dem Einfluss von antiandrogenen Präparaten als ohne und weniger als bei Einnahme androgener Präparate lässt sich mit der Hypothese eines positiven Zusammenhangs zwischen Testosteron und der grauen Substanz vereinbaren. Allerdings waren diese Befunde ebenfalls nicht im Putamen lokalisiert. Indirekt lassen sich hirnelementare Veränderungen während des weiblichen Zyklus mit den hierbei auftretenden hormonellen Veränderungen in Verbindung bringen. In einer Studie veränderte sich auch das Putamen (50) signifikant im Zyklusverlauf. In der späten folliculären Phase, die durch höhere Östrogenspiegel gekennzeichnet ist, wies das Putamen weniger Volumen auf als in der späten lutealen Phase mit niedrigen Östrogenspiegeln kurz vor der Menstruation. Auch hier erschwert die Veränderung von verschiedenen Hormonen eine weitergehende Interpretation. Interessanterweise steigt der Testosteronspiegel zur Ovulation geringfügig an (95–97) und gleichzeitig wurde bei Ovulation ein maximales Gesamtvolumen grauer Substanz gemessen (71). Letzteres lässt sich mit einem möglichen positiven Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und der grauen Substanz vereinbaren. Auf der anderen Seite wurde im Laufe der Schwangerschaft eine reversible Abnahme des Gehirnvolumens zeitgleich mit dem Anstieg des Östrogen- und Progesteronspiegels festgestellt (72).

Im Rahmen der MRT-Studien zur Hormontherapie bei Transsexuellen können lediglich Vermutungen über die zugrundeliegenden Mechanismen der hirnelementaren Veränderungen angestellt werden (3–6). Zubiaurre-Elorza und Kollegen (4) diskutieren mögliche rezeptorvermittelte Wirkmechanismen des Östrogens und des Testosterons. Dabei sind sowohl eine verminderte Testosteron- als auch eine vermehrte Östrogenwirkung zu berücksichtigen. Hinsichtlich des Testosterons weisen sie unter anderem auf untrennbare „virilisierende“ und „anabole“ Wirkungen hin. Denn auf der Ebene des Körpers sind einerseits Veränderungen der Behaarung, Haut, Fettverteilung und Stimme zu verzeichnen, die ein männliches Erscheinungsbild schaffen. Andererseits finden anabole Prozesse, wie beispielsweise

Muskelaufbau, statt. Die Volumenabnahme bei MFT bzw. die -zunahme bei FMT könnte daher auch auf einen anabolen Effekt der Androgene auf die Zellen oder die Myelinisierung zurückgeführt werden. Daneben gehen sie auf die mögliche Wirkung des Östrogenanstiegs ein. Sie verweisen auf physiologische Assoziationen zwischen dem Östrogenspiegel und der grauen Substanz (vor allem auf eine Volumenabnahme), sowie auf mögliche neurotoxische Effekte des Östrogens, die mit einer Verringerung des Gewebes einhergehen könnten. Für eine solche unmittelbare Wirkung der Sexualhormone in der veränderten Struktur, müssten entsprechende Rezeptoren vorhanden sein. Bei der Untersuchung der Androgenrezeptorexpression im menschlichen Hypothalamus fanden Fernández-Guasti und Kollegen (58) auch „wenige positive Neurone [...] im Copus striatum“, das teilweise mit angeschnitten wurde. In älteren Kartierungen zur Expression von Androgen- und Östrogenrezeptoren bei Ratten wurde das Putamen nicht als rezeptortragende Region aufgeführt (45). Im menschlichen Putamen wurden ausdrücklich keine Östrogenrezeptoren gefunden (47,48). Ob diese spärliche Rezeptorexpression als Hinweis gegen eine unmittelbare Hormonwirkung oder für zwischengeschaltete Prozesse gesehen werden sollte, bleibt offen und kann nur durch die Erforschung molekularer Prozesse aufgeklärt werden. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass die Konzentration eines bestimmten Hormons einen Einfluss auf die Rezeptorexpression haben kann und die Übertragbarkeit von Rezeptorexpressionsstudien (bei Tieren) auf die Situation eines therapeutisch stark veränderten Hormonhaushaltes beim Menschen eingeschränkt ist (85,98). Eine mögliche Ursache für generelle Volumenveränderungen könnte auch der gegenteilige Einfluss von Androgenen und Östrogenen auf den Gefäßtonus und die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sein (99). Außerdem verändern sich während der gegengeschlechtlichen Hormontherapie nicht nur die Spiegel von Testosteron und Östrogen. Bei MFT werden die Testosteron-, FSH- und LH-Spiegel unterdrückt und die Östrogen- und Prolaktinspiegel steigen (13). Zudem ist bei MFT vor Therapiebeginn ein erhöhtes Stresslevel einhergehend mit der psychischen Belastung wahrscheinlich (33,40,82), wobei auch das Stresshormon Cortisol in Zusammenhang mit der Hirnstruktur stehen kann (44,100,101). Konzentriert man sich also rein auf die hormonellen Veränderungen, ergibt sich bereits ein komplexeres Muster verschiedener Hormone.

Auch indirekte psychologische Prozesse, wie die Verbesserung der Kongruenz bei körperlichen Veränderungen infolge der hormonellen Veränderungen, könnten eine vermittelnde Rolle spielen (6,82). Analog zu Kilpatrick und Kollegen (6) sollten sich strukturelle Veränderungen im Rahmen der Kongruenzverbesserung demnach genau in solchen Arealen mit präexistenten

Auffälligkeiten gegenüber Cis-Kontrollen vollziehen. Unterschiede zwischen Trans-Stichproben und Cis-Kontrollen wurden auch im Putamen gefunden (9,10). In der VBM-Analyse von Luders und Kollegen (9) wies die Gruppe der MFT mit gemischter sexueller Orientierung im Putamen das größte Volumen auf (jedoch nur signifikant größer als bei den Cis-Männern). Savic und Arver (10) berichteten dagegen über ein kleineres anatomisches Putamenvolumen (relativ am Gesamtvolumen) bei heterosexuellen MFT gegenüber Cis-Männern. In der methodisch weiterentwickelten Studie von Manzouri und Savic (31) wurde im Putamen jedoch nur ein Effekt durch das biologische Geschlecht und nicht durch Transsexualismus gefunden. Auf der Ebene der Funktion ist das Putamen neben der Motorik zwar auch als zwischengeschaltete Stelle für diverse kognitive Prozesse anzusehen (41), aber es ist nicht Teil des Body Perception Networks, dem eine große Rolle in der Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz zugewiesen wurde (10,33). Außerdem gab es in dieser Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen der postHormon- und der postOP-Gruppe, der im Rahmen einer kongruenzvermittelten Therapiewirkung gedeutet werden könnte.

Abschließend soll betont werden, dass der durchgeführte Gruppenvergleich und die Korrelationsanalyse keinerlei Aussage zu Kausalitäten und Mechanismen zulassen. Die vielfältigen hormonellen Veränderungen und möglichen Wirkmechanismen lassen an einer simplen Erklärung (ein Hormon, ein Rezeptor) für die beobachteten strukturellen Unterschiede zweifeln. Auch wenn ein linearer Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und der grauen Substanz gefunden wurde, sind wahrscheinlich weitere Prozesse als eine einfache Interaktion mit eher schwach exprimierten Androgenrezeptoren im Putamen beteiligt. Bei einem starken positiven Zusammenhang wäre zu erwarten, dass dieser auch in mehreren Studien (mit größeren Stichproben) zu finden ist. Die bisherigen MRT-Studien im Kontext hormoneller Einflüsse lieferten jedoch heterogene Befunde und zeichneten ein deutlich komplexeres Bild. Unter anderem scheinen die Zusammenhänge je nach Region, Geschlecht und Alter zu variieren (63,64). Des Weiteren sind auch die genannten Studien dadurch limitiert, dass lediglich Assoziationen gefunden werden konnten und selbst in Längsschnittstudien die genauen Ursachen und Mechanismen von Veränderungen unklar bleiben. In vielen Situationen lassen sich die potenziellen Effekte einzelner Hormone schlecht voneinander trennen. So ist der weibliche Zyklus durch Veränderungen diverser Hormonspiegel (Östrogen, Progesteron, LH, FSH) gekennzeichnet, klassische orale Kontrazeptiva enthalten Östrogene und Gestagene und in der Östrogensatztherapie wird zusätzlich Progesteron verabreicht. Östrogen und Testosteron sind dabei nicht die einzigen Hormone, die über Rezeptoren einen unmittelbaren

Einfluss auf das Gehirn haben können (44). Und auch andere Hormone wurden in MRT-Studien mit der Hirnstruktur assoziiert (DHEA (65), FSH (62), Progesteron (5)). Zuletzt muss angemerkt werden, dass die gefundene positive Korrelation einer Korrektur für mit der Hirnstruktur konfundierte Faktoren wie zum Beispiel Alter nicht standhielt. Die geringe Gruppengröße von acht pre-Probandinnen stellt eine mögliche methodische Erklärung dar. Denn Studien mit kleinen Stichprobengrößen sind anfällig sowohl für die Unter- als auch Überschätzung von Effektstärken (102). Es ist außerdem erwähnenswert, dass sowohl der Testosteronspiegel (103) als auch die graue Substanz (104) mit dem Alter abnimmt, sodass eine Kontrolle für das Alter den Zusammenhang zwischen der grauen Substanz und dem Testosteronspiegel schwächen könnte. Eine Wiederholung der Analyse mit einer adäquaten Stichprobengröße kann zur Aufklärung der Zusammenhänge und der einzelnen Effektstärken beitragen (102). In zukünftigen Studien wäre eine weitere Annäherung an die beteiligten (biologischen) Mechanismen wünschenswert. Außerdem sollte besser unterschieden werden, ob es bei der Hormontherapie zu einer allgemeinen Abnahme der grauen Substanz kommt (beschriebene Verringerung der Gesamtheit grauer Substanz), die je nach Studie auch in einzelnen Regionen signifikant ausfiel, oder tatsächlich um spezifische lokale Volumenveränderungen (7). Dabei können spezifische Volumenveränderungen in der Bildgebung einerseits Ausdruck einer spezifischen Hormonresponsivität der jeweiligen Struktur, andererseits Ausdruck einer reduzierten Symptomatik sein, sofern das Volumen dieser Struktur dies widerzuspiegeln vermag.

### ***2.3 Diskussion des Insulabefundes***

Anders als erwartet wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den pre- und den post-Probandinnen in der Insula gefunden. Neben der allgemeinen Volumenabnahme war in zwei Längsschnittstudien auch in der Insula eine Abnahme der kortikalen Dicke zu verzeichnen (4,6). Zudem lässt eine ausgeprägtere Rezeptorexpression im Cortex (45) und das Vorliegen von MRT-Befunden im Zusammenhang mit den Sexualhormonen (51,58) hormonell vermittelte Veränderungen plausibel erscheinen. In dieser Arbeit wurde jedoch ein Gruppenvergleich durchgeführt, in dem lediglich Aussagen über den aktuellen Zustand, nicht aber über die Entwicklung getroffen werden können. Es ist also nicht ausgeschlossen, dass auf Ebene des Individuums eine Volumenabnahme stattgefunden hat, die sich aufgrund von Unterschieden zwischen den einzelnen Individuen nicht als signifikanter Gruppenunterschied zeigt. Selbst bei jungen gesunden Personen wurden Variationen der Hirnstruktur in Zusammenhang mit diversen soziodemographischen und behavioralen Parametern beschrieben

(105). Möglicherweise war der Effekt durch den Therapiestatus zu klein, um bei der geringen Stichprobengröße signifikant zu sein. Daneben ist auch eine Modulierung des Insulavolumens durch andere Faktoren (34,106), die einer Volumenabnahme unter Hormontherapie entgegenwirken können, in Betracht zu ziehen.

Stattdessen wurde im Vergleich zwischen den beiden therapierten Subgruppen ein signifikanter Unterschied gefunden. In der Insula wiesen die postOP-Probandinnen unerwartet mehr Volumen auf als die postHormon-Probandinnen. Ein Vergleich zwischen MFT unter Hormontherapie mit und ohne abgeschlossene geschlechtsangleichende Operation wurde nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht durchgeführt. Einzig in die Studie von Mueller und Kollegen (87) wurden ausschließlich MFT nach geschlechtsangleichender Operation eingeschlossen. Da es in dieser Studie keine Vergleichsgruppe ohne hormonelle Therapie oder ohne Operation gab, sondern lediglich mit Cis-Kontrollen verglichen wurde, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse nicht möglich. Darüber hinaus berichteten die Autoren über das Putamen und nicht über Auffälligkeiten in der Insula. Mangels Vorbefunden konnten keine evidenzbasierten Vermutungen angestellt werden, ob in Abhängigkeit vom OP-Status ein Unterschied zu erwarten war und wenn ja in welcher Richtung. Basierend auf der Annahme, dass die erlebte Inkongruenz zwischen dem Körper und dem subjektiven Geschlecht mit der Hirnstruktur zusammenhängt (33), könnten Verbesserungen der Kongruenz (unabhängig von der eingesetzten Therapieform) mit Veränderungen in der Hirnstruktur einhergehen. In der Therapie von Transsexualismus wird mit der Hormontherapie begonnen und im Verlauf – sofern gewünscht – eine geschlechtsangleichende Operation durchgeführt. So gesehen ist die Transition in der postOP-Gruppe weiter fortgeschritten, denn auch die Genitalien sind an das gewünschte Körperbild angepasst. Die Annahme, dass eine zusätzliche OP mit einer verbesserten subjektiven Kongruenz verbunden ist, wird durch die Daten aus einer anderen Studie gestützt (107). Je höher der Grad der geschlechtsangleichenden Therapie war (Hormontherapie als niedrigste, komplette Genitalchirurgie als höchste Stufe), desto höher fiel auch die subjektive Kongruenz und Zufriedenheit mit dem Körperbild aus. Daher könnte man auch einen Unterschied in der Hirnstruktur zwischen MFT in verschiedenen Therapiestadien vermuten. Bezüglich der Richtung wurde angenommen, dass die gezeigte Volumenabnahme (4–6) sich bei weiterem Voranschreiten der Transition verstärkt (pre > postHormon > postOP). Diese Hypothese ließ sich nicht bestätigen, denn im Insulacluster traf der umgekehrte Kontrast (postOP > postHormon) zu. Unabhängig von der Richtung kann der signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen als Hinweis gesehen werden, dass nicht nur die Hormonspiegel



(über welche Mechanismen auch immer) bei den hirnstrukturellen Veränderungen unter Transition vom Mann zu Frau eine Rolle spielen. Denn beide Gruppen wurden hormonell therapiert und wiesen keine signifikanten Unterschiede in den Testosteron- und Östrogenspiegeln auf. Wenn von einem anderen beteiligten Faktor als den Hormonen ausgegangen wird, kann die Richtung des Effektes durchaus von der beschriebenen Volumenabnahme (4–6) abweichen. Bezüglich der Insula wurde zum Beispiel auch vermutet, dass sich ein erniedrigtes Insulavolumen als Korrelat der psychischen Symptomatik unter Therapie erholen könnte (8). Mit ihren eigenen Daten konnten die Autoren diese These allerdings nicht stützen, da kein signifikanter Unterschied zwischen einer therapierten und nicht-therapierten Gruppe MFT vorlag.

Für zukünftige Studien könnte man die Hypothese aufstellen, dass die weiter vorangeschrittene Transition durch die Operation mit Veränderungen in der Hirnstruktur assoziiert ist (hier scheint der Effekt der bereits gezeigten Volumenabnahme unter Hormontherapie (3–6) entgegenzuwirken). Der Zusammenhang zwischen der Geschlechtsinkongruenz und der Hirnstruktur stellt eine mögliche Erklärung für einen Unterschied in der Insula dar, der unabhängig von der hormonellen Umstellung zu sein scheint und im nächsten Kapitel neben Befunden für hormonelle Einflüsse ausführlicher diskutiert wird.

#### ***2.4 Diskussion möglicher hormonell und psychologisch vermittelter Therapieeffekte am Beispiel des Insulabefundes***

Auch wenn hormonell vermittelte Veränderungen der Insula plausibel erscheinen, lässt sich der signifikante Unterschied zwischen den beiden therapierten Gruppen in dieser Arbeit nicht durch die Sexualhormonspiegel erklären. Denn beide Gruppen erhielten bereits eine Hormontherapie und wiesen vergleichbare Sexualhormonspiegel auf.

Eine mögliche alternative Erklärung ist die weitere Reduktion der Geschlechtsinkongruenz und des Leidensdrucks im Zuge der geschlechtsangleichenden Operation (107). Anders als bei den Hormonspiegeln konnte der Zusammenhang zwischen der Kongruenz und der grauen Substanz in dieser Arbeit nicht näher untersucht werden, da das Ausmaß der subjektiven Geschlechtsinkongruenz nicht erhoben wurde. Es wurde lediglich die allgemeine psychische Symptombelastung (gemessen am GSI des BSI) erfasst. Darin unterschieden sich die beiden Therapiegruppen nicht signifikant (rein deskriptiv wies die postOP-Gruppe den geringsten Mittelwert auf). Auf Basis der Daten kann somit kein Zusammenhang zwischen der

Geschlechtsinkongruenz und der Hirnstruktur hergestellt werden, aber es handelt sich um einen möglichen Zusammenhang, mit dem sich bereits andere Autoren beschäftigten. Um hirnstrukturelle Korrelate von Transsexualismus zu erforschen, wurde zunächst mit einem ergebnisoffenen Vergleich zwischen Trans- und Cis-Populationen begonnen (9). Passend zur Symptomatik wurde im weiteren Verlauf Netzwerken Beachtung geschenkt, in denen die Körperwahrnehmung in Bezug zum Selbst verarbeitet wird (10,33). Es wurde vermutet, dass gewisse Körpermerkmale bei Transsexuellen nicht in ihrem körperlichen Abbild im Gehirn enthalten sind (31) und eine geringere Integration des körperlichen Abbilds und des bewusst wahrgenommenen Selbst stattfindet (40). Wenn beschriebene Auffälligkeiten also die Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz reflektieren und weiterhin Plastizität besteht, könnten Veränderungen dieser Areale bei therapiebedingter Reduktion der Symptomatik auftreten (7,8,108). Neben strukturellen Veränderungen im Rahmen einer verstärkten Integration der Körperwahrnehmung, der Körperrepräsentanz im Gehirn und des Selbst können auch sekundäre psychologische Prozesse eine Rolle spielen (7). Beispielsweise könnten strukturelle Veränderungen auch durch ein verbessertes körperliches Wohlbefinden oder ein gesteigertes Selbstbewusstsein infolge der hormonell induzierten körperlichen Veränderungen vermittelt werden (7). Insofern könnten die hormonellen Veränderungen zwar am Anfang stehen, die eigentlichen Veränderungen der grauen Substanz dann aber über die verbesserte Kongruenz vermittelt sein. Andere kongruenzfördernde Maßnahmen, wie eine geschlechtsangleichende Operation, könnten über solche psychologischen Mechanismen folglich auch unabhängig von den Hormonen einen Effekt auf die Hirnstruktur ausüben.

Die Studie von Kilpatrick und Kollegen (6) lieferte Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Identifizierung mit dem eigenen Körper (gemessen durch den Body Perception Test (86)) und der Hirnstruktur. Die Forscher fanden einerseits eine Verbesserung der Identifizierung nach Therapiebeginn und eine Korrelation mit den strukturellen Veränderungen in einem kortikalen Areal. Andererseits beschrieben sie eine Annäherung der Transsexuellen (MFT und FMT) an Cis-Kontrollen in den Arealen, in denen sich die Transsexuellen in einer Vorläuferstudie (unabhängig vom biologischen Geschlecht und von der sexuellen Orientierung) von Cis-Individuen unterschieden hatten (31). Es gab nämlich sowohl bei MFT als auch bei FMT eine Abnahme in kortikalen Arealen, bei denen die kortikale Dicke zuvor gegenüber den Cis-Kontrollen erhöht war, nachdem für globale Volumenveränderungen kontrolliert wurde. Durch die entgegengesetzten hormonellen Veränderungen ließe sich nicht erklären, dass es in beiden Gruppen zu Abnahmen kam. Die Gemeinsamkeit der MFT und FMT besteht in der Inkongruenz

zwischen dem biologischen und dem subjektiven Geschlecht (hier näherungsweise über die Identifizierung mit dem eigenen Körperbild erfasst). Das Ausmaß der Geschlechtsinkongruenz sollte sich unter der Therapie in beiden Gruppen in dieselbe Richtung verändern, da eine Reduktion der Symptomatik das gemeinsame Therapieziel darstellt. Bei den gleichermaßen veränderten Gehirnregionen handelte es sich um mesiale präfrontale und parietale Areale. In der Insula wurden jedoch entgegengesetzte Veränderungen mit Zunahmen der kortikalen Dicke bei FMT (6,7) und Abnahmen bei MFT (4,6) detektiert, die nicht zu diesen Überlegungen zur gemeinsamen psychischen Symptomatik passen und eher mit einem allgemeinen hormonellen Effekt vereinbar sind. Andererseits ist auch zu hinterfragen, inwieweit sich die neuronalen Prozesse, die der Symptomatik zugrunde liegen (33), sowie denkbare Bewältigungsstrategien (10,38) und Begleitsymptome bei Personen mit Geschlechtsinkongruenz verallgemeinern lassen. Selbst wenn es auf neuronaler Ebene eine Art allgemeingültige Repräsentanz des Zustandes der Geschlechtsinkongruenz gäbe, könnten individuelle kognitive Muster und positive oder negative Erfahrungen ein komplexeres Bild ergeben.

Die Insula wurde für diese Analyse ausgewählt, weil in früheren Veröffentlichungen auf die mögliche Bedeutung der Insula im Rahmen von Transsexualismus hingewiesen wurde (8,10). Savic und Arver (10) berichteten über ein erhöhtes Insulavolumen bei den MFT im Vergleich zu Cis-Männern und -Frauen in der VBM-Analyse. Zubiaurre-Elorza und Kollegen (4) fanden eine erhöhte kortikale Dicke im Vergleich zu Cis-Männern, was im Sinne der Hypothese einer abweichenden sexuellen Differenzierung als Zeichen einer „Feminisierung“ gesehen wurde. Spizzirri und Kollegen (8) detektierten hingegen ein niedrigeres Volumen bei MFT als bei den Cis-Frauen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass mögliche Effekte durch das biologische Geschlecht und durch die sexuelle Orientierung nicht wie bei Manzouri und Savic (31) auseinandergehalten werden konnten. Zudem ging man initial von einer abweichenden sexuellen Differenzierung aus (4,10) und näherte sich noch nicht an die eigentliche Symptomatik an. Eine Missinterpretation gefundener Auffälligkeiten als Korrelat der empfundenen Geschlechtsinkongruenz ist also nicht auszuschließen. So ist es vor dem Hintergrund eines beschriebenen Geschlechtsunterschiedes in der Insula mit Frauen > Männer (109) nicht auszuschließen, dass das von Spizzirri und Kollegen (8) detektierte Cluster (Frauen > MFT-Pre) Ausdruck des unterschiedlichen biologischen Geschlechtes ist.

Dennoch weisen Ergebnisse aus MRT-Studien, die die Konnektivität bzw. die Aktivierung untersuchten, auf eine mögliche funktionelle Beteiligung der Insula hin. So wurde bei FMT vor

Therapiebeginn unter anderem eine erniedrigte Konnektivität der Insula beschrieben (7,33,39). Bei gemeinsam analysierten MFT und FMT korrelierte die Insulakonnektivität negativ mit der Identifizierung mit Personen des gewünschten Geschlechtes in Filmszenen (38). Dies wurde als Bewältigungsstrategie interpretiert, da möglicherweise der aktuelle körperliche Zustand von den körperlichen Emotionen entkoppelt oder alternativ das Fehlerbewusstsein bei der Wahrnehmung inkongruenter Signale unterdrückt wurde. Anders als bei Cis-Kontrollen korrelierte bei FMT die Insulakonnektivität nicht positiv mit der Identifizierung mit dem eigenen Körper, wenn das gezeigte Bild zum identifizierten Geschlecht hin verändert wurde (40). Unter Testosterontherapie kam es allerdings zu einer „Rekonnektion“ zuvor erniedrigter Insulakonnektivität (7). Dies ging mit einer Korrelation zwischen der verbesserten Identifizierung und einer erhöhten kortikalen Dicke der Insula unter Therapie einher. Eine Zunahme der Verarbeitung zwischen dem Körperbild und dem Selbst könnte zu einer Volumenzunahme beteiligter Strukturen passen. Es ist jedoch zu beachten, dass sich die Auffälligkeiten von MFT und FMT in der strukturellen Konnektivität – zumindest in einer Studie – an entgegengesetzten Polen (bei MFT erhöht, bei FMT erniedrigt) befanden (39). Daher ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen noch fraglich.

Auf Basis dieser Arbeit lässt sich keine Aussage zur möglichen Bedeutung der Insula als Korrelat der Geschlechtsinkongruenz treffen, da kein Vergleich zu Cis-Kontrollen durchgeführt wurde. Da es in erster Linie um den Vergleich der Therapiegruppen ging, wurde auf einen solchen Vergleich verzichtet. In künftigen Längsschnittstudien sollte es aber auch eine Cis-Kontrollgruppe geben, um analog zu Manzouri und Savic (31) und Kilpatrick und Kollegen (6) untersuchen zu können, ob sich präexistente Auffälligkeiten in der Hirnstruktur von Transsexuellen unter Therapie an die Verhältnisse von Cis-Individuen annähern. Dabei wären ausreichend große und methodisch ausgereifte Studien (Berücksichtigung des Effektes des biologischen Geschlechtes und der sexuellen Orientierung) nötig, um sich den Korrelaten der Inkongruenz bestmöglich zu nähern und generalisierbare Ergebnisse erzielen zu können. Hier wäre eine weitere Charakterisierung der homosexuellen und heterosexuellen Subgruppe hinsichtlich struktureller Gemeinsamkeiten (mögliche Korrelate der Geschlechtsinkongruenz) und Unterschiede (abweichende sexuelle Differenzierung bei homosexuellen MFT) hilfreich (24,31,32). Bisher ist die Übertragbarkeit von einzelnen Studienergebnissen bei der Heterogenität der Methoden und Stichproben noch fraglich.

Neben einem spezifischen Zusammenhang mit der Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz könnten Veränderungen in der Insula auch in allgemeinerer Form einen psychischen Leidensdruck widerspiegeln (106). Denn ein Zusammenhang zwischen der psychischen Gesundheit und der Hirnstruktur wurde beispielsweise auch in der Depressionsforschung hergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass ein einzelner oder wiederholter Rückfall nach einer depressiven Episode mit einer Volumenabnahme in der Insula einhergeht (34). Das hier detektierte Cluster ließe sich daher gut mit der Annahme vereinbaren, dass die Probandinnen nach abgeschlossener geschlechtsangleichender Operation eine zusätzliche seelische Erleichterung erfahren. In zukünftigen Studien wäre daher auch eine genauere Unterscheidung zwischen der speziellen Symptomatik der Geschlechtsinkongruenz (Ausmaß der Diskrepanz zwischen dem eigenen Körper und dem erlebten Selbst) und dem damit verbundenen Leidensdruck wünschenswert. Außerdem könnte eine Erfassung des Umgangs mit der Situation interessant sein, da sowohl eine Vermeidung als auch ein Fokussieren auf den Zustand der Inkongruenz denkbar sind. Auf neurobiologischer Ebene wurde sowohl ein vermehrtes Volumen als Zeichen dauerhafter Beschäftigung mit dem eigenen Körper (10) als auch eine verminderte Konnektivität (38) als Bewältigungsstrategie vorgeschlagen. Dies könnte die Annahme einheitlicher struktureller Korrelate der Geschlechtsinkongruenz in Frage stellen bzw. zu der Heterogenität der bisherigen Forschungsergebnisse zur Hirnstruktur bei Transsexuellen beitragen.

### *2.5 Mögliches Zusammenspiel hormonell und psychologisch vermittelter Therapieeffekte*

Wie bereits näher erläutert könnten bei den beobachteten Veränderungen bei MFT unter Hormontherapie hormonelle und psychologische Prozesse eine Rolle spielen. Für beides gibt es gute Argumente gestützt durch die erforschten Zusammenhänge zwischen den Hormonen und der Hirnstruktur unabhängig von Transsexualismus und zwischen der Geschlechtsinkongruenz und der Hirnstruktur unabhängig von der Therapie, sowie im Rahmen dessen. Ein Zusammenhang zwischen psychischer Gesundheit und der Hirnstruktur wurde auch im Kontext von Depressionen hergestellt (34,110). Es scheint also plausibel, dass beides eine Rolle spielt (7). Zum einen erscheint es wahrscheinlich, dass zu Beginn der Therapie bei MFT und FMT generellere Volumenänderungen stattfinden (vereinfacht: globale Abnahmen der grauen Substanz bei MFT, überwiegend Zunahmen bei FMT), die sich mit den entgegengesetzten hormonellen Veränderungen vereinbaren lassen (3–6). Zum anderen erscheint es möglich, dass bei Verbesserung der erlebten Geschlechtsinkongruenz unter

Therapie Veränderungen in spezifischen mit der Inkongruenz assoziierten Arealen auftreten, wie bei den beschriebenen gleichgerichteten Veränderungen bei MFT und FMT im Sinne einer Annäherung an Cis-Kontrollen (6). In den bisherigen Längsschnittstudien zur Hormontherapie bei MFT lassen sich mögliche direkte biologische (allgemeine Hormonwirkung) nicht von indirekten psychologischen Prozessen (Hormone verändern den Körper und somit die Kongruenz) unterscheiden, da sich die Hormonspiegel und die Kongruenz parallel verändern. Die (subjektive) Kongruenz wurde in den meisten Studien außerdem nicht ausreichend erfasst. An diesem Punkt leistet diese Arbeit einen Beitrag, indem ein Unterschied zwischen hormonell therapierten MFT mit versus ohne Operation gezeigt werden konnte, der sich nicht durch den Hormonhaushalt erklären lässt. Ein Zusammenhang mit dem Grad der Inkongruenz konnte allerdings nicht näher untersucht werden und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Darüber hinaus könnte die Reduktion des psychischen Leidensdrucks und einer damit verbundenen Stressreaktion einen Teil der Veränderungen erklären (8,33). Das Stresshormon Cortisol, das mit einem verminderten Hippocampusvolumen in Verbindung gebracht wurde (101), könnte hirnstrukturelle Veränderungen vermitteln. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die Trennung zwischen möglichen biologisch und psychologisch vermittelten Wirkungen der geschlechtsangleichenden Therapie künstlich ist. Letztendlich müssen auch psychologisch vermittelte Veränderungen auf biologischer Ebene umgesetzt werden (108), wobei die ausführliche Diskussion molekularer Mechanismen außerhalb des Rahmens dieser Arbeit liegt.

### **3. Klinische Aspekte**

Bei der Erforschung der Transition von Mann zu Frau sind zum einen die Wirksamkeit und zum anderen die Verträglichkeit der Therapien von klinischer Relevanz. Bezüglich des letzteren Aspektes wurde der Fokus vor allem auf mögliche Langzeit-Folgen der hormonellen Therapie gelegt (111). Aus klinischer Perspektive stellt sich also die Frage, ob die detektierten Unterschiede in der grauen Substanz von funktioneller Relevanz sind. Sowohl die Insula als auch das Putamen sind an einer Reihe von kognitiven Prozessen beteiligt (35,41). Dies führt zu der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Struktur und der Funktion. Ein gewisses Volumen ist verständlicherweise für die Funktion des Gewebes erforderlich. So ist bei MS-Patienten das Ausmaß der Gehirnatrophie unter anderem prädiktiv für die kognitiven Einschränkungen (112). Bei Demenzpatienten sind verschiedene Atrophiemuster in der Bildgebung typisch, beispielsweise eine Hippocampusatrophie bei der Alzheimer-Demenz (113). In dieser Arbeit handelt es sich aber um geringfügige Unterschiede in radiologisch

unauffälligen Gehirnen (Normalbefund), die mithilfe einer sehr sensitiven Methode detektiert werden konnten. Ähnliche Unterschiede in VBM-Analysen wurden beispielsweise auch zwischen gesunden Männern und Frauen detektiert (109). Dies schließt funktionelle Unterschiede zwar nicht aus, aber lässt eine klinisch relevante Funktionseinschränkung unwahrscheinlich erscheinen. Bei Transsexuellen wurden zum Teil die Struktur und die Konnektivität (als Annäherung an die funktionelle Organisation des Gehirns in Netzwerken) parallel untersucht (7,31). In der Studie von Burke und Kollegen (7) wurde so zumindest bei FMT unter Testosterontherapie eine gleichzeitige Zunahme der kortikalen Dicke und der Konnektivität der Insula gefunden und insbesondere auch ein Zusammenhang mit der Funktion „Identifizierung mit dem eigenen Körper“ hergestellt. Ob solche zusammenhängenden Veränderungen über die untersuchte Region in diesem Studienkollektiv hinaus auf andere Situationen übertragbar sind und wie es sich in der Gruppe der MFT verhält, lässt sich daraus nicht ableiten.

Unabhängig von der Funktion wurden Unterschiede in der Insula und im Putamen auch bei Patienten verschiedener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen detektiert. Ein erniedrigtes Putamenvolumen zeigte sich bei Patienten mit Parkinson, Chorea Huntington, Lewy Body Demenz, Multipler Sklerose, ADHS, Dyslexie und Depression (114). Ein geringeres Insulavolumen ist bei verschiedenen Erkrankungen mit einer Beteiligung von Emotion, Kognition und Motivation zu finden, beispielsweise im Rahmen von Depressionen, bipolaren Störungen, Angsterkrankungen, Schizophrenie und Anorexia nervosa (115). Manifeste neurologische und (akute) psychiatrische Erkrankungen wurden durch das Screening weitgehend ausgeschlossen. Ein erniedrigtes Insulavolumen als gemeinsame neurobiologische Auffälligkeit bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (106) könnte aber auch bei einem psychischen Leidensdruck im Rahmen von Transsexualismus auftreten.

Darüber hinaus wurde auch vermutet, dass regionale Unterschiede zwischen Trans- und Cis-Individuen bzw. Veränderungen unter Therapie die Geschlechts(in)kongruenz reflektieren (6). Sowohl die Diagnosestellung als auch die Einschätzung des Leidensdrucks erfolgt derzeit klinisch über die Anamnese (2). Dabei kann nur der oder die Transsexuelle selbst darüber urteilen, ob eine Inkongruenz zwischen dem erlebten und dem angeborenen Geschlecht besteht. Gleiches gilt für den Therapieerfolg. Ein allgemeiner Trend besteht allerdings darin objektive Marker für diagnostische und therapeutische Zwecke zu finden (116). Wenn sich strukturelle Auffälligkeiten bei Transsexuellen im Vergleich zu Cis-Kontrollen finden lassen, die

reproduzierbar, generalisierbar und plausibel mit der Inkongruenz zusammenhängen und die sich nachgewiesenermaßen unter Therapie verändern, wären in Zukunft MRT-Untersuchungen in der Therapieevaluation denkbar. Aktuell sind aufgrund der Heterogenität der Befunde und der theoretischen Überlegungen noch keine verlässlichen Marker etabliert. Es müssten außerdem relevante Fragestellungen identifiziert werden, in denen der Nutzen eines solchen Biomarkers gegenüber der konventionellen Therapieplanung überlegen ist (116).

Unabhängig von der Lokalisation der hier gefundenen Unterschiede (bzw. der Veränderungen in den Längsschnittstudien) sollten bei der Erforschung der hormonellen Therapie alltagsrelevante kognitive Funktionen erfasst werden, da sie von unmittelbarer Relevanz für die Transsexuellen sind (111). Zwar wäre es aus wissenschaftlicher Perspektive wünschenswert, die Zusammenhänge zwischen strukturellen und funktionellen Veränderungen zu erforschen, auf der anderen Seite sollten besonders im Langzeitverlauf keine Auswirkungen übersehen werden, die ohne strukturelle Auffälligkeiten auftreten. Denn es ist auch bekannt, dass Zusammenhänge zwischen den Sexualhormonen und einzelnen kognitiven Funktionen bestehen (111), die nicht zwangsläufig auch mit strukturell detektierbaren Auffälligkeiten einhergehen müssen.

## **4. Limitationen**

### ***4.1 Studiendesign***

In dieser Arbeit konnte mit den vorhandenen Daten lediglich ein Gruppenvergleich zu einem einzelnen Zeitpunkt durchgeführt werden. Die Hirnstruktur und der Therapiezustand (Hormone, Operation) wurden gleichzeitig in einer Querschnittstudie erfasst, sodass nicht unterschieden werden kann, ob die detektierten Unterschiede unter der Therapie zustande kamen oder präexistenter Natur sind. Es können daher per se keine Aussagen zu Kausalzusammenhängen und Mechanismen getroffen, sondern lediglich Assoziationen zwischen Faktoren berichtet werden.

### ***4.2 Stichprobe***

Aufgrund der geringen Prävalenz von Transsexualismus ist die Rekrutierung potenzieller Probandinnen erschwert. So ist die Anzahl von insgesamt 26 MFT zwar klein, aber es wurde bereits eine Studie mit einer kleineren Stichprobe publiziert (3). Die nachträgliche Unterteilung



anhand von Therapiestadien führte außerdem zu einer ungleichmäßigen Gruppengröße, sodass die postHormon-Gruppe doppelt so groß ausfiel wie die postOP-Gruppe. Dass in Vergleichen mit der postHormon-Gruppe die ausgeprägtesten Unterschiede gefunden wurden, könnte auch mit der kleineren Größe der beiden anderen Gruppen zusammenhängen. Trotz insgesamt eingeschränkter Teststärke konnten signifikante Unterschiede detektiert werden. Bei einer kleinen Stichprobe fallen geringfügige Veränderungen der Gruppenzusammensetzung aber stärker ins Gewicht. Dies zeigt sich am Beispiel des Östrogenmodells, in dem nach Ausschluss der Probandin mit zu hohem Östrogenspiegel kein signifikanter Unterschied (pre vs. postHormon) mehr detektiert werden konnte.

Idealerweise müssten sich die verglichenen Gruppen in allen anderen Faktoren außer dem Therapiestatus gleichen. In Realität ist nur eine Annäherung an diesen Idealzustand möglich, in diesem Fall erschwert die geringe Prävalenz und somit die Rarität potenzieller Probandinnen die Rekrutierung einer möglichst homogenen Stichprobe. Unter den erfassten Faktoren stellen die Merkmale Bildung, IQ, sexuelle Orientierung und Hormontherapiedauer potenziell verzerrende Faktoren dar. Die Gruppe der operierten Probandinnen wies den höchsten mittleren Intelligenzquotienten auf, sowie (deskriptiv) die höchsten Anteile höherer Bildungsabschlüsse. Hinsichtlich der sexuellen Orientierung gab es in der postOP-Gruppe nur zu Frauen hingezogene (heterosexuelle) Probandinnen, wohingegen die Verhältnisse in den anderen beiden Gruppen ausgewogen waren. Eine Verzerrung bei Vergleichen zwischen der pre- und postHormon-Gruppe erscheint daher unwahrscheinlich, aber Vergleiche mit der postOP-Gruppe könnten betroffen sein. Als weitere wichtige Limitation bezüglich der Vergleichbarkeit der Gruppen ist die Dauer der Hormontherapie zu nennen. In der postHormon-Gruppe wurden die Hormonpräparate seit mindestens sechs Monaten und maximal fünf Jahren eingenommen (häufigste Kategorie: ein bis zwei Jahre), in der postOP-Gruppe seit mindestens einem Jahr und bei je einem Drittel zwischen fünf und zehn bzw. über einen längeren Zeitraum als zehn Jahre. Der Zusammenhang zwischen der Hormontherapiedauer und der Hirnstruktur bei Transsexuellen wurde bisher noch nicht erforscht. Ein potenzieller Effekt durch die Dauer der Einnahme hormoneller Präparate bzw. durch das dauerhafte Leben im gewünschten Körper kann nicht ausgeschlossen werden. Außerdem ist die Medikation nicht einheitlich, wofür aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht kontrolliert werden konnte. Anders als in den beschriebenen Längsschnittstudien (3–6) nahmen nicht alle Probandinnen zusätzlich zu Östrogenen auch Antiandrogene ein. Zudem nahmen einzelne Probandinnen weitere Medikamente, wie Antidepressiva, ein. Die Ergebnisse sollten aufgrund der kleinen

Stichprobengröße und dem diskutierten Potenzial für Verzerrungen mit Vorsicht betrachtet werden und können nicht ohne weiteres auf andere Stichproben Transsexueller übertragen werden.

### ***4.3 VBM-Analyse***

In dieser Arbeit wurde die Methode der Voxel-basierten Morphometrie gewählt, da sie sich durch folgende Vorteile auszeichnet: hohe Auflösung, genaue Lokalisation von Unterschieden, Detektion von Unterschieden innerhalb einer Struktur, sowie über Strukturgrenzen hinweg (11). Mögliche Alternativen wären die Analyse der kortikalen Dicke in der Insula und des anatomischen Volumens des Putamens gewesen. Mittels VMB lassen sich jedoch kortikale Areale und subkortikale Strukturen gleichermaßen analysieren. Die Sensitivität ist weiterhin erhöht durch die Wahl einer ROI-Analyse (a priori Auswahl einer Struktur verringert die Anzahl der verglichenen Voxel gegenüber dem gesamten Gehirn) und der TFCE-Statistik (93). Die ROI-Untersuchung ist sinnvoll, wenn bereits Hypothesen zur Lokalisation von Unterschieden vorliegen. Die Wahl von Insula und Putamen basierte auf Vorbefunden älterer Literatur (8–10,29), doch auch in anderen Arealen wurden Unterschiede zu Cis-Kontrollen und Veränderungen unter Hormontherapie gefunden. Es könnten daher in anderen, nicht untersuchten Arealen ähnliche Unterschiede zwischen den Gruppen vorliegen. Eine Whole-Brain-Analyse wurde nicht durchgeführt. Signifikante Unterschiede auf Whole-Brain-Niveau sind bei der geringen Gruppengröße wenig wahrscheinlich.

In den Abbildungen der signifikanten Cluster projizieren sich die Cluster zum Teil auf die weiße Substanz. Dieser ungenauen Lokalisation auf den Bildern sollte also keine Beachtung geschenkt werden. Es kann passieren, dass sich die Unterschiede nicht exakt mit den anatomischen Strukturen des Abbildungsgehirns decken. Bei der Analyse der Gruppenunterschiede in den ROIs Insula und Putamen wurden allerdings nur Voxel eingeschlossen, die zuvor als graue Substanz klassifiziert wurden.

## **5. Zusammenfassung und Ausblick**

In dieser Arbeit wurde die graue Substanz in der Insula und im Putamen zwischen MFT in verschiedenen Therapiestadien (pre, postHormon, postOP) verglichen. Die hormonell therapierten Probandinnen (postHormon+postOP) wiesen im Putamen ein geringeres Volumen im Vergleich zu den nicht therapierten Probandinnen auf, was vor allem durch die postHormon-Gruppe getrieben wurde. Im direkten Vergleich der postHormon- und postOP-Gruppe wurde bei den operierten Probandinnen ein größeres Volumen in der Insula detektiert. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Hormonspiegeln und den Grauwerten ergab eine positive Korrelation zwischen den Testosteronspiegeln und dem Volumen im Putamen der nicht therapierten MFT.

Neben einem (direkten) Einfluss der Sexualhormone im Gehirn (3–5) gehen Forscher auch von einem Zusammenhang zwischen der erlebten Geschlechtsinkongruenz bzw. dem damit verbundenen Leidensdruck und der Hirnstruktur aus (6–8). Sowohl die Hormontherapie als auch eine geschlechtsangleichende Operation führen zu gewünschten körperlichen Veränderungen und somit zur Reduktion der Inkongruenz. Daher könnten beide Therapieverfahren mit hirneigenen Veränderungen einhergehen. Das kleinere Volumen im Putamen der hormonell therapierten MFT passt zu den Ergebnissen der bisherigen Längsschnittstudien, in denen bei MFT unter hormoneller Therapie Volumenabnahmen beobachtet wurden (3–6), in einer Studie auch im Putamen (4). Es kann jedoch nicht zwischen den potenziellen Effekten der Hormone und der verbesserten Kongruenz unterschieden werden. Der Unterschied zwischen den therapierten Subgruppen in der Insula lenkt die Aufmerksamkeit hingegen auf weitere beteiligte Faktoren als die Sexualhormonspiegel, da der Hormonhaushalt in den beiden Gruppen vergleichbar war. Ob der Unterschied stattdessen mit dem Grad der Kongruenz zusammenhängt, kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden.

Zukünftige Studien sollten ein Längsschnittdesign mit verlängertem Follow-Up und mehrmaliger Messung der Hirnstruktur und der therapieassoziierten Parameter während und nach abgeschlossener Transition transsexueller Probandinnen anstreben. Durch Studienteilnahmen vor Therapiebeginn, engmaschigere Untersuchungen in der Anfangsphase und größere Intervalle in der Langzeittherapie ließen sich Verlauf und Dynamik hirneigener Veränderungen abbilden. Durch eine gleichzeitige Messung der Sexualhormonspiegel und der psychischen Symptomatik (im Allgemeinen, sowie speziell durch Geschlechtsinkongruenz) könnten die Zusammenhänge mit der Hirnstruktur besser charakterisiert und Aussagen zum Therapieerfolg getroffen werden. Die Detektion weiterer

hirnstruktureller Veränderungen bei zusätzlichen kongruenzfördernden Maßnahmen und konstanten Hormonspiegeln wäre ein stärkeres Indiz für hormonunabhängige Effekte. In diesem Kontext könnte untersucht werden, ob sich bei einer zusätzlichen Operation die Hirnstruktur nur dann noch weiter verändert, wenn nach der Operation auch die subjektive Kongruenz bzw. das körperliche Wohlbefinden steigt. Bei einem verlängerten Follow-Up könnten ebenso potenzielle Effekte der Therapiedauer untersucht und etwaige Langzeitauswirkungen detektiert werden (111). Durch einen Vergleich von MFT nach gleich langer Hormontherapie mit und ohne zusätzliche operative geschlechtsangleichende Maßnahmen im Intervall, könnten die Effekte der Therapiedauer von zusätzlichen (kongruenzvermittelten) Effekten abgegrenzt werden. Durch einen Vergleich mit hormonell therapierten Cis-Stichproben (bei anderen Indikationen für eine hormonelle Therapie) könnten Gemeinsamkeiten detektiert werden, die für hormonelle Prozesse sprechen. Darüber hinaus ist ein Vergleich mit homo- und heterosexuellen Cis-Kontrollen (31) hilfreich, um vor Therapiebeginn Korrelate der Geschlechtsinkongruenz identifizieren zu können und zu prüfen, ob es unter Therapie zu einer Annäherung an Cis-Individuen kommt (6) oder ob es auch stabile Auffälligkeiten gibt. Gleichzeitig wäre eine multimodale Herangehensweise wünschenswert, in der neben der Struktur auch die Konnektivität untersucht wird (7,31). Hinsichtlich fMRT wäre ein spezielles Paradigma denkbar, das gezielt die Netzwerke aktiviert, die mit Geschlechts(in)kongruenz assoziiert sind. Der Body Perception Test von Feusner und Kollegen (86) könnte dafür als Vorlage dienen. Auf methodischer Ebene schlagen Kilpatrick und Kollegen (6) außerdem vor, für globale Volumenänderungen zu kontrollieren. Dieses Vorgehen hat sich als nützlich erwiesen, um spezifischere Veränderungen zu detektieren, die möglicherweise neben globaleren Veränderungen bei hormoneller Umstellung auftreten. Aus klinischer Sicht sollten auch mögliche funktionelle Auswirkungen in relevanten Leistungsbereichen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Reaktion) untersucht werden (111).

## **6. Schlussfolgerungen**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich Mann-zu-Frau-Transsexuelle in verschiedenen Therapiestadien in der grauen Substanz unterscheiden. Im Putamen wiesen hormonell therapierte MFT weniger Volumen auf als MFT vor Therapiebeginn. Bei den MFT vor Therapiebeginn war das Volumen positiv mit den Testosteronspiegeln assoziiert. Im Vergleich der beiden hormonell therapierten Gruppen zeigte sich ein größeres Volumen in der Insula der Probandinnen mit zusätzlicher Operation. Die Ergebnisse dieser Arbeit passen zu der Hypothese, dass sowohl die Hormone als auch andere (psychologische) Prozesse in Zusammenhang mit bereits beschriebenen hirnstrukturellen Veränderungen bei geschlechtsangleichender Therapie stehen. Zwar können durch das Querschnittsdesign keine Aussage zu Kausalitäten und Mechanismen gemacht werden, der detektierte Unterschied zwischen hormonell therapierten MFT mit und ohne zusätzliche geschlechtsangleichende Operation ist aber ein Hinweis für eine Beteiligung anderer Faktoren, die über den veränderten Hormonhaushalt hinausgehen.

## V Literaturverzeichnis

1. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. ICD-10 Diagnose. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) – Klinisch-diagnostische Leitlinien. 10. Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2015.
2. Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung. Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie und Trans-Gesundheit: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung. AWMF-Register-Nr. 138|001. Berlin: AWMF; 2018.
3. Hulshoff Pol HE, Cohen-Kettenis PT, Van Haren NEM, Peper JS, Brans RGH, Cahn W, Schnack HG, Gooren LJG, Kahn RS. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:107–14.
4. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Guillamon A. Effects of cross-sex hormone treatment on cortical thickness in transsexual individuals. *J Sex Med.* 2014;11:1248–61.
5. Seiger R, Hahn A, Hummer A, Kranz GS, Ganger S, Woletz M, Kraus C, Sladky R, Kautzky A, Kasper S, Windischberger C, Lanzenberger R. Subcortical gray matter changes in transgender subjects after long-term cross-sex hormone administration. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;74:371–9.
6. Kilpatrick LA, Holmberg M, Manzouri A, Savic I. Cross sex hormone treatment is linked with a reversal of cerebral patterns associated with gender dysphoria to the baseline of cisgender controls. *Eur J Neurosci.* 2019;50:3269–81.
7. Burke SM, Manzouri AH, Dhejne C, Bergström K, Arver S, Feusner JD, Savic-Berglund I. Testosterone effects on the brain in transgender men. *Cereb Cortex.* 2018;28:1582–96.
8. Spizzirri G, Duran FLS, Chaim-Avancini TM, Serpa MH, Cavallet M, Pereira CMA, Santos PP, Squarzoni P, Da Costa NA, Busatto GF, Abdo CHN. Grey and white matter volumes either in treatment-naïve or hormone-treated transgender women: a voxel-based morphometry study. *Sci Rep.* 2018;8:736.
9. Luders E, Sánchez FJ, Gaser C, Toga AW, Narr KL, Hamilton LS, Vilain E. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *Neuroimage.* 2009;46:904–7.
10. Savic I, Arver S. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex.* 2011;21:2525–33.
11. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage.* 2000;11:805–21.
12. Swaab DF, Garcia-Falgueras A. Sexual differentiation of the human brain in relation to

- gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol*. 2009;24:17–28.
13. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of transgender medicine. *Endocr Rev*. 2019;40:97–117.
  14. Klein V, Brunner F, Nieder TO, Reed G, Briken P. Diagnoseleitlinien sexueller Störungen in der International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-11 - Dokumentation des Revisionsprozesses. *Zeitschrift für Sex*. 2015;28:363–73.
  15. Wittchen H, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M. SKID-I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1997.
  16. Blanchard R. Typology of male-to-female transsexualism. *Arch Sex Behav*. 1985;14:247–61.
  17. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry*. 2015;30:807–15.
  18. Gómez-Gil E, Esteva I, Almaraz MC, Pasaro E, Segovia S, Guillamon A. Familiarity of gender identity disorder in non-twin siblings. *Arch Sex Behav*. 2010;39:546–52.
  19. Gómez-Gil E, Esteva I, Carrasco R, Almaraz MC, Pasaro E, Salamero M, Guillamon A. Birth order and ratio of brothers to sisters in spanish transsexuals. *Arch Sex Behav*. 2011;40:505–10.
  20. Diamond M. Transsexuality among twins: identity concordance, transition, rearing, and orientation. *Int J Transgenderism*. 2013;14:24–38.
  21. Henningsson S, Westberg L, Nilsson S, Lundström B, Ekselius L, Bodlund O, Lindström E, Hellstrand M, Rosmond R, Eriksson E, Landén M. Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:657–64.
  22. Hare L, Bernard P, Sánchez FJ, Baird PN, Vilain E, Kennedy T, Harley VR. Androgen receptor repeat length polymorphism associated with male-to-female transsexualism. *Biol Psychiatry*. 2009;65:93–6.
  23. Foreman M, Hare L, York K, Balakrishnan K, Sánchez FJ, Harte F, Erasmus J, Vilain E, Harley VR. Genetic link between gender dysphoria and sex hormone signaling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:390–6.
  24. Guillamon A, Junque C, Gómez-Gil E. A review of the status of brain structure research in transsexualism. *Arch Sex Behav*. 2016;45:1615–48.
  25. Hoekzema E, Schagen SEE, Kreukels BPC, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Delemarre-van de Waal H, Bakker J. Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain. *Psychoneuroendocrinology*.

- 2015;55:59–71.
26. Zhou J-N, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*. 1995;378:68–70.
  27. Kruijver FPM, Zhou J-N, Pool CW, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2034–41.
  28. Simon L, Kozák LR, Simon V, Czobor P, Unoka Z, Szabó Á, Csukly G. Regional grey matter structure differences between transsexuals and healthy controls - A voxel based morphometry study. *PLoS One*. 2013;8:e383947.
  29. Zubiaurre-Elorza L, Junque C, Gómez-Gil E, Segovia S, Carrillo B, Rametti G, Guillamon A. Cortical thickness in untreated transsexuals. *Cereb cortex*. 2013;23:2855–62.
  30. Luders E, Sánchez FJ, Tosun D, Shattuck DW, Gaser C, Vilain E, Toga AW. Increased cortical thickness in male-to-female transsexualism. *J Behav Brain Sci*. 2012;02:357–62.
  31. Manzouri A, Savic I. Possible neurobiological underpinnings of homosexuality and gender dysphoria. *Cereb Cortex*. 2019;29:2084–101.
  32. Blanchard R. Deconstructing the feminine essence narrative. *Arch Sex Behav*. 2008;37:434–8.
  33. Manzouri A, Kosidou K, Savic I. Anatomical and functional findings in female-to-male transsexuals: testing a new hypothesis. *Cereb Cortex*. 2017;27:998–1010.
  34. Zaremba D, Dohm K, Redlich R, Grotegerd D, Strojny R, Meinert S, Bürger C, Enneking V, Förster K, Repple J, Opel N, Baune BT, Zwieterlood P, Heindel W, Arolt V, Kugel H, Dannlowski U. Association of brain cortical changes with relapse in patients with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:484–92.
  35. Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb Cortex*. 2013;23:739–49.
  36. Northoff G, Heinzl A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*. 2006;31:440–57.
  37. Devue C, Collette F, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, Brédart S. Here I am: the cortical correlates of visual self-recognition. *Brain Res*. 2007;1143:169–82.
  38. Lin C-S, Ku H-L, Chao H-T, Tu P-C, Li C-T, Cheng C-M, Su T-P, Lee Y-C, Hsieh J-C.



- Neural network of body representation differs between transsexuals and cissexuals. *PLoS One*. 2014;9:e85914.
39. Hahn A, Kranz GS, Küblböck M, Kaufmann U, Ganger S, Hummer A, Seiger R, Spies M, Winkler D, Kasper S, Windischberger C, Swaab DF, Lanzenberger R. Structural connectivity networks of transgender people. *Cereb Cortex*. 2015;25:3527–34.
  40. Feusner JD, Lidström A, Moody TD, Dhejne C, Bookheimer SY, Savic I. Intrinsic network connectivity and own body perception in gender dysphoria. *Brain Imaging Behav*. 2017;11:964–76.
  41. Ell SW, Helie S, Hutchinson S. Contributions of the putamen to cognitive function. In: Costa A, Villalba E, editors. *Horizons in neuroscience research*. Nova Publishers; 2012. p. 29–52.
  42. Tsakiris M, Hesse MD, Boy C, Haggard P, Fink GR. Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb Cortex*. 2007;17:2235–44.
  43. Petkova VI, Björnsdotter M, Gentile G, Jonsson T, Li T-Q, Ehrsson HH. From part- to whole-body ownership in the multisensory brain. *Curr Biol*. 2011;21:1118–22.
  44. Stumpf WE, Sar M. Anatomical distribution of estrogen, androgen, progestin, corticosteroid and thyroid hormone target sites in the brain of mammals: phylogeny and ontogeny. *Am Zool*. 1978;18:435–45.
  45. Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol*. 1990;294:76–95.
  46. Shughrue PJ, Sar M, Stumpf WE. Progestin target cell distribution in forebrain and midbrain regions of the 8-day postnatal mouse brain. *Endocrinology*. 1992;130:3650–9.
  47. Österlund MK, Gustafsson JÅ, Keller E, Hurd YL. Estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ ) messenger ribonucleic acid (mRNA) expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ER $\alpha$  mRNA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3840–6.
  48. Österlund MK, Grandien K, Keller E, Hurd YL. The human brain has distinct regional expression patterns of estrogen receptor  $\alpha$  mRNA isoforms derived from alternative promoters. *J Neurochem*. 2000;75:1390–7.
  49. Fernández-Guasti A, Kruijver FPM, Fodor M, Swaab DF. Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. *J Comp Neurol*. 2000;425:422–35.
  50. Protopopescu X, Butler T, Pan H, Root J, Altemus M, Polanecsky M, McEwen B,

- Silbersweig D, Stern E. Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus*. 2008;18:985–8.
51. De Bondt T, Pullens P, Van Hecke W, Jacquemyn Y, Parizel PM. Reproducibility of hormone-driven regional grey matter volume changes in women using SPM8 and SPM12. *Brain Struct Funct*. 2016;221:4631–41.
  52. Cooke B, Hegstrom CD, Villeneuve LS, Breedlove SM. Sexual differentiation of the vertebrate brain: principles and mechanisms. *Front Neuroendocrinol*. 1998;19:323–62.
  53. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2005;26:163–74.
  54. Arnold AP, Chen X. What does the “four core genotypes” mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues? *Front Neuroendocrinol*. 2009;30:1–9.
  55. Corre C, Friedel M, Vousden DA, Metcalf A, Spring S, Qiu LR, Lerch JP, Palmert MR. Separate effects of sex hormones and sex chromosomes on brain structure and function revealed by high-resolution magnetic resonance imaging and spatial navigation assessment of the four core genotype mouse model. *Brain Struct Funct*. 2016;221:997–1016.
  56. Savic I, Frisen L, Manzouri A, Nordenstrom A, Hirschberg AL. Role of testosterone and Y chromosome genes for the masculinization of the human brain. *Hum Brain Mapp*. 2017;38:1801–14.
  57. Li M, Zhao C, Xie S, Liu X, Zhao Q, Zhang Z, Gong G. Effects of hypogonadism on brain development during adolescence in girls with turner syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2019;40:4901–11.
  58. Lentini E, Kasahara M, Arver S, Savic I. Sex differences in the human brain and the impact of sex chromosomes and sex hormones. *Cereb Cortex*. 2013;23:2322–36.
  59. Joel D, Garcia-Falgueras A, Swaab D. The complex relationships between sex and the brain. *Neurosci*. 2020;26:156–69.
  60. Neufang S, Specht K, Hausmann M, Güntürkün O, Herpertz-Dahlmann B, Fink GR, Konrad K. Sex differences and the impact of steroid hormones on the developing human brain. *Cereb Cortex*. 2009;19:464–73.
  61. Peper JS, Brouwer RM, Schnack HG, van Baal GC, van Leeuwen M, van den Berg SM, Delemarre-Van de Waal HA, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;33:32–42.
  62. Brouwer RM, Koenis MMG, Schnack HG, van Baal GC, van Soelen ILC, Boomsma DI, Hulshoff Pol HE. Longitudinal development of hormone levels and grey matter density

- in 9 and 12-year-old twins. *Behav Genet.* 2015;45:313–23.
63. Herting MM, Gautam P, Spielberg JM, Kan E, Dahl RE, Sowell ER. The role of testosterone and estradiol in brain volume changes across adolescence: a longitudinal structural MRI study. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:5633–45.
  64. Nguyen TV, McCracken J, Ducharme S, Botteron KN, Mahabir M, Johnson W, Israel M, Evans AC, Karama S. Testosterone-related cortical maturation across childhood and adolescence. *Cereb Cortex.* 2013;23:1424–32.
  65. Nguyen TV, McCracken JT, Ducharme S, Cropp BF, Botteron KN, Evans AC, Karama S. Interactive effects of dehydroepiandrosterone and testosterone on cortical thickness during early brain development. *J Neurosci.* 2013;33:10840–8.
  66. Raznahan A, Lee Y, Stidd R, Long R, Greenstein D, Clasen L, Addington A, Gogtay N, Rapoport JL, Giedd JN. Longitudinally mapping the influence of sex and androgen signaling on the dynamics of human cortical maturation in adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:16988–93.
  67. Paus T, Nawaz-Khan I, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Susman E, Veillette S, Pausova Z. Sexual dimorphism in the adolescent brain: role of testosterone and androgen receptor in global and local volumes of grey and white matter. *Horm Behav.* 2010;57:63–75.
  68. Witte AV, Savli M, Holik A, Kasper S, Lanzenberger R. Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain. *Neuroimage.* 2010;49:1205–12.
  69. Mishell DR, Nakamura RM, Crosignani PG, Stone S, Khurma K, Nagata Y, Thorneycroft IH. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;111:60–5.
  70. Pletzer B, Kronbichler M, Aichhorn M, Bergmann J, Ladurner G, Kerschbaum HH. Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. *Brain Res.* 2010;1348:55–62.
  71. Hagemann G, Ugur T, Schleussner E, Mentzel H-J, Fitzek C, Witte OW, Gaser C. Changes in brain size during the menstrual cycle. *PLoS One.* 2011;6:e14655.
  72. Oatridge A, Holdcroft A, Saeed N, Hajnal J V, Puri BK, Fusi L, Bydder GM. Change in brain size during and after pregnancy: study in healthy women and women with preeclampsia. *Am J Neuroradiol.* 2002;23:19–26.
  73. Mueck AO. Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause: Aktualisierte Anwendungsempfehlungen (Oktober 2012). *Gynäkologische Endokrinol.*

- 2013;11:58–61.
74. Kantarci K, Tosakulwong N, Lesnick TG, Zuk SM, Gunter JL, Gleason CE, Wharton W, Dowling NM, Vemuri P, Senjem ML, Shuster LT, Bailey KR, Rocca WA, Jack CR, Asthana S, Miller VM. Effects of hormone therapy on brain structure: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87:887–96.
  75. Eberling JL, Wu C, Haan MN, Mungas D, Buonocore M, Jagust WJ. Preliminary evidence that estrogen protects against age-related hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging*. 2003;24:725–32.
  76. Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC. Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging*. 2008;29:95–101.
  77. Erickson KI, Colcombe SJ, Raz N, Korol DL, Scalf P, Webb A, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol Aging*. 2005;26:1205–13.
  78. Boccardi M, Ghidoni R, Govoni S, Testa C, Benussi L, Bonetti M, Binetti G, Frisoni GB. Effects of hormone therapy on brain morphology of healthy postmenopausal women: a voxel-based morphometry study. *Menopause*. 2006;13:584–91.
  79. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, Hirsch C, Stefanick ML, Murray A, Ockene J, Davatzikos C. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology*. 2009;72:135–42.
  80. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*. 2005;294:238–44.
  81. Chao HH, Hu S, Ide JS, Uchio E, Zhang S, Rose M, Concato J, Li C-SR. Effects of androgen deprivation on cerebral morphometry in prostate cancer patients – an exploratory study. *PLoS One*. 2013;8:e72032.
  82. Costa R, Colizzi M. The effect of cross-sex hormonal treatment on gender dysphoria individuals' mental health: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1953–66.
  83. Murad MH, Elamin MB, Garcia MZ, Mullan RJ, Murad A, Erwin PJ, Montori VM. Hormonal therapy and sex reassignment: a systematic review and meta-analysis of quality of life and psychosocial outcomes. *Clin Endocrinol*. 2010;72:214–31.
  84. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology*. 1959;65:369–82.

85. Kruijver FPM, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF. Estrogen receptor- $\alpha$  distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. *J Comp Neurol*. 2002;454:115–39.
86. Feusner JD, Dervisic J, Kosidou K, Dhejne C, Bookheimer S, Savic I. Female-to-male transsexual individuals demonstrate different own body identification. *Arch Sex Behav*. 2016;45:525–36.
87. Mueller SC, Landré L, Wierckx K, T’Sjoen G. A structural magnetic resonance imaging study in transgender persons on cross-sex hormone therapy. *Neuroendocrinology*. 2017;105:123–30.
88. Mueller SC, Merke DP, Leschek EW, Fromm S, VanRyzin C, Ernst M. Increased medial temporal lobe and striatal grey-matter volume in a rare disorder of androgen excess : a voxel-based morphometry (VBM) study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:445–57.
89. Schöning S, Engelién A, Bauer C, Kugel H, Kersting A, Roestel C, Zwitserlood P, Pyka M, Dannlowski U, Lehmann W, Heindel W, Arolt V, Konrad C. Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. *J Sex Med*. 2010;7:1858–67.
90. Kokott G, Fahrner E-M. *Sexualstörungen*. Stuttgart: Thieme; 2004. 158 p.
91. Franke GH. BSI. Brief Symptom Inventory von L.R. Derogatis (Kurzform der SCL-90-R) - Deutsche Version. Manual. Göttingen: Beltz; 2000.
92. Weiß R. *Grundintelligenztest Skala 2, CFT-20*. Göttingen: Hogrefe; 1998.
93. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing , threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*. 2009;44:83–98.
94. Kwak SK, Kim JH. Statistical data preparation: management of missing values and outliers. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70:407–11.
95. Judd HL, Yen SSC. Serum androstendione and testosterone levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:475–81.
96. Rothman MS, Carlson NE, Xu M, Wang C, Swerdloff R, Lee P, Goh VHH, Ridgway EC, Wierman ME. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Steroids*. 2011;76:177–82.
97. Lobotsky J, Wyss HI, Segre EJ, LLoyd CW. Plasma testosterone in the normal woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:1261–5.
98. Brown T, Scherz B, Hochberg R, MacLusky N. Regulation of estrogen receptor

- concentrations in the rat brain: effects of sustained androgen and estrogen exposure. *Neuroendocrinology*. 1996;63:53–60.
99. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol*. 2006;101:1252–61.
  100. Cho K. Chronic “jet lag” produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nat Neurosci*. 2001;4:567–8.
  101. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*. 2000;48:755–65.
  102. Lorca-Puls DL, Gajardo-Vidal A, White J, Seghier ML, Leff AP, Green DW, Crinion JT, Ludersdorfer P, Hope TMH, Bowman H, Price CJ. The impact of sample size on the reproducibility of voxel-based lesion-deficit mappings. *Neuropsychologia*. 2018;115:101–11.
  103. Dabbs JM. Age and seasonal variation in serum testosterone concentration among men. *Chronobiol Int*. 1990;7:245–9.
  104. Barnes J, Ridgway GR, Bartlett J, Henley SMD, Lehmann M, Hobbs N, Clarkson MJ, MacManus DG, Ourselin S, Fox NC. Head size, age and gender adjustment in MRI studies: a necessary nuisance? *Neuroimage*. 2010;53:1244–55.
  105. Llera A, Wolfers T, Mulders P, Beckmann CF. Inter-individual differences in human brain structure and morphology link to variation in demographics and behavior. *Elife*. 2019;8:1–20.
  106. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, Ortega BN, Zaiko Y V., Roach EL, Korgaonkar MS, Grieve SM, Galatzer-Levy I, Fox PT, Etkin A. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:305–15.
  107. Owen-Smith AA, Gerth J, Sineath RC et al. Association between gender confirmation treatments and perceived gender congruence, body image satisfaction, and mental health in a cohort of transgender individuals. *J Sex Med*. 2018;15:591–600.
  108. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1998;155:457–69.
  109. Ruigrok ANV, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, Baron-Cohen S, Lombardo M V., Tait RJ, Suckling J. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;39:34–50.
  110. Enneking V, Leehr EJ, Dannlowski U, Redlich R. Brain structural effects of treatments for depression and biomarkers of response: a systematic review of neuroimaging studies.

- Psychol Med. 2020;50:187–209.
111. Nguyen HB, Loughhead J, Lipner E, Hantsoo L, Kornfield SL, Epperson CN. What has sex got to do with it? The role of hormones in the transgender brain. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44:22–37.
  112. Benedict RHB, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2004;14:36S-45S.
  113. Filippi M, Agosta F, Barkhof F, Dubois B, Fox NC, Frisoni GB, Jack CR, Johannsen P, Miller BL, Nestor PJ, Scheltens P, Sorbi S, Teipel S, Thompson PM, Wahlund LO. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19:1487–511.
  114. Luo X, Mao Q, Shi J, Wang X, Li C-SR. Putamen gray matter volumes in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *World J Psychiatry Ment Health Res*. 2019;3:1020.
  115. Namkung H, Kim S-H, Sawa A. The insula: an underestimated brain area in clinical neuroscience, psychiatry, and neurology. *Trends Neurosci*. 2017;40:200–7.
  116. Abi-Dargham A, Horga G. The search for imaging biomarkers in psychiatric disorders. *Nat Med*. 2016;22:1248–55.







## VIII Anhang

### Anhangsverzeichnis

Aufklärung über die wissenschaftliche Untersuchung „Kognition und Geschlecht“.....	I
Telefonfragebogen.....	IV
Fragebogen – Gewohnheiten.....	VII
Genehmigung durch die Ethikkommission.....	X

ID:

## **Aufklärung über die wissenschaftliche Untersuchung „Kognition und Geschlecht“**

Liebe Probandin, lieber Proband!

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, nehmen Sie an einer Untersuchung teil, bei der mit der Technik der Magnetresonanztomografie (MRT) Bilder von Ihrem Kopf gemacht werden. Zuvor wird bei Ihnen eine Blutentnahme durchgeführt, wobei es in seltenen Fällen zu lokalen Hämatomen (Blutergüssen) und/oder Infektionen kommen kann. In sehr seltenen Fällen kann dabei ein kleiner Hautnerv getroffen werden. In Ihrem Blut werden verschiedene biologische Marker untersucht. Die Messungen sind Teil eines Forschungsvorhabens der Universität Münster. Die Ergebnisse sollen für wissenschaftliche Veröffentlichungen genutzt werden, wobei die Richtlinien des Datenschutzes eingehalten werden. Das bei der Blutabnahme gewonnene Material wird für bis zu drei Jahre gelagert. Außerdem werden vor und nach der magnetresonanztomografischen Untersuchung einige Tests mit Ihnen durchgeführt und Sie müssen einige Fragebögen ausfüllen. Vor Beginn der Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über den geplanten Untersuchungsablauf informiert. Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme abzulehnen.

Die funktionelle Magnetresonanztomografie ermöglicht es, über die Messung der Durchblutungsveränderung in aktivierten Hirnarealen bei bestimmten Aufgaben (z.B. Rechnen, Lesen) Aussagen über die Aktivität der dort lokalisierten Nervenzellen zu machen.

Für die Untersuchung müssen Sie sich auf eine Liege legen. Über Ihren Kopf wird eine Spule geschoben. Bei der Spule handelt sich um einen offenen Zylinder mit einigen Streben. Mit der Liege werden Sie langsam in die Röhre des MR-Gerätes gefahren. Dort befinden Sie sich während der Aufnahme mehrerer Bildserien, die etwa eineinhalb Stunden dauern. Während dieser Aufnahmen erhalten Sie verschiedene Denk- und Wahrnehmungsaufgaben, die vor der Messung erklärt werden. Die Untersuchung erfolgt mit einem starken Magnetfeld; während der Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder und Magnetfeldgradienten eingeschaltet. Dies bemerken Sie an einem klopfenden Geräusch. Dieses Geräusch wird durch einen Kopfhörer gedämpft. Über diesen Kopfhörer werden Sie in zwei Aufgaben auch einige Töne hören. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf durch Polster gestützt. Während

der Untersuchung können Sie sich jederzeit mit einem Signalball melden, außerdem ist eine Gegensprechanlage ständig in Betrieb.

Das MR-Gerät hält alle für die Sicherheit des Betriebes und die Sicherheit von Probanden und Patienten erforderlichen Grenzwerte ein. Es wird in regelmäßigen Abständen gewartet und auf Sicherheit geprüft. Ionisierende Strahlen (Röntgenstrahlen oder radioaktive Strahler) werden im MR-Gerät nicht verwendet.

Die MR-Tomografie gilt als unschädliche Methode, schädliche Wirkungen der verwendeten Magnetfelder auf Körpergewebe sind normalerweise ausgeschlossen. Die Wirkung dieser Felder auf andere Materialien - vor allem aus Metall - können aber erhebliche Gefahren hervorrufen. Daher müssen Sie vor dem Betreten des Messraumes den Mitarbeitern, die die Messung durchführen, vollständig Auskunft geben über mögliche Einschränkungen der Untersuchungsfähigkeit (z.B. wenn Implantate vorhanden sind). Sie werden nach möglichen Untersuchungshindernissen gefragt werden. Insbesondere im Messraum müssen Sie den Anweisungen der Mitarbeiter genau folgen.

Bei Fragen und Unklarheiten fragen Sie bitte nach!

Folgende Punkte müssen aber beachtet werden:

- Elektronisch gesteuerte Geräte wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder Hörhilfen können in ihrer Funktion gestört werden, daher ist es nicht erlaubt, mit derartigen Geräten den Messraum zu betreten.
- Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Münzen, Schlüssel, Messer, Haarspangen) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen im oder am Magneten erheblich verletzen. Diese Gegenstände dürfen nicht in den Messraum gebracht werden.
- Metallische Implantate können ebenfalls ferromagnetisch sein. Durch magnetische Kräfte können sie ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen. Auch in nichtmagnetischen Implantaten wie Clips, Stents, künstliche Herzklappen können - insbesondere bei der in diesem Gerät verwendeten hohen Feldstärke - unter Umständen Erwärmungen durch elektrische Induktion auftreten. Über alle bekannten oder möglichen Implantate muss der Arzt oder die Ärztin vor der Untersuchung informiert werden.

- In lang gestreckten metallischen Leitern (Kabel, Drähte) können durch die Hochfrequenz sehr hohe Spannungen induziert werden. Daher dürfen keine derartigen Leiter in das MR-Gerät gebracht werden.
- Kreditkarten oder andere kodierte Karten mit Magnetstreifen oder Chips werden im Magnetfeld gelöscht und sollen daher ebenfalls nicht in den Untersuchungsraum gebracht werden.
- Bei der Messung kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern oder Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers führen. Diese Erwärmung ist aber durch technische Sicherheitsmaßnahmen auf ungefährliche Beträge begrenzt.
- Das Schalten der Gradienten kann Geräusche mit Lautstärken bis zu 100 dB erzeugen. Deshalb müssen bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutz-Ohrstopfen getragen werden, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Gehörschädigung ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen dürfen Sie den MR-Raum nicht betreten, wenn Sie

- Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Hilfsmittel sind
- Ferromagnetische Implantate im Körper haben (auch Metallsplitter durch Unfälle)
- metallische Implantate im Kopfbereich haben (dies gilt unter Umständen auch bei Zahnersatz)
- Implantierte oder extrakorporale Elektroden oder andere Drähte tragen (Sonden, Stimulatorelektroden, EKG-Elektroden und Anschlusskabel bei Langzeit-EKG, auch nicht angeschlossene Kabel)

Sie müssen die folgenden Angaben wahrheitsgemäß machen, damit wir entscheiden können, ob möglicherweise eine Gefahr besteht. Wenn Ihnen etwas unklar ist oder wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt / Ärztin oder die Klinikmitarbeiter, die die Messung durchführen.

## Telefonfragebogen

Telefonnummer:

### Persönliche Daten

1. Datum des Interviews:
2. Name des Interviewers:
3. Name des Interviewten:
4. Geburtsdatum:
5. Händigkeit:             rechts                     links
6. Muttersprache:                     deutsch                     andere
7. Beschäftigung:
8. erreichter Abschluss:  
 Volksschule/ Hauptschule                     abgeschlossenes Studium  
 Realschule     Promotion  
 Abitur
9. Wann zu erreichen, wie flexibel:
  
10. Haben Sie Metall im Körper (z.B. Zahnersatz, Herzschrittmacher, OP-Klemmen, usw.)?
  
11. Kennen Sie MRI (Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie)  
*ganz einfach: Es handelt sich um eine Röhre, die Schnittbilder vom Gehirn anfertigt. Dies geschieht mittels eines starken Magneten – ganz ohne Röntgenstrahlen*
12. Wurden Sie damit schon einmal untersucht?  
→ Wann und wo:

Ich habe jetzt ein paar Fragen zu Ihrer Krankengeschichte:

### Internistische Anamnese

Seit wann nehmen Sie Hormone? Welche?

1. Diabetes:  
Wenn ja, insulinpflichtig:
2. Hoher Blutdruck:  
Wenn ja, gut eingestellt:
3. Herzerkrankungen:
4. Gefäßerkrankungen:
5. Cholesterinwerte:
6. andere Erkrankungen:
7. Allergien:
8. Medikamente:

### Neurologische Anamnese

1. Schädelhirntrauma, Gehirnerschütterung:  
Bewusstseinsverlust:
2. Koma:
3. Epileptische Anfälle:
4. Schlaganfall:
5. Tinnitus:
6. Hörschwierigkeiten:  
(Hörgerät → Metall)
7. Lernschwäche oder Leseschwäche:
8. Sehschwäche (in dpt):  
Brille oder Kontaktlinsen (Kontaktlinsen zur Untersuchung tragen):  
Farbenblindheit:

9. andere neurologische Beschwerden (Erkrankungen, die mit dem Nervensystem zu tun haben):

### Psychiatrische Anamnese

1. Wurden Sie jemals von einem Psychiater oder Psychologen beurteilt oder behandelt? (Gründe, Behandlung, stationär/ambulant)? Wann war das? Für wie lange?

2. Haben Sie jemals von einem Arzt **Medikamente gegen Depressionen, Angstzustände oder andere emotionale Probleme** erhalten? Wann war das?

3. Gegenwärtig oder zeitlebens bestehende **Depression**

*Haben Sie sich jemals über Wochen oder Monate richtig niedergeschlagen gefühlt? Waren Sie so niedergeschlagen, daß Sie nichts mehr genießen konnten und vielleicht auch Veränderungen in Ihrem Schlaf- oder Essverhalten (Appetit) hatten? Sind Sie ein Mensch, der sich häufig irgendwie niedergeschlagen fühlt?*

4. Gegenwärtige oder zeitlebens bestehende **Manie**

*Hatten Sie Phasen, in denen Sie sich für Tage oder Wochen völlig gegenteilig gefühlt haben und so „aufgekratzt“ oder reizbar waren. sich selbst nicht wiedererkannten? Vielleicht waren Sie geselliger und aktiver als sonst und besaßen nicht Ihre gewohnte Urteilskraft. Sind Sie mit ganz wenig Schlaf ausgekommen und fühlten sich dennoch fit und voller Tatendrang?*

5. Gegenwärtige oder zeitlebens bestehende **Psychosen**

*Haben Sie Phasen gehabt, in denen Sie Dinge glaubten, die andere nicht glaubten, oder Dinge sahen oder hörten, die andere nicht sahen oder hörten?*

6. Gegenwärtige oder zeitlebens bestehende **Angst- oder Panikzustände**

*Gab es Begebenheiten, in denen Sie plötzlich das Gefühl hatten, daß jeden Moment etwas Schreckliches passieren wird, und Sie körperliche Symptome bemerkten wie z.B. einen beschleunigten Herzschlag, feuchte Hände, Luftnot oder ein seltsames Gefühl in den Händen?*



ID:

## Fragebogen – Gewohnheiten

1. Welche Hobbys haben Sie?

---

---

---

---

2. Wie viel lesen Sie?

- nie
- selten (maximal 1x pro Woche)
- regelmäßig (2-6 x pro Woche)
- sehr viel (jeden Tag für längere Zeit, z.B. eine Stunde)

3. Für wie gesprächig würden Sie sich beschreiben?

- sehr gesprächig
- durchschnittlich
- eher still

4. Hatten Sie ein Lieblingsspielzeug?

- nein
- ja

Falls ja, welches:

---

---

---

5. Wie viele Geschwister haben Sie?

- keine
- 1
- 2
- 3 oder mehr

ID:

6. Leben Sie in einer festen Partnerschaft?

ja

nein

7. Viele Menschen fühlen sich – wenn auch in unterschiedlichen Ausmaßen - von beiden Geschlechtern sexuell angezogen. Wir bitten Sie dies mit einem Kreuz auf folgender Skala für Sie anzuzeigen. Wenn Sie sich zu eher zu Frauen sexuell angezogen fühlen, setzen Sie das Kreuz weiter nach links, wenn Sie sich zu Männer hingezogen fühlen weiter nach rechts. Wenn sowohl Männer als auch Frauen eine sexuelle Anziehung auf Sie ausüben, setzen sie das Kreuz weiter in die Mitte.

Ich fühle mich sexuell hingezogen zu

Frauen



Männern

ID:

8. Welchen Schulabschluss haben Sie gemacht?

- Abitur
- Realschulabschluss
- Hauptschulabschluss
- Volksschule
- Keinen

9. Welche Fächer haben Sie in der Schule bevorzugt?

- naturwissenschaftliche Fächer
- sprachliche Fächer
- keine dieser Fächer

10. Welchen Beruf üben Sie aus?

---

---

---

11. Welchen Beruf haben Ihre Eltern?

---

---

---

---

12. Welchen Schulabschluss haben Ihre Eltern?

Mutter	Vater
<input type="checkbox"/> Abitur	<input type="checkbox"/> Abitur
<input type="checkbox"/> Realschulabschluss	<input type="checkbox"/> Realschulabschluss
<input type="checkbox"/> Hauptschulabschluss	<input type="checkbox"/> Hauptschulabschluss
<input type="checkbox"/> Volksschule	<input type="checkbox"/> Volksschule
<input type="checkbox"/> Keinen	<input type="checkbox"/> Keinen



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau Dr. med. A. Engelen  
Frau Dr. med. P. Ohrmann  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie  
IZKF Forschungsgruppe 4  
Albert-Schweizer-Str. 11

- hier -

D-48129 Münster, 25.02.2004

Geschäftsstelle: Scholek  
Von-Bismarck-Str. 62  
D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-66290  
Fax: ++49 (0) 251 83-57007  
E-Mail: [ethikkom@uni-muenster.de](mailto:ethikkom@uni-muenster.de)

<http://medweb.uni-muenster.de/forschung/und/ethik/fakultaet/ethikkommission/index.php>

**Reg.-Nr.: 3111Ohr-Eng1 (Ohne diese Angabe keine Bearbeitung möglich!)**

Bez.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Obj.: Ihr Antrag vom 01.02.2003: „Untersuchung cerebraler Aktivierungsmuster bei emotionalen und kognitiven Paradigmen mit der funktionellen Kernspintomografie bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen.“

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 01.02.03, Patientenaufklärung und das Einwilligungsförmular in ursprünglicher und modifizierter Fassung, der Erweiterungsantrag vom 30.12.03

Sehr geehrte Frau Doktor Engelen,  
sehr geehrte Frau Doktor Ohrmann,

vielen Dank für Ihr Schreiben (Fax) vom 24.02.2004, mit dem Sie uns die entsprechend dem Erweiterungsantrag modifizierte Patientenaufklärung und –einverständniserklärung zusenden.

Ich bestätige Ihnen gerne, dass seitens der Ethikkommission weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Änderungen bestehen. Unser Votum vom 09.04.2003 resp. 05.01.2004 bleibt gültig.

Mit freundlichen Grüßen

  
Bärbel Uehling  
Leiterin der Geschäftsstelle

zurück per Fax: 83-56612



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Frau Dr. med. A. Engelien  
Frau Dr. med. P. Ohrmann  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie  
IZKF Forschungsgruppe 4  
Albert-Schweizer-Str. 11

- hier -

D-48129 Münster, 05.11.2004

Geschäftsstelle: scho/wei  
Von-Esmarch-Str. 67  
D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 10 0

Durchwahl: 1149 10; 251 83-55230  
Fax: ++49 (0) 251 83 57097  
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de

<http://www.klinikum.uni-muenster.de/ethikkommission>

**Reg.-Nr.: 3III0hr-Eng 2 (Ohne diese Angabe keine Bearbeitung möglich!)**

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Hier: Ihr Antrag vom 01.03.2003: „Untersuchung cerebraler Aktivierungsmuster bei emotionalen und kognitiven Paradigmen mit der funktionellen Kernspintomografie bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen.“

Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 01.03.03, Patientenaufklärung und das Einwilligungsfomular in ursprünglicher und modifizierter Fassung, Fragebogen, der Erweiterungsantrag vom 30.12.03 und ein weiterer Erweiterungsantrag vom 26.10.04

Sehr geehrte Frau Doktor Engelien,  
sehr geehrte Frau Doktor Ohrmann,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 26.10.04, mit dem Sie uns zur o.g. Studie folgende Dokumente senden:

Den Erweiterungsantrag vom 26.10.04 zur Erhebung von Normdaten der Kognitionslleistung an 90-100 gesunden Probanden (psychologische Tests und Blutabnahmen, kein fMRT), die entsprechend modifizierte Patientenaufklärung und einverständniserklärung sowie den Fragebogen.

Ich bestätige Ihnen gerne, dass seitens der Ethikkommission weder ethische noch juristische Bedenken gegen das Amendement bestehen.

*Wir erinnern bei dieser Gelegenheit an den erbetenen Zwischenbericht zum Studienstatus nach 2 Jahren Studiendauer.*

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Othmar Schober  
Vorsitzender der Ethikkommission