

Aus der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und
Psychotherapie mit Poliklinik

**Der Einfluss von Geschlecht und Geschlechtsidentität auf
die Hirnstruktur bei transgender und cisgender Personen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Geisler, Julia

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. B. Derntl

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid

Tag der Disputation: 17.12.2025

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis.....	3
II	Tabellenverzeichnis.....	4
III	Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einleitung.....	6
1.1	Einführung und Begriffsklärungen.....	6
1.2	Grundlagen und Epidemiologie.....	7
1.3	Versorgung von transgener Personen im Gesundheitssystem	9
1.4	Diskriminierung	11
1.5	Einführung in die strukturelle Hirnanatomie	12
1.6	Unterschiede in der Hirnstruktur bei cis Frauen und cis Männern.....	13
1.7	Unterschiede in der Hirnstruktur bei transgener Personen	15
1.7.1	Kritik an bisher durchgeführten Studien	15
1.7.2	Studien zu globalen Parametern und Volumina der GM	15
1.7.3	Möglicher Effekt der GAHT auf die Hirnstruktur	18
1.7.4	Maschinelles Lernen und Hirnanatomie.....	19
1.7.5	Studien zu Unterschieden in der WM.....	20
1.7.6	Studien zu funktionellen Unterschieden der Hirnanatomie	21
1.8	Bedeutung der Forschung zu Geschlecht und Gehirn	22
1.9	Geschlechtsrollen und wissenschaftliche Fragebögen.....	23
1.10	Eigene Fragestellung	24
2	Material und Methoden	26
2.1	Proband*innen	26
2.2	Zeitpunkt und Ort der Messung.....	27
2.3	MRT-Messung	28
2.4	Verarbeitung der MPRAGE-Daten	28
2.5	Blutentnahme.....	29
2.6	Fragebögen.....	30
2.7	Datenauswertung.....	31
3	Ergebnisse.....	32

3.1	Beschreibung der Stichprobe	32
3.2	Strukturelle Hirnanatomie.....	36
3.2.1	Totales Intrakranielles Volumen (TIV).....	37
3.2.2	Absolute Parameter der Hirnstruktur.....	39
3.2.3	Relative und weitere hirnstrukturelle Parameter	40
3.3	Region of Interest-Analyse (ROI)	43
3.4	Gender-Related Attributes Survey (GERAS)	45
3.4.1	Maskulin-bezogene Skala (M).....	46
3.4.2	Feminin-bezogene Skala (F).....	47
3.4.3	Übersicht der Ergebnisse der GERAS	48
3.5	Multiple lineare Regressionsanalyse.....	49
3.6	Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	52
4	Diskussion	54
4.1	Besondere politische Herausforderungen des Forschungsgebietes ..	54
4.2	Unterschiede in globaler Hirnanatomie	54
4.3	Das Putamen als relevante Region?.....	56
4.4	Verschiedene Interpretation der Unterschiede in der Hirnanatomie...	57
4.5	Selbsteinschätzung der Geschlechtsrollenidentität.....	58
4.6	Lassen sich Parameter der Hirnanatomie vorhersagen?	62
4.7	Verbesserte Einschlusskriterien	63
4.8	Stärken und Limitationen der Studie	64
4.9	Schlussfolgerung.....	66
5	Zusammenfassung	69
6	Literaturverzeichnis.....	71
7	Erklärung zum Eigenanteil	79
8	Danksagung.....	80

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Verwendete Terminologie.....	6
Abbildung 2. Hirnstruktur nach Segmentierung durch CAT12.8-Beta.	29
Abbildung 3. Geschätzte Mittelwerte des TIV [cm ³]......	38
Abbildung 4. Geschätzte Mittelwerte der grauen Substanz relativ [%].	41
Abbildung 5. Geschätzte Mittelwerte der GM/WM-Ratio.	42
Abbildung 6. Geschätzte Mittelwerte der Volumina der ROI Putamen [cm ³]. ...	45
Abbildung 7. Partielles Regressionsdiagramm TIV [cm ³] durch sex.	50
Abbildung 8. Partielles Regressionsdiagramm TIV [cm ³] durch Gesamtscore (M) GERAS.....	51

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Alter der Proband*innen.	33
Tabelle 2. Sexuelle Orientierung der Proband*innen.	34
Tabelle 3. Gemessene Serumkonzentrationen der Hormone der Proband*innen.	35
Tabelle 4. Totales Intrakranielles Volumen	37
Tabelle 5. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich des TIV	37
Tabelle 6. Absolute Volumina der Gewebetypen der globalen Hirnstruktur.	39
Tabelle 7. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich der absoluten globalen Volumina.....	40
Tabelle 8. Relative Volumina mit statistisch signifikanten Unterschieden und GM/WM-Ratio.....	41
Tabelle 9. Relative Parameter ohne statistisch signifikante Unterschiede.	42
Tabelle 10. Volumina der ROI Putamen nach Gruppe Gender.	43
Tabelle 11. Volumina der ROI cisgender vs. transgender.	44
Tabelle 12. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich der (M) Subskalen.....	46
Tabelle 13. Gruppenunterschiede im (M) GERAS.....	47
Tabelle 14. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich der (F) Subskalen.	48
Tabelle 15. Gruppenunterschiede im Score (F) GERAS.	48
Tabelle 16. Ergebnisse des GERAS insgesamt.	49
Tabelle 17. Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalysen.	52

III Abkürzungsverzeichnis

cis F	cis Frau
cis M	cis Mann
CSF	cerebrospinale Flüssigkeit (<i>cerebrospinal fluid</i>)
GAHT	geschlechtsangleichende Hormontherapie (<i>gender-affirming hormone therapy</i>)
<i>gender</i>	Geschlechtsidentität
GM	graue Substanz (<i>grey matter</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
ROI	<i>region of interest</i>
sex	bei der Geburt zugewiesenes Geschlecht
TBV	totales Hirnvolumen (<i>total brain volume</i>)
TIV	totales intrakranielles Volumen (<i>total intracranial volume</i>)
trans F	trans Frau
trans M	trans Mann
WM	weiße Substanz (<i>white matter</i>)

1 Einleitung

1.1 Einführung und Begriffsklärungen

Wenn Neugeborene auf die Welt kommen, wird ihnen mit als Erstes ein Geschlecht zugeordnet. Das Geschlecht ist also eines der allerersten Merkmale der neuen Person, mit dem sie beschrieben wird. Zumeist werden bei der Zuordnung des Geschlechts direkt nach der Geburt die primären Geschlechtsmerkmale genutzt – bei Vorhandensein von Penis und Hoden wird das männliche Geschlecht vergeben, bei Vorhandensein einer Vulva das weibliche Geschlecht.

Es handelt sich bei dieser Geschlechtszuordnung um eine schnelle, binäre Klassifikation. Abweichungen von diesem Vorgehen gibt es im Grunde nur, falls die primären Geschlechtsmerkmale nicht eindeutig zugeordnet werden können. Das Geschlecht, das einer Person bei ihrer Geburt zugewiesen wurde, ist allerdings nicht gleichzusetzen mit der Geschlechtsidentität der Person. Warum diese Unterscheidung relevant ist, zeigte sich auch durch die in den letzten Jahren wachsende Sichtbarkeit von Personen, die sich mit dem bei ihrer Geburt zugewiesenen Geschlecht nicht identifizieren (Coleman et al., 2022).

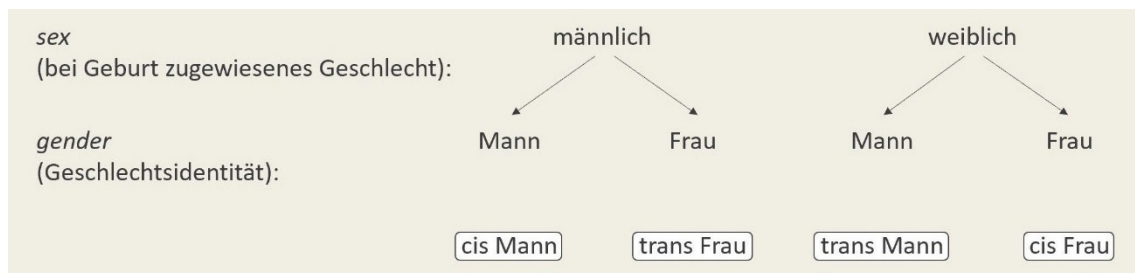


Abbildung 1. Verwendete Terminologie.

Anmerkung: Diese Grafik stellt nur die vier Gruppen dar, die an der Studie teilnahmen. Es gibt noch weitere Geschlechtsidentitäten, die hier nicht abgebildet sind.

Um Missverständnisse bei den im Folgenden verwendeten Begriffen vorzubeugen, folgen nun einige Definitionen: Stimmt bei einer Person das bei der Geburt zugewiesene Geschlecht nicht oder nicht gänzlich mit ihrer Geschlechtsidentität überein, bezeichnen wir die Person als transgender. Die Terminologie hat sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten geändert, um Stigmatisierung und Pathologisierung in der Sprache entgegenzuwirken, deshalb

benutzt diese Arbeit die Adjektive transgender bzw. trans (Bouman et al., 2017). Mit dem Begriff trans Frau werden Personen mit der Geschlechtsidentität Frau bezeichnet, denen bei ihrer Geburt das Geschlecht männlich zugewiesen wurde. Mit dem Begriff trans Mann werden folglich Personen mit der Geschlechtsidentität Mann bezeichnet, denen bei ihrer Geburt das Geschlecht weiblich zugewiesen wurde. Im Gegensatz dazu wird der Begriff cisgender für Personen genutzt, die sich mit dem bei ihrer Geburt zugewiesenen Geschlecht identifizieren. So sprechen wir bei einer Person mit der Geschlechtsidentität Frau und dem bei der Geburt zugewiesenen Geschlecht weiblich von einer cis Frau. Bei einer Person mit der Geschlechtsidentität Mann und bei der Geburt zugewiesenem Geschlecht männlich sprechen wir von einem cis Mann. An dieser Stelle ist anzumerken, dass es im Bereich der Geschlechtsidentität weitere Gruppen gibt als die bisher genannten. Die Geschlechtsidentität wird immer häufiger als Spektrum aufgefasst, wodurch die eigene Einordnung auch zwischen den beiden Endpunkten Mann oder Frau liegen kann (Altinay und Anand, 2020; Nguyen et al., 2018). Die im Folgenden beschriebene Studie möchte die Vielfalt an Geschlechtsidentitäten nicht missachten. Zur Ermöglichung von Gruppenvergleichen wurden jedoch nur Proband*innen aus den genannten vier Gruppen (trans Frau, trans Mann, cis Frau, cis Mann) eingeschlossen. Zudem wird im Folgenden der englische Begriff *sex* für das bei der Geburt zugewiesene Geschlecht und der englische Begriff *gender* für die Geschlechtsidentität verwendet, um sich den aktuell in der Literatur vorherrschenden Begrifflichkeiten anzupassen.

1.2 Grundlagen und Epidemiologie

Generell lässt sich sagen, dass die neurobiologischen Grundlagen zur Entwicklung der Geschlechtsidentität noch nicht geklärt sind. Es bestehen jedoch einige Theorien: viel diskutiert sind sowohl pränatale hormonelle Effekte (Savic et al., 2010) und genetische Faktoren als auch postnatale Einflüsse, die sowohl hormonell, genetisch als auch Lebenserfahrungen sein könnten (Altinay und Anand, 2020; Nguyen et al., 2018; Roselli, 2018). Die sexuelle Differenzierung des Gehirns könnte demnach durch Testosteron beeinflusst werden, zudem könnte sie nicht nur eigenständig von der geschlechtstypischen Entwicklung des

restlichen Körpers (Jost, 1983), sondern auch innerhalb des Gehirns uneinheitlich ablaufen (Witelson, 1991).

Bisher liegen nicht ausreichend epidemiologische Daten vor, um eine zuverlässige Aussage zu treffen, wie viele transgener Personen es gibt (Smith et al., 2015). Schwierigkeiten bei der Erhebung genauer epidemiologischer Daten beginnen schon bei der Frage, welche Kriterien für die Erfassung berücksichtigt werden (Mueller et al., 2017) – nicht alle Personen, die sich als transgender identifizieren, erhalten in medizinischen Einrichtungen eine Diagnose und sind in solchen Statistiken vertreten. Dadurch unterschätzt eine Prävalenz basierend auf Zahlen aus dem Gesundheitssystem wahrscheinlich die tatsächliche Prävalenz (Kuyper und Wijsen, 2014). Eine 2015 veröffentlichte Metaanalyse gab eine internationale Prävalenz von ca. 5 unter 100.000 Personen an, mit leicht höheren Werten für trans Frauen als für trans Männer (Arcelus et al., 2015). Wie erläutert ist die tatsächliche Prävalenz schwierig zu erfassen, jedoch ließen zwei spätere Publikationen deutlich höhere Zahlen in den USA vermuten: ein Meta-Regressionsmodell schätzte die Prävalenz für das Jahr 2016 auf 0,39% (Meerwijk und Sevelius, 2017) und nach Daten aus Fragebögen aus den Jahren 2017 bis 2020 gaben 0,5% der Erwachsenen (18 Jahre und älter) und sogar 1,4% der 13- bis 17-Jährigen an, sich als transgender zu verstehen (Herman et al., 2022). Beim Blick auf verschiedene epidemiologische Studien zeichnete sich außerdem der Trend einer steigenden Prävalenz im Laufe der Jahre ab (Nolan et al., 2019). Die Autor*innen stellten allerdings in Frage, ob es sich dabei tatsächlich um eine Zunahme der Prävalenz handelte oder eher um ein verändertes Bewusstsein und steigende Sichtbarkeit in der Gesellschaft.

Am Beispiel der ungenauen Kenntnisse zur Epidemiologie zeigt sich schon die Wissenslücke auf, die sich durch das gesamte Themengebiet der Geschlechtsidentität und ihrer Grundlagen zieht. Zu kurz beschäftigt sich die Forschung gezielt mit äußeren Einflüssen und Ausprägungen von *gender* (Derntl et al., 2024). Zusätzlich gaben Autor*innen zu bedenken, dass die Angst vor potenzieller Diskriminierung durch die Identifizierung als transgender bei Studienteilnahmen eine zusätzliche Einschränkung sein könnte (Nolan et al., 2019). Ohne diese wissenschaftlichen Erkenntnisse kann die steigende Anzahl

der Personen, die sich als transgener identifizieren, allerdings nicht angemessen und ausreichend versorgt und ihre Bedürfnisse beachtet werden. Auf die aktuelle Lage zur medizinischen Versorgung von transgener Personen wird im Folgenden eingegangen.

1.3 Versorgung von transgener Personen im Gesundheitssystem

Ein zwiespältiges oder nicht übereinstimmendes Verhältnis von *sex* und *gender* führt nicht immer zum Wunsch nach einer medizinischen geschlechtlichen Transition (Kuyper und Wijsen, 2014), also zum Wunsch nach einer Maskulinisierung bzw. Feminisierung des eigenen Körpers. Wenn dies jedoch der Fall ist, kann zu dieser Transition eine geschlechtsangleichende Hormonbehandlung (*gender-affirming hormone therapy*, GAHT) gehören. Zur Durchführung der GAHT können für eine Maskulinisierung Testosteron-Präparate und für eine Feminisierung Östrogen- und Gestagen-Präparate genutzt werden. In beiden Fällen können auch GnRH-Modulatoren (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Modulatoren) zum Einsatz kommen. So kann die endogene Sekretion an Sexualhormonen gehemmt und ein Sexualhormonspiegel erreicht werden, der sich im Normalbereich des *genders* befindet (Hembree et al., 2017). Neben der hormonellen geschlechtsangleichenden Behandlung gibt es auch chirurgische Möglichkeiten. Beide Formen können evidenzbasiert vorteilhaft für Lebensqualität und Wohlbefinden der Menschen sein, für die die Therapie indiziert ist (Coleman et al., 2022). Den Autor*innen nach sollten jedoch mögliche irreversible Konsequenzen oder potenzielle Langzeitriskien beachtet werden. Zur Prüfung der Indikation ist in den meisten Ländern eine Diagnosestellung notwendig, anschließend können medizinische Angebote zur Transition erhalten werden (Reed et al., 2016). Die medizinische Versorgung von transgener Personen betrifft also viele Disziplinen und ist noch dabei, sich nach evidenzbasierten Standards zu entwickeln – dies kann aktuell noch zu einigen Hürden, wie einem unzureichenden Angebot und zeitlichen Verzögerungen, führen (Coleman et al., 2022).

Der Begriff und die Kategorisierung der Diagnosestellung änderten sich kürzlich. In der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) der WHO wurde unter "F64.- Störungen der Geschlechtsidentität" die Diagnose „Transsexualismus“ gelistet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen, 2024). Diese Diagnose war somit als psychische Störung klassifiziert. Für die revidierte Version, die ICD-11, wurde stattdessen die Diagnose Gender Incongruence (Geschlechtsinkongruenz) empfohlen, um Diskriminierung und Stigmatisierung entgegenzuwirken (Klein et al., 2016; World Health Organization, 2022). Diese sollte zudem außerhalb der psychischen Störungen gelistet sein (Drescher et al., 2012). Es wurde stattdessen das Kapitel Conditions Related to Sexual Health (Zustände im Zusammenhang mit der sexuellen Gesundheit) vorgeschlagen (Reed et al., 2016). Unter diesem Kapitel ist die Diagnose nun zu finden und wird als „ausgeprägte und anhaltende Inkongruenz“ zwischen *sex* und *gender* beschrieben, „geschlechtsvariante Verhalten und Vorlieben“ seien für die Diagnose nicht ausreichend (World Health Organization, 2022, S. 1168). Dies ist allerdings nur ein Schritt der Entstigmatisierung, denn Mitarbeitende im Gesundheitssystem tragen ebenso Verantwortung daran, dass trans sein als Identität eingestuft wird und nicht als psychische Störung (Mueller et al., 2017).

Unter anderem in der neuen WHO-Klassifikation zeigte sich also die Abkehr vom Begriff Transsexualismus, denn dieser könnte ebenso wie die umstrittene klinische Unterteilung von transgender Personen anhand der sexuellen Orientierung (Blanchard et al., 1987) einen erotischen Ursprung unterstellen (Smith et al., 2015) – dies ist nicht der Fall. Die Geschlechtsidentität und die sexuelle Orientierung sollten als zwei voneinander unabhängige Aspekte angesehen werden (Moser, 2010). Auch aus der Klassifikation der American Psychiatric Association (APA), dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), wurde eine Unterteilung von transgender Personen nach ihrer sexuellen Orientierung entfernt (Guillamon et al., 2016).

In dieser Klassifikation, genauer im DSM-5, ist wiederum eine andere Diagnose zu finden: hier wird als psychische Störung die Diagnose Geschlechtsdysphorie gelistet (American Psychiatric Association, 2013). Die Dysphorie bezeichnet eine Belastung oder Beeinträchtigung der transgener Person durch ihre Inkongruenz von *sex* und *gender*, es ist also ein Leidensdruck für die Diagnosestellung notwendig (Reed et al., 2016). Autor*innen kritisierten dieses Vorgehen, da sich die Indikation so um das Vorliegen eines pathologischen Leidens drehe, statt diesem präventiv vorzubeugen (Hamm und Sauer, 2014).

Die deutsche S3-Leitlinie bezieht sich sowohl auf die Diagnose nach ICD-11 als auch nach DSM-5 und betont dabei, dass trans Identitäten nicht pathologisch seien. Sie sieht es als Therapieziel an, die Geschlechtsinkongruenz und die Geschlechtsdysphorie zu vermindern (Nieder und Strauß, 2019).

1.4 Diskriminierung

Zuletzt veröffentlichte Daten aus der U.S. Transgender Survey offenbarten ein noch immer stark von Diskriminierung und Gewalt geprägtes Leben von transgener Personen. Befragte, die mit ihrer Familie schon über ihre trans Identität gesprochen hatten, wurden nur zu 60% von ihrer Familie unterstützt. Auf Stigmatisierung und Diskriminierung können psychische Probleme folgen, unter welchen viele der Befragten litten. Ein alarmierend hoher Anteil von 40% der Befragten hatte in ihrem Leben schon einen Suizidversuch hinter sich, was im Vergleich zur U.S.-Bevölkerung eine fast neunfach erhöhte Rate darstellte. Auch in der medizinischen Versorgung waren transgener Personen nicht vor Diskriminierung und Misshandlung sicher, was bei 23% der Befragten dazu führte, dass sie aus Angst nicht die notwendige medizinische Versorgung in Anspruch nahmen. Diese Zahlen waren noch höher bei transgener *People of Colour* und Personen mit Behinderungen (James et al., 2016). In Europa zeichneten die Ergebnisse des EU LGBT Survey ein ähnliches Bild: 35% der befragten transgener Personen waren in den letzten fünf Jahren gewaltsam attackiert oder bedroht worden, zu 28% war dies im letzten Jahr vor der Befragung sogar mehr als dreimal passiert. 19% der transgener Befragten, die in den letzten zwölf Monaten Leistungen im Gesundheitssystem annahmen,

sahen sich dort Diskriminierung ausgesetzt (European Union Agency for Fundamental Rights., 2013). In einer Studie mit drei großen europäischen Kliniken, unter anderem aus Deutschland, empfanden 21,5% der Teilnehmenden die Behandlungsprotokolle im Allgemeinen als Hindernisse in ihrer Versorgung (Ross et al., 2023).

Diese Zustände aus Diskriminierung und Gewalt machen auf die Notwendigkeit aufmerksam, transgener Personen sichtbar zu machen und Aufklärung über Geschlechtsidentitäten zu leisten. Nicht nur in der Gesellschaft, sondern auch explizit im Gesundheitswesen bestehen noch heute hinderliche oder gar diskriminierende Zustände. Um dies in Zukunft zu verbessern, könnte auch die Forschung mit transgener Personen eine Rolle spielen.

1.5 Einführung in die strukturelle Hirnanatomie

Neben Fragen zur Geschlechtsidentität im Allgemeinen beschäftigte sich diese Arbeit mit der Gehirnarchitektur. Die Diskriminierung von trans Personen wird häufig von der Behauptung gefüttert, dass die Biologie nur zwei Geschlechter kenne. In der neurowissenschaftlichen Forschung wurde dies mehrfach widerlegt, indem dargestellt werden konnte, dass die Zusammenhänge wesentlich komplexer sein müssen (u.a. Clemens et al., 2021; Mueller et al., 2017a). Dabei wurden verschiedene Theorien auf biologischer Basis formuliert, wie es zur Entstehung von trans und cis Personen kommen könnte. Bevor ein Überblick zum wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Zusammenhang von *sex*, *gender* und Hirnanatomie vorgestellt wird, folgt nun eine Einführung zu den verschiedenen Begrifflichkeiten.

Das menschliche Gehirn kann in verschiedene Substanzen unterteilt werden: zunächst einmal lässt sich das Gewebe in weiße Substanz (im Englischen *white matter*, WM) und graue Substanz (*grey matter*, GM) unterteilen. Dazu kommt die Cerebrospinalflüssigkeit (*cerebrospinal fluid*, CSF) in den Liquorräumen des Gehirns. Wenn diese drei Volumina (WM, GM und CSF) addiert werden, erhält man das totale intrakranielle Volumen (*total intracranial volume*, TIV). Der Parameter totales Hirnvolumen (*total brain volume*, TBV) als Summe aus GM und WM wurde ebenfalls in manchen Publikationen verwendet und ist zum

Verständnis der zitierten Literatur zu erwähnen. Neben den globalen Parametern, die sich also auf das gesamte Gehirn beziehen, können auch einzelne Regionen des Gehirns betrachtet werden. Hierzu zählen subkortikale Strukturen wie das Putamen, von dem angenommen wird, dass es eine relevante Region bei Inkongruenz von *sex* und *gender* darstellt (Clemens et al., 2021). Ein weiterer Parameter ist die kortikale Dicke des Gehirns, welche in dieser Studie global betrachtet wird, in anderen, hier zitierten Arbeiten auch regionsspezifisch. Daten zu diesen Parametern werden heute häufig durch Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben, welche die verschiedenen Gewebetypen anhand des Verhaltens der Atome im Magnetfeld differenzieren kann.

1.6 Unterschiede in der Hirnstruktur bei cis Frauen und cis Männern

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Hirnstruktur wurden in der Wissenschaft schon vielfach untersucht, allerdings wurden dabei lange Zeit nur cis Frauen und cis Männer unterschieden. Ruigrok et al. (2014) kamen in ihrer Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass cis Männer im Durchschnitt größere absolute Gehirnvolumina als cis Frauen aufwiesen, wenn die Volumina nicht um die Körpergröße korrigiert wurden. Je nach Rubrik fanden sich bei cis Männern zwischen 8% und 13% größere Volumina als bei cis Frauen, besonders hervorgehoben wurden die Unterschiede im intrakraniellen Volumen (entspricht dem TIV) und im Cerebrum. Da cis Männer zumeist auch ein höheres Körpergewicht bzw. Körpergröße als cis Frauen haben, stellte sich die Frage, ob die Volumendifferenz im Gehirn bei Korrektur der Werte um die Körpergröße verschwinden würde. Diese Frage verneinten Rushton und Ankney (2009) in ihrem Review mit der Begründung, dass cis Männer u.a. ein höheres Verhältnis von Hirnmasse zu Körpergröße als cis Frauen ähnlichen Alters zeigten. Dabei warfen sie früheren Studien methodologische Mängel vor. Durch die Erkenntnis, dass die Körpergröße nicht allein für geschlechtsspezifische Unterschiede der Hirnstruktur verantwortlich sein kann, wurden und werden diese weiter von Wissenschaftler*innen untersucht.

Eine Studie im Vereinigten Königreich untersuchte eine Stichprobe aus 2750 cis Frauen und 2466 cis Männern u.a. auf Unterschiede in der Hirnstruktur und fand

dabei ebenfalls höhere globale und subkortikale Volumina bei cis Männern. Die Autor*innen betonten dabei aber eine erhebliche Überschneidung der Werte beider Gruppen. Zudem wurden die Volumina einzelner Hirnregionen verglichen, wobei nach Bereinigung der Werte um das Gesamthirnvolumen die statistischen Unterschiede in manchen Regionen verschwanden, in anderen erhalten blieben und in der Region Nucleus accumbens sich das Verhältnis sogar umdrehte, wodurch cis Frauen größere Volumina zeigten als cis Männer. Auch fast alle regionsspezifischen Werte der kortikalen Dicke waren bei cis Frauen höher als bei cis Männern (Ritchie et al., 2018).

Ein weiterer untersuchter Aspekt der Hirnarchitektur waren die Anteile der verschiedenen Gewebetypen. Auch hier wurden bereits geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden, so zeigten cis Frauen einen höheren Anteil an GM als cis Männer und cis Männer einen höheren Anteil an WM und CSF als cis Frauen, selbst nach Bereinigung um das TIV (Gur et al., 1999). Auch bei Betrachtung der GM/WM-Ratio, also des Verhältnisses aus GM zu WM, zeigten cis Frauen höhere Werte als cis Männer (Allen et al., 2003). Die Forschenden führten dies insbesondere auf den geringeren Anteil von WM bei cis Frauen zurück. Trotz einer Vielzahl von Studien, die genannte geschlechtsspezifische Unterschiede belegten, gab es auch einzelne Studien, die keine Unterschiede fanden oder umgedrehte Verhältnisse aufzeigten als die Mehrzahl der Studien (Cosgrove et al., 2007). So zeigte eine Studie aus dem Jahr 2002 zwar die erwarteten größeren Gesamtvolumina bei cis Männern sowie auch den höheren proportionalen Anteil von GM bei cis Frauen, jedoch ließen Regressionsanalysen in dieser Studie vermuten, dass der Anteil von GM eher durch das Gesamthirnvolumen vorhergesagt würde als durch das Geschlecht (Lüders et al., 2002). In einer anderen Studie wurde dieses sogenannte allometrische Verhältnis von Teilstrukturen des Gehirns zur Gehirngröße untersucht und festgestellt, dass größere Gehirne einen höheren Anteil an WM als kleinere Gehirne hätten – unabhängig vom Geschlecht (de Jong et al., 2017). Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür wäre, dass in größeren Gehirnen die weiteren Strecken eine höhere Anzahl an langen Axonen erfordern würden, welche in der WM enthalten sind (Zhang und Sejnowski, 2000). Jedoch wurde in einer weiteren

Studie widerlegt, dass es ein durchgängiges allometrisches Verhältnis zwischen dem Volumen einzelner Bestandteile und dem Gesamtvolumen gäbe (Kennedy, 1998). Dafür schrieb diese Studie dem sex einen permanenten, wenn auch kleinen Beitrag zur Varianz der Hirnstrukturen zu. Es könnte also zusammengefasst werden, dass schon mehrfach Unterschiede zwischen cisgender Proband*innen festgestellt und auch repliziert wurden. Jedoch ist bei Weitem noch nicht geklärt, wodurch diese Unterschiede zustande kommen oder beeinflusst werden.

1.7 Unterschiede in der Hirnstruktur bei transgender Personen

1.7.1 Kritik an bisher durchgeführten Studien

Auch wenn die Datenlage noch immer begrenzt ist, lässt sich ein steigendes Interesse der Wissenschaft an der Hirnstruktur und -funktion bei transgender Personen feststellen. Mehrere Studien untersuchten neurobiologische Unterschiede, allerdings ist die Aussagekraft der Studien bisher aus folgenden Gründen eingeschränkt: die Arbeiten kamen nicht immer zu den gleichen Ergebnissen, wurden selten repliziert, beleuchteten teilweise nur trans Frauen (wodurch trans Männer bisher in Studien unterrepräsentiert waren) und beachteten den möglichen Einfluss der sexuellen Orientierung nicht ausreichend (Smith et al., 2015). Letzteres ist von Bedeutung, da in Studien ein Einfluss der sexuellen Orientierung auf die Hirnarchitektur gefunden wurde und damit unklar wäre, inwiefern *sex-* bzw. *gender-*Unterschiede auf der sexuellen Orientierung beruhten (Manzouri und Savic, 2019; Savic und Lindström, 2008). Ein Review stellte fest, dass Studien mit sexuell zu Männern hingezogenen trans Männern noch gänzlich fehlen würden (Kreukels und Guillamon, 2016). Zudem wurden bisherige strukturelle MRT-Studien dafür kritisiert, dass ihre Stichproben klein waren, eine cisgender Kontrollgruppe und Daten vor Beginn der GAHT fehlten und es gesonderte Veröffentlichungen für trans Frauen und trans Männer gab, wodurch kein Vergleich der Daten stattfand (Mueller et al., 2017).

1.7.2 Studien zu globalen Parametern und Volumina der GM

Die meisten Studien stellten sich die Frage, ob die Hirnanatomie von transgender Personen näher an ihrem *sex* oder an ihrem *gender* war oder dazwischenliegend

(Smith et al., 2015). Bevor die Mehrheit der folgenden MRT-Studien zur strukturellen Hirnanatomie veröffentlicht wurden, stellte eine post-mortem-Studie fest, dass der Hypothalamus im Volumen bei trans Frauen ($n=6$) sehr ähnlich dem von cis Frauen ($n=11$) war (Zhou et al., 1995). Zu diesem Ergebnis kam auch eine spätere post-mortem-Studie mit $n=11$ trans Frauen und $n=11$ cis Frauen (Garcia-Falgueras und Swaab, 2008).

Savic und Arver (2011) konnten in ihrer Studie keine sex-untypischen strukturellen Merkmale des Gehirns bei trans Frauen feststellen, also keine „Feminisierung“ der Hirnstruktur beim Vergleich von trans Frauen ($n=24$) zu cis Männern ($n=24$). Dabei gab es in den beiden Gruppen keine Unterschiede in Alter, Bildung und sexueller Orientierung (beide zu Frauen hingezogen). Verglichen wurden unter anderem das TBV sowie totales Volumen der GM und der WM. Allerdings sollten den Autor*innen zufolge zukünftige Studien auch homosexuelle cis Männer und androphile trans Frauen vergleichen sowie trans Männer in die Betrachtung miteinschließen.

Andere Studien fokussierten sich bei ihren Untersuchungen auf Unterschiede in der grauen Substanz der Gehirne. So wurde noch vor Beginn einer GAHT in verschiedenen Hirnregionen eine erhöhte kortikale Dicke bei trans Frauen ($n=18$) und trans Männern ($n=24$) gegenüber cis Männern ($n=29$) gefunden, dazu kamen Unterschiede in der subkortikalen grauen Substanz wie bspw. ein größeres Volumen im rechten Putamen bei cis Männern gegenüber cis Frauen ($n=23$) sowie bei trans Männern gegenüber cis Frauen (Zubiaurre-Elorza et al., 2013). Es wurden also Unterschiede zwischen Gruppen gefunden, die im sex übereinstimmend waren, sich allerdings durch das *gender* unterschieden. Auch eine darauffolgende Studie fand Unterschiede in mehreren Regionen der GM zwischen trans ($n_{trans\ Frauen}=10$, $n_{trans\ Männer}=7$) und cis Personen ($n_{cis\ Frauen}=11$, $n_{cis\ Männer}=7$) mit dem gleichen sex, die sich aber zwischen trans und cis Personen mit dem gleichen *gender* nicht unterschieden (Simon et al., 2013). Gleichzeitig fand die zuletzt genannte Studie auch Regionen der GM, in denen sich trans und cis Personen unabhängig von ihrem sex unterschieden.

Zubiaurre-Elorza et al. (2013) folgerten aus den von ihnen gefundenen Unterschieden eine mögliche Maskulinisierung bei trans Männern in subkortikalen Regionen der grauen Substanz, während eine Feminisierung bei trans Frauen eher im Kortex stattfinden würde. Eine erhöhte kortikale Dicke in verschiedenen Regionen des Kortex beim Vergleich von trans Frauen ($n=24$) mit cis Männern ($n=24$) konnte auch in einer anderen Studie festgestellt werden (Luders et al., 2012).

Beim Betrachten verschiedener Regionen der grauen Substanz fanden Luders et al. (2009) allerdings heraus, dass die Muster bei trans Frauen ($n=24$) insgesamt mehr denen bei cis Männern ($n=30$) glichen als denen bei cis Frauen ($n=30$). Insgesamt fanden sie also mehr Ähnlichkeiten zu Personen, die in ihrem sex übereinstimmend waren als in ihrem *gender*. Trotzdem wurden Unterschiede gefunden, u.a. ein signifikant größeres Volumen im rechten Putamen beim Vergleich von trans Frauen zu cis Männern. In einer Studie mit trans Männern ($n=28$) wurde aus den Ergebnissen ebenfalls gefolgert, die strukturellen Parameter bei trans Männern wären näher an denen von cis Frauen ($n=34$) als von cis Männern ($n=34$), auch wenn hier ebenfalls größere Putamen in trans Männern als in cis Frauen festgestellt wurden (Manzouri et al., 2015).

Die Ergebnisse dieser beiden Studien waren gegenteilig zu den Ergebnissen von Savic und Arver (2011), die ein kleineres relatives Volumen im Putamen bei trans Frauen ($n=24$) sowohl im Vergleich zu cis Frauen ($n=24$) als auch zu cis Männern ($n=24$) fanden.

Clemens et al. (2021) fassten in ihrem Literaturüberblick zusammen, dass die Ergebnisse von Savic und Arver (2011) eine Ausnahme darstellten und konnten die in sechs von sieben Studien gezeigten Ergebnisse replizieren, nämlich ein größeres Volumen im Putamen bei trans Frauen ($n=33$) als bei trans Männern ($n=33$) und als bei cis Frauen ($n=25$). Zusätzlich konnten sie insgesamt ein größeres Volumen im Putamen beim Vergleich von transgender Personen zu cisgender Personen feststellen. Das Putamen war damit die einzige der untersuchten Regionen, die sowohl in vorherigen als auch in der vorgestellten Studie von Clemens et al. signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

aufzeigte. Da sich keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich von cis Frauen und cis Männern ($n=24$) zeigten, vermuteten die Autor*innen einen Effekt durch das *gender* und nicht nur durch das *sex*. Allerdings kann als ein möglicher Störfaktor der Ergebnisse die teilweise schon begonnene GAHT der teilnehmenden transgender Personen genannt werden. Die Bedeutung des Putamen in diesem Zusammenhang könnte durch die Beteiligung an Prozessen zur Empfindung (Fontan et al., 2017) und der Identifikation mit dem eigenen Körper (Petkova et al., 2011) erklärt werden.

1.7.3 Möglicher Effekt der GAHT auf die Hirnstruktur

Die Bedeutung des Einflusses von bereits begonnener GAHT wurde durch die Ergebnisse erster Studien untermauert, in denen sich Effekte der GAHT auf die Hirnarchitektur zeigten. Nach viermonatiger GAHT fanden sich verringerte Hirnvolumina bei trans Frauen ($n=8$) unter Anti-Androgen- und Östrogen-Therapie (u.a. durch ein verringertes TBV verglichen mit cis Männern, $n=9$) sowie vergrößerte Hirnvolumina bei trans Männern ($n=6$) unter Androgen-Therapie (z.B. ein vergrößertes TBV verglichen mit cis Frauen, $n=6$) (Hulshoff Pol et al., 2006). Dies wurde von den Autor*innen als Verschiebung der Architektur hin zu weiblichen bzw. männlichen Proportionen gedeutet. Eine weitere longitudinale Studie mit Messzeitpunkten vor und mindestens sechs Monate nach Start der GAHT stellte ebenfalls steigende Volumina unter Testosterontherapie fest ($n_{trans\ Männer}=15$), nämlich u.a. erhöhtes totales Volumen der GM sowie eine erhöhte kortikale Dicke, insbesondere in posterioren Regionen. Ebenso fanden sich sinkende Volumina unter Anti-Androgen-/Östrogen-Therapie bei trans Frauen ($n=14$), u.a. verringertes totales Volumen der GM und insgesamt erniedrigte kortikale Dicke (Zubiaurre-Elorza et al., 2014). Diese Effekte würden sich mit den Ergebnissen einer Studie mit postmenopausalen Frauen ($n=1365$) decken, bei der sich unter hormoneller Therapie mit weiblichen Sexualhormonen ebenfalls signifikante Verluste der GM in mehreren Regionen zeigten (Zhang et al., 2016). Spezifische Änderungen in subkortikalen Strukturen der GM nach mindestens viermonatiger GAHT zeigten sich auch in einer anderen Studie ($n_{trans\ Frauen}=14$, $n_{trans\ Männer}=25$), auch wenn sich die Autor*innen der These einer

„Maskulinisierung“ oder „Feminisierung“ der Hirnstruktur nicht generell anschlossen (Seiger et al., 2016).

Hoekzema et al. (2015) konnten in einer Querschnittsstudie insgesamt nur wenige signifikante regionale Unterschiede zwischen trans Personen vor GAHT ($n_{trans\ Männer}=17$, $n_{trans\ Frauen}=11$) und unter GAHT ($n_{trans\ Männer}=37$, $n_{trans\ Frauen}=26$) feststellen. Auch eine spätere Querschnittsstudie mit trans Frauen vor GAHT ($n=20$) und unter GAHT ($n=20$) kam zu diesem Ergebnis (Spizzirri et al., 2018). Daher vermuteten die Autor*innen beider Studien, dass longitudinale Studien empfindlicher für Volumenänderungen als Querschnittsstudien seien.

Beim Betrachten der Mikrostruktur der WM wurden ebenso Veränderungen durch eine mindestens siebenmonatige Testosteron-Therapie bei trans Männern ($n=15$) beobachtet, diese waren in den gleichen Faszikeln zu finden, in denen in einer vorherigen Studie schon Unterschiede zwischen trans Männern ($n=18$) und cis Frauen ($n=19$) gezeigt wurden (Rametti et al., 2011a, 2012).

1.7.4 Maschinelles Lernen und Hirnanatomie

Neuere Studien verfolgten einen weiteren Ansatz, um Unterschiede in der Hirnanatomie zu entdecken: der Einsatz von Methoden des maschinellen Lernens. Zunächst untersuchte eine Studie die Hirnanatomie bei jugendlichen transgender Personen mithilfe von Multi-Variate Pattern Analysis (MVPA) auf Basis der Verteilung der GM, wobei sich auf Ebene des gesamten Gehirns keine Unterschiede zwischen transgender ($n=91$) und cisgender Personen ($n=96$) mit dem gleichen sex zeigten. Wurden jedoch solche Regionen einzeln untersucht, die in der Literatur bereits als geschlechtsdimorph beschrieben wurden, fanden sich mehrere Volumenunterschiede beim Vergleich von transgender Jugendlichen vor Start ihrer GAHT zu cisgender Jugendlichen mit dem gleichen sex (Hoekzema et al., 2015). In einer zweiten Studie mit diesem Verfahren wurde ein Programm mit den Daten erwachsener transgender Personen trainiert und festgestellt, dass das sex bei transgender Personen ($n=52$) signifikant schlechter klassifiziert werden konnte als bei cisgender Personen ($n=69$) (Baldinger-Melich et al., 2020). Eine dritte Studie nutzte eine größere Stichprobe aus cis Personen zum Trainieren des Klassifikators ($n=1402$) und auch dieser Klassifikator konnte

das sex bei Gehirnen von trans Frauen ($n=26$) weniger zuverlässig vorhersagen als bei Gehirnen von cisgender Personen ($n=34$), insbesondere nach Beginn einer GAHT (Flint et al., 2020). Die Autor*innen der zuletzt genannten Studie folgerten, dass sich die Hirnstruktur der trans Frauen sowohl von cis Männern als auch von cis Frauen unterscheiden müsse. Zu diesem Schluss kam auch eine Studie, die statt einer binären Unterteilung ein Kontinuum zur Beschreibung des Geschlechts des Gehirns nutzte: es wurde ein personenspezifischer Index zum Geschlecht des Gehirnes generiert, wodurch die Gehirne zwischen „durchschnittlich weiblich“ und „durchschnittlich männlich“ oder darüber hinaus eingeordnet werden konnten. Die Gehirne der trans Frauen ($n=24$) waren nach diesem Klassifikator signifikant weiblicher als die der cis Männer ($n=24$), gleichzeitig aber auch signifikant weniger weiblich als die der cis Frauen ($n=24$) (Kurth et al., 2022). Zusammenfassend gab es in diesen Studien Hinweise auf mögliche hirnmorphologische Unterschiede zwischen cis und trans Personen, jedoch konnten auch mithilfe von Methoden des maschinellen Lernens keine eindeutigen Charakteristika für ein bestimmtes *gender* oder zur Unterscheidung von transgender und cisgender Personen definiert werden.

1.7.5 Studien zu Unterschieden in der WM

Mögliche Unterschiede in der Hirnstruktur beinhalten auch die weiße Substanz, welche in Studien mithilfe des Parameters fraktionale Anisotropie untersucht wurde. Beim Vergleich der Muster der Mikrostruktur der WM waren die Werte der trans Frauen ($n=18$) zwischen denen der cis Frauen ($n=19$) und cis Männer ($n=19$) angesiedelt (Rametti et al., 2011b), während trans Männer ($n=18$) ähnlichere Muster zu cis Männern ($n=24$) als zu cis Frauen ($n=19$) zeigten (Rametti et al., 2011a) – jeweils vor Start einer GAHT bei trans Personen. Da die cis Personen dieser Studie im Gegensatz zu den trans Personen ausschließlich heterosexuell waren, könnte dies die Ergebnisse jedoch beeinflusst haben. Auch eine spätere Studie ordnete die Mikrostruktur der WM bei trans Männern ($n=23$) und trans Frauen ($n=21$) mittig zwischen der von cis Männern ($n=22$) und cis Frauen ($n=23$) ein (Kranz et al., 2014). Eine weitere Studie, die Unterschiede in der fraktionalen Anisotropie zwischen cis ($n=140$) und trans Personen ($n=67$) fand, stellte geringere Unterschiede bei homosexuellen cis Proband*innen

($n=60$) fest und schrieb der sexuellen Orientierung somit auch einen möglichen Einfluss auf die Hirnanatomie zu (Manzouri und Savic, 2019). Die Effekte von sexueller Orientierung und Geschlechtsidentität auf die fraktionale Anisotropie müssten deshalb sowohl aufgrund ihrer Überlagerung beachtet als auch differenziert betrachtet werden (Burke et al., 2017).

1.7.6 Studien zu funktionellen Unterschieden der Hirnanatomie

Neben den erläuterten strukturellen Parametern des Gehirns beschäftigten sich andere Studien auch mit funktionellen Unterschieden zwischen den Geschlechtern. Es gibt eine Vielzahl an Möglichkeiten, funktionelle Daten des Gehirns zu erheben. Neben verschiedensten aufgabenbasierten fMRT-Daten wurden auch Daten untersucht, bei denen Proband*innen im Ruhezustand waren (resting-state fMRT). Unterschiede in den resting-state-Mustern wurden bei trans Frauen ($n=26$) im Vergleich zu cis Männern ($n=19$) und cis Frauen ($n=20$) gefunden, weshalb die Autor*innen folgerten, dass die Gehirne von trans Frauen nicht nur strukturell, sondern auch funktionell eine eigene Position zwischen cis Männern und cis Frauen einnehmen würden (Clemens et al., 2017). Auch bei trans Männern ($n=27$) wurden Unterschiede in der Konnektivität bei resting-state-Daten beim Vergleich zu cis Frauen ($n=27$) und cis Männern ($n=27$) festgestellt (Feusner et al., 2017). Eine darauffolgende Studie stellte ebenfalls Unterschiede in den resting-state-Mustern fest, insbesondere beim Vergleich von trans Frauen ($n=17$), trans Männern ($n=29$) und cis Frauen ($n=22$) mit cis Männern ($n=19$), und vermutete eine Interaktion zwischen mehreren funktionellen Netzwerken. Daraus wurde gefolgert, dass die geschlechtsbezogenen Unterschiede ergänzend durch sowohl strukturelle als auch funktionelle Unterschiede erklärt werden könnten (Uribe et al., 2020). Eine Studie, die bei trans Männern ($n=28$) verglichen mit cis Männern ($n=34$) und cis Frauen ($n=34$) funktionelle Unterschiede in Netzwerken fand, die mit der Wahrnehmung des eigenen Körpers in Verbindung stehen, stellte die Hypothese auf, dass diese Netzwerke bei trans Personen anders sein könnten (Manzouri et al., 2015).

Funktionelle Unterschiede waren kein Gegenstand dieser Arbeit, jedoch könnten neue oder replizierte Erkenntnisse zu strukturellen Unterschieden wie soeben erläutert ebenso zum Verständnis der Geschlechtsunterschiede beitragen.

1.8 Bedeutung der Forschung zu Geschlecht und Gehirn

Die Ergebnisse zu Unterschieden zwischen den Geschlechtern, sei es „nur“ zwischen cis Personen oder inklusive trans Personen, sind also in vielen Aspekten nicht eindeutig. Warum sollten die Untersuchungen auf diesem Gebiet fortgeführt werden?

McCarthy et al. berichteten 2012, Neurowissenschaftler*innen seien z.B. vom Aufwand abgeschreckt, den die Kontrolle des weiblichen Zyklus in ihren Studien mit sich bringe. Dagegen formulierten sie drei Argumente, warum weiterhin Geschlechtsunterschiede im Gehirn untersucht werden sollten: zunächst, da es teilweise zwingende Beweise für Unterschiede zwischen den Geschlechtern gäbe, des Weiteren würden sich zu viele Studien auf Männer in der Datenerhebung beschränken und die aus diesen Studien abgeleiteten Ergebnisse seien nur teilweise auf Frauen übertragbar. Zuletzt wurde argumentiert, die Untersuchung von Geschlechtsunterschieden hätte schon oft den Anstoß zur Untersuchung grundlegender Phänomene gegeben, wie bspw. der Neurogenese bei Erwachsenen (McCarthy et al., 2012).

Wie sind Unterschiede in der Hirnstruktur zu interpretieren? Dazu wurde mit der Doppelfunktionshypothese vorgeschlagen, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der Hirnstruktur zwar zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Funktion oder im Verhalten führen könnten, sie könnten diese allerdings auch durch Kompensation verhindern (De Vries, 2004). Durch synergistische und kompensatorische Interaktionen müsste ein gleicher Phänotyp auch nicht bedeuten, dass die Physiologie oder Entwicklung die gleiche sei (McCarthy und Arnold, 2011). Diese Aussagen machten die Komplexität der Geschlechtsunterschiede deutlich, sollten aber auf keinen Fall dazu führen, dass diese nicht weiter untersucht würden (Cahill, 2006).

Letztlich sollte auch beachtet werden, dass das Gehirn nicht einfach irgendein Organ in unserem Körper ist, denn es ist auch Sitz der Vorgänge, die unser

Denken und Fühlen ausmachen. Bei der Analyse der verschiedenen Gewebetypen im Gehirn, der spezifischen Hirnregionen oder ähnlichen Daten drängt sich stets die Frage auf, was diese Ergebnisse zu bedeuten haben. Volumina sind vergleichsweise leicht zu messende Größen, doch unser Denken und Fühlen sind schwieriger zu erfassen.

1.9 Geschlechtsrollen und wissenschaftliche Fragebögen

Was macht es aus, sich einem Geschlecht zugehörig zu fühlen? Teilweise wurde in der Definition von transgender Identitäten die Frage nach der Geschlechtsrolle explizit erwähnt: Rollenerwartungen, die mit dem sex der Personen in Verbindung stünden, würden nicht oder nur teilweise erfüllt (Hamm und Sauer, 2014). Doch die Geschlechtsrollen von cis Frauen und cis Männern und die Frage, welchem Geschlecht welche Eigenschaften zugeordnet werden können, sind selbst ein viel diskutiertes Thema.

Einen populären Ansatz hierzu lieferte Bem (1974) mit ihrer These, dass Femität und Maskulinität zwei voneinander unabhängige Dimensionen seien. Das von ihr entwickelte Bem Sex-Role Inventory (BSRI) arbeitete mit Items auf Grundlage der geschlechtstypischen sozialen Erwünschtheit. Diese waren in einer Femitäts- und einer Maskulinitätsskala vertreten. Somit waren neue Charakterisierungen möglich: feminine bzw. maskuline Typen erzielten hohe Werte auf der genannten Skala mit einer hohen Differenz zur gegenteiligen Skala, während androgyne Typen eine geringe Differenz der Werte der beiden Skalen hatten. Später differenzierte Bem die Gruppe mit geringer Differenz beider Skalen noch weiter, nämlich in Personen mit hohen Werten auf beiden Skalen (androgyner Typ) und niedrigen Werten auf beiden Skalen (undifferenzierter Typ) (Bem, 1977; Fleming et al., 1980). Diese Herangehensweise eröffnete neue Möglichkeiten, sich nicht nur in einer Schublade der Geschlechtsrollen wiederfinden zu können. Bem appellierte an Wissenschaftler*innen, sich auf offenere Selbstkonzepte der Geschlechtsrollen zu fokussieren (Bem, 1974). Unter den vielen nachfolgenden Instrumenten, die versuchten, Eigenschaften der Geschlechter bzw. der Geschlechtsrollen zu erfassen, wurde 2020 auch die Gender-Related Attributes Survey (GERAS)

veröffentlicht. Sie unterschied sich von den vorangegangenen Instrumenten insbesondere darin, dass Items zur Persönlichkeit mit weiteren zur Kognition und zu Interessen in einem einzigen Messinstrument kombiniert wurden (Gruber et al., 2020). Diese breite Erfassung von Geschlechtsrollen wurde in dieser Studie genutzt und an unserer Stichprobe getestet.

1.10 Eigene Fragestellung

Wie ausführlich erläutert wurde, besteht noch kein wissenschaftlicher Konsens zu Unterschieden oder Veränderungen der Hirnstruktur bei Personen mit verschiedenem *sex* oder *gender* – weder darüber, ob es Unterschiede gibt, noch darüber, wo genau diese zu finden sind. Deshalb kamen mehrere Autor*innen zu dem Schluss, dass es zu diesen Fragen noch zu wenige Studien gäbe (z.B. Kreukels und Guillamon, 2016). Diese Arbeit untersuchte Daten zur Hirnstruktur sowohl von cis Männern und cis Frauen als auch von trans Männern und trans Frauen mithilfe einer Datenerhebung, die für alle Studienteilnehmenden gleich war. Da die Datenerhebung an zwei verschiedenen Standorten stattfand, wurde in der Datenanalyse für diesen Faktor kontrolliert, ebenso wie für das Alter der Proband*innen.

Die vier genannten Gruppen wurden hinsichtlich struktureller globaler Parameter des Gehirns verglichen. Da sich hier schon vielfach größere absolute Volumina bei cis Männern als bei cis Frauen zeigten (z.B. Ritchie et al., 2018; Ruigrok et al., 2014; Rushton und Ankney, 2009), wurden diese Verhältnisse auch für unsere Stichprobe erwartet. Zusätzlich stellte sich die Frage, wo sich die Werte von trans Frauen und trans Männern positionieren würden. Die zweite Hypothese war, dass größere Volumina auch beim Vergleich von cis Männern zu trans Frauen (Hahn et al., 2015) und demnach möglicherweise auch zwischen trans Männern und cis Frauen festgestellt werden würden.

Als einziger regionaler Marker wurde das Putamen der vier Gruppen verglichen, um die Ergebnisse zur Rolle dieser Region hinsichtlich der Geschlechtsidentität einzubeziehen und gegebenenfalls replizieren zu können (Clemens et al., 2021). Somit ergab sich als dritte Hypothese die Annahme, dass auch in unserer Stichprobe ein größeres Putamen bei trans Personen als bei cis Personen zu

finden sein würde. Da diese Beobachtung bereits repliziert wurde, wurde sie als gerichtete Hypothese verwendet und einseitig getestet.

Es ist zu betonen, dass in dieser Arbeit der Zeitpunkt der Messung vor Beginn einer GAHT bei trans Personen lag, um den möglichen Einfluss der exogenen Hormone auf das Gehirn zu eliminieren und genauere Daten zu erhalten als in einigen bisherigen Studien. Es stellte sich die Frage, ob unter diesen Bedingungen bereits signifikante Unterschiede in der Hirnstruktur zwischen den vier Gruppen bestehen würden und wie sich diese durch die GAHT verändern würden. Dieser zuletzt genannte Teil ist allerdings erst später im Rahmen des prospektiven Projekts, von welchem diese Arbeit Teil ist, zu beantworten. In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Daten vor Hormoneinnahme ausgewertet.

Die Datenlage zum Einfluss von *sex* und *gender* auf die Hirnarchitektur ist bei cis und insbesondere bei trans Personen noch sehr dünn und unsicher. Der Vergleich der Hirnstruktur in dieser Arbeit trägt generell dazu bei, diesen Zustand zu verbessern.

Neben der viel diskutierten Hirnstruktur wurde auch die Geschlechtsrollenidentität untersucht. Die Gender-Related Attributes Survey (GERAS) wurde dazu als neues Instrument erstmalig an einer Stichprobe aus cisgender und transgender Personen genutzt. Die GERAS betrachtet die Frage nach der Geschlechtsrolle umfassender und differenzierter als zuvor veröffentlichte Fragebögen. Daher stellte sich die Frage, ob die vier Gruppen unserer Stichprobe mithilfe dieses modernen Messinstruments signifikant zu differenzieren wären. Hierzu können verschiedene Teil-Hypothesen genannt werden. Erstens: da eine Differenzierung von cis Frauen und cis Männern in der Stichprobe von Gruber et al. (2020) möglich war, wurde diese auch für unsere Stichprobe vermutet. Zweitens: es stellte sich darüber hinaus die Frage, ob trans Männer signifikant höhere Werte auf der Maskulinitätsskala als cis Frauen und – drittens – trans Frauen signifikant höhere Werte auf der Feminitätsskala als cis Männer aufweisen würden. Ein anderer Fragebogen ermittelte bereits diese genannten Verhältnisse (Fleming et al., 1980), hier fanden sich bei trans Frauen sogar signifikant femininere Werte als bei cis Frauen.

Zusätzlich wurden die Zusammenhänge psychologischer und biologischer Parameter untersucht. Es wurde untersucht, ob die Parameter der Hirnstruktur mithilfe der Prädiktoren *sex*, *gender* oder der Werte aus der GERAS vorhergesagt werden können. Dadurch sollte beantwortet werden, welche der genannten Prädiktoren einen signifikanten Einfluss auf die Hirnstruktur haben. Würde neben dem *sex* auch für das *gender* oder die Beschreibung der Geschlechtsrollenidentität ein relevanter Effekt auf die Hirnstruktur beobachtet werden können?

Auch wenn es auf den ersten Blick eigenartig erscheint, die Ergebnisse eines Fragebogens sowie die Kategorien *sex* und *gender* mit einem biologischen Parameter wie der Hirnarchitektur zusammen zu untersuchen, könnte eben dies dazu beitragen, die Entstehung der Geschlechtsrollenidentität besser zu verstehen. Letzten Endes kann die wissenschaftliche Grundlage für das Verständnis der Entstehung von trans Identitäten zu einer besseren medizinischen Versorgung beitragen und hoffentlich auch die gesellschaftliche Diskriminierung bekämpfen.

2 Material und Methoden

2.1 Proband*innen

Die Rekrutierung der Proband*innen erfolgte über Mailinglisten, soziale Medien und über Fachberatungen/Interessenverbände, überwiegend im Umkreis der kooperierenden Standorte Universitätsklinik Tübingen und RWTH Aachen.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Studie "Transition in Transgender: Therapieinduzierte Veränderungen in Gehirn und Verhalten", welche von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen unter der Projekt-Nummer 336/2020BO genehmigt wurde. Finanziert wurde die Studie durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Geschäftszeichen: DE2319/2-4). Es handelte sich hierbei um eine longitudinale Studie, die in dieser Arbeit präsentierten Daten stammten aber ausschließlich vom ersten Messzeitpunkt der Studie. Es wurden die Daten von 101 Proband*innen ausgewertet, genauer von 32 cis Männern, 25 cis Frauen, 17 trans Männern und 27 trans Frauen.

Die teilnehmenden Personen an der Studie unterlagen einem Screening auf bisherige Krankheiten und MRT-Tauglichkeit. Eingeschlossen wurden Personen, bei denen *sex* und *gender* nicht übereinstimmten und die eine GAHT anstrebten, sowie Personen, bei denen *sex* und *gender* übereinstimmten. Die Angaben zu *sex* und *gender* wurden über Selbstauskunft im Gespräch erhoben. Eingeschlossene transgender Personen waren zum Messzeitpunkt kurz vor der ersten Einnahme von Hormonen im Zuge einer GAHT. Somit wurden alle Proband*innen je einer der vier Gruppen cis Männer, cis Frauen, trans Männer und trans Frauen zugeordnet. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren keine Deutschkenntnisse auf muttersprachlichem Niveau, ein unregelmäßiger Zyklus/Menopause bei cis Frauen, hormonelle Verhütung, bereits begonnene GAHT bei transgender Personen, Alter <18 oder >50 Jahren, regelmäßiger Drogenkonsum oder regelmäßige Medikamenteneinnahme insbesondere bei Behandlungen mit neuroendokriner, autonomer oder immunologischer Wirkung. Zusätzlich wurde zur Gewährleistung der Sicherheit während der MRT-Messung eine genaue Prüfung auf Risikofaktoren durchgeführt. Hier waren Ausschlusskriterien kieferorthopädische Therapiehilfen oder Zahnimplantate, welche vom geschulten Personal als nicht MRT-tauglich eingestuft wurden, andere Metalle oder Implantate im Körper, nicht entfernbare Piercings, Tätowierungen über 14x14cm Größe, Erkrankung an Klaustrophobie oder Kreislauf-/Atembeschwerden im flachen Liegen.

Alle Proband*innen gaben ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und der MRT-Untersuchung vor der Messung und erhielten nach beendeter Teilnahme an der Studie eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Das Projekt wurde unter der zum Durchführungszeitpunkt aktuellen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) durchgeführt.

2.2 Zeitpunkt und Ort der Messung

Die hier vorgestellten Daten wurden durch MRT-Messungen, Blutentnahmen und Fragebögen bzw. Selbstauskunft der Teilnehmenden erhoben, wobei alle Daten einer teilnehmenden Person am selben Tag erhoben wurden. Dieser Tag war bei transgender Personen wenige Tage oder Wochen vor Start der angestrebten

GAHT. Bei cis Frauen lag der Tag der Messung zwischen Tag 17 und Tag 23 des Zyklus und somit in der Lutealphase. Bei trans Männern lag der Tag der Messung nicht immer in der Lutealphase des Zyklus, da sonst in manchen Fällen der Messzeitpunkt vor Beginn der GAHT nicht hätte eingehalten werden können. Zeitliche Abweichungen gab es zudem bei soziodemographischen Daten, welche teilweise schon vor dem Tag der Messung erhoben wurden. In zwei Fällen wurden die Fragebögen aufgrund technischer Ausfälle des MRT-Scanners bis zu vier Tage vor der MRT-Messung ausgefüllt.

Die Datenerhebung fand zwischen November 2020 und Oktober 2022 an zwei kooperierenden Standorten statt: am Universitätsklinikum Tübingen sowie an der RWTH Aachen.

2.3 MRT-Messung

Die anatomischen Daten zur Hirnstruktur wurden im Rahmen einer fMRT-Messung erhoben, die insgesamt ca. 70 Minuten Zeit in Anspruch nahm. Die anatomische Datenaufnahme war dabei die letzte Messung und nahm ca. vier Minuten Zeit ein. Es wurde zur Datenerhebung in Tübingen ein 3T PRISMA Scanner der Siemens Medical Group, Erlangen, Deutschland in der Abteilung für Radiologie der Universität Tübingen genutzt, ebenso wie für die Datenerhebung in Aachen ein 3T PRISMA Scanner genutzt wurde. Die fMRT-Messungen liefen an beiden Standorten mit folgender Sequenz: 3D T1-gewichtetes Magnetization Prepared-Rapid Gradient Echo (MPRAGE), Time Repetition (TR)=2300 ms, Time Echo (TE)=2.96 ms, Time to Inversion (TI)=900 ms, $\alpha = 9^\circ$, Voxel Size $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, Slices=192.

2.4 Verarbeitung der MPRAGE-Daten

Die strukturellen Bilder der MPRAGE-Aufnahmen wurden mithilfe von SPM 12 Version 7771 (Functional Imaging Laboratory, 2020) und MATLAB 9.12 (The MathWorks, Inc., 2022) wie folgt verarbeitet: die 192 IMA-Dateien wurden in eine einzige NIfTI-Datei überführt, anschließend erfolgte eine Überprüfung des Bildes (Ausschluss von Artefakten oder groben anatomischen Auffälligkeiten). Die Segmentierung wurde mithilfe der Computational Anatomy Toolbox (CAT12.8-Beta (1844), Christian Gaser, Department of Neurology, Department of

Psychiatry, University of Jena) durchgeführt, wobei die Bild- und Verarbeitungsqualität bei allen Dateien zwischen A und B lag. Die erhobenen Segmente waren: Volumen der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) absolut und relativ, der grauen Substanz (GM) absolut und relativ, der weißen Substanz (WM) absolut und relativ, totales intrakranielles Volumen (TIV) und kortikale Dicke.

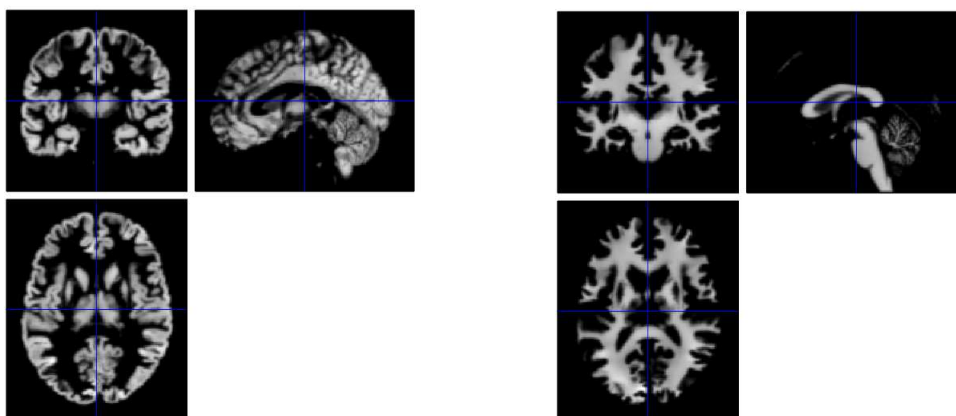


Abbildung 2. Hirnstruktur nach Segmentierung durch CAT12.8-Beta.

Anmerkung: Volumen der GM=graue Substanz (links), Volumen der WM=weiße Substanz (rechts). Es handelt sich um beispielhafte Abbildungen aus den Studiendaten.

Im Zuge der CAT12-Segmentierung wurden u.a. mithilfe von Tissue Probability Maps (TPM) zur Standardisierung und Modellierung zur Adaptation von Inhomogenitäten (AMAP) die Volumina des Putamen als *Region of Interest* (ROI) errechnet. Diese geschätzten Mittelwerte der ROI wurden in einer Datei zusammengestellt, welche für die externe Analyse außerhalb von CAT12 genutzt wurde. Für die Analyse dieser Arbeit wurden nur die ROI Putamen der rechten Hemisphäre (Putamen RH) und Putamen der linken Hemisphäre (Putamen LH) verwendet.

2.5 Blutentnahme

Am Tag der MRT-Messung wurden bei allen Teilnehmenden Blutentnahmen zur Erhebung des hormonellen Status durchgeführt. Um Einflüsse durch zirkadiane Fluktuationen des Testosterons zu minimieren, fanden die Blutentnahmen nachmittags statt. Die Proben beider Standorte (Tübingen und Aachen) wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen verarbeitet. Es wurden die folgenden Serumkonzentrationen gemessen: Testosteron [mmol/L] mithilfe

Chemiluminescence Immunoassay (CLIA, Centaur), Albumin [g/dL] mithilfe BCP-Farbstoffbindung, Östradiol (17- β -Östradiol/eE2/Östrogen) [pmol/L] mithilfe CLIA (Centaur), Progesteron [nmol/L] mithilfe CLIA (Centaur) und Sexhormon Binding Globulin (SHBG) [nmol/L] mithilfe CLIA vom Sandwich-Festphasen-Typ.

2.6 Fragebögen

Die Teilnehmenden füllten online, über die Plattform SoSci Survey (Leiner, 2020), Fragebögen zu ihrer eigenen Person aus.

Unter den erhobenen soziodemografischen Daten war auch die sexuelle Orientierung der Proband*innen. Hierfür wurde die Heterosexual-Homosexual Rating Scale von Kinsey verwendet (Kinsey et al., 1948; Klein et al., 1985): eine Skala mit sieben Auswahlmöglichkeiten von „ausschließlich heterosexuell“ bis „ausschließlich homosexuell“, dazu gab es als achte Auswahlmöglichkeit die Option „keine soziosexuellen Kontakte oder Reaktionen“. In unserem Fragebogen war diese zuletzt genannte Option aktiv wählbar und wurde nicht nur in der Auswertung durch die Gruppe gebildet, die keine der anderen Optionen gewählt hatte. Die angegebene sexuelle Orientierung bezog sich auf das *gender*. Weitere erfasste Variablen waren die Händigkeit der Proband*innen (rechts-, links- oder beidhändig) sowie der Bildungsgrad, bei welchem zwischen zehn verschiedenen Optionen gewählt werden konnte (Hauptschulabschluss, Realschulabschluss/Mittlere Reife, Fachhochschulabschluss/Abitur, Bachelor, Master/Magister, Diplom, Doktor*in, Gesell*in (Handwerk), Meister*in (Handwerk) oder kein Abschluss).

Neben diesen soziodemografischen Daten wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse aus dem Fragebogen Gender-Related Attributes Survey (GERAS) betrachtet (Gruber et al., 2020). Dieser Fragebogen enthält verschiedene Items, gleichermaßen maskulin-bezogen oder feminin-bezogen, die auf einer Skala von eins bis sieben von den Teilnehmenden bewertet werden sollen. Dabei beziehen sich 20 Items auf die Persönlichkeit, 14 Items auf die Kognition und 16 Items auf Aktivitäten und Interessen der Teilnehmenden. Die Aufgabenstellung könnte beispielsweise lauten: „Bitte bewerten Sie folgende Eigenschaften auf einer Skala von 1-7 danach, wie häufig diese Ihrer Meinung nach zutreffen. – Zärtlich

[...]“. Die Auswertung basiert auf einem zweidimensionalen Modell mit einer Maskulinitäts- und einer Feminitätsskala. In der Studie von Gruber et al. (2020) lagen die Mittelwerte der cis Männer bei 4.56 und der cis Frauen bei 3.89 auf der Maskulinitätsskala, dem gegenüber standen die Mittelwerte von 4.15 bei cis Männern und 4.94 bei cis Frauen auf der Feminitätsskala. Die beiden Gruppen konnten in dieser Studie signifikant unterschieden werden.

2.7 Datenauswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS (IBM SPSS Statistic 27).

Es wurden die Daten von $n=101$ Teilnehmenden ausgewertet, nach Ausschluss von $n=6$ Teilnehmenden aufgrund bereits begonnener GAHT ($n=4$), Alter >50 Jahren ($n=1$, begründet durch eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den Einfluss des Alters auf die Hirnanatomie) oder nicht auswertbarer MPRAGE-Daten ($n=1$).

Die Zuordnung der Daten erfolgte anonymisiert. Es wurden jeweils die Daten zur Gruppe Gender (cis Mann, cis Frau, trans Mann oder trans Frau), das Alter [in Jahren], die Ergebnisse der Blutentnahme zu Serumkonzentrationen der Hormone (s. Blutentnahme) sowie die Ergebnisse der Computational Anatomy Toolbox (s. Verarbeitung der MPRAGE-Daten) hinzugefügt. Die zusätzliche anatomische Variable GM/WM-Ratio wurde mithilfe von SPSS als Quotient aus GM absolut und WM absolut berechnet und hinzugefügt. Ebenso ergänzt wurden die Variablen Putamen RH und Putamen LH, sowie die erhobenen Daten zur sexuellen Orientierung, der Händigkeit und des aktuell höchsten Bildungsgrades.

Die Auswertung des Fragebogens GERAS erfolgte wie nachfolgend beschrieben: die Werte der Subskalen Persönlichkeit, Kognition und Aktivitäten/Interessen, jeweils maskulin-bezogen und feminin-bezogen, waren arithmetische Mittelwerte der Angaben zu den einzelnen Items. Aus den Werten der drei Subskalen konnte dann jeweils noch ein maskulin-bezogener Mittelwert (M) GERAS und ein feminin-bezogener Mittelwert (F) GERAS errechnet werden.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0.05$ festgelegt.

Die Voraussetzungen zur Durchführung der statistischen Tests wurden jeweils geprüft, bei den ANCOVAs waren dies die Homogenität der Regressionssteigungen durch Bildung der jeweiligen Interaktionsterme ($p > 0.05$), die Normalverteilung der Daten mittels Shapiro-Wilk-Test ($p > 0.05$), die Ausreißer mittels Darstellung im Box-Plot bzw. mittels Hebelwert und Cook-Distanz, und die Homogenität der Varianzen mittels Levene-Test ($p > 0.05$). Bei Verstoß gegen Voraussetzungen wurde die Durchführbarkeit erneut evaluiert, es erfolgte zur Durchführung von statistischen Tests jedoch kein weiterer Datenausschluss oder Transformation von Daten. Bei Verstoß gegen die Homogenität der Regressionssteigungen in Form von signifikanten Interaktionstermen wurde die entsprechende ANCOVA nicht als gesättigtes Modell, sondern unter Aufnahme der Interaktion in das Modell durchgeführt (dies betraf die ANCOVA mit abhängiger Variable Dicke und (F) GERAS).

Die Gruppenvergleiche wurden, wenn nicht anders angegeben, nach Bereinigung der Daten um das Alter der Proband*innen und den Standort der Messung durchgeführt, indem sowohl das Alter als auch der Standort als Kovariaten aufgenommen wurden. Die Daten wurden mithilfe von t-Tests oder bei vielen Ausreißern mit Mann-Whitney-U-Tests dahingehend getestet, ob signifikante Unterschiede zwischen den Standorten Tübingen und Aachen bestanden.

Alle Gruppenvergleiche fanden zwischen den vier Gruppen cis Mann, cis Frau, trans Mann und trans Frau statt, die einzige Ausnahme bildete die ROI Putamen, um hier die Ergebnisse von Clemens et al. (2021) replizieren zu können. Zudem fand eine multiple lineare Regressionsanalyse statt, bei der ebenso alle Voraussetzungen zur Durchführung getestet wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Die ausgewertete Proband*innenzahl von $n=101$ setzte sich zusammen aus $n=32$ cis Männern, $n=25$ cis Frauen, $n=17$ trans Männern und $n=27$ trans Frauen. Nachfolgend wird die Einteilung der Stichprobe in diese vier Gruppen als „Gruppe

Gender“ bezeichnet. Zusammengefasst umfasste die Stichprobe 57 cisgender und 44 transgender Personen. Das Alter der Teilnehmenden reichte von 18 bis 42 Jahren.

*Tabelle 1. Alter der Proband*innen.*

	cis M (n=32)	cis F (n=25)	trans M (n=17)	trans F (n=27)	p
Alter [Jahre]	23.50 (0.8)	23.96 (0.9)	20.95 (1.1)	25.56 (0.9)	0.014

Anmerkung: Geschätzte Mittelwerte (Standardfehler in Klammern). Modell korrigiert für die Kovariate Standort. Cis M=cis Männer, trans F=trans Frauen, trans M=trans Männer, cis F=cis Frauen.

Um dem nicht zu ignorierenden Einfluss des Alters auf die Hirnanatomie gerecht zu werden, wurde eine ANCOVA mit dem Alter als abhängige Variable, dem Faktor Gruppe Gender und dem Standort als Kovariate durchgeführt. Die vier Gruppen unterschieden sich signifikant im Alter ($F(3,96)=3.703$, $p=0.014$, *partielles* $\eta^2=0.104$) mit dem einzigen signifikanten Unterschied zwischen trans Männern und trans Frauen ($p_{Bonferroni}=0.008$, $M_{Diff}=-4.61$, $95\%-CI [-8.36, -0.86]$). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Alter zwischen den beiden Standorten, $t(99)=-1.371$, $p=0.174$.

Die Stichprobe setzte sich bezüglich der sexuellen Orientierung wie folgt zusammen: alle acht zur Auswahl stehenden Möglichkeiten wurden von Proband*innen genutzt (nämlich die sieben Stufen Kinsey Heterosexual-Homosexual Scale sowie die zusätzliche Option außerhalb dieser Stufen). Insgesamt ordneten sich $n=5$ Proband*innen der Aussage „keine soziosexuellen Kontakte oder Reaktionen“ zu, $n=25$ Proband*innen der Aussage „Ausschließlich heterosexuell“ und $n=22$ Proband*innen der Aussage „Ausschließlich homosexuell“. Die restlichen Teilnehmenden verteilten sich auf die übrigen Aussagen (s. Tabelle 2).

*Tabelle 2. Sexuelle Orientierung der Proband*innen.*

Gruppe	Option x	Option 1	Option 2	Option 3	Option 4	Option 5	Option 6	Option 7
cis M	0	13	3	2	0	0	3	11
cis F	0	9	2	2	3	0	6	3
trans M	5	2	0	1	5	1	2	1
trans F	0	1	1	4	0	3	11	7
Gesamt	5	25	6	9	8	4	22	22

Anmerkung: Absolute Anzahl der gewählten Optionen, aufgeteilt nach Gruppen und insgesamt.

Option x = Keine soziosexuellen Kontakte oder Reaktionen,

Option 1 = Ausschließlich heterosexuell,

Option 2 = Überwiegend heterosexuell, nur gelegentlich homosexuell,

Option 3 = Überwiegend heterosexuell, aber mehr als gelegentlich homosexuell,

Option 4 = Gleichermaßen heterosexuell wie homosexuell,

Option 5 = Überwiegend homosexuell, aber mehr als gelegentlich heterosexuell,

Option 6 = Überwiegend homosexuell, nur gelegentlich heterosexuell,

Option 7 = Ausschließlich homosexuell.

Cis M=cis Männer, trans F=trans Frauen, trans M=trans Männer, cis F=cis Frauen.

Es wurde ein χ^2 -Test durchgeführt, um Unterschiede in den Häufigkeiten von sexueller Orientierung je nach Standort zu überprüfen. Es wurde kein signifikanter Unterschied gefunden ($\chi^2(7)=4.616$, $p=0.707$, $V=0.214$). Bei zehn erwarteten Zelhäufigkeiten kleiner fünf wurde zusätzlich ein exakter Test nach Fisher durchgeführt, der ebenfalls keine Signifikanz aufzeigte ($p_{\text{exakt}}=0.734$).

Die Händigkeit der Teilnehmenden verteilte sich wie folgt: die Mehrheit der Proband*innen war rechtshändig ($n=82$), gefolgt von den Gruppen linkshändiger ($n=11$) und beidhändiger ($n=3$) Proband*innen. Bei $n=5$ Proband*innen fehlte die Information zur Händigkeit. In jeder der vier Gruppen beschrieb sich die Mehrheit der Proband*innen als rechtshändig. Da insbesondere globale Parameter der Hirnstruktur untersucht wurden, wurde dieser Parameter in den folgenden Auswertungen nicht weiter beachtet.

Zur weiteren Beschreibung Stichprobe wurde der zum Zeitpunkt der Messung höchste Bildungsgrad der Teilnehmenden erfasst. In jeder der vier Gruppen gab die Mehrheit der Teilnehmenden Fachhochschulabschluss/Abitur als aktuell

höchsten Bildungsgrad an (insgesamt $n=65$). Die übrigen Teilnehmenden hatten, in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit abnehmend, einen Bachelor-, einen Master- oder einen Realschulabschluss. Am seltensten waren Teilnehmende mit einem Diplom oder Gesell*innen (Handwerk). Personen mit dem höchsten Bildungsgrad Hauptschulabschluss, Meister*in (Handwerk), Doktor*in oder ohne Abschluss waren in der Stichprobe nicht vertreten. Die vier Gruppen unterschieden sich im Bildungsgrad nach dem χ^2 -Unabhängigkeitstest nicht signifikant voneinander ($\chi^2(15)=21.010$, $p=0.137$, $V=0.263$). Da bei diesem Test die erwartete Häufigkeit in 17 Fällen kleiner fünf war, wurde zusätzlich ein exakter Test nach Fisher durchgeführt, der ebenfalls keine Unterschiede in den Häufigkeiten der Bildungsgrade in den vier Gruppen fand ($p_{\text{exakt}}=0.102$). Der Bildungsgrad unterschied sich nicht signifikant zwischen den Standorten Tübingen und Aachen ($\chi^2(5)=3.532$, $p=0.619$, $V=0.187$), bei acht erwarteten Zellhäufigkeiten kleiner fünf wurde auch ein exakter Test nach Fisher durchgeführt ($p_{\text{exakt}}=0.677$).

Zuletzt kann die Erfassung der Serumkonzentrationen der Hormone zur Beschreibung der Gruppen herangezogen werden.

*Tabelle 3. Gemessene Serumkonzentrationen der Hormone der Proband*innen.*

	cis M ($n=32$)	cis F ($n=25$)	trans M ($n=17$)	trans F ($n=27$)
Testosteron [nmol/L]	16.05 (6.7)	1.10 (0.5)	1.10 (0.3)	16.88 (6.7)
Östradiol [pmol/L]	133.56 (32.3)	527.84 (256.8)	489.41 (521.7)	136.67 (40.8)
Progesteron [nmol/L]	2.41 (0.6)	26.78 (18.1)	12.85 (14.3)	2.15 (0.6)
SHBG [nmol/L]	32.88 (12.5)	60.68 (22.4)	57.59 (27.9)	33.59 (15.0)
Albumin [g/dL]	4.53 (0.3)	4.18 (0.3)	4.35 (0.3)	4.55 (0.3)

Anmerkung: Mittelwerte (Standardabweichungen in Klammern), SHBG= Sexhormon Binding Globulin. Cis M=cis Männer, trans F=trans Frauen, trans M=trans Männer, cis F=cis Frauen.

Die Mittelwerte aller gemessenen Hormonkonzentrationen lagen im Bereich der Referenzwerte des Zentrallabors des Universitätsklinikums Tübingen. Bei cis Männern und trans Frauen wurden hohe Testosteronwerte bei niedrigen Östrogen- und Progesteronwerten gemessen, wohingegen cis Frauen und trans Männer hohe Östrogen- und Progesteronwerte bei niedrigen Testosteronwerten aufzeigten. Diese Hormonwerte machten deutlich, dass die trans Proband*innen zum Zeitpunkt der Messung noch nicht mit der GAHT begonnen hatten. Es hatte also noch keine Hormoneinnahme stattgefunden. Es ist zu beachten, dass der Messzeitpunkt bei cis Frauen konsequent in der Lutealphase des Zyklus stattfand, in welcher die Progesteronwerte am höchsten sind. Dies war bei trans Männern nicht immer der Fall. Aus diesem Grund wurden die Hormonwerte nicht auf statistisch signifikante Gruppenunterschiede getestet, sondern dienen lediglich zur Beschreibung der Gruppen. Die gemessenen Werte für SHBG und Albumin lagen ebenfalls in den jeweiligen Referenzbereichen des genannten Labors. Alle gemessenen Hormonwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Standorten Tübingen und Aachen, sowohl die Hormonkonzentrationen von Testosteron ($t(99)=-1.208$, $p=0.230$), als auch die von Östradiol ($U=1248.000$, $Z=-0.082$, $p=0.935$) und Progesteron ($U=1238.000$, $Z=-0.150$, $p=0.880$). Gleiches galt für die gemessenen Werte von SHBG ($t(99)=0.787$, $p=0.433$) und Albumin ($t(91)=-0.334$, $p=0.739$).

3.2 Strukturelle Hirnanatomie

Mittels einfaktorieller ANCOVA wurden die strukturellen Parameter statistisch ausgewertet. Dabei bildete der strukturelle Parameter jeweils die abhängige Variable, die Gruppe Gender den Faktor und das Alter sowie der Standort die Kovariaten.

3.2.1 Totales Intrakranielles Volumen (TIV)

Tabelle 4. Totales Intrakranielles Volumen

	cis M (n=32)	cis F (n=25)	trans M (n=17)	trans F (n=27)	p
TIV [cm ³]	1670.96 (22.4)	1437.73 (25.5)	1428.81 (31.7)	1606.38 (25.2)	<0.001

Anmerkung: Geschätzte Mittelwerte (Standardfehler in Klammern). Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. TIV=totales intrakranielles Volumen, cis M=cis Männer, trans F=trans Frauen, trans M=trans Männer, cis F=cis Frauen.

Das TIV (totales intrakranielles Volumen) unterschied sich signifikant zwischen den vier Gruppen ($F(3,95)=23.078$, $p<0.001$, $\text{partielles } \eta^2=0.422$). Die post-hoc Analyse ergab die in Tabelle 5 dargestellten signifikanten Gruppenunterschiede. Die übrigen Gruppenunterschiede waren nicht signifikant (alle $p_{\text{Bonferroni}} \geq 0.372$). Zur Veranschaulichung der Volumina werden die geschätzten Mittelwerte inklusive signifikanter Gruppenunterschiede in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 5. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich des TIV

	Signifikanter Gruppenunterschied	$p_{\text{Bonferroni}}$	M_{Diff}	95%-CI
TIV [cm ³]	cis M > cis F	<0.001	233.23	[142.65, 323.81]
	cis M > trans M	<0.001	242.15	[137.19, 347.11]
	trans F > cis F	<0.001	168.65	[70.64, 266.65]
	trans F > trans M	<0.001	177.57	[66.85, 288.29]

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. TIV=totales intrakranielles Volumen, $p_{\text{Bonferroni}}$ =p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, M_{Diff} =mittlere Gruppendifferenz, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, cis M=cis Männer, trans F=trans Frauen, trans M=trans Männer, cis F=cis Frauen.

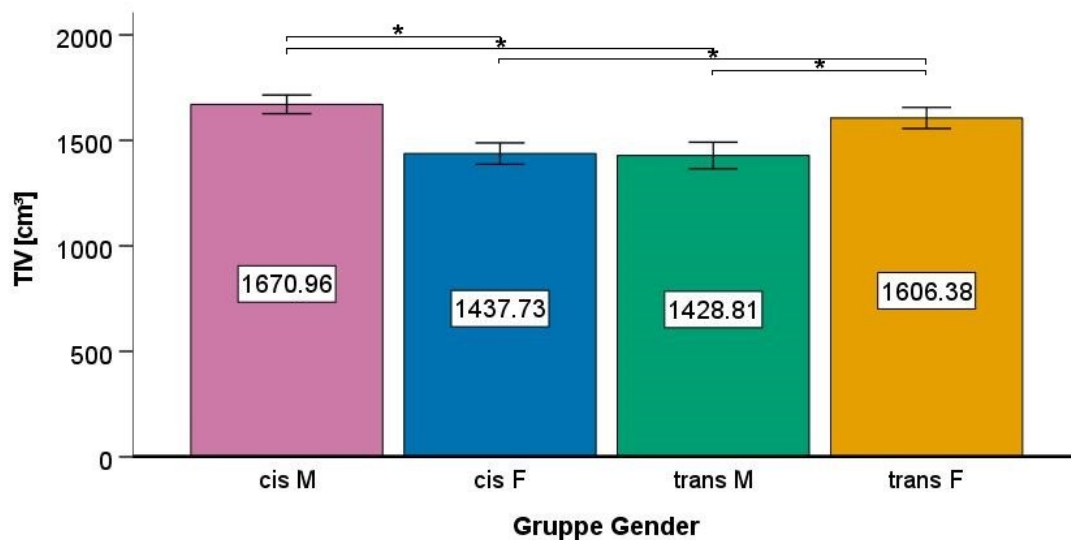


Abbildung 3. Geschätzte Mittelwerte des TIV [cm³].

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort, Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall. TIV=totales intrakranielles Volumen, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

Die Werte des TIV unterschieden sich zwischen den Standorten Tübingen und Aachen nicht signifikant voneinander, $U=1003.000$, $Z=-1.756$, $p=0.079$.

Zur Überprüfung, inwiefern die Körperstatur einen Einfluss auf die Unterschiede im TIV hatte, wurden die Körpergröße [cm] und das Körpergewicht [kg] als Kovariaten, zusätzlich zum Alter [Jahre] und dem Standort, mitaufgenommen. Die Werte der Körpergröße unterschieden sich an den beiden Standorten nicht signifikant ($t(99)=-1.595$, $p=0.114$), jedoch die Werte des Körpergewichts ($t(99)=-2.091$, $p=0.039$), mit höheren Werten am Standort Aachen ($M_{Diff}=5.03$). Die ANCOVA unter Hinzunahme der Kovariaten Körpergröße und -gewicht zeigte einen signifikanten Unterschied ($F(3,93)=6.205$, $p<0.001$, *partielles* $\eta^2=0.167$) mit einem signifikant größeren TIV bei cis Männern als bei cis Frauen ($p_{Bonferroni}<0.001$, $M_{Diff}=170.61$, 95%-CI[55.31, 285.90]) und bei trans Männern ($p_{Bonferroni}=0.002$, $M_{Diff}=175.44$, 95%-CI[47.74, 303.14]).

3.2.2 Absolute Parameter der Hirnstruktur

Tabelle 6. Absolute Volumina der Gewebetypen der globalen Hirnstruktur.

	cis M (n=32)	cis F (n=25)	trans M (n=17)	trans F (n=27)	<i>p</i>
CSF absolut [cm ³]	276.75 (7.4)	225.89 (8.4)	230.14 (10.5)	262.46 (8.3)	<0.001
GM absolut [cm ³]	802.47 (11.2)	711.02 (12.8)	697.49 (15.9)	781.60 (12.7)	<0.001
WM absolut [cm ³]	591.96 (9.6)	500.89 (11.0)	500.98 (13.7)	562.49 (10.9)	<0.001

Anmerkung: Geschätzte Mittelwerte (Standardfehler in Klammern). Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. CSF=cerebrospinale Flüssigkeit, GM=graue Substanz, WM=weiße Substanz, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

Bei allen drei Gewebetypen zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede bei den absoluten Volumina, sowohl bei der absoluten CSF ($F(3,95)=9.065$, $p<0.001$, *partielles* $\eta^2=0.223$) als auch bei der absoluten GM ($F(3,95)=15.919$, $p<0.001$, *partielles* $\eta^2=0.335$) und der absoluten WM ($F(3,95)=17.932$, $p<0.001$, *partielles* $\eta^2=0.362$). Die signifikanten Gruppenunterschiede sind in Tabelle 7 aufgelistet. Die in Tabelle 7 nicht aufgeführten Gruppenunterschiede zeigten sich als nicht signifikant (alle $p_{Bonferroni} \geq 0.116$)

Tabelle 7. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich der absoluten globalen Volumina.

	Signifikanter Gruppenunterschied	$p_{Bonferroni}$	M_{Diff}	95%-CI
CSF absolut [cm ³]	cis M > cis F	<0.001	50.86	[20.90, 80.82]
	cis M > trans M	0.003	46.61	[11.90, 81.32]
	trans F > cis F	0.018	36.56	[4.15, 68.98]
GM absolut [cm ³]	cis M > cis F	<0.001	91.45	[45.98, 136.92]
	cis M > trans M	<0.001	104.98	[52.29, 157.67]
	trans F > cis F	0.001	70.58	[21.39, 119.78]
	trans F > trans M	<0.001	84.11	[28.53, 139.69]
WM absolut [cm ³]	cis M > cis F	<0.001	91.07	[52.04, 130.09]
	cis M > trans M	<0.001	90.98	[45.76, 136.20]
	trans F > cis F	<0.001	61.60	[19.38, 103.82]
	trans F > trans M	0.005	61.52	[13.81, 109.22]

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. CSF=cerebrospinale Flüssigkeit, GM=graue Substanz, WM=weiße Substanz, $p_{Bonferroni}$ =p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, M_{Diff} =mittlere Gruppendifferenz, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

3.2.3 Relative und weitere hirnstrukturelle Parameter

Die verschiedenen Gewebetypen wurden auch hinsichtlich ihres Anteils am TIV zwischen den vier Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich beim Anteil der relativen GM am TIV ein signifikanter Gruppeneffekt ($F(3,95)=3.685$, $p=0.015$, *partielles* $\eta^2=0.104$). Die post-hoc-Analyse wies dabei signifikant höhere Werte bei cis Frauen als bei cis Männern auf ($p_{Bonferroni}=0.009$, $M_{Diff}=1.51$, 95%-CI[0.26, 2.76]). Auch für das Verhältnis aus GM zu WM, also die GM/WM-Ratio, zeigte sich mit $F(3,95)=3.716$, $p=0.014$, *partielles* $\eta^2=0.105$ ein signifikanter Gruppeneffekt. Dieser fand sich in der post-hoc-Analyse durch höhere Werte bei cis Frauen als bei cis Männern ($p_{Bonferroni}=0.009$, $M_{Diff}=0.07$, 95%-CI[0.01, 0.13]). Alle weiteren Vergleiche waren nicht signifikant ($p_{Bonferroni} \geq 0.440$). Die jeweiligen Mittelwerte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8. Relative Volumina mit statistisch signifikanten Unterschieden und GM/WM-Ratio.

	cis M (n=32)	cis F (n=25)	trans M (n=17)	trans F (n=27)	p
GM relativ [%]	47.97 (0.3)	49.48 (0.4)	48.94 (0.4)	48.71 (0.3)	0.015
GM/WM-Ratio	1.36 (0.0)	1.43 (0.0)	1.40 (0.0)	1.40 (0.0)	0.014

Anmerkung: Geschätzte Mittelwerte (Standardfehler in Klammern). Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. GM relativ=graue Substanz relativ zum Totalen Intrakraniellen Volumen, GM/WM-Ratio=Verhältnis aus grauer Substanz zu weißer Substanz, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

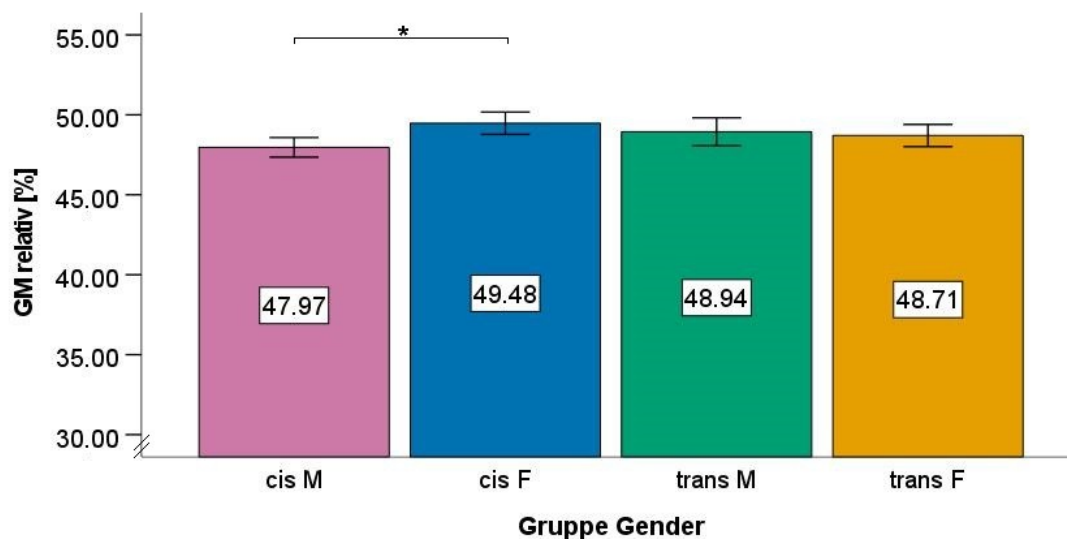


Abbildung 4. Geschätzte Mittelwerte der grauen Substanz relativ [%].

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort, Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall. GM=graue Substanz, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

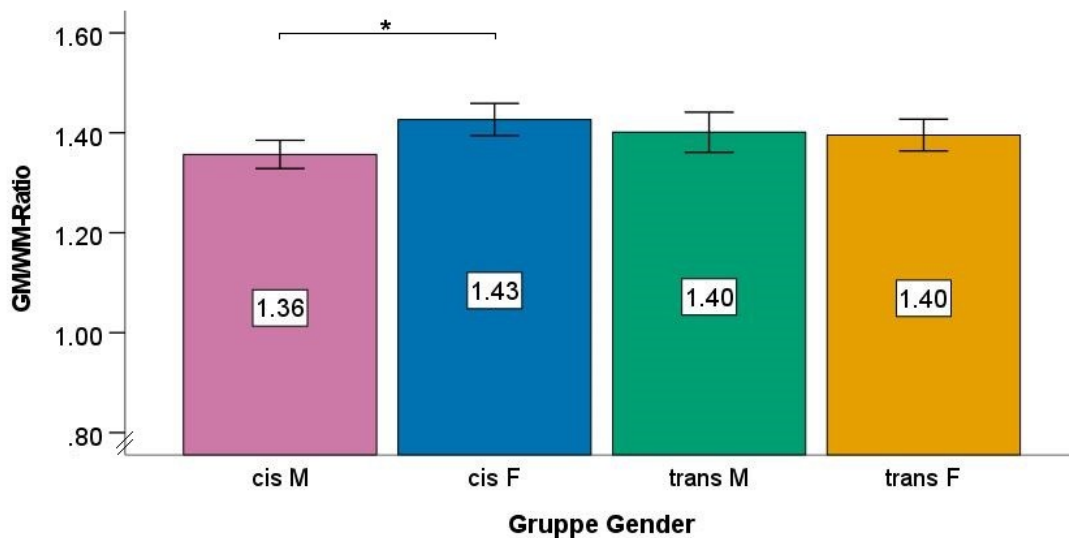


Abbildung 5. Geschätzte Mittelwerte der GM/WM-Ratio.

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort, Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall. GM/WM-Ratio=Verhältnis aus grauer Substanz zu weißer Substanz, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

Einige Parameter der strukturellen Hirnanatomie wiesen keinen signifikanten Gruppeneffekt in der ANCOVA auf: So unterschieden sich die Gruppen weder in ihrer Dicke ($F(3,93)=0.278$, $p=0.841$, *partielles* $\eta^2=0.009$), noch in der CSF relativ ($F(3,95)=0.673$, $p=0.571$, *partielles* $\eta^2=0.021$) oder der WM relativ ($F(3,95)=0.967$, $p=0.412$, *partielles* $\eta^2=0.030$). Die Mittelwerte dieser Parameter ohne statistisch signifikante Unterschiede werden in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Relative Parameter ohne statistisch signifikante Unterschiede.

	cis M (n=32)	cis F (n=25)	trans M (n=17)	trans F (n=27)	p
Dicke [mm]	2.54 (0.0)	2.51 (0.0)	2.54 (0.0)	2.56 (0.0)	0.841
CSF relativ [%]	16.59 (0.4)	15.75 (0.5)	16.04 (0.6)	16.31 (0.5)	0.571
WM relativ [%]	35.44 (0.3)	34.76 (0.3)	35.04 (0.4)	34.97 (0.3)	0.412

Anmerkung: Geschätzte Mittelwerte (Standardfehler in Klammern), Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. Dicke=kortikale Dicke, CSF=cerebrospinale Flüssigkeit, WM=weiße Substanz, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

3.3 Region of Interest-Analyse (ROI)

Zusätzlich wurde als Region of Interest (ROI) das Volumen des linken und rechten Putamen ausgewertet. Die Ergebnisse wurden nicht nur um das Alter und den Standort bereinigt, sondern auch um das TIV. Die Gruppen wurden also mittels ANCOVA mit den drei Kovariaten Alter, Standort und TIV verglichen.

Tabelle 10. Volumina der ROI Putamen nach Gruppe Gender.

	cis M (n=32)	cis F (n=25)	trans M (n=17)	trans F (n=27)	<i>p</i>
Putamen RH [cm ³]	4.19 (0.1)	4.08 (0.1)	4.18 (0.1)	4.31 (0.1)	0.192
Putamen LH [cm ³]	4.28 (0.1)	4.14 (0.1)	4.22 (0.1)	4.42 (0.1)	0.090

Anmerkung: Geschätzte Mittelwerte (Standardfehler in Klammern), Modell korrigiert für die Kovariaten Alter, Standort und TIV. RH=rechte Hemisphäre, LH=linke Hemisphäre, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

Die Unterschiede zwischen den vier Gruppen (cis M, cis F, trans M, trans F) erreichten keine statistische Signifikanz: Dies galt sowohl für die RH ($F(3,94)=1.609$, $p=0.192$, *partielles* $\eta^2=0.049$) als auch für die LH ($F(3,94)=2.231$, $p=.090$, *partielles* $\eta^2=.066$).

Da Clemens et al. (2021) nicht nur die bisher verglichenen vier Gruppen testete, sondern auch beim Vergleich von transgender und cisgender Personen signifikante Unterschiede fanden, wurde diese Einteilung bei unserer Stichprobe ebenfalls durchgeführt. Folglich wurde eine ANCOVA mit den zwei Gruppen trans Personen ($n=44$) und cis Personen ($n=57$) und den Kovariaten Alter, Standort und TIV durchgeführt, so dass der Faktor dieser ANCOVA die Geschlechtskongruenz war. Für die RH ergab sich damit $F(1,96)=3.029$, $p=0.085$, *partielles* $\eta^2=0.031$ und für die LH $F(1,96)=3.192$, $p=0.077$, *partielles* $\eta^2=0.032$. Bei zweiseitigem Testen ergab die Analyse für die RH $p=0.085$, $M_{Diff}=0.123$, 95%-CI[-0.02, 0.26] und für die LH $p=0.077$, $M_{Diff}=0.131$, 95%-CI[-0.02, 0.28], mit einem jeweils größeren Volumen bei trans Personen. Basierend auf den in der Literatur gefundenen Gruppenunterschieden war die Hypothese für diese Analyse, bei trans Personen ein größeres Putamen als bei cis Personen zu finden. Einseitiges Testen konnte diese gerichtete Hypothese bestätigen. So

ergaben sich signifikant größere Volumina bei trans Personen im Putamen beider Hemisphären (RH: $p_{\text{einseitig}}=0.043$, LH: $p_{\text{einseitig}}=0.039$). Die genauen Mittelwerte sind in Tabelle 11 angegeben.

Tabelle 11. Volumina der ROI cisgender vs. transgender.

	cis Personen (n=57)	trans Personen (n=44)	$p_{\text{einseitig}}$
Putamen RH [cm ³]	4.14 (0.0)	4.26 (0.1)	0.043
Putamen LH [cm ³]	4.21 (0.0)	4.35 (0.1)	0.039

Anmerkung: Geschätzte Mittelwerte (Standardfehler in Klammern), Modell korrigiert für die Kovariaten Alter, Standort und TIV, p-Werte bei einseitigem Testen. RH=rechte Hemisphäre, LH=linke Hemisphäre.

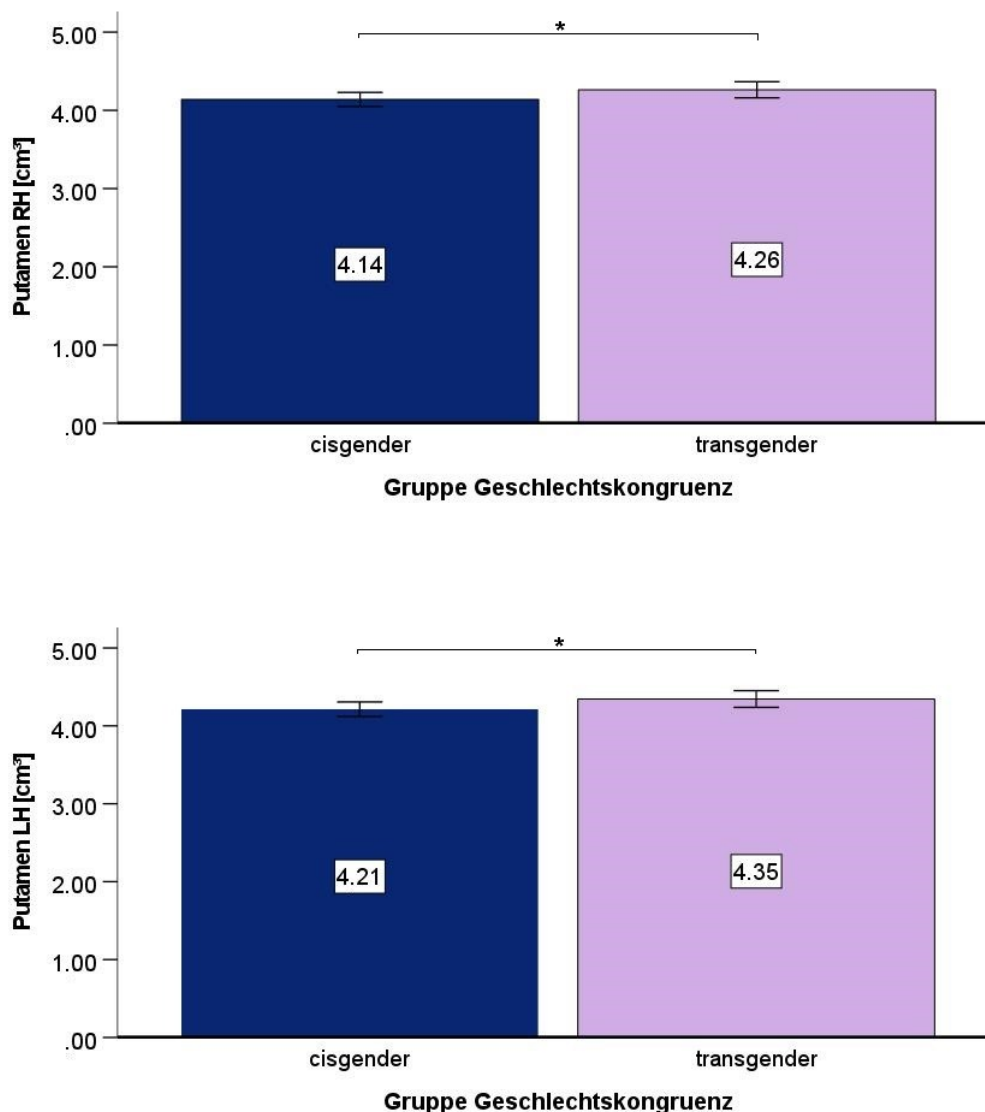


Abbildung 6. Geschätzte Mittelwerte der Volumina der ROI Putamen [cm³].

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter, Standort und TIV, Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervall. Signifikante Gruppenunterschiede bei einseitigem Testen. RH=rechte Hemisphäre, LH=linke Hemisphäre.

3.4 Gender-Related Attributes Survey (GERAS)

Die Werte aus den Fragebögen wurden jeweils mithilfe einer einfaktoriellen ANCOVA (Faktor: Gruppe Gender, Kovariaten: Alter und Standort) verglichen. Im Folgenden werden die maskulin-bezogenen Werte mit (M) und die feminin-bezogenen Werte mit (F) abgekürzt.

Sowohl die einzelnen Subskalen als auch die Gesamtwerte GERAS Maskulinität ($t(99)=0.752$, $p=0.454$) und GERAS Feminität ($t(73.721)=1.265$, $p=0.210$) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Standorten Tübingen und Aachen.

3.4.1 Maskulin-bezogene Skala (M)

Die einzelnen Mittelwerte der maskulin-bezogenen Skala inklusive der Subskalen sind übersichtlich in Tabelle 16 aufgeführt.

Auf den Subskalen (M) Kognition ($F(3,95)=3.526$, $p=0.018$, *partielles* $\eta^2=0.100$) und (M) Aktivitäten/Interessen ($F(3,95)=3.499$, $p=0.018$, *partielles* $\eta^2=0.099$) wurden signifikante Unterschiede gefunden. Tabelle 12 zeigt die signifikanten Ergebnisse der post-hoc-Analysen, die übrigen Unterschiede auf diesen beiden Skalen waren nicht signifikant (alle $p \geq 0.111$). Auf der Subskala (M) Persönlichkeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($F(3,95)=2.515$, $p=0.063$, *partielles* $\eta^2=0.074$).

Tabelle 12. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich der (M) Subskalen.

	Signifikanter Gruppenunterschied	$p_{Bonferroni}$	M_{Diff}	95%-CI
(M) Kognition	cis M > cis F	0.026	0.91	[0.07, 1.75]
(M) Aktivitäten/ Interessen	cis M > trans F	0.018	0.90	[0.10, 1.69]

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. (M)=maskulin-bezogen, $p_{Bonferroni}$ =p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, M_{Diff} =mittlere Gruppendifferenz, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans F=trans Frauen.

Für die Gesamtauswertung der maskulin-bezogenen Items, nämlich für den Gesamtscore (M) GERAS, ergaben sich ebenso signifikante Gruppenunterschiede ($F(3,95)=4.026$, $p=0.010$, *partielles* $\eta^2=0.113$). Die Ergebnisse der post-hoc-Analyse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13. Gruppenunterschiede im (M) GERAS.

	Gruppenunterschied	$p_{Bonferroni}$	M_{Diff}	95%-CI
(M)	cis M > trans F	0.028	0.52	[0.04, 1.01]
GERAS	cis M > trans M	0.040	0.57	[0.02, 1.12]
	cis M > cis F	0.189	0.39	[-0.09, 0.86]
	cis F > trans F	1.000	0.14	[-0.38, 0.65]
	cis F > trans M	1.000	0.18	[-0.40, 0.77]
	trans F > trans M	1.000	0.05	[-0.54, 0.63]

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. (M)=maskulin-bezogen, $p_{Bonferroni}$ =p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, M_{Diff} =mittlere Gruppendifferenz, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

3.4.2 Feminin-bezogene Skala (F)

Auch die einzelnen Mittelwerte der feminin-bezogenen Skala inklusive der Subskalen sind übersichtlich in Tabelle 16 aufgeführt.

Signifikante Gruppenunterschiede konnten in der Subskala (F) Persönlichkeit ($F(3,95)=1.856$, $p=0.142$, *partielles* $\eta^2=0.055$) und (F) Kognition ($F(3,95)=3.083$, $p=0.031$, *partielles* $\eta^2=0.089$, ohne Signifikanz der post-hoc-Analyse) nicht gefunden werden, jedoch wies die Subskala (F) Aktivitäten/Interessen ($F(3,92)=3.991$, $p=0.010$, *partielles* $\eta^2=0.115$) signifikante Unterschiede auf. Die signifikanten Ergebnisse der post-hoc-Analyse sind in Tabelle 14 dargestellt. Alle übrigen Gruppenunterschiede waren nicht signifikant ($p=1.000$).

Tabelle 14. Signifikante Ergebnisse der post-hoc-Analyse des Gruppeneffekts hinsichtlich der (F) Subskalen.

	Signifikanter Gruppenunterschied	$p_{\text{Bonferroni}}$	M_{Diff}	95%-CI
(F) Aktivitäten/ Interessen	trans M < cis M	0.005	-1.09	[-1.93, -0.25]
	trans M < cis F	0.002	-1.21	[-2.08, -0.33]
	trans M < trans F	0.004	-1.12	[-1.97, -0.27]

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. (F)=feminin-bezogen, $p_{\text{Bonferroni}}$ =p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, M_{Diff} =mittlere Gruppendifferenz, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, trans M=trans Männer, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans F=trans Frauen.

So ergaben sich auch für den Gesamtscore (F) GERAS mit $F(3,95)=8.696$, $p<0.001$, *partielles* $\eta^2=0.215$ signifikant niedrigere Werte für trans Männer. Die Ergebnisse der post-hoc-Analyse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15. Gruppenunterschiede im Score (F) GERAS.

	Gruppenunterschied	$p_{\text{Bonferroni}}$	M_{Diff}	95%-CI
(F)	trans M < cis F	<0.001	-0.98	[-1.52, -0.43]
GERAS	trans M < cis M	<0.001	-0.84	[-1.35, -0.32]
	trans M < trans F	0.007	-0.68	[-1.22, -0.13]
	trans F < cis F	0.571	-0.30	[-0.78, 0.18]
	trans F < cis M	1.000	-0.16	[-0.61, 0.29]
	cis M < cis F	1.000	-0.14	[-0.58, 0.31]

Anmerkung: Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort. (F)=feminin-bezogen, $p_{\text{Bonferroni}}$ =p-Wert nach Bonferroni-Korrektur, M_{Diff} =mittlere Gruppendifferenz, 95%-CI=95%-Konfidenzintervall, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen.

3.4.3 Übersicht der Ergebnisse der GERAS

Die nachfolgende Tabelle zeigt übersichtlich die Mittelwerte je Gruppe Gender der Subskalen und der Gesamtscores.

Tabelle 16. Ergebnisse des GERAS insgesamt.

	cis M (n=32)	cis F (n=25)	trans M (n=17)	trans F (n=27)	p
(M)	4.40 (0.1)	4.32 (0.2)	3.97 (0.2)	3.89 (0.2)	0.063
Persönlichkeit					
(M) Kognition	5.26 (0.2)	4.36 (0.2)	4.64 (0.3)	5.16 (0.2)	0.018
(M) Aktivitäten / Interessen	4.21 (0.2)	3.90 (0.2)	3.52 (0.3)	3.31 (0.2)	0.018
(M) GERAS	4.58 (0.1)	4.20 (0.1)	4.02 (0.2)	4.06 (0.1)	0.010
(F)	4.62 (0.1)	4.86 (0.2)	4.27 (0.2)	4.62 (0.2)	0.142
Persönlichkeit					
(F) Kognition	4.81 (0.2)	4.83 (0.2)	3.97 (0.3)	4.16 (0.2)	0.031
(F) Aktivitäten / Interessen	4.19 (0.1)	4.31 (0.2)	3.11 (0.3)	4.22 (0.2)	0.010
(F) GERAS	4.54 (0.1)	4.68 (0.1)	3.71 (0.2)	4.38 (0.1)	<0.001

Anmerkung: Mittelwerte (Standardfehler in Klammern), (M)=maskulin-bezogen, (F)=feminin-bezogen, (M) bzw. (F) GERAS = jeweiliger Gesamtscore, cis M=cis Männer, cis F=cis Frauen, trans M=trans Männer, trans F=trans Frauen. Die Skala zur Bewertung der Items geht von eins bis sieben. Modell korrigiert für die Kovariaten Alter und Standort.

3.5 Multiple lineare Regressionsanalyse

Die bisherige Auswertung der Ergebnisse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen in der Hirnstruktur und in der mit der GERAS gemessenen Geschlechtsrollenidentität. Daran anschließend stellte sich die Frage, ob die Parameter der Hirnstruktur vorausgesagt werden können. Um diese Frage zu beantworten, wurde eine Multiple lineare Regressionsanalyse mit den Prädiktoren Geschlecht, das bei der Geburt zugeschrieben wurde (*sex*: männlich/weiblich), Geschlechtsidentität (*gender*: Mann/Frau), Gesamtscore (M) GERAS und Gesamtscore (F) GERAS durchgeführt. Um die Ergebnisse unabhängig vom Einfluss durch das Alter und den Standort darstellen zu können, wurden Alter und Standort ebenfalls als Prädiktoren in die Analyse aufgenommen. Getestet wurden alle Variablen der Hirnanatomie, bei denen

signifikante Gruppenunterschiede zwischen den vier Gruppen gezeigt werden konnten.

Zunächst wurde das Kriterium TIV mit den genannten Prädiktoren getestet und es konnte eine statistisch signifikante Vorhersage mit $F(6,94)=14.323$, $p<0.001$ gezeigt werden. Von den interessierenden Koeffizienten waren dabei das *sex* ($p<0.001$) sowie (M) GERAS ($p=0.008$) signifikant, nicht jedoch *gender* ($p=0.336$) oder (F) GERAS ($p=0.594$). Die Regressionsgleichung für die Vorhersage des TIV zeigte eine Abnahme im TIV um 190.81cm^3 , wenn das *sex* weiblich war, sowie eine Zunahme im TIV um 50.71cm^3 für jeden Punkt mehr im Score (M) GERAS.

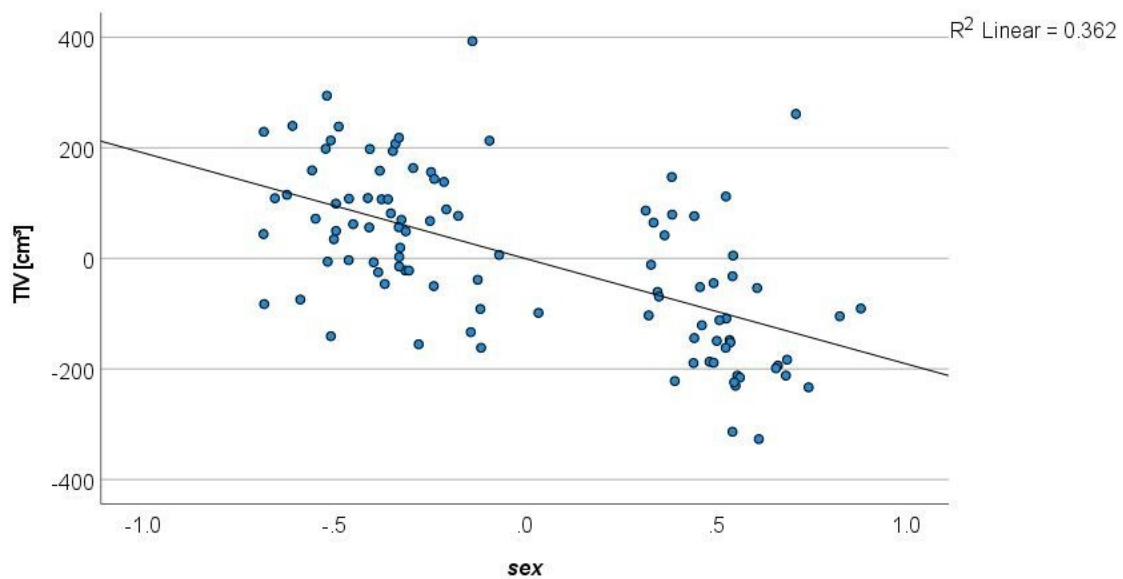


Abbildung 7. Partielles Regressionsdiagramm TIV [cm^3] durch *sex*.

Anmerkung: Bei *sex*=weiblich nimmt das TIV um -190.81cm^3 ab. Berechnet anhand der Variablen: *sex*, *gender*, (M) GERAS, (F) GERAS, Alter, Standort. TIV=totales intrakranielles Volumen, *sex*=bei der Geburt zugewiesenes Geschlecht.

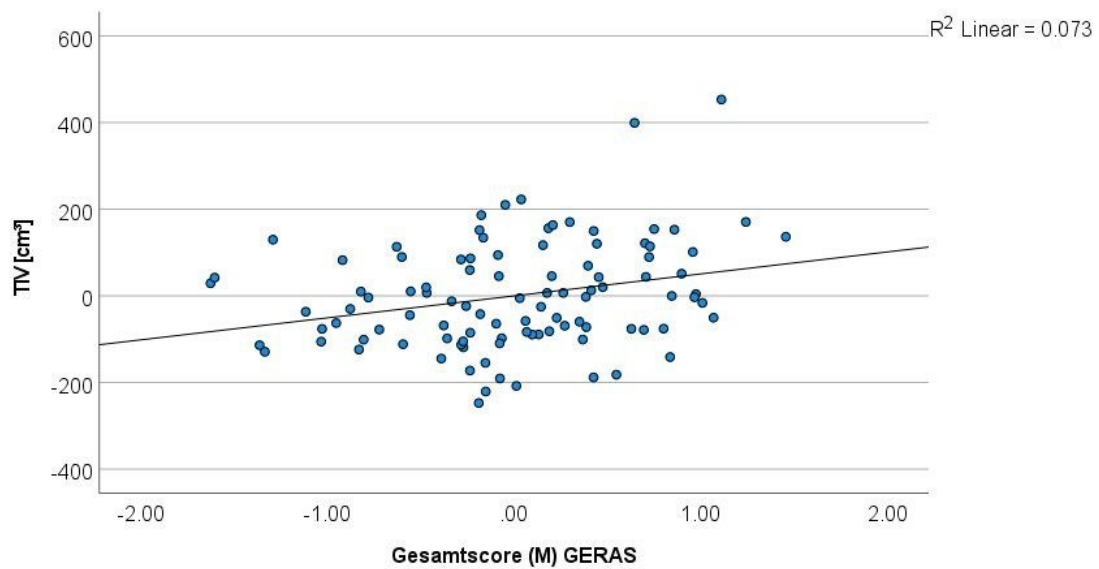


Abbildung 8. Partielles Regressionsdiagramm TIV [cm³] durch Gesamtscore (M) GERAS.

Anmerkung: Bei +1 im (M) GERAS nimmt das TIV um 50.71cm³ zu. Berechnet anhand der Variablen: sex, gender, (M) GERAS, (F) GERAS, Alter, Standort. TIV=totales intrakranielles Volumen, (M) GERAS = maskulin-bezogen.

Tabelle 17. Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalysen.

	Statistik des Modells	Signifikante Regressionskoeffizienten
TIV	$F(6,94)=14.323,$ $p<0.001$	Abnahme bei sex=weiblich ($p<0.001$), Zunahme bei +1 in (M) GERAS ($p=0.008$)
CSF absolut	$F(6,94)=6.399,$ $p<0.001$	Abnahme bei sex=weiblich ($p<0.001$), Zunahme bei +1 in (M) GERAS ($p=0.033$)
GM absolut	$F(6,94)=10.782,$ $p<0.001$	Abnahme bei sex=weiblich ($p<0.001$)
WM absolut	$F(6,94)=11.986,$ $p<0.001$	Abnahme für sex=weiblich ($p<0.001$), Zunahme bei +1 in (M) GERAS ($p=0.018$)
GM relativ	$F(6,94)=10.028,$ $p<0.001$	Zunahme für sex=weiblich ($p=0.035$)
GM/WM- Ratio	$F(6,94)=10.033,$ $p=<0.001$	-

Anmerkung: Korrigiert für Alter (signifikanter Einfluss auf GM absolut ($p<0.001$), GM relativ ($p<0.001$), GM/WM-Ratio ($p<0.001$)) und Standort (signifikanter Einfluss auf TIV ($p=0.018$), GM absolut ($p=0.017$), WM absolut ($p=0.017$)). TIV=totales intrakranielles Volumen, CSF=cerebrospinale Flüssigkeit, GM=graue Substanz, WM=weiße Substanz, relativ=relativ zum Totalen Intrakraniellen Volumen, GM/WM-Ratio=Verhältnis aus grauer Substanz zu weißer Substanz.

Tabelle 17 zeigt, dass sich für alle absoluten Parameter der Hirnstruktur eine Abnahme der Werte bei einem weiblichen sex vorhersagen ließ, für das TIV, die CSF absolut und die WM absolut ließen sich zudem eine Zunahme der Werte durch einen höheren Wert (M) GERAS vorhersagen.

Eine Zunahme der Werte für die relative GM zeigte sich bei einem weiblichen sex, die GM/WM-Ratio konnte keine der interessierenden Koeffizienten vorhersagen. Jedoch zeigte sich insbesondere für die Werte der GM eine signifikante Vorhersage durch das Alter der Proband*innen (für GM absolut, GM relativ sowie GM/WM-Ratio jeweils $p<0.001$).

3.6 Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Die Stichprobe aus 32 cis Männern, 25 cis Frauen, 17 trans Männern und 27 trans Frauen, erhoben an zwei Standorten in Deutschland, zeichnete sich durch

ein mittleres Alter von 23.73 Jahren, eine breite Streuung der sexuellen Orientierung in allen vier Gruppen, dem höchsten Bildungsgrad Fachhochschulabschluss/Abitur in allen vier Gruppen und Serumspiegeln der Geschlechtshormone in den erwarteten Bereichen aus.

Die globalen Parameter, also das TIV und die absoluten Werte von CSF, GM und WM, zeigten signifikante Gruppenunterschiede: die signifikant größeren absoluten Volumina fanden sich für die meisten Parameter bei cis Männern und trans Frauen gegenüber den signifikant kleineren Volumina bei trans Männern und cis Frauen. Der relative Anteil an GM und das GM/WM-Ratio zeigten hingegen signifikant höhere Werte für cis Frauen als für cis Männer. Für die kortikale Dicke und die relativen Anteile von CSF und WM wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt.

Als einzige Region of Interest (ROI) wurde das Putamen auf Gruppenunterschiede getestet, mit dem Ziel, die Ergebnisse von Clemens et al. (2021) zu replizieren. Beim Vergleich der vier Gruppen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Wie auch in der genannten Publikation wurde zusätzlich ein Vergleich von transgender vs. cisgender Personen durchgeführt welcher bei einseitigem Testen signifikant größere Volumina im Putamen bilateral bei trans als bei cis Personen aufzeigte.

Die Auswertung der GERAS zeigte die höchste Übereinstimmung bei allen maskulin-bezogenen Scores bei cis Männern und die höchste Übereinstimmung bei allen feminin-bezogenen Scores bei cis Frauen. Eine signifikante Unterscheidung von cis Frauen und cis Männern war mithilfe der Gesamtscores (M) GERAS und (F) GERAS nicht möglich, mit Ausnahme der Subskala (M) Kognition unterschieden sich die beiden Gruppen auch auf den Subskalen nicht signifikant voneinander. Trans Frauen und trans Männer gaben häufig niedrigere Werte als cis Männer und cis Frauen auf sowohl der maskulin-bezogenen als auch der feminin-bezogenen Skala an. Besonders auffällig waren die signifikant niedrigeren Werte von trans Männern im Gesamtscore (F) GERAS im Vergleich zu den anderen drei Gruppen, sodass sich hier u.a. signifikante Unterschiede zwischen trans Männern und cis Frauen ergaben. Zudem war eine signifikante

Unterscheidung von trans Frauen und cis Männern mithilfe des (M) GERAS möglich.

Durch multiple lineare Regressionsanalyse ließen sich alle absoluten globalen Parameter durch das sex vorhersagen, mit niedrigeren Werten bei einem weiblichen sex. Höhere Werte der relativen GM waren bei einem weiblichen sex vorhersagbar. Ein Anstieg im TIV, der absoluten CSF und der absoluten WM konnte auch mit einem höheren Gesamtscore (M) GERAS vorhergesagt werden.

4 Diskussion

4.1 Besondere politische Herausforderungen des Forschungsgebietes

Die vorgestellte Studie untersuchte mehrere Parameter bei Personen mit verschiedenem sex oder gender. Es wurde mit Proband*innen zusammengearbeitet, die teilweise aus verschiedenen Gründen nicht der gesellschaftlichen Norm angehörten (vgl. Altinay und Anand, 2020). Wenn in der Wissenschaft mit gesellschaftlichen Minderheiten gearbeitet wird, sollte stets beachtet werden, dass sowohl die Konzeptualisierung der Studie als auch die Interpretation in einem wissenschaftlichen und politischen Spannungsfeld stehen (Moradi et al., 2009). Dies war eine besondere Herausforderung dieser Studie. Generell könnte Forschung zu geschlechtlichen Unterschieden nicht nur die Neurowissenschaften voranbringen (Cahill, 2006), sondern auch die medizinische Versorgung verbessern (Clemens et al., 2021) und insgesamt zu mehr sozialer Gerechtigkeit führen. Bei der Präsentation der Ergebnisse und insbesondere deren Interpretation ist aufgrund der möglichen Auswirkungen für die betroffene Gruppe jedoch stets Vorsicht geboten (Moradi et al., 2009).

4.2 Unterschiede in globaler Hirnanatomie

Die ausgewerteten Daten zur Hirnstruktur zeigten in Teilen übereinstimmende Ergebnisse mit vorherigen Studien. Bevor diese interpretiert werden, folgt eine Einordnung in die bisherige Literatur.

Beginnend mit den globalen Parametern bei cisgender Personen ergaben sich wie erwartet größere absolute Volumina (TIV, GM, WM, CSF) bei cis Männern im

Vergleich zu cis Frauen (Ritchie et al., 2018; Ruigrok et al., 2014; Rushton und Ankney, 2009). Die hier präsentierten Daten zeigten zudem, dass diese Volumendifferenz nicht ausschließlich durch Körpergröße und Körpergewicht entstand, denn das TIV war auch nach Kontrolle dieser Parameter noch signifikant größer bei cis Männern. Diese Ergebnisse bekräftigen die These, dass die Geschlechtsunterschiede im Gehirn nicht nur durch Unterschiede in der Körperstatur zustande kommen können (Rushton und Ankney, 2009).

Bei einem Blick auf die Verteilung der verschiedenen Gewebetypen war auch in unserer Studie auffällig, dass sich bei der Verteilung von GM das Geschlechterverhältnis umdrehte: es zeigte sich ein signifikant größerer prozentualer Anteil von GM und eine höhere GM/WM-Ratio bei cis Frauen im Vergleich zu cis Männern. Damit konnten bisherige Studienergebnisse zu einem größeren GM-Anteil bei cis Frauen als bei cis Männern repliziert werden (Allen et al., 2003; Gur et al., 1999), ein höherer WM-Anteil bei cis Männern (Cosgrove et al., 2007) erwies sich in unserer Studie jedoch nicht als signifikant.

Demnach konnten sowohl absolute als auch relative Daten der Hirnstruktur bei cisgender Personen frühere Ergebnisse replizieren. Auch die beobachteten Daten der transgender Personen müssen in den Kontext der bisherigen Literatur gesetzt werden, diese Einordnung wurde allerdings durch variierende Einschlusskriterien der Studien erschwert. Für die Betrachtung der globalen Volumina der Hirnstruktur (TIV, CSF, GM und WM absolut) ergab sich in unseren Ergebnissen Folgendes: die Werte für trans Personen lagen zum Teil zwischen denen der cis Männer und der cis Frauen, jedoch waren die Unterschiede zwischen trans und cis Personen mit dem gleichen sex für keinen der Parameter signifikant. Somit konnten die aufgestellten Hypothesen der größeren Volumina bei cis Männern verglichen mit trans Frauen bzw. bei trans Männern verglichen mit cis Frauen nicht bestätigt werden.

Dass die absoluten Volumina bei einem männlichen sex (cis Männer, trans Frauen) signifikant größer waren als bei einem weiblichen sex (cis Frauen, trans Männer), bestätigte Ergebnisse von Studien mit trans Personen vor Beginn ihrer GAHT (Hulshoff Pol et al., 2006; Kranz et al., 2014; Rametti et al., 2011b).

Konkret konnte die vorliegende Studie alle signifikanten Gruppenunterschiede bei absoluten Volumina von Kranz et al. (2014) replizieren, zusätzlich zeigten sich in unserer Studie überwiegend auch die größeren Volumina von trans Frauen im Vergleich zu trans Männern als signifikant. Anders als bei (Hahn et al., 2015) waren in unserer Studie die größeren Volumina bei cis Männern im Vergleich zu trans Frauen nicht signifikant.

Auch wenn die globalen Parameter als zentraler Unterschied zwischen den Geschlechtern eingestuft wurden (Ritchie et al., 2018), könnte es sein, dass durch die globale Betrachtung der Parameter einige regionale Unterschiede übersehen wurden. Dies könnte der Grund dafür sein, dass in einigen Studien nicht über globale Parameter der Hirnanatomie berichtet, sondern nur einzelne Strukturen des Gehirns beleuchtet wurden.

4.3 Das Putamen als relevante Region?

Da einzelne Studien bisher verschiedene Ergebnisse zu Unterschieden in regionalen Volumina berichteten, wurde sich in dieser Datenauswertung auf die Ergebnisse des Literaturüberblicks von Clemens et al. (2021) bezogen. In diesem stellte sich das Putamen als einzige Region der GM mit replizierten signifikanten Unterschieden heraus. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit diesem Literaturüberblick führten wir neben Gruppenvergleichen zwischen den vier bekannten Gruppen auch einen Gruppenvergleich zwischen cisgender und transgender Personen insgesamt durch.

Es zeigten sich bei unserer Stichprobe sehr ähnliche Ergebnisse, denn wir fanden beim Vergleich der vier Gruppen in beiden Hemisphären die geringsten Volumina für cis Frauen und die größten Volumina für trans Frauen. Allerdings kann in unserer Stichprobe nur von einer Tendenz gesprochen werden, denn die bei Clemens et al. (2021) festgestellten signifikant größeren Volumina bei trans Frauen auf beiden Hemisphären konnten nicht repliziert werden. Dies könnte auf die Verwendung unterschiedlicher Programme bei der Segmentierung oder der Kovariate „Bildungsjahre“ zurückzuführen sein. Zusätzlich hatten die Proband*innen der Studie von Clemens et al. teilweise schon mit der GAHT begonnen.

Ein größeres Putamenvolumen bei trans Personen als bei cis Personen wurde sowohl bei Clemens et al. (2021) als auch in unserer Stichprobe in beiden Hemisphären festgestellt. Bei einseitigem Testen erreichte dieser Gruppenunterschied auch in unserer Studie statistische Signifikanz ($p=.043$ für die rechte, $p=.039$ für die linke Hemisphäre). Neben den erläuterten Abweichungen in der Methodik könnte auch die sexuelle Orientierung für diesen Parameter von Bedeutung sein, denn die Autor*innen merkten an, dass ein Einfluss dieser auf das Putamen bereits festgestellt worden sei. Die vorliegenden Ergebnisse in der Zusammenschau mit denen von Clemens et al. (2021) machen eine Relevanz des Putamen für die Ausbildung der Geschlechtsidentität sehr wahrscheinlich. Diese sollte zukünftig weiter untersucht werden, sie würde insbesondere durch die Beteiligung des Putamen an der eigenen Körperempfindung und -identifikation (Fontan et al., 2017; Petkova et al., 2011) plausibel erscheinen.

4.4 Verschiedene Interpretation der Unterschiede in der Hirnanatomie

Gefundene Unterschiede ziehen die Frage nach sich, wie diese Unterschiede zu interpretieren sind und welche Konsequenzen sich daraus ergeben. Autor*innen interpretierten ihre Ergebnisse teilweise als Verschiebung der Hirnanatomie bei transgender Personen weg von ihrem *sex* und hin zu ihrem *gender* (Kurth et al., 2022; Luders et al., 2012). Dieser These schlossen sich allerdings nicht alle Autor*innen an (Seiger et al., 2016) und es besteht kein wissenschaftlicher Konsens in der Interpretation beobachteter Geschlechtsunterschiede im Gehirn.

Die vorliegende Studie fand signifikant größere absolute Volumina bei Gruppen mit männlichem *sex*, also sowohl cis Männer als auch trans Frauen, als bei Gruppen mit weiblichem *sex*, auch hier sowohl cis Frauen als auch trans Männer. Auch die multiple lineare Regressionsanalyse zeigte, dass das *sex* einen signifikanten Effekt auf die Hirnanatomie hat. Da sich in der globalen Hirnanatomie jedoch keine Werte fanden, die bei trans Frauen signifikant näher an denen der cis Frauen als an denen der cis Männer lagen, kann eine Verschiebung auf globaler Ebene nicht belegt werden. Gleiches gilt für die Werte der trans Männer. Allerdings zeigte sich das Putamen als signifikant größere

Region bei trans Personen als bei cis Personen, weshalb vermutet werden könnte, dass eine Veränderung eher auf regionaler als auf globaler Ebene zu finden ist. An dieser Stelle sollte darauf hingewiesen werden, dass die dargestellten Daten in einem Querschnittsdesign erhoben wurden, was generell keine ätiologischen Zuschreibungen erlaubt und die Verwendung des Begriffes „Verschiebung“ mit Vorbehalt zu verstehen ist.

Auch mithilfe von maschinellem Lernen konnten lediglich Hinweise dafür geliefert werden, dass sich bestimmte Strukturen im Gehirn von cisgender und transgender Personen unterscheiden, ohne diese genauer zu benennen (Baldinger-Melich et al., 2020; Flint et al., 2020; Kurth et al., 2022). In diesen Studien konnten Gehirne von transgender Personen weniger zuverlässig ihrem sex zugeordnet werden als cisgender Personen.

Da sich die zutreffende Klassifikation von Gehirnen als schwierig erwies, wurden verschiedene Vorschläge formuliert: Ein Vorschlag war die Betrachtung des Gehirns wie ein Mosaik aus verschiedenen Regionen, die entweder typisch für Frauen oder typisch für Männer sein können (Joel et al., 2020, 2015; Witelson, 1991). Andere schlugen ein dimensionales Modell vor (Flint et al., 2020), zum Beispiel mithilfe einer kontinuierlichen Skala mit Werten für ein durchschnittliches weibliches bzw. männliches Gehirn (Kurth et al., 2022). Diese Ansätze lassen mehr Spielraum für Diversität und könnten in zukünftigen Studien zur Interpretation helfen.

Derzeit fehlt es noch an ausreichendem Wissen zu neurobiologischen Grundlagen, um verlässlichere Aussagen zum Zusammenhang von *sex*, *gender* und Gehirnarchitektur zu treffen. Jedoch kann diese Studie mit jeder nachfolgenden dazu beitragen, unser Verständnis zu verbessern.

4.5 Selbsteinschätzung der Geschlechtsrollenidentität

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit war zusätzlich, sich nicht nur auf die Hirnstruktur zu fokussieren, sondern auch die Charakteristika von *gender* oder der Geschlechtsrollenidentität zu betrachten. Es handelt sich hierbei um schwierig zu messende Elemente, deren Normen stark durch die Gesellschaft beeinflusst werden (Moss-Racusin et al., 2010). In dieser Studie wurde die

GERAS (Gender-Related Attributes Survey) (Gruber et al., 2020) als neues Untersuchungsinstrument der Geschlechterforschung verwendet. Dabei wurde die GERAS erstmals nicht nur bei cisgender, sondern auch bei transgender Personen eingesetzt. Die Entscheidung für die Verwendung der GERAS begründete sich insbesondere in der Aktualität, denn der Fragebogen wurde erst 2020 veröffentlicht und eignete sich somit für die Stichprobe mit einem Durchschnittsalter von unter 24 Jahren. Außerdem erfasste die GERAS im Vergleich zum häufig genutzten BSRI (Bem Sex-Role Inventory) (Bem, 1977, 1974) nicht nur sozial erwünschte Persönlichkeitsmerkmale, sondern auch negative und neutrale und zusätzlich die Kognition sowie Aktivitäten/Interessen der Befragten.

Die Ergebnisse können auf verschiedene Weise eingeordnet werden. Die maskulin-bezogenen Items bestätigten sich vor allem für cis Männer. Es ergab sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied für den maskulin-bezogenen Gesamtwert beim Vergleich von cis Männern zu cis Frauen, jedoch beim Vergleich von cis Männern zu trans Frauen bzw. trans Männern. Ähnliches zeigte sich bei den feminin-bezogenen Items: cis Frauen beschrieben sich tatsächlich am ehesten mit den feminin-bezogenen Items, jedoch zeigten sich signifikante Unterschiede nur bei den niedrigeren Werten bei trans Männern verglichen mit den übrigen Gruppen. Insgesamt fühlten sich trans Personen häufig schwächer von den Items repräsentiert als cis Personen.

Die soziale Erwünschtheit kann bei allen Selbstauskunft-Instrumenten eine methodische Einschränkung der Ergebnisse sein (Morgado et al., 2018). Andere Studien berichteten von der möglichen Einschränkung, transgender Teilnehmende könnten überdurchschnittlich stark an stereotypen Rollenbildern, die für ihr *gender* bekannt sind, festhalten und im Gegenzug die Rollenbilder, die ihrem *sex* zugeordnet werden, ablehnen (Fleming et al., 1980). Dieses Verhalten fand sich in den hier präsentierten Daten nur in geringem Maße. Tatsächlich stuften transgender Personen unserer Stichprobe insbesondere die Aktivitäten/Interessen, die für ihr *sex* typisch sind, seltener als zutreffend für sich ein. Jedoch traf dies nicht auf alle Subskalen zu.

Man könnte zur Erklärung von niedrigen Ergebnissen bei transgender Personen auch eine ablehnende Haltung gegenüber jeglichen Geschlechterklischees in Betracht ziehen, also gegenüber sowohl femininen als auch maskulinen Stereotypen. Vielleicht liegt der Grund aber auch in der Konzeption der GERAS, welche auf Grundlage der Werte von cis (und nicht von trans) Personen basierte.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Gruber et al. zeigte sich, dass sich in unserer Stichprobe ebenso cis Männer etwas mehr durch feminine Items zutreffend beschrieben fühlten. Gleiches galt für cis Frauen, die sich mehr auch maskulinen Items zuordneten. Gleichzeitig war die Zustimmung von cis Frauen zu femininen Items in unserer Studie etwas weniger ausgeprägt. Es war sehr überraschend, dass die GERAS Werte in unserer Stichprobe nicht signifikant zwischen cis Männern und cis Frauen unterschiedlich waren. Hier lohnt sich ein Blick auf die Zusammensetzung beider Stichproben: die Teilnehmenden zur Entwicklung der GERAS waren fast ausschließlich aus Deutschland und Österreich, überwiegend Studierende oder Personen mit Abitur. Jedoch wurden 30% aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert, was sich in der Spannbreite des Alters der Teilnehmenden von 15 bis 81 Jahren widerspiegelt. Auch wenn das mittlere Alter der cis Männer beider Stichproben nur etwa 4 Jahre auseinander lag, liefert die unterschiedliche Durchmischung bezüglich des Alters einen plausiblen Erklärungsansatz für die Ergebnisse. Zusätzlich könnte ein zunehmendes Hinterfragen der traditionell Männern oder Frauen zugeordneten Eigenschaften und der damit einhergehenden Rollenverteilung einen Einfluss gehabt haben, obwohl dieser Fragebogen erst vor wenigen Jahren entwickelt wurde.

Schon zuvor wurden Fragebögen zu Geschlechtsrollen auf eine Stichprobe von transgender Personen angewendet. Nur wenige Jahre nach Veröffentlichung des BSRI wurde dieser in einer Studie mit 55 trans Frauen und 17 trans Männern durchgeführt (Fleming et al., 1980). Zum Verständnis der Ergebnisse noch einmal eine kurze Wiederholung der Funktionsweise des BSRI: Bem sah Femität und Maskulinität als zwei unabhängige Dimensionen an, wodurch vier Typen beschrieben werden konnten: feminin bzw. maskulin (mit hohen Werten auf der genannten Skala und niedrigen Werten auf der gegenteiligen), androgyn

(hohe Werte auf beiden Skalen) und undifferenziert (niedrige Werte auf beiden Skalen). Fleming et al. stellten in ihrer Studie fest, dass der BSRI trans Männer meist als maskulin oder androgyn einordnete und trans Frauen überwiegend als feminin. Beim Vergleich mit den Werten aus der Stichprobe, mit welcher Bem den Fragebogen entwickelt hatte, ließen sich höhere Werte auf der femininen Skala für trans Frauen als für cis Frauen feststellen. Die Werte bei trans Männern unterschieden sich nicht signifikant von denen der cis Männer. Insbesondere durch die Klassifikation von transgender Personen als androgynen oder undifferenzierten Typ wurde gefolgert, dass transgender Personen die Geschlechtsrollen, die ihrem sex stereotyp zugeschrieben werden, nicht generell ablehnen würden. Die Geschlechtsidentität müsse sich also anders als nur durch die Geschlechtsrolle definieren.

Der Vergleich der Ergebnisse des BSRI mit den von uns erhobenen durch die GERAS ist schwierig, da die GERAS-Auswertung keine Richtwerte enthält, um die Ergebnisse auf die vier Typen von Bem zu übertragen. Jedoch arbeitet auch die GERAS mit einem zweidimensionalen Ansatz der Geschlechtsrollenidentität und somit können hohe oder niedrige Werte auf der femininen bzw. maskulinen Skala verglichen werden. Die These, trans Frauen würden maskuline Attribute für sich stärker ablehnen als dies bei trans Männern und femininen Attributen der Fall wäre (Fleming et al., 1980), kann durch unsere Ergebnisse nicht unterstützt werden. Die niedrigste Zustimmung fand sich bei trans Männern zu femininen Items. Auch zeigten sich in unserer Stichprobe keine höheren Werte für feminine Items bei trans Frauen als bei cis Frauen, was die Behauptung einer „übertriebenen Weiblichkeit“ (Fleming et al., 1980, S. 15) widerlegt. Die Vergleichbarkeit der Werte ist sicherlich aus vielen Gründen eingeschränkt. Zu nennen sind hier bspw. fehlende Informationen zur sexuellen Orientierung bei Fleming et al. und ein jüngeres Alter in unserer Stichprobe. In der Zeit seit der Veröffentlichung der genannten Studien vor bis zu 50 Jahren hat sich gesellschaftlich viel verändert. Zuletzt ist der nicht unwesentliche Faktor zu nennen, dass die beiden Instrumente BSRI und GERAS unterschiedliche Aspekte der Geschlechtsrollen erfassen, wie bereits ausführlich erläutert.

Die GERAS ist in unserer Studie als neues Messinstrument genutzt worden, dessen Verwendung noch nicht weit verbreitet ist. In unserer Studie ließen sich cis Frauen und cis Männer nicht signifikant mittels der maskulinen oder femininen Gesamtscores differenzieren, zudem brachte die Subskala Persönlichkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hervor und es zeigten sich teilweise weite 95%-Konfidenzintervalle der gemessenen Punktzahlen, insbesondere bei trans Männern. Diese Umstände heben hervor, wie schwierig die präzise Messung der Geschlechtsrollenidentität ist.

4.6 Lassen sich Parameter der Hirnanatomie vorhersagen?

Wie ausführlich diskutiert, fanden sich sowohl in der Hirnanatomie als auch in der Geschlechtsrollenidentität signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Somit schloss sich die Frage an, ob sich die Parameter der Hirnanatomie mithilfe anderer erhobener Daten vorhersagen ließen. Dabei zeigte sich für alle absoluten Volumina das *sex* als signifikanter Koeffizient: bei weiblichem *sex* waren die absoluten Volumina kleiner. Gleichzeitig konnte ein weibliches *sex* einen höheren Anteil an GM vorhersagen. Während das *gender* und der (F) GERAS-Score keine signifikanten Koeffizienten für eine Vorhersage bildeten, konnte der (M) GERAS-Score teilweise die Hirnanatomie voraussagen: sowohl ein größeres TIV als auch mehr Volumen an CSF und WM konnten durch einen höheren (M) GERAS-Score vorhergesagt werden. Die berichteten Daten könnten darauf hinweisen, dass auch bestimmte Charakterzüge mit einer unterschiedlichen Hirnanatomie zusammenhängen. Am deutlichsten war die Vorhersage der Hirnanatomie allerdings durch das *sex*. Die signifikante Vorhersage der absoluten Volumina könnte teilweise mit dem durchschnittlichen Körpergewicht und der Körpergröße zusammenhängen, jedoch reichen diese Merkmale nicht aus, um die unterschiedliche Hirnarchitektur zu erklären (Rushton und Ankney, 2009). Die fehlende Aussagekraft des *gender* passt zu Beobachtungen, in denen sich globale Parameter zwischen trans Frauen und cis Männern (Savic und Arver, 2011) nicht unterschieden. Gefundene regionsspezifische Unterschiede zwischen trans und cis Personen (Luders et al., 2012; Manzouri et al., 2015; Simon et al., 2013; Zubiurre-Elorza et al., 2013) könnten nicht ausreichen sein, um in der globalen Betrachtung eine Prädikation

durch das *gender* zu ermöglichen. Zu diesem Erklärungsansatz würde passen, dass sogar mithilfe maschinellen Lernens eine Differenzierung von Jugendlichen anhand ihres *genders* erst möglich war, wenn Regionen einzeln statt im gesamten Gehirn betrachtet wurden (Hoekzema et al., 2015).

4.7 Verbesserte Einschlusskriterien

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte mit dem Ziel, die Hirnanatomie und Geschlechtsrollenidentität bei Personen mit verschiedenem *sex* oder *gender* zu untersuchen – und zwar schon vor jeglicher Hormoneinnahme bei transgender Personen. Schon mit den Einschlusskriterien und dem Studiendesign wurden somit in dieser Studie erste wichtige Kritikpunkte an vorherigen Publikationen beachtet (Mueller et al., 2017; Smith et al., 2015): es wurden die Daten sowohl von trans Frauen als auch trans Männern und zusätzlich cis Frauen und cis Männern unter gleichen Bedingungen erhoben. Alle vier Gruppen wurden direkt miteinander verglichen. Zudem wurden ausschließlich Proband*innen ohne aktuelle Hormoneinnahme eingeschlossen und die sexuelle Orientierung der Proband*innen erhoben, welche ein breites Spektrum zeigte. Es sollte an dieser Stelle angemerkt werden, dass eine akkurate Messung der sexuellen Orientierung schwierig ist (Moradi et al., 2009). Jedoch zeigte sich in unserer Arbeit die Verwendung der Skala nach Kinsey et al. (1948) mit sieben Abstufungen von „exklusiv heterosexuell“ bis „exklusiv homosexuell“ und der zusätzlichen Option „keine soziosexuellen Kontakte oder Reaktionen“ als geeignet, denn es konnte zu allen 101 Proband*innen Informationen zur sexuellen Orientierung erhoben werden. Es bleibt nicht auszuschließen, dass die Proband*innen der Bezeichnung nicht immer uneingeschränkt zustimmten, jedoch war so eine Kategorisierung möglich, während andere Studien bei der Erhebung der Sexualität von Problemen berichteten (Clemens et al., 2021; Hare et al., 2009). Sowohl transgender als auch cisgender Proband*innen unserer Stichprobe wählten breit über die Skala verteilte Optionen aus. Da sich Personen mit homo- oder bisexueller Orientierung häufiger als transgender identifizieren als Personen mit heterosexueller Orientierung (Kuyper und Wijsen, 2014) und die sexuelle Orientierung möglicherweise einen Einfluss auf die Hirnanatomie hat (Clemens et al., 2021; Manzouri und Savic, 2019), wurde ein ähnlich diverses

Bild an sexuellen Orientierungen in der transgender Gruppe wie in der cisgender Gruppe angestrebt. Eine eins-zu-eins-Zuordnung der Teilnehmenden anhand der sexuellen Orientierung war nicht möglich. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die sexuelle Orientierung kann trotz aller Versuche nicht ausgeschlossen werden.

4.8 Stärken und Limitationen der Studie

Ein Einfluss auf die Studienergebnisse durch die GAHT konnte in dieser Arbeit ausgeschlossen werden, da die Messung der Teilnehmenden konsequent vor der ersten Hormoneinnahme stattfand. Um dies zu kontrollieren, wurden die Serumkonzentrationen der Geschlechtshormone erhoben. Diese zeigten die erwarteten, zum sex der Teilnehmenden passenden Werte. Jedoch konnte eine Korrelation unserer Ergebnisse mit den Hormonwerten nicht untersucht werden, da die Messung nur bei den cis Frauen konsequent in der errechneten Lutealphase stattfand. Bei den trans Männern war dies nicht immer möglich und es resultierten stark unterschiedliche Hormonkonzentrationen zum Messzeitpunkt. Da die Daten dem ersten Messzeitpunkt einer longitudinalen Studie entsprachen, ist dieser erste Schritt der Auswertung fundamental für die restlichen Ergebnisse der Studie. Unter anderem die Frage nach einer Veränderung der Hirnstruktur durch eine GAHT kann nur adäquat beantwortet werden, wenn die gleichen Proband*innen schon ohne den Einfluss von Hormonen miteinander verglichen wurden.

Nachdem sich die Wissenschaft für lange Zeit nur auf Unterschiede zwischen cisgender Personen konzentriert hat, kann diese Arbeit auch dazu beitragen, den Wissensrückstand im gesamten Themengebiet zur Gesundheit von transgender Personen aufzuholen. Transgender Personen sind Teil unserer Gesellschaft und sollten somit auch in der Wissenschaft grundsätzlich mit abgebildet werden. Zusätzlich könnte dies die gesellschaftliche Toleranz verbessern (Smith et al., 2015).

Zu den limitierenden Umständen dieser Arbeit gehörte die Stichprobengröße der einzelnen Gruppen, insbesondere die kleine Gruppe der trans Männer. Allerdings lag die Stichprobengröße mit insgesamt $n=101$ im selben Bereich wie viele

andere publizierte Studien mit einer ähnlichen Fragestellung, teilweise waren in diesen die Stichproben sogar noch kleiner (z.B. Spizzirri et al., 2018).

Zudem war es nicht möglich, die Teilnehmenden eins zu eins nach Alter und sexueller Orientierung zuzuordnen. Allerdings wurde der Einfluss des Alters der Teilnehmenden auf die Ergebnisse durch die Aufnahme des Alters als Kovariate in unsere Gruppenvergleiche minimiert. Es ist durch die Kritik an der Messgenauigkeit der sexuellen Orientierung (Moradi et al., 2009) auch fraglich, ob eine personengenaue Zuordnung in diesem Fall sinnvoll wäre. Ein eventueller Einfluss der sexuellen Orientierung auf die Ergebnisse konnte also nicht gänzlich beglichen werden, jedoch wurde eine ausführliche Erfassung der sexuellen Orientierung mithilfe der Skala nach Kinsey et al. (1948) durchgeführt. Diese zeigte eine große Variabilität in der Stichprobe – und zwar in jeder der vier Gruppen. Ein Vergleich von „[...] gynäphilen und androphilen [...]“ (Savic und Arver, 2011, S. 2531) cisgender und transgender Personen war in unsere Studie nicht möglich und zeigte sich zudem als nicht sinnvoll, da sich mehr als die Hälfte (54 von 101) der Proband*innen gar nicht zweifelslos einer dieser Kategorien zuordneten. Viel mehr ordneten sie sich mittiger im Spektrum, entfernt von den beiden Endpunkten der Skala „ausschließlich homo- oder heterosexuell“ ein.

Die Studie untersuchte nicht, in welchen kulturellen Umfeldern die Teilnehmenden aufwuchsen, was eine Einschränkung der Ergebnisse sein könnte (Derntl et al., 2024). Da die Studie in Deutschland mit ausschließlich deutschsprachigen Teilnehmenden durchgeführt wurde, ist nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse durch eine einseitige Sichtweise auf sex und *gender* beeinflusst wurden. Zudem ist zu beachten, dass die Stichprobe an beiden Standorte Tübingen und Aachen über eine hohe Bildung verfügte. Zukünftige Studien sollten darauf achten, verschiedene Bildungsgrade und kulturelle Herkünfte in ihre Untersuchungen von sex und *gender* einzuschließen. Ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse durch die Erhebung am Standort Aachen oder Tübingen wurde kontrolliert, hierfür wurde der Standort als Kovariate eingeschlossen. Obwohl das Hinzufügen der kategorialen Kovariate Standort zur ANCOVA allgemein akzeptiert ist, erfüllt dieser Ansatz nicht

vollständig die Voraussetzungen einer ANCOVA und die Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Da alle teilnehmenden transgener Personen kurz vor Beginn ihrer GAHT standen, wurden die Diagnosekriterien nach WHO für eine Geschlechtsinkongruenz von externen Institutionen geprüft. Eine zusätzliche Prüfung der Kriterien erfolgte im Rahmen der Studie nicht. Die Zuordnung der Teilnehmenden zu ihrer Gruppe Gender erfolgte durch Selbstauskunft. Um falsch-positive Ergebnisse in dieser Arbeit zu vermeiden, erfolgte die statistische Auswertung der Gruppenvergleiche unter Bonferroni-Korrektur (wie angegeben).

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass bei der Durchführung von Studien mit transgener Personen auf diskriminierende Sprache geachtet werden muss. Formulierungen wie „[...] Unterschiede zwischen transgener und gesunden Kontrollen [...]“ (Simon et al., 2013, S. 1) implizieren eine Pathologie (Bouman et al., 2017) und sollten demnach von zukünftigen Forschungsgruppen gemieden werden.

4.9 Schlussfolgerung

Es wurde nun ausführlich über den aktuellen Wissensstand zu den genannten Parametern der Hirnanatomie und der Messung und Klassifikation von Geschlechtsrollenidentitäten berichtet. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede, die in der vorgelegten Studie gefunden wurden, konnten teilweise bisher berichtete Unterschiede bestätigen. Dazu zählte insbesondere, dass Personen mit einem männlichen sex größere absolute Volumina hatten, während der Anteil an GM bei Personen mit einem weiblichen sex größer war. Dies galt für die gesamte Stichprobe, also auch für transgener Personen. Doch nur, weil die globalen Parameter von trans Personen ähnlich zu cis Personen mit dem gleichen sex waren, kann noch nicht gefolgert werden, dass gar keine Unterschiede beständen. Möglicherweise war die Betrachtung globaler Parameter nicht differenziert genug, denn regionale Unterschiede könnten gegebenenfalls überdeckt worden sein. Für das Putamen bestätigte sich diese Vermutung, da bei trans Personen ein signifikant größeres Volumen festgestellt

werden konnte, was die Rolle des Putamen für die Geschlechtsidentität (Clemens et al., 2021) weiter in den Fokus rückt.

Darüber hinaus sollte betont werden, dass sich auch die Charakterisierung der Geschlechtsrollenidentität als schwierig erwies. Sowohl bei cisgender als auch bei transgender Personen konnte nur teilweise eine signifikante Differenzierung der Gruppen mithilfe der GERAS erfolgen. Anders als erwartet ließen sich selbst cis Männer und cis Frauen in unserer Stichprobe nicht signifikant durch die GERAS-Gesamtwerte unterscheiden. Es war schwierig, aus den Ergebnissen der GERAS Thesen aufzustellen, ohne dabei zu spekulieren und das Risiko von Missinterpretationen einzugehen.

Diese Umstände betonen die Schwierigkeit, die Geschlechtsrollenidentität zusammen mit den Kategorien *sex* und *gender* mit der Hirnstruktur in Korrelation zu setzen. Zukünftige Studien sollten sich weiterhin mit diesen Fragestellungen auseinandersetzen, um geeignete Messinstrumente zu finden und Parameter zu identifizieren. Das grundlegende Ziel neurobiologischer Forschung ist immer ein Fortschritt im Verständnis der Funktionsweise unseres Gehirns. Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Entstehung von Geschlechtsidentität könnten aber auch dabei helfen, dass Varianten von *gender* insgesamt als physiologisch eingeordnet werden (Feusner et al., 2017; Manzouri et al., 2015).

Wie ausführlich beschrieben wurde, kamen viele Autor*innen, wenn auch nicht alle, in ihren Studien zu dem Schluss, dass Geschlechtsunterschiede bedeutend sind und Gegenstand der Forschung sein sollten. Meist wurde sich mit „*sex matters*“ zwar nur auf die Unterschiede zwischen cisgender Personen bezogen (Cahill, 2006; McCarthy et al., 2012), jedoch sollte hier einen Schritt weiter gegangen werden. Es ist noch unklar, welches Geschlechtsmodell am besten geeignet ist, um Unterschiede sowohl detailliert als auch differenziert zuzuordnen. Wenn wir davon ausgehen, dass die Positionierung von trans Personen genau zwischen cis Frauen und cis Männern zu stark vereinfacht ist (Smith et al., 2015), dann muss auch gelten: *gender matters*. Nur so können Fragen um Geschlechtsunterschiede differenziert untersucht werden. Welche Prozesse führen zu der Morphologie, die wir im Gehirn bei Personen mit

verschiedenem *sex* und *gender* beobachten konnten? Ist diese Morphologie durch Hormone veränderbar und wenn ja, wie verändert sie sich? Welche Charakteristika können mit bestimmten Merkmalen der Hirnanatomie in Verbindung gebracht werden? Können Fragebögen zur Geschlechtsrollenidentität zum Verständnis der Neurobiologie des Menschen weiterhelfen? Es sind weitere Studien nötig, um auf diese Fragen Antworten zu finden. Diese Studien sollten dabei insbesondere darauf achten, bei den Inklusionskriterien der Proband*innen sorgfältig zu sein und in der Arbeit mit Proband*innen Diskriminierung zu vermeiden. Dann bleibt zu hoffen, dass die Forschung mit transgender Personen zum Abbau von Stigmata und zu einer differenzierteren Geschlechtsevorstellung beitragen kann (Flint et al., 2020; Smith et al., 2015).

5 Zusammenfassung

Die Wissenschaft beschäftigt sich schon seit Jahrzehnten mit möglichen Unterschieden zwischen den Geschlechtern. Dabei sollte allerdings nicht nur zwischen dem *sex* männlich oder weiblich, sondern auch zwischen dem *gender* Mann oder Frau unterschieden werden. Diese Arbeit fokussierte sich auf die Untersuchung der Hirnarchitektur und der Geschlechtsrollenidentität von trans Frauen, trans Männern, cis Frauen und cis Männern.

101 Teilnehmende (32 cis Männer, 25 cis Frauen, 27 trans Frauen, 17 trans Männer) wurden am Universitätsklinikum Tübingen und der RWTH Aachen zwischen November 2020 und Oktober 2022 rekrutiert. Die Stichprobe hob sich unter anderem durch Einschlusskriterien wie dem Messzeitpunkt vor Beginn einer geschlechtsangleichenden Hormontherapie (GAHT) und einer vielfältigen sexuellen Orientierung der Teilnehmer*innen von bisherigen Studien ab. Es wurden sowohl Parameter der Hirnarchitektur aus MRT-Daten als auch Daten zur Geschlechtsrollenidentität mithilfe der Gender-Related Attributes Survey (GERAS) verglichen. Aufgestellte Hypothesen bezogen sich hierbei auf mögliche Gruppenunterschiede in globalen Hirnvolumina, im Putamen sowie in den Ergebnissen der GERAS. Zuletzt wurde auch untersucht, inwiefern die Hirnstruktur und die Geschlechtsrollenidentität zusammenhängen.

Die Daten zur Hirnstruktur zeigten, dass Personen mit männlichem *sex* insgesamt und in allen drei Gewebetypen größere absolute Volumina aufwiesen als Personen mit weiblichem *sex*. Durch ein weibliches *sex* konnten sowohl die geringeren absoluten Hirnvolumina als auch ein höherer Anteil an Grauer Substanz vorhergesagt werden. Unterschiede in globalen Parametern der Hirnstruktur zwischen cis Männern und trans Frauen sowie zwischen cis Frauen und trans Männern waren nicht signifikant. Jedoch zeigten sich bei trans Personen größere Volumina im Putamen als bei cis Personen. Das Putamen wurde bereits vor dieser Studie als wichtige Region für die Geschlechtsidentität gehandelt (Clemens et al., 2021), was sich in dieser Studie somit bestätigte.

Deutliche Unterschiede zwischen Gruppen mit verschiedenem *gender* wurden auch bei der Gender-Related Attributes Survey (GERAS) festgestellt. Cis Männer

erzielten höhere Werte auf der maskulin-bezogenen Skala als trans Frauen, während trans Männer niedrigere Werte auf der feminin-bezogenen Skala als alle anderen drei Gruppen aufwiesen. Überraschenderweise wiesen die Gesamtwerte der GERAS von cis Männern und cis Frauen keine signifikanten Unterschiede auf.

Somit zeigten sich neben einem starken Einfluss durch das *sex* auf die Hirnarchitektur auch Hinweise für einen Einfluss durch das *gender*. Bei globaler Betrachtung der Hirnstruktur war ein Einfluss durch das *gender* nicht signifikant, jedoch weist das signifikant größere Putamen bei trans Personen darauf hin, dass regionale Unterschiede eine Rolle bei der Entwicklung des *genders* spielen können. Die Geschlechtsrollenidentität bleibt ein schwierig zu messender Parameter, der mehr wissenschaftliche Aufmerksamkeit verdient.

Die zukünftige Beachtung der Variable *gender* in der Forschung könnte die Wissenschaft in Fragen zur Entstehung und Definition von Geschlecht voranbringen. Noch heute bestehende Zustände aus Diskriminierung und Gewalt gegenüber trans Personen machen deutlich, wie wichtig die Aufklärung über Geschlechtsidentitäten ist.

6 Literaturverzeichnis

- Allen, J.S., Damasio, H., Grabowski, T.J., Bruss, J., Zhang, W., 2003. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray–white composition of the human cerebrum. *NeuroImage* 18, 880–894.
[https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00034-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00034-X)
- Altinay, M., Anand, A., 2020. Neuroimaging gender dysphoria: a novel psychobiological model. *Brain Imaging Behav.* 14, 1281–1297.
<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00121-8>
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th Edition. Arlington: American Psychiatric Publishing.
- Arcelus, J., Bouman, W., Van Den Noortgate, W., Claes, L., Witcomb, G., Fernandez-Aranda, F., 2015. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies in Transsexualism. *Eur. Psychiatry* 306, 807-815.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.04.005>
- Baldinger-Melich, P., Urquijo Castro, M.F., Seiger, R., Ruef, A., Dwyer, D.B., Kranz, G.S., Klöbl, M., Kambeitz, J., Kaufmann, U., Windischberger, C., Kasper, S., Falkai, P., Lanzenberger, R., Koutsouleris, N., 2020. Sex Matters: A Multivariate Pattern Analysis of Sex- and Gender-Related Neuroanatomical Differences in Cis- and Transgender Individuals Using Structural Magnetic Resonance Imaging. *Cereb. Cortex* 30, 1345–1356.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhz170>
- Bem, S.L., 1977. On the Utility of Alternative Procedures for Assessing Psychological Androgyny. *J. Consult. Clin. Psychol.* 45, 196–205.
- Bem, S.L., 1974. THE MEASUREMENT OF PSYCHOLOGICAL ANDROGYNY. *J. Consult. Clin. Psychol.* 42, 155–162.
- Blanchard, R., Clemmensen, L., Steiner, B., 1987. Heterosexual and homosexual gender dysphoria. *Arch Sex Behav* 16, 139–52.
<https://doi.org/10.1007/BF01542067>
- Bouman, W.P., Schwend, A.S., Motmans, J., Smiley, A., Safer, J.D., Deutsch, M.B., Adams, N.J., Winter, S., 2017. Language and trans health. *Int. J. Transgenderism* 18, 1–6.
<https://doi.org/10.1080/15532739.2016.1262127>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), 2024. ICD-10-GM Version 2025, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Stand: 13. September 2024. Köln.
- Burke, S.M., Manzouri, A.H., Savic, I., 2017. Structural connections in the brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Sci. Rep.* 7, 17954.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-17352-8>
- Cahill, L., 2006. Why sex matters for neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 477–484. <https://doi.org/10.1038/nrn1909>
- Clemens, B., Junger, J., Pauly, K., Neulen, J., Neuschaefer-Rube, C., Frölich, D., Mingoia, G., Derntl, B., Habel, U., 2017. Male-to-female gender

- dysphoria: Gender-specific differences in resting-state networks. *Brain Behav.* 7, e00691. <https://doi.org/10.1002/brb3.691>
- Clemens, B., Votinov, M., Puiu, A.A., Schüppen, A., Hüpen, P., Neulen, J., Derntl, B., Habel, U., 2021. Replication of Previous Findings? Comparing Gray Matter Volumes in Transgender Individuals with Gender Incongruence and Cisgender Individuals. *J. Clin. Med.* 10, 1454. <https://doi.org/10.3390/jcm10071454>
- Coleman, E., Radix, A.E., Bouman, W.P., Brown, G.R., de Vries, A.L.C., Deutsch, M.B., Ettner, R., Fraser, L., Goodman, M., Green, J., Hancock, A.B., Johnson, T.W., Karasic, D.H., Knudson, G.A., Leibowitz, S.F., Meyer-Bahlburg, H.F.L., Monstrey, S.J., Motmans, J., Nahata, L., Nieder, T.O., Reisner, S.L., Richards, C., Schechter, L.S., Tangpricha, V., Tishelman, A.C., Van Trotsenburg, M.A.A., Winter, S., Ducheny, K., Adams, N.J., Adrián, T.M., Allen, L.R., Azul, D., Bagga, H., Başar, K., Bathory, D.S., Belinky, J.J., Berg, D.R., Berli, J.U., Bluebond-Langner, R.O., Bouman, M.-B., Bowers, M.L., Brassard, P.J., Byrne, J., Capitán, L., Cargill, C.J., Carswell, J.M., Chang, S.C., Chelvakumar, G., Corneil, T., Dalke, K.B., De Cuypere, G., de Vries, E., Den Heijer, M., Devor, A.H., Dhejne, C., D'Marco, A., Edmiston, E.K., Edwards-Leeper, L., Ehrbar, R., Ehrensaft, D., Eisfeld, J., Elaut, E., Erickson-Schroth, L., Feldman, J.L., Fisher, A.D., Garcia, M.M., Gijs, L., Green, S.E., Hall, B.P., Hardy, T.L.D., Irwig, M.S., Jacobs, L.A., Janssen, A.C., Johnson, K., Klink, D.T., Kreukels, B.P.C., Kuper, L.E., Kvach, E.J., Malouf, M.A., Massey, R., Mazur, T., McLachlan, C., Morrison, S.D., Mosser, S.W., Neira, P.M., Nygren, U., Oates, J.M., Obedin-Maliver, J., Pagkalos, G., Patton, J., Phanuphak, N., Rachlin, K., Reed, T., Rider, G.N., Ristori, J., Robbins-Cherry, S., Roberts, S.A., Rodriguez-Wallberg, K.A., Rosenthal, S.M., Sabir, K., Safer, J.D., Scheim, A.I., Seal, L.J., Sehoole, T.J., Spencer, K., St. Amand, C., Steensma, T.D., Strang, J.F., Taylor, G.B., Tilleman, K., T'Sjoen, G.G., Vala, L.N., Van Mello, N.M., Veale, J.F., Vencill, J.A., Vincent, B., Wesp, L.M., West, M.A., Arcelus, J., 2022. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int. J. Transgender Health* 23, S1–S259. <https://doi.org/10.1080/26895269.2022.2100644>
- Cosgrove, K.P., Mazure, C.M., Staley, J.K., 2007. Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function, and Chemistry. *Biol. Psychiatry* 62, 847–855. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.03.001>
- de Jong, L.W., Vidal, J., Forsberg, L.E., Zijdenbos, A.P., Haight, T., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Sigurdsson, S., Gudnason, V., Buchem, M.A., Launer, L.J., 2017. Allometric scaling of brain regions to intracranial volume: An epidemiological MRI study. *Hum. Brain Mapp.* 38, 151–164. <https://doi.org/10.1002/hbm.23351>
- De Vries, G.J., 2004. Minireview: Sex Differences in Adult and Developing Brains: Compensation, Compensation, Compensation. *Endocrinology* 145, 1063–1068. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1504>
- Derntl, B., Hage, S.R., Hallschmid, M., 2024. Making Sense of Sex in Neuroscience. *Biol. Psychiatry Glob. Open Sci.* 4, 100292. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2024.100292>

- Drescher, J., Cohen-Kettenis, P., Winter, S., 2012. Minding the body: Situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int. Rev. Psychiatry* 24:6, 568–577. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.741575>
- European Union Agency for Fundamental Rights., 2013. European Union lesbian, gay, bisexual and transgender survey :results at a glance. Publications Office, LU.
- Feusner, J.D., Lidström, A., Moody, T.D., Dhejne, C., Bookheimer, S.Y., Savic, I., 2017. Intrinsic network connectivity and own body perception in gender dysphoria. *Brain Imaging Behav.* 11, 964–976. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9578-6>
- Fleming, M.Z., Jenkins, S.R., Bugarin, C., 1980. Questioning current definitions of gender identity: Implications of the Bem Sex-Role Inventory for transsexuals. *Arch. Sex. Behav.* 9, 13–26. <https://doi.org/10.1007/BF01541398>
- Flint, C., Förster, K., Koser, S.A., Konrad, C., Zwitserlood, P., Berger, K., Hermesdorf, M., Kircher, T., Nenadic, I., Krug, A., Baune, B.T., Dohm, K., Redlich, R., Opel, N., Arolt, V., Hahn, T., Jiang, X., Dannlowski, U., Grotegerd, D., 2020. Biological sex classification with structural MRI data shows increased misclassification in transgender women. *Neuropsychopharmacology* 45, 1758–1765. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0666-3>
- Fontan, A., Cignetti, F., Nazarian, B., Anton, J.-L., Vaugoyeau, M., Assaiante, C., 2017. How does the body representation system develop in the human brain? *Dev. Cogn. Neurosci.* 24, 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.02.010>
- Functional Imaging Laboratory, 2020. Statistical Parametric Mapping (SPM).
- Garcia-Falgueras, A., Swaab, D.F., 2008. A sex difference in the hypothalamic uncinate nucleus: relationship to gender identity. *Brain* 131, 3132–3146. <https://doi.org/10.1093/brain/awn276>
- Gruber, F.M., Distlberger, E., Scherndl, T., Ortner, T.M., Pletzer, B., 2020. Psychometric Properties of the Multifaceted Gender-Related Attributes Survey (GERAS). *Eur. J. Psychol. Assess. Off. Organ Eur. Assoc. Psychol. Assess.* 36, 612–623. <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000528>
- Guillamon, A., Junque, C., Gómez-Gil, E., 2016. A Review of the Status of Brain Structure Research in Transsexualism. *Arch. Sex. Behav.* 45, 1615–1648. <https://doi.org/10.1007/s10508-016-0768-5>
- Gur, R.C., Turetsky, B.I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P., Gur, R.E., 1999. Sex Differences in Brain Gray and White Matter in Healthy Young Adults: Correlations with Cognitive Performance. *J. Neurosci.* 19, 4065–4072. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-10-04065.1999>
- Hahn, A., Kranz, G.S., Küblböck, M., Kaufmann, U., Ganger, S., Hummer, A., Seiger, R., Spies, M., Winkler, D., Kasper, S., Windischberger, C., Swaab, D.F., Lanzenberger, R., 2015. Structural Connectivity Networks of Transgender People. *Cereb. Cortex* 25, 3527–3534. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu194>
- Hamm, J., Sauer, A., 2014. Perspektivenwechsel: Vorschläge für eine menschenrechts- und bedürfnisorientierte Trans*-

- Gesundheitsversorgung. *Z. Für Sex.* 27, 4–30. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366140>
- Hare, L., Bernard, P., Sánchez, F.J., Baird, P.N., Vilain, E., Kennedy, T., Harley, V.R., 2009. Androgen Receptor Repeat Length Polymorphism Associated with Male-to-Female Transsexualism. *Biol. Psychiatry* 65, 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.033>
- Hembree, W.C., Cohen-Kettenis, P.T., Gooren, L., Hannema, S.E., Meyer, W.J., Murad, M.H., Rosenthal, S.M., Safer, J.D., Tangpricha, V., T'Sjoen, G.G., 2017. Endocrine Treatment of Gender-Dysphoric/Gender-Incongruent Persons: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102, 3869–3903. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01658>
- Herman, J.L., Flores, A.R., O'Neill, K.K., 2022. HOW MANY ADULTS AND YOUTH IDENTIFY AS TRANSGENDER IN THE UNITED STATES? The Williams Institute, UCLA School of Law.
- Hoekzema, E., Schagen, S.E.E., Kreukels, B.P.C., Veltman, D.J., Cohen-Kettenis, P.T., Delemarre-van De Waal, H., Bakker, J., 2015. Regional volumes and spatial volumetric distribution of gray matter in the gender dysphoric brain. *Psychoneuroendocrinology* 55, 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.016>
- Hulshoff Pol, H.E., Cohen-Kettenis, P.T., Van Haren, N.E.M., Peper, J.S., Brans, R.G.H., Cahn, W., Schnack, H.G., Gooren, L.J.G., Kahn, R.S., 2006. Changing your sex changes your brain: influences of testosterone and estrogen on adult human brain structure. *Eur. J. Endocrinol.* 155, S107–S114. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02248>
- James, S.E., Herman, J.L., Rankin, S., Keisling, M., Mottet, L., Anafi, M., 2016. Executive Summary of the Report of the 2015 U.S. Transgender Survey. National Center for Transgender Equality, Washington, DC.
- Joel, D., Berman, Z., Tavor, I., Wexler, N., Gaber, O., Stein, Y., Shefi, N., Pool, J., Urchs, S., Margulies, D.S., Liem, F., Hänggi, J., Jäncke, L., Assaf, Y., 2015. Sex beyond the genitalia: The human brain mosaic. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 15468–15473. <https://doi.org/10.1073/pnas.1509654112>
- Joel, D., Garcia-Falgueras, A., Swaab, D., 2020. The Complex Relationships between Sex and the Brain. *The Neuroscientist* 26, 156–169. <https://doi.org/10.1177/1073858419867298>
- Jost, A., 1983. Genetic and hormonal factors in sex differentiation of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 8, 183–193. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(83\)90055-0](https://doi.org/10.1016/0306-4530(83)90055-0)
- Kennedy, D., 1998. Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance. *Cereb. Cortex* 8, 372–384. <https://doi.org/10.1093/cercor/8.4.372>
- Kinsey, A.C., Pomeroy, W.R., Clyde, M.E., 1948. *Sexual Behavior in the Human Male*. W.B. Saunders; Bloomington: Indiana U. Press, Philadelphia.
- Klein, F., Sepekoff, B., Wolf, T.J., 1985. Sexual Orientation:: A Multi-Variable Dynamic Process. *J. Homosex.* 11, 35–49. https://doi.org/10.1300/J082v11n01_04
- Klein, V., Brunner, F., Nieder, T., Reed, G., Briken, P., 2016. Diagnoseleitlinien sexueller Störungen in der International Classification of Diseases and

- Related Health Problems (ICD)-11 – Dokumentation des Revisionsprozesses. *Z. Für Sex.* 28, 363–373. <https://doi.org/10.1055/s-0041-109281>
- Kranz, G.S., Hahn, A., Kaufmann, U., Küblböck, M., Hummer, A., Ganger, S., Seiger, R., Winkler, D., Swaab, D.F., Windischberger, C., Kasper, S., Lanzenberger, R., 2014. White Matter Microstructure in Transsexuals and Controls Investigated by Diffusion Tensor Imaging. *J. Neurosci.* 34, 15466–15475. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2488-14.2014>
- Kreukels, B.P.C., Guillamon, A., 2016. Neuroimaging studies in people with gender incongruence. *Int. Rev. Psychiatry* 28, 120–128. <https://doi.org/10.3109/09540261.2015.1113163>
- Kurth, F., Gaser, C., Sánchez, F.J., Luders, E., 2022. Brain Sex in Transgender Women Is Shifted towards Gender Identity. *J. Clin. Med.* 11, 1582. <https://doi.org/10.3390/jcm11061582>
- Kuyper, L., Wijzen, C., 2014. Gender Identities and Gender Dysphoria in the Netherlands. *Arch. Sex. Behav.* 43, 377–385. <https://doi.org/10.1007/s10508-013-0140-y>
- Leiner, D.J., 2020. SoSci Survey GmbH. <https://www.soscisurvey.de> [Zugriff zuletzt 20.05.2025]
- Luders, E., Sánchez, F.J., Gaser, C., Toga, A.W., Narr, K.L., Hamilton, L.S., Vilain, E., 2009. Regional gray matter variation in male-to-female transsexualism. *NeuroImage* 46, 904–907. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.048>
- Luders, E., Sánchez, F.J., Tosun, D., Shattuck, D.W., Gaser, C., Vilain, E., Toga, A.W., 2012. Increased Cortical Thickness in Male-to-Female Transsexualism. *J. Behav. Brain Sci.* 02, 357–362. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2012.23040>
- Lüders, E., Steinmetz, H., Jäncke, L., 2002. Brain size and grey matter volume in the healthy human brain: *NeuroReport* 13, 2371–2374. <https://doi.org/10.1097/00001756-200212030-00040>
- Manzouri, A., Kosidou, K., Savic, I., 2015. Anatomical and Functional Findings in Female-to-Male Transsexuals: Testing a New Hypothesis. *Cereb. Cortex* bhv278. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv278>
- Manzouri, A., Savic, I., 2019. Possible Neurobiological Underpinnings of Homosexuality and Gender Dysphoria. *Cereb. Cortex* 29, 2084–2101. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy090>
- McCarthy, M.M., Arnold, A.P., 2011. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat. Neurosci.* 14, 677–683. <https://doi.org/10.1038/nn.2834>
- McCarthy, M.M., Arnold, A.P., Ball, G.F., Blaustein, J.D., De Vries, Geert.J., 2012. Sex Differences in the Brain: The Not So Inconvenient Truth. *J. Neurosci.* 32, 2241–2247. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5372-11.2012>
- Meerwijk, E.L., Sevelius, J.M., 2017. Transgender Population Size in the United States: a Meta-Regression of Population-Based Probability Samples. *Am. J. Public Health* 107, e1–e8. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303578>
- Moradi, B., Mohr, J.J., Worthington, R.L., Fassinger, R.E., 2009. Counseling psychology research on sexual (orientation) minority issues: Conceptual

- and methodological challenges and opportunities. *J. Couns. Psychol.* 56, 5–22. <https://doi.org/10.1037/a0014572>
- Morgado, F.F.R., Meireles, J.F.F., Neves, C.M., Amaral, A.C.S., Ferreira, M.E.C., 2018. Scale development: ten main limitations and recommendations to improve future research practices. *Psicol. Reflex. E Crítica* 30, 3. <https://doi.org/10.1186/s41155-016-0057-1>
- Moser, C., 2010. Blanchard's Autogynephilia Theory: A Critique. *J. Homosex.* 57, 790–809. <https://doi.org/10.1080/00918369.2010.486241>
- Moss-Racusin, C.A., Phelan, J.E., Rudman, L.A., 2010. When men break the gender rules: Status incongruity and backlash against modest men. *Psychol. Men Masculinity* 11, 140–151. <https://doi.org/10.1037/a0018093>
- Mueller, S.C., De Cuypere, G., T'Sjoen, G., 2017. Transgender Research in the 21st Century: A Selective Critical Review From a Neurocognitive Perspective. *Am. J. Psychiatry* 174, 1155–1162. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060626>
- Nguyen, H.B., Chavez, A.M., Lipner, E., Hantsoo, L., Kornfield, S.L., Davies, R.D., Epperson, C.N., 2018. Gender-Affirming Hormone Use in Transgender Individuals: Impact on Behavioral Health and Cognition. *Curr. Psychiatry Rep.* 20, 110. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0973-0>
- Nieder, T.O., Strauß, B., 2019. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung im Kontext von Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie und Trans-Gesundheit: Hintergrund, Methode und zentrale Empfehlungen. *Z. Für Sex.* 32, 70–79. <https://doi.org/10.1055/a-0895-8176>
- Nolan, I.T., Kuhner, C.J., Dy, G.W., 2019. Demographic and temporal trends in transgender identities and gender confirming surgery. *Transl. Androl. Urol.* 8, 184–190. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.04.09>
- Petkova, V.I., Björnsdotter, M., Gentile, G., Jonsson, T., Li, T.-Q., Ehrsson, H.H., 2011. From Part- to Whole-Body Ownership in the Multisensory Brain. *Curr. Biol.* 21, 1118–1122. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.022>
- Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Segovia, S., Gomez, Á., Guillamon, A., 2011a. White matter microstructure in female to male transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A diffusion tensor imaging study. *J. Psychiatr. Res.* 45, 199–204. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.05.006>
- Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Zubiarrre-Elorza, L., Segovia, S., Gomez, Á., Guillamon, A., 2011b. The microstructure of white matter in male to female transsexuals before cross-sex hormonal treatment. A DTI study. *J. Psychiatr. Res.* 45, 949–954. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.11.007>
- Rametti, G., Carrillo, B., Gómez-Gil, E., Junque, C., Zubiarrre-Elorza, L., Segovia, S., Gomez, Á., Karadi, K., Guillamon, A., 2012. Effects of androgenization on the white matter microstructure of female-to-male transsexuals. A diffusion tensor imaging study. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1261–1269. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.019>

- Reed, G.M., Drescher, J., Krueger, R.B., Atalla, E., Cochran, S.D., First, M.B., Cohen-Kettenis, P.T., Arango-de Montis, I., Parish, S.J., Cottler, S., Briken, P., Saxena, S., 2016. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry* 15, 205–221. <https://doi.org/10.1002/wps.20354>
- Ritchie, S.J., Cox, S.R., Shen, X., Lombardo, M.V., Reus, L.M., Alloza, C., Harris, M.A., Alderson, H.L., Hunter, S., Neilson, E., Liewald, D.C.M., Auyeung, B., Whalley, H.C., Lawrie, S.M., Gale, C.R., Bastin, M.E., McIntosh, A.M., Deary, I.J., 2018. Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants. *Cereb. Cortex* 28, 2959–2975. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy109>
- Roselli, C.E., 2018. Neurobiology of gender identity and sexual orientation. *J. Neuroendocrinol.* 30, e12562. <https://doi.org/10.1111/jne.12562>
- Ross, M.B., van de Grift, T.C., Elaut, E., Nieder, T.O., Becker-Hebly, I., Heylens, G., Kreukels, B.P.C., 2023. Experienced barriers of care within European treatment seeking transgender individuals: A multicenter ENIGI follow-up study. *Int. J. Transgender Health* 24, 26–37. <https://doi.org/10.1080/26895269.2021.1964409>
- Ruigrok, A.N.V., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M.-C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M.V., Tait, R.J., Suckling, J., 2014. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 39, 34–50. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.12.004>
- Rushton, J.P., Ankney, C.D., 2009. Whole Brain Size and General Mental Ability: A Review. *Int. J. Neurosci.* 119, 692–732. <https://doi.org/10.1080/00207450802325843>
- Savic, I., Arver, S., 2011. Sex Dimorphism of the Brain in Male-to-Female Transsexuals. *Cereb. Cortex* 21, 2525–2533. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr032>
- Savic, I., Garcia-Falgueras, A., Swaab, D.F., 2010. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 41–62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53630-3.00004-X>
- Savic, I., Lindström, P., 2008. PET and MRI show differences in cerebral asymmetry and functional connectivity between homo- and heterosexual subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 9403–9408. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801566105>
- Seiger, R., Hahn, A., Hummer, A., Kranz, G.S., Ganger, S., Woletz, M., Kraus, C., Sladky, R., Kautzky, A., Kasper, S., Windischberger, C., Lanzenberger, R., 2016. Subcortical gray matter changes in transgender subjects after long-term cross-sex hormone administration. *Psychoneuroendocrinology* 74, 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.028>
- Simon, L., Kozák, L.R., Simon, V., Czobor, P., Unoka, Z., Szabó, Á., Csukly, G., 2013. Regional Grey Matter Structure Differences between Transsexuals and Healthy Controls—A Voxel Based Morphometry Study. *PLoS ONE* 8, e83947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083947>

- Smith, E.S., Junger, J., Derntl, B., Habel, U., 2015. The transsexual brain – A review of findings on the neural basis of transsexualism. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 59, 251–266.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.008>
- Spizzirri, G., Duran, F.L.S., Chaim-Avancini, T.M., Serpa, M.H., Cavallet, M., Pereira, C.M.A., Santos, P.P., Squarzon, P., Da Costa, N.A., Busatto, G.F., Abdo, C.H.N., 2018. Grey and white matter volumes either in treatment-naïve or hormone-treated transgender women: a voxel-based morphometry study. *Sci. Rep.* 8, 736. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17563-z>
- The MathWorks, Inc, 2022. MATLAB 9.12.
- Uribe, C., Junque, C., Gómez-Gil, E., Abos, A., Mueller, S.C., Guillamon, A., 2020. Brain network interactions in transgender individuals with gender incongruence. *NeuroImage* 211, 116613.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116613>
- Witelson, S.F., 1991. Neural sexual mosaicism: Sexual differentiation of the human temporo-parietal region for functional asymmetry. *Psychoneuroendocrinology* 16, 131–153. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(91\)90075-5](https://doi.org/10.1016/0306-4530(91)90075-5)
- World Health Organization, 2022. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11). Geneva.
- Zhang, K., Sejnowski, T.J., 2000. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 5621–5626. <https://doi.org/10.1073/pnas.090504197>
- Zhang, T., Casanova, R., Resnick, S.M., Manson, J.E., Baker, L.D., Padual, C.B., Kuller, L.H., Bryan, R.N., Espeland, M.A., Davatzikos, C., 2016. Effects of Hormone Therapy on Brain Volumes Changes of Postmenopausal Women Revealed by Optimally-Discriminative Voxel-Based Morphometry. *PLOS ONE* 11, e0150834.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150834>
- Zhou, J.-N., Hofman, M.A., Gooren, L.J.G., Swaab, D.F., 1995. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378, 68–70.
<https://doi.org/10.1038/378068a0>
- Zubiaurre-Elorza, L., Junque, C., Gómez-Gil, E., Guillamon, A., 2014. Effects of Cross-Sex Hormone Treatment on Cortical Thickness in Transsexual Individuals. *J. Sex. Med.* 11, 1248–1261.
<https://doi.org/10.1111/jsm.12491>
- Zubiaurre-Elorza, L., Junque, C., Gomez-Gil, E., Segovia, S., Carrillo, B., Rametti, G., Guillamon, A., 2013. Cortical Thickness in Untreated Transsexuals. *Cereb. Cortex* 23, 2855–2862.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs267>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Birgit Derntl und Dr. Carolin Lewis (bis Dezember 2023) sowie Dr. Lieve T. van Egmond (ab Februar 2024) als Mentorinnen durchgeführt.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Studie „Transition in Transgender: Therapieinduzierte Veränderungen in Gehirn und Verhalten“, welche in Kooperation der beiden Standorte Universitätsklinikum Tübingen unter der Leitung von Prof. Dr. Birgit Derntl und RWTH Aachen unter der Leitung von Prof. Dr. Ute Habel konzipiert wurde.

Die Daten wurden an den beiden genannten Standorten erhoben. In Tübingen erfolgte die Datenerhebung von April bis November 2022 durch mich mit Unterstützung von weiteren Mitgliedern der AG Psychische Gesundheit und Gehirnfunktion von Frauen. In diesem Zeitraum war ich für die Rekrutierung der Proband*innen inklusive Screening sowie für die Terminvergabe und Organisation der Datenerhebung verantwortlich. Bei der Datenerhebung selbst war ich als MRT-Messhelferin tätig, führte die Blutentnahmen, Probenverarbeitung und Verhaltensmessungen inklusive der Fragebögen durch. Im Rahmen dieser Messtermine wurden auch Daten erhoben, die nicht in meine eigene Dissertation einfließen. Daten, die im Rahmen der genannten Studie vor April 2022 oder am Standort Aachen erhoben wurden, fließen teilweise in meine Datenauswertung ein.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte eigenständig durch mich unter Rücksprache mit Prof. Dr. Birgit Derntl, Dr. Carolin Lewis und Dr. Lieve T. van Egmond.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen bedanken, die mich während meiner Promotionszeit begleitet haben. Dabei möchte ich mich an erster Stelle bei Prof. Dr. Birgit Derntl bedanken, die mir die Möglichkeit gegeben hat, in ihrer Arbeitsgruppe zu promovieren und mich dabei während des gesamten Prozesses unterstützt hat und jederzeit bei Fragen zur Verfügung stand. Außerdem gilt ein besonderer Dank Dr. Carolin Lewis und Dr. Lieve T. van Egmond für ihre Betreuung und ihre Hilfsbereitschaft. Des Weiteren geht mein Dank an das gesamte Team der Arbeitsgruppe Psychische Gesundheit und Gehirnfunktion von Frauen für die Betreuung und die Hilfestellung in jeglicher Situation – und für die Atmosphäre in der Arbeitsgruppe, in der ich mich sehr wohlfühlt habe. Hier möchte ich auch die anderen Doktorand*innen der Arbeitsgruppe in Tübingen und die Kolleg*innen in Aachen erwähnen. Insbesondere bedanke ich mich auch bei meiner Vorgängerin im Projekt Julienne Götz für ihre Unterstützung. Zusätzlich möchte ich mich bei allen Proband*innen dieser Studie für die Zusammenarbeit bedanken, durch die ich sowohl beruflich als auch persönlich viel lernen konnte. Vielen Dank für euer Vertrauen, ohne euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Zuletzt bedanke ich mich bei meinem Freund, meinen Freund*innen und meiner Familie, die mich während meiner Promotionszeit begleitet haben, danke, dass ich mich immer auf euch verlassen konnte.