
Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Gyrifizierung und Hirnvolumen bei mono- und dizygoten Zwillingspaaren
Ein Vergleich**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Uta-Aglaia Droese
aus Flensburg

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. Schön

- I. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Wobrock
- II. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dechent

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Januar 2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1. Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Gyri und Sulci.....	1
1.2 Entstehungstheorien der Gyriifizierung	1
1.3 Experimentelle Studien zur Ergründung der Gyriifizierungsprozesse	2
1.4 Zwillingsforschung zur Ermittlung des genetischen Einflusses bei der Gyriifizierung.....	3
1.5 Untersuchungen der Gyriifizierung bei psychiatrisch erkrankten Menschen	4
1.6 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der Hirnmorphologie.....	5
1.7 Methoden zur Oberflächenbestimmung des Großhirns	6
1.8 Ziel der Arbeit	6
2. Material und Methoden	8
2.1 Soziodemographische Daten	8
2.2 Erstellung der MRT-Aufnahmen	9
2.3 Ermittlung der Gyriifizierungsindices der präfrontalen Kortexregionen	10
2.4 Manuelle Bearbeitung der MRT-Bilder zur Bestimmung der Gyriifizierungsindices der präfrontalen Kortexregionen	10
2.4.1 MRicro	10
2.4.2 Ausrichtung und Bestimmung der Schichten zur manuellen Ermittlung der Gyriifizierungsindices.....	11
2.5 Automatische Gyriifizierungsindexbestimmung (A-GI) der präfrontalen Kortexregionen.....	15
2.5.1 Ausrichtung und Bearbeitung der Schichten zur automatischen Ermittlung der Gyriifizierungsindices.....	15
2.5.2 Ermittlung der präfrontalen Kortexregion	16

2.6	Ermittlung der Volumina der Gesamthirne, der Kleinhirne, der Temporallappen und der präfrontalen Kortexregionen.....	18
2.6.1	SPM (= Statistical Parametric Mapping).....	18
2.6.2	Ausrichtung und Bearbeitung der Daten zur Volumenmessung	18
2.6.3	Grenzenbestimmung der Temporallappen	19
2.6.4	Grenzenbestimmung der präfrontalen Kortexregionen.....	20
2.6.5	Grenzenbestimmung der Kleinhirne	20
2.6.6	Gesamthirnvolumenbestimmung.....	21
2.7	Erstellung der Gruppe nicht verwandter Paare	21
2.8	Statistik.....	22
3.	Ergebnisse	24
3.1	Ergebnisse der automatisch ermittelten Gyriifizierungsindices aller Zwillingspaare	24
3.1.1	Analyse der absoluten Differenzen (Zwilling 2 – Zwilling 1) der A-GI bei mono- und dizygoten Zwillingspaaren	26
3.2	Ergebnisse der manuell ermittelten Gyriifizierungsindices aller Zwillingspaare ..	28
3.2.1	Retest der M-GI	33
3.2.2	Analyse der absoluten Differenzen (Zwilling 2 – Zwilling 1) der M-GI bei mono- und dizygoten Zwillingspaaren.....	35
3.3	Interrater GI aus den manuellen und automatischen Messungen	37
3.4	Ergebnisse der automatischen Volumenmessungen der Temporallappen und Kleinhirne sowie der präfrontalen Kortexregionen und Gesamthirne	38
3.4.1	Ermittlungen der absoluten und relativen Volumendifferenzen bei MZ und DZ Zwillingen.....	41
3.5	Gruppe der nicht verwandten Paare.....	44
3.5.1	Korrelationen des Alters der nicht verwandten Paare	44
3.5.2	Vergleich der GI- und Volumenmessungen zwischen Zwillingspaaren und nicht verwandten Paaren	45
4.	Diskussion	47
4.1	Zwillingforschungen zur Klärung des genetischen oder umweltbedingten Einflusses bezüglich der Gyriifizierung	48

4.2	Zwillingsforschung – ähneln sich Gehirne von Zwillingen so sehr wie ihre Gene?	52
4.3	Methoden zur Ermittlung der Ähnlichkeit von Gyri und Sulci.....	55
4.4	Zwillingsstudien über Hirnvolumina	58
5.	Zusammenfassung	62
6.	Literaturverzeichnis	64

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC-PC	anteriore Kommissur – posteriore Kommissur
ACR-NEMA	American College of Radiology/National Electrical Manufactures Association
A-GI	automatisch ermittelter Gyrfizierungsindex
ANOVA	Analysis of Variance
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
D	Dimension
df	Freiheitsgrad
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DZ	dizygot...
ECAT	Electronically Controlled Automatic Transmission
et al.	et alii
F	F-Statistik
FIP	fuzzy inference process
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GE	General Electric
GI	Gyrfizierungsindex (-indices)
Hdr	high definition range
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient(en)
IHF	interhemisphärische Fissur
Img	Image

M	männlich
m	Mittelwert
M-GI	manuell ermittelter Gyrfizierungsindex
min	Minute
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MZ	monozygot...
n	Anzahl
p	p-Wert
PC	Personal Computer
PEG	Pneumenzephalographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
r	Korrelationskoeffizient
ROI	Region Of Interest
S.	Seite
sd	Standardabweichung
SKID	strukturiertes klinisches Interview
SPM	statistical parametric mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
VFF	Vextractor File Format
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Ausrichtung und Markierung der drei Schichten zur Ermittlung des M-GI in der präfrontalen Kortexregion, übernommen aus Falkai et al. (2007), S. 806	12
Abb. 2	manuelle Markierung der inneren Kontur in der präfrontalen Kortexregion	13
Abb. 3	manuelle Markierung der äußeren Kontur in der präfrontalen Kortexregion	14
Abb. 4	Formel zur Gyrfizierungsindexberechnung, übernommen aus Zilles et al. (1988), S. 174	15
Abb. 5	automatische Markierung in der präfrontalen Kortexregion	17
Abb. 6	automatische Markierung zur Temporallappenvolumenmessung.....	19
Abb. 7	automatische Markierung zur Kleinhirnvolumenmessung.....	20
Abb. 8	Darstellung der Gesamthirnvolumenmessung.....	21
Abb. 9	Ergebnisse des rechten A-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren, übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462	25
Abb. 10	Ergebnisse des linken A-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren, übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462	26
Abb. 11	Ergebnisse des rechten M-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren, übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462	32
Abb. 12	Ergebnisse des linken M-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren, übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462	33

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Probanden	8
Tab. 2	nicht verwandte Paare	22
Tab. 3	automatisch erfasste Gyrfizierungsindices der präfrontalen Kortexregion	24
Tab. 4	Analyse der absoluten Differenzen (Zwilling 2 – Zwilling 1) bei mono- und dizygoten Zwillingen	27
Tab. 5	A-GI-Analyse der Gruppe MZ und Gruppe DZ nach Pearson und Intraklassen-Korrelationskoeffizienten	28
Tab. 6	manuelle Ermittlung der inneren und äußeren Konturen und Berechnung der Gyrfizierungsindices	28
Tab. 7	Retest der manuellen Ermittlung der inneren und äußeren Konturen und Berechnung der Gyrfizierungsindices	33
Tab. 8	Retest GI der manuellen Messungen	35
Tab. 9	absolute Differenzen (Zwilling 2 - Zwilling 1) bei mono- und dizygoten Zwillingen der manuell ermittelten GI	36
Tab. 10	Korrelationen der mono- und dizygoten Zwillinge nach Pearson und ICC der manuellen GI	37
Tab. 11	Interrater-GI aus den manuellen und automatischen Messungen	38
Tab. 12	automatische Temporallappen- und Kleinhirnvolumenmessungen (in mm ³)	38
Tab. 13	automatische präfrontale Kortexregion- und Gesamthirnvolumenmessungen (in mm ³)	39
Tab. 14	absolute Differenzen der absoluten und relativen Volumina bei mono- und dizygoten Zwillingen	41
Tab. 15	Pearson-Korrelation und ICC der absoluten und relativen Volumina	42
Tab. 16	ICC und ANOVA der nicht verwandten Paare bezüglich des Alters	44
Tab. 17	ICC der Zwillingspaare und der nicht verwandten Paare	46

1. Einleitung

1.1 Entwicklung der Gyri und Sulci

Mit zunehmendem Embryonalalter übertrifft der Raumbedarf der wachsenden Hirnrinde das einfache Wachstum der Hemisphären. Die zunächst windungslose Hemisphärenoberfläche faltet sich (Gyrifizierung) zu einer adulten, gyrenzephalen Rindenstruktur (Moore und Persaud 1993). Zur Ober- und Unterflächenvergrößerung entwickeln sich zahlreiche Gyri und Sulci (Moore und Persaud 1993). Es sind Vorwölbungen zu sehen, die beidseits von Furchen umgeben sind. Die Vorwölbungen bezeichnet man als Gyri, die Furchen als Sulci. Gyri und Sulci entwickeln sich in einer bestimmten Reihenfolge. Als erstes erscheinen die Primärgyri, die am wenigsten variabel bei den menschlichen Gehirnen sind. Dann folgen die Sekundärgyri, welche eine moderate Variabilität aufweisen. Letztendlich entwickeln sich die am stärksten variierenden Tertiärgyri (Armstrong et al. 1995). Gyri liegen oft in Gruppen zusammen und bilden dadurch charakteristische Formationen, die für die jeweiligen Hirnareale typisch sind (Welker 1990).

Die genauen Ursachen und Vorgänge, die zur Entstehung der Gyri und Sulci beitragen, sind noch nicht genau geklärt.

1.2 Entstehungstheorien der Gyrifizierung

Bislang sind verschiedene Studien durchgeführt worden, welche hinsichtlich der Mechanismen und Ursachen der Gyrifizierung unterschiedliche Theorien vertreten.

Anfang des 20. Jahrhunderts verkündeten Ranke (1910), Bielschowsky (1915) und Schaffer (1918) die Ansicht, dass die Windungsentwicklung ein intrinsischer Prozess sei. Dieser Vorgang findet dabei ausschließlich auf kortikaler Ebene statt. Es vergrößern sich selektiv Kortexareale, die sich infolgedessen vorwölben und somit einen Gyrus bilden.

Welker (1990) erklärte, dass die Determinierung der Gyrifizierung durch verschiedene intrakortikale Faktoren gesteuert würde. Diese würden zu unterschiedlichen Zeitpunkten, jedoch in gleichem Ausmaß auf die Bildung der Gyri einwirken. Dieser in mehreren Phasen durchlaufene Prozess bewirkt zum einen Unterschiede in der Mikro-

und Makroanatomie der an der Windungsbildung beteiligten Strukturen, zum anderen führt er zur Ausbildung mechanischer Kräfte, die sowohl die Sulci örtlich fixieren als auch die Gyri nach außen drängen.

Clark (1945) beschrieb, dass durch das Hemisphärenwachstum mit Begrenzung von nicht komprimierbaren Nachbarstrukturen die Gyri und Sulci entstehen.

Richman et al. (1975) entwickelten ein mechanisches Modell. Sie beschrieben die unterschiedlichen kortikalen Wachstumsprozesse als Ursache. Gyri bilden sich dann aus, wenn das Wachstum der äußeren kortikalen Schicht (Lamina I bis III) das Wachstum der inneren Schicht (Lamina IV bis VI) überschreitet. Das heißt, dass sich ein Gyrus an jedem beliebigen Ort des Kortex nach einem Zufallsprinzip ausbilden kann. Dieses erkläre auch die Entwicklung der sehr variablen Tertiärsulci. Die Entstehung der Primär- und Sekundärsulci, welche interindividuell relativ uniform sind, werden dabei auch durch exogene Faktoren bestimmt.

1.3 Experimentelle Studien zur Ergründung der Gyrifizierungsprozesse

Es wurden experimentelle Studien durchgeführt, um die Voraussetzungen und Hintergründe der Gyrifizierung zu verstehen. Hierzu wurde die Entwicklung des gyralen Musters gezielt beeinflusst.

Barron (1950) trennte fetales Kortexgewebe von Schafen chirurgisch von sämtlichen subkortikalen Strukturen. Dieser Eingriff wurde zum Zeitpunkt nach Abschluss der kortikalen Neuronenmigration, allerdings noch vor Beginn des Gyrifizierungsprozesses, durchgeführt. Es konnte trotzdem eine normale Entwicklung der Windungsstrukturen festgestellt werden. Aus diesen Ergebnissen lässt sich eine intrakortikale Determination der Gyrifizierung vermuten.

Eine andere Studie zeigte bei Rhesusaffen, dass sich nach einer am 60. Entwicklungstag durchgeführten E nukleation der Okzipitallappen, welche sonst eine glatte Oberfläche aufweisen, nun mehrere neue Gyri und Sulci ausbildeten. Bei einer E nukleation späteren Zeitpunktes waren diese Prozesse nicht zu beobachten (Rakic 1988).

In einem anderen Projekt wurde bei fetalen Affenhirnen zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine intrakortikalen Verbindungen ausgebildet waren, Kortexmaterial aspiriert. Durch diesen Eingriff zeigten sich im Areal der Läsion, an entfernten Kortexarealen und zum Teil auch an der kontralateralen Hemisphäre veränderte Entwicklungen der Gyri und Sulci (Goldman 1978, Goldman und Galkin 1978, Goldman-Rakic 1980).

Aus diesen Experimenten folgerten die Wissenschaftler, dass eine Informationsaufnahme durch Einwachsen afferenter Fasern den Gyrifizierungsprozess eines spezifischen Rindengebietes modifiziert.

1.4 Zwillingsforschung zur Ermittlung des genetischen Einflusses bei der Gyrifizierung

Sir Francis Galton entdeckte im vergangenen Jahrhundert als erster, dass durch das Arbeiten mit Zwillingspaaren eine Abgrenzung der Einflüsse Erbgut und Umwelt zu erzielen ist (Galton 1875).

Die besondere Bedeutung der monozygoten Zwillinge in der Forschung liegt in der Identität ihres Erbgutes. Daraus entwickelte sich die Theorie, dass Unterschiede bei monozygoten Zwillingspaaren mit Umwelteinwirkungen begründbar sind. Dizygoten Zwillingspaare hingegen entwickeln sich aus zwei verschiedenen Oozyten. Bei ihnen besteht somit ein Unterschied des genetischen Erbgutes. Um die beeinflussenden Faktoren für die Entstehung des gyralen Musters der menschlichen Gehirne zu identifizieren, beschäftigen sich viele Studien somit mit Zwillingspaaren.

In dem Projekt von Haidekker et al. (1998) wurden MRT-Bilder in 2D-Projektion von jeweils sieben männlichen mono- und dizygoten Zwillingspaaren bearbeitet. Dabei wurden die monozygoten Zwillingspartner wegen der starken Ähnlichkeit ihrer Gyri richtig zugeordnet.

Bartley et al. (1997) befassten sich auch mit der Frage, wie stark die menschliche Hirnentwicklung von dem Genom und der Umwelt geprägt wird. Dabei wurden die Hemisphärenvolumina und die gyralen Muster von zehn monozygoten (MZ) und neun dizygoten Zwillingen (DZ) mit 3D-MRT-Bildern untersucht. Sie stellten fest, dass die Hirnvolumina bei den MZ stärker übereinstimmten (bessere Korrelation). Auch das gyrale Muster erschien visuell bei den MZ ähnlicher als bei den DZ Zwillingen. Die

Kreuzkorrelation zeigte bei den MZ statistisch signifikant eine größere Ähnlichkeit im gyralen Muster als bei den DZ Zwillingspaaren. Bartley et al. (1997) postulierten, dass die Hirngröße bei Menschen beinahe komplett von genetischen Faktoren beeinflusst wird und das gyrale Muster, obwohl es signifikant von Genen modifiziert wird, doch primär von nicht genetischen Faktoren bestimmt wird.

Die Studie von Lohmann et al. (1999) befasste sich mit MRT-Bildern von 19 MZ Zwillingspaaren und 19 nicht verwandten Paaren. Dabei sind die Sulci durch dreidimensionale polygonale Linien bemessen worden. Die Studie zeigte, dass Sulci bei MZ Zwillingen ähnlicher sind als bei nicht miteinander verwandten Personen. Außerdem wurde beschrieben, dass die Formen der tiefen - ontogenetisch früher entwickelten - Sulci stärker genetisch determiniert sind als die oberflächlichen Sulci (Welker 1990). Diese Ergebnisse leiten zu der Schlussfolgerung, dass die zerebrale Gyrifizierung und die Form des menschlichen Gehirns ein genetisch beeinflusster Entwicklungsprozess ist (Lohmann et al. 1999).

Verschiedene Studien stellten hohe, signifikante Korrelationen zwischen gesunden MZ Zwillingen bei Mittellinienstrukturen (Oppenheim et al. 1989, Biondi et al. 1998, Tramo et al. 1998), Gesamthirnvolumen (Bartley et al. 1997, Tramo et al. 1998, Pennington et al. 2000, Mohr et al. 2001), Gesamthirnoberflächenstruktur (Tramo et al. 1998) und verschiedenen zerebralen Substrukturen fest (Mohr et al. 2001, Geschwind et al. 2002, White et al. 2002).

Die Studien von Bartley et al. (1997), Biondi et al. (1998) und Lohmann et al. (1999) beschreiben, dass die Verläufe der Gyri und Sulci eine stärkere Variabilität bei Zwillingen besitzen als die Hirnvolumina und Mittellinienstrukturen. Die kortikalen Oberflächensmuster unterliegen laut White et al. (2002) einem stärkeren nicht genetischen Einfluss als die anderen Hirnmessungen.

1.5 Untersuchungen der Gyrifizierung bei psychiatrisch erkrankten Menschen

Bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise Schizophrenie (Falkai et al. 2007) oder Zwangserkrankungen (Wobrock et al. 2010) sind Veränderungen in den kortikalen Hirnoberflächen bzw. der Gyrifizierung im Vergleich zu gesunden Kontrollen besonders in der präfrontalen Kortexregion festgestellt worden.

Daraus lässt sich vermuten, dass eine abnormale, neuronale Entwicklung der Hirnstrukturen bei diesen psychiatrischen Erkrankungen abläuft. Außerdem wird vermutet, dass Veränderungen der Gyrfizierung ein endophänotypischer Marker sein könnte, wenn man zugrunde legt, dass Abweichungen des Gyrfizierungsindex bereits bei nicht erkrankten Familienangehörigen gefunden werden können (Falkai et al. 2007), wobei ausreichende Beweise dafür noch fehlen.

1.6 Untersuchungsmethoden zur Darstellung der Hirnmorphologie

Durch verschiedene bildgebende Verfahren lässt sich das Gehirn morphologisch in vivo darstellen. Das erste Verfahren, welches zur Untersuchung der Hirnmorphologie entwickelt wurde, war die Pneumenzephalographie (PEG) (Dandy 1918). Dieses invasive Untersuchungsverfahren wurde durch nicht invasive Methoden abgelöst. Hounsfield entwickelte 1968 den Computertomographen (CT) und 1972 wurde der CT zum ersten Mal von Ambrose als Hilfsmittel zur Diagnostik von Hirnerkrankungen eingesetzt (Gerhardt und van Kaick 1977).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist seit 1980 die nicht invasive Untersuchungsmethode der Wahl, um Hirnmorphologien darzustellen und mit zunehmend höherer Bildauflösung (Magnetfeldstärke) volu- und morphometrische Messungen vorzunehmen (Hawkes et al. 1980). Das Verfahren ist zur Darstellung der Hirnmorphologie am besten geeignet, da es eine hohe Sensitivität und kontrastreiche Darstellung des Weichteilgewebes aufweist (Budinger und Lauterbur 1984, Byrd et al. 1988). Dadurch können zum Beispiel der Gyrfizierungsindex und verschiedene Kortexareale miteinander verglichen werden (Steinmetz et al. 1990 b). Die Identifikation der topographischen Gyri und Sulci sowie ihre individuellen Windungsmuster lassen sich durch 3D-rekonstruierte Bilder über die kortikale Oberfläche auswerten (Levin et al. 1989, Vannier et al. 1991). Dabei wurde in einigen Studien festgestellt, dass MRT-Bilder in Sagittalebene zur Beurteilung einzelner Gyri und Sulci mit Verlauf und topographischer Beziehung zu Nachbarstrukturen sich besser eignen als 3D-Bilder, bei denen große Teile des Kortex in der Tiefe der Sulci verborgen bleiben (Ebeling et al. 1989, Steinmetz et al. 1990 a, Steinmetz und Huang 1991, Naidich et al. 1995).

1.7 Methoden zur Oberflächenbestimmung des Großhirns

Die ersten Untersuchungen wurden von Wagner (1864) und Henneberg (1919) durchgeführt. Mit kleinen Seidenpapierstücken bedeckten sie die Oberfläche des Gehirns. Sie errechneten aus den Oberflächen einen Index für die Intensität der Oberflächenfaltung.

Die neueren, bildgebenden Verfahren wie die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglichen es, Schichtserienaufnahmen des menschlichen Körpers zu machen. Diese Schichtserien werden heutzutage in ein dreidimensionales Volumen als Ganzes rekonstruiert anhand der Voxel- oder Triangulationsmethode. Die Voxelmethode rekonstruiert die Objekte in Form von gleichgroßen kleinen Volumenelementen in einer Würfelform, sogenannten Voxels. Dieses Verfahren wird vor allem in der Computer- und Magnetresonanztomographie angewendet.

Zur Bestimmung des Faltungsgrades der kortikalen Oberfläche wurde eine Methode für die Bestimmung des sogenannten Gyrfizierungsindex (GI) auf Hirnschnitten entwickelt. Der GI wird definiert durch das Verhältnis zwischen der Kortexoberflächenlänge, in welche die Windungskonturen einbezogen sind (innere Kontur), sowie der Länge der äußeren Kontur des Kortex. Dadurch ist es unter anderem möglich, verschiedene Kortexareale eines Individuums zu vergleichen (Zilles et al. 1988 und 1989).

1.8 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es, Hinweise auf den genetischen Einfluss bei der präfrontalen kortikalen Gyrfizierung zu erhalten. Dabei wird die Bestimmung des Gyrfizierungsindex (GI) angewandt, um die präfrontale Gyrfizierung zwischen MZ und DZ Zwillingen sowie einer Gruppe nicht verwandter Individuen zu vergleichen.

In dieser Studie wird der Gyrfizierungsindex, um eine Vergleichbarkeit der Gyrfizierungen in der präfrontalen Hirnregion bei MZ und DZ Zwillingen zu schaffen, durch zwei verschiedene Methoden bestimmt – zum einen durch die automatische GI-Bestimmung (A-GI) (Moorhead et al. 2006) und zum anderen durch die manuelle GI-Bestimmung (M-GI) an drei definierten präfrontalen Schnitten (Vogeley et al. 2000). Diese beiden Methoden wurden angewandt, um den Vergleich mit den bisherigen Studien besser durchführen zu können. Dabei werden mit der manuellen Methode (M-GI)

definierte Hirnregionen miteinander verglichen und bei der automatisierten Methode (A-GI) der Mittelwert über die gesamte Präfrontalregion. Bei letzterer Methode können eventuell lokale Differenzen unentdeckt bleiben, da der A-GI in jeder koronaren Schicht gemessen und dann gemittelt wird. Unter Berücksichtigung anderer Studien stellten wir die Hypothese auf, dass MZ Zwillinge ähnlichere GI und Hirnvolumina aufweisen als DZ Zwillinge sowie nicht verwandte Personen.

Bezüglich des Vergleiches der beiden Methoden zur Bemessung des GI haben wir in Anlehnung an andere Studien einen höheren Wert der A-GI als der M-GI erwartet (Moorhead et al. 2006).

In verschiedenen Studien wurde die Ähnlichkeit der Hirnmorphologie bei MZ und DZ Zwillingen festgestellt (siehe Kapitel 1.4, S. 3), aber unseres Wissens ist diese Studie die erste, die den genetischen Einfluss auf die Gyrifizierung bei gesunden MZ und DZ Zwillingen durch die Bestimmung des GI mit zwei verschiedenen, gut evaluierten Methoden ermittelt.

2. Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden zwölf gesunde, männliche Zwillingspaare, davon sechs monozygot und sechs dizygot, im Hinblick auf Unterschiede in der präfrontalen Gyrfizierung und der Volumina des Gesamthirns, der Temporallappen, der präfrontalen Kortizes und des Kleinhirns untersucht. Bei einem Datensatz (Zwillingspaar 13/14) konnten die MRT-Aufnahmen wegen Fehlens des Zwillingspartners nicht ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Messungen der Zwillingspaare wurden zusätzlich mit einer Gruppe aus nicht verwandten, nach Alter und Geschlecht angepassten Paaren verglichen, welche aus der Stichprobe von Zwillingspaaren gebildet wurde.

2.1 Soziodemographische Daten

Die Probanden waren alle männlich und gesund, organische ZNS-Erkrankungen aktuell oder in der Vorgeschichte wurden ebenso ausgeschlossen wie psychiatrische Erkrankungen (Ausschluss einer psychischen Erkrankung durch standardisiertes Interview SKID I) (Wittchen et al. 1997). Das Alter zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahmen bei den monozygoten Zwillingen lag zwischen 19 und 36 Jahren, der Mittelwert bei 27,24 Jahren. Die dizygoten Zwillinge waren zwischen 24 und 29 Jahren mit einem Mittelwert von 26,7 Jahren (siehe Tab. 1). Weitere Parameter wie Schulbildung, Berufsausbildung, Händigkeit und Parameter des Geburtsverlaufs sind nicht bekannt. Die Zwillingspaare wurden in den Jahren ca. 1990 bis 1996 an der Universitätsklinik Mainz (Psychiatrie) rekrutiert.

Tab. 1 Probanden

Fall	Geschlecht	Status	Alter bei MRT
1	M	DZ	29,62
2	M	DZ	29,62
3	M	MZ	25,33
4	M	MZ	25,33
5	M	MZ	20,42
6	M	MZ	20,42

7	M	MZ	20,59
8	M	MZ	19,83
9	M	MZ	27,66
10	M	MZ	27,79
11	M	DZ	27,09
12	M	DZ	27,29
15	M	DZ	24,51
16	M	DZ	24,51
17	M	MZ	36,08
18	M	MZ	36,22
19	M	DZ	25,58
20	M	DZ	24,59
21	M	MZ	33,61
22	M	MZ	33,61
23	M	DZ	26,1
24	M	DZ	26,1
25	M	DZ	27,69
26	M	DZ	27,75

Abkürzungen:

Fall = Proband, M = männlich, MZ = monozygoter (Zwilling), DZ = dizygoter (Zwilling)

2.2 Erstellung der MRT-Aufnahmen

Die MRT-Bilder wurden mit einem Philips S15-ACS (1,5 Tesla) Scanner, mit einer flash-3D-Sequenz (Repetitionszeit TR = 17 ms, Echozeit TE = 5 ms, flip Winkel = 35°) in T1-Wichtung am Institut für Neuroradiologie der Universität Mainz erstellt. Um eine Balance zwischen einer kurzen Erfassungszeit (5 min) und einem guten Signal-Störungs-Verhältnis zu erreichen, wurden 3 mm dicke koronare Schichten (56 Schichten) mit einer hohen Bild-Auflösung (512 x 512 Pixel, 0,449 x 0,449 mm) hergestellt. Die MRT-Daten wurden dann an eine externe Arbeitsstation (Silicon Graphics Onyx-2) transferiert, um

dort alle weiteren bildverarbeitenden Schritte zu verrichten. Für die vorliegende Untersuchung wurden aus diesen Datensätzen im ACR-NEMA-Format (Einzelschnittbilder) Bilddaten (*.img, *.hdr) mit einer Voxelgröße von 1x1x1 mm isotrop mit Hilfe des Programms Analyze (http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/robb_lab/analyze.cfm) erzeugt. Durch die Interpolation der 3-mm auf 1-mm-Schichten ergibt sich insbesondere in axialer und sagittaler Schnitfführung eine gewisse „Unschärfe“.

2.3 Ermittlung der Gyrfizierungsindices der präfrontalen Kortexregionen

Zunächst wurden die MRT-Bilder mit Hilfe des Programms SPM99 (Ashburn und Friston 1999) entlang der Verbindungslinie der anterioren und posterioren Kommissur (AC-PC-Linie) im mittleren Sagittalschnitt ausgerichtet. Danach wurden die Gyrfizierungsindices nach Zilles (Zilles et al. 1988), welche Quotienten aus inneren und äußeren Konturen darstellen (siehe Abb. 4), der zwölf Patienten mit zwei unterschiedlichen Methoden - manuell und automatisch - bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen.

2.4 Manuelle Bearbeitung der MRT-Bilder zur Bestimmung der Gyrfizierungsindices der präfrontalen Kortexregionen

Im ersten Teil der Arbeit wurden die inneren und äußeren Gyri in drei Schichten der präfrontalen Kortexregion **manuell** umfahren und gemessen.

2.4.1 MRICro

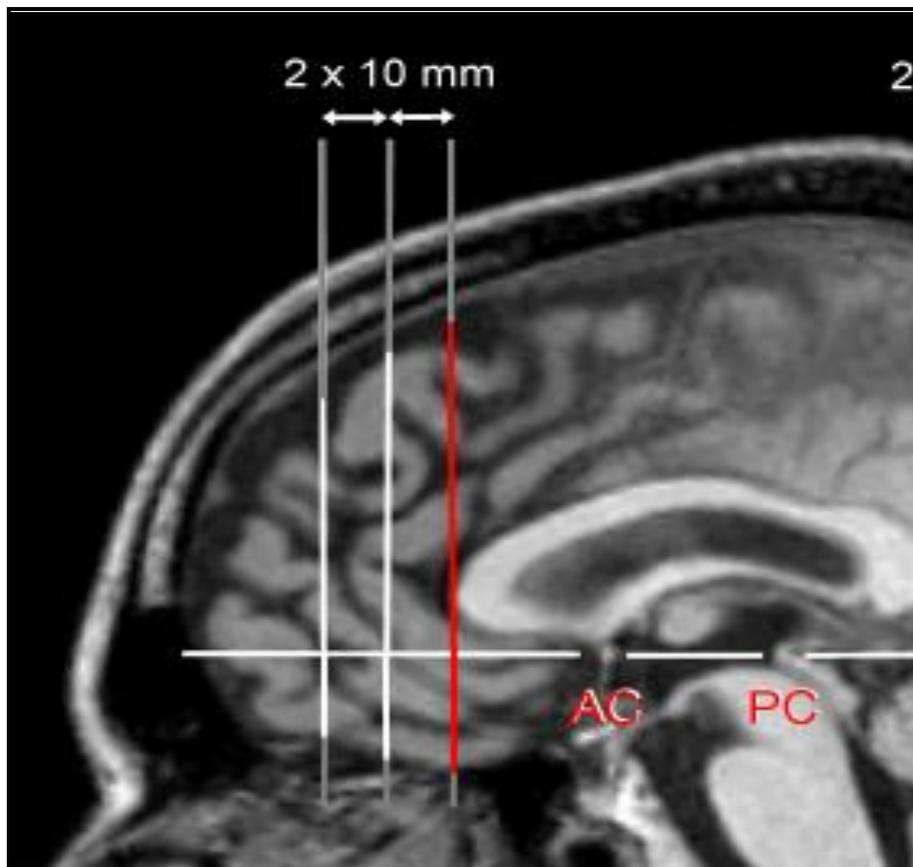
Hierfür wurde das Programm MRICro genutzt, einem sogenannten „Imaging Tool“, welches ANALYZE-Formate, DICOM, NEMA, GE, Interfile, ECAT, Picker, Siemens, Elscint, VFF, VoxBo und Rohbilddaten verwerten (lesen) kann und entwickelt wurde, um MRT-, fMRT- und PET-Aufnahmen zu klassifizieren und analysieren. Die Visualisierung schließt Standardschnitte, schiefe Schnittebenen und Volumenmarkierungen ein. Mit MRICro können bestimmte Regionen markiert und die umfahrene Fläche gemessen werden. Bei mehreren Schnitten wird durch die Angabe der Anzahl der Voxel das Volumen ermittelt (Ansatz der „Region of Interest, ROI“). Das Programm wurde von Chris Rorden, University of South Carolina, entwickelt – verfügbar unter der Internet-Adresse (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>). MRICro

kann auch dazu verwendet werden, um Längen von Linien zu messen, wobei auch hier die Anzahl der markierten Voxel gezählt wird. Bei einer Voxelgröße und Auflösung von 1mm x 1mm x 1mm wird die Länge dadurch ermittelt, dass man durch die Fläche von 1 mm² dividiert (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>).

2.4.2 Ausrichtung und Bestimmung der Schichten zur manuellen Ermittlung der Gyrfizierungsindices

Die verwendeten MRT-Bilder wurden zuvor mit SPM99 an der AC-PC-Linie ausgerichtet (Ashburn und Friston 1999). In sagittaler Ansicht wurde im Programm MRIcro eine vertikale Linie an der vorderen Grenze des Balkenkniees (Genu corporis callosi) im rechten Winkel zu AC-PC-Linie gezogen. In der so markierten, ersten Schicht (Indexschicht) (siehe rote Linie in der Abb. 1) wurde dann in der Frontalebene die Gyrfizierung bestimmt. Die anderen Schichten wurden jeweils zehn Millimeter vor der Indexschicht in der Sagittalebene ausgewählt (die weiteren zwei weißen Linien in der Abb. 1). Die Weiterbearbeitung erfolgte in der Frontalebene.

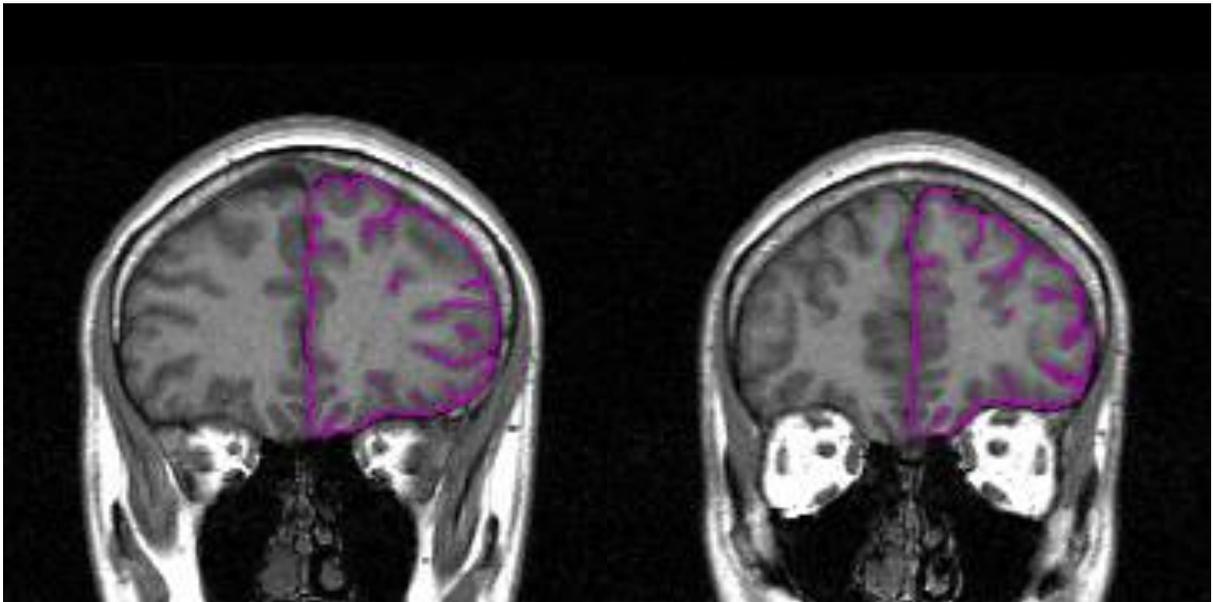
Abb. 1 Ausrichtung und Markierung der drei Schichten zur Ermittlung des M-GI in der präfrontalen Kortexregion, übernommen aus Falkai et al. (2007), S. 806



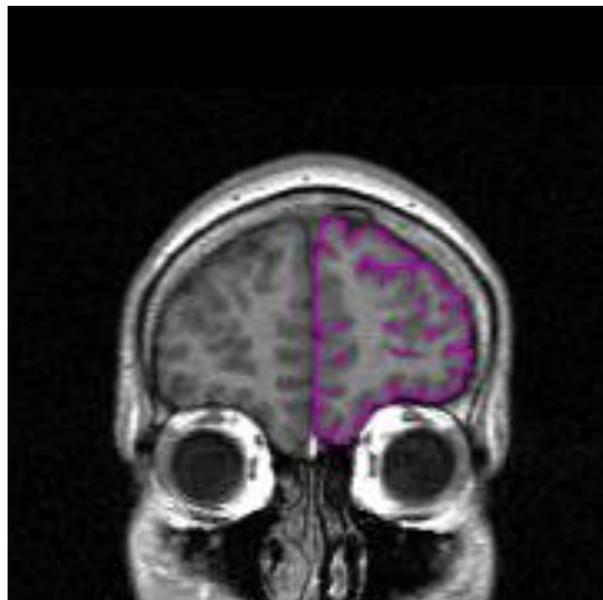
Diese Abbildung zeigt ein MRT-Bild in der Sagittalebene, geöffnet mit dem Programm MRIcro. Die horizontale, weiße Linie schneidet die anteriore und posteriore Kommissur (AC, PC). Die vertikale, rote Linie wurde an die vordere Grenze des Balkenkniees gesetzt und verläuft rechtwinklig zur AC-PC-Linie. Dieses ist die Indexschicht. Die beiden anderen Schichten – hier die zwei weißen Linien links der roten - liegen vor der Indexschicht (frontal), in einem Abstand von 10 mm zueinander.

In der koronaren Schicht (Frontalebene) wurde die innere Kontur bestehend aus Gyri und Sulci einer Hirnhälfte markiert (siehe Abb. 2). Dabei wurden die Strukturen manuell markiert und die Anzahl der Voxel notiert. Ein Voxel entspricht dabei 1 mm^3 .

Abb. 2 manuelle Markierung der inneren Kontur in der präfrontalen Kortexregion

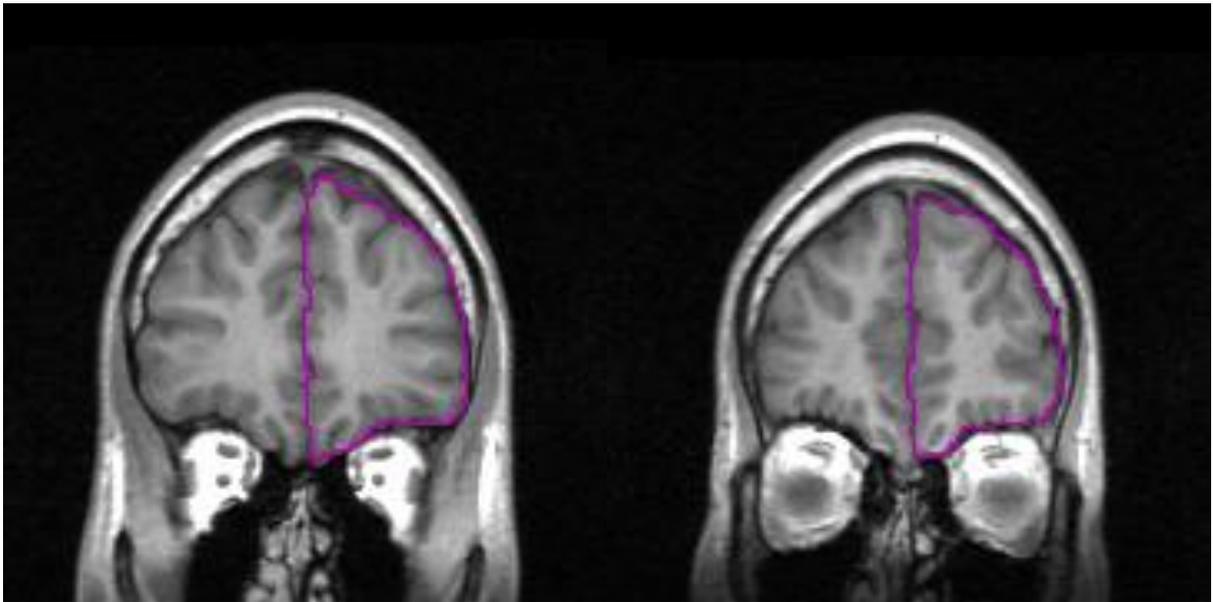


Die mit SPM ausgerichteten MRT-Bilder zeigen in der Frontalebene die innere, manuelle Markierung der Gyri und Sulci im linken präfrontalen Kortexareal bei dem Studienteilnehmer 09, links in der Schicht 155, rechts in der Schicht 165 und das untere Bild in der letzten Schicht 175, geöffnet und bearbeitet mit der MRlcro Software.

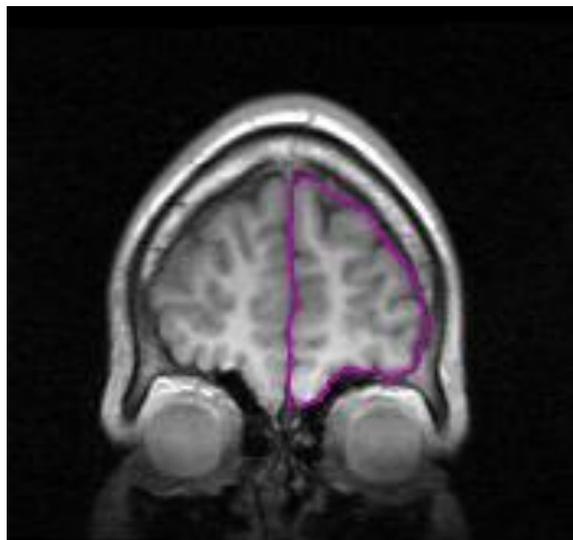


Im nächsten Schritt erfolgte die Markierung der äußeren Kontur einer Hirnhälfte durch das Ziehen einer Verbindungslinie im Sinne einer „Hüllkurve“ entlang der lokalen Maxima der gyralen Krümmung aller einzelnen Gyri mit anschließender Notierung der Voxelanzahl (siehe Abb. 3).

Abb. 3 manuelle Markierung der äußeren Kontur in der präfrontalen Kortexregion



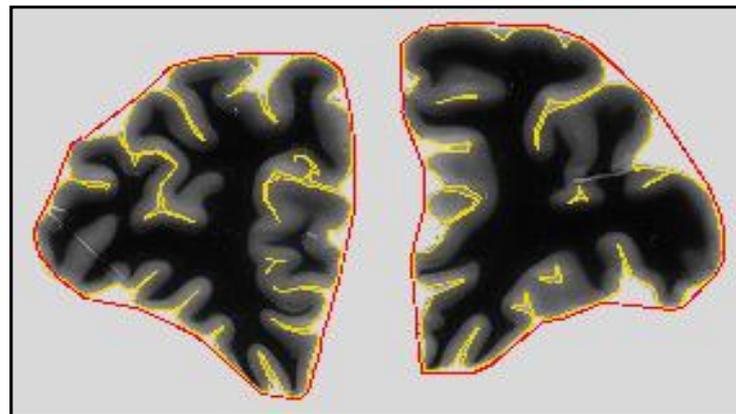
Die MRT-Bilder zeigen die manuell markierte, äußere Kontur bei dem Studienteilnehmer 05. Die mit SPM vorbearbeiteten Bilder wurden mit MRICro geöffnet und bearbeitet. Das linke Bild zeigt die Markierung in der frontalen Schicht 166, rechts 176 und unten 186.



Nach der manuellen Markierung der inneren und äußeren Kontur, bei jedem Probanden in drei Schichten in der präfrontalen Kortexregion, wurde der Gyrfizierungsindex nach Zilles jedes einzelnen Schnittes errechnet.

Der Gyrfizierungsindex nach Zilles beschreibt das Verhältnis der Länge der inneren zur äußeren Kontur (Zilles et al. 1988) (siehe Abb. 4).

Abb. 4 Formel zur Gyrfizierungsindexberechnung, übernommen aus Zilles et al. (1988), S. 174



$$GI = \frac{\text{Innere Kontur}}{\text{Äußere Kontur}}$$

Hier wird das Schema der Gyrfizierungsindexberechnung dargestellt. Die gelben Linien markieren die innere Kontur, das heißt die Gyri und Sulci eines Gehirns. Die roten Linien sind die Hüllkurven bzw. die äußeren Konturmessungen. Auch hier wurden die Hirnhälften separat bemessen. Der Gyrfizierungsindex (GI) lässt sich bestimmen durch den Quotienten der inneren und äußeren Kontur.

2.5 Automatische Gyrfizierungsindexbestimmung (A-GI) der präfrontalen Kortexregionen

Automatische Gyrfizierungsindexbestimmung bedeutet, dass die inneren und äußeren Gyri im präfrontalen Kortex nicht manuell markiert wurden, sondern, dass die Gyri anhand eines Computerprogrammes erfasst wurden.

Das A-GI („automated-gyrification index“) Programm ist eine automatisierte Parcellationsprozedur, wobei bildvorverarbeitende Funktionen des Programms SPM verwendet werden. Die A-GI- und Volumenberechnungen wurden in einer Zusammenarbeit mit dem Entwickler des Messverfahrens Thomas William Moorhead aus der Arbeitsgruppe um Prof. Stephen Lawrie der Universität Edinburgh/Schottland vorgenommen.

2.5.1 Ausrichtung und Bearbeitung der Schichten zur automatischen Ermittlung der Gyrfizierungsindices

Für die hier getätigten Verarbeitungsschritte wurde SPM99 benutzt. Mit Hilfe von SPM99 wurden die vorliegenden T1-gewichteten MRT-Schnittbilder in den sogenannten

„Montreal Neurological Institute Raum“ (MNI-Koordinatensystem) übertragen. Es erfolgte eine Ausrichtung der MRT-Bilder entlang der Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur (AC-PC-Linie). Die natürlichen Gehirndimensionen bleiben dabei unverändert. Mit Hilfe eines sogenannten „fuzzy inference process“ (FIP), welcher in dem Imaging Labor (Sackler Institute of Psychobiology) der Abteilung für Psychiatrie, Edinburgh University, entwickelt wurde, sind die neu ausgerichteten Gehirne weiterverarbeitet und die Gyri identifiziert worden. Für das Design und die Entwicklung dieses Prozesses wurde die langjährige Erfahrung der manuellen Handmarkierungen genutzt. Der Prozess beinhaltet die Extraktion von Spuren, welche die kortikalen Faltungen in T1-gewichteten MRT-Bildern repräsentieren. Manuell erkennt der Betrachter in manchen MRT-Bildern ein lokalisiertes Bildrauschen. Die Bereiche können valide, verdeckte Sulci darstellen und werden somit manuell markiert. Diese Entdeckungseigenschaft wird vom FIP imitiert. Diese automatisierte Ermittlung der inneren Konturen beinhaltet außerdem zwei Kontrollfunktionen. Die erste Kontrolle ist hierbei der Kontrasttiefenparameter, um das Ausmaß zu kontrollieren, bis wohin geschlossene Sulci markiert werden. Der zweite, innere Konturkontrollparameter ist der sogenannte „scope-Parameter“, dieser kontrolliert den Breitenaspekt der Sulcimarkierungen. Die automatische Ermittlung der äußeren Konturen bestehend aus der extrahierten Hirnaußenlinie und der interhemisphärischen Fissur (IHF) wurde in jeder koronalen Schicht vorgenommen. Zur weiteren Verarbeitung und Anwendung der A-GI-Software wurden die T1-gewichteten MRT-Bilder mit Hilfe des Segmentierungsalgorithmus von SPM99 für Liquor, weiße und graue Substanz segmentiert. Die so segmentierten Gehirne ohne Liquor wurden dann weiterbearbeitet (Moorhead et al. 2006).

2.5.2 Ermittlung der präfrontalen Kortexregion

Um die linken und rechten präfrontalen Kortexareale zu finden, wurde ein automatischer Parzellierungsprozess verwendet. Zwei Funktionen wurden genutzt, um diese Parzellierung zu erreichen. Die erste ermittelt den Bereich der koronalen Schichten, welche das präfrontale Kortexareal beinhaltet. Die zweite legt die Grenze für die Mittellinie bzw. für die interhemisphärische Fissur (IHF) fest. Dies ermöglicht das Separieren des linken von dem rechten Präfrontalkortexbereiches (Moorhead et al. 2006).

Der präfrontale, koronale Bereich wurde definiert als die Schichten, welche vor dem Genu des Corpus callosum liegen. Die erste, posteriore Schicht erkennt das Programm an der gerade noch bestehenden Verbindung innerhalb der weißen Substanz zwischen den beiden präfrontalen Hirnhälften. Nach der anterioren Schicht wurde soweit gemessen, wie Hirnschicht zu erkennen war und innere und äußere Kontur voneinander zu trennen waren (Frontalpol).

Abb. 5 automatische Markierung in der präfrontalen Kortexregion



Dieses MRT-Bild (Proband 01), geöffnet mit MRlcro, zeigt die A-GI Markierungen in einer frontalen Schicht (172) in der präfrontalen Region. Die weißen Linien markieren die äußere Kontur, die grauen Linien die innere Kontur.

Abschließend wurden auf jeder Seite die Voxels der inneren Kontur und der äußeren Kontur separat aufsummiert, die durch die A-GI Software erstellt wurden (s. Abb. 5), und der Quotient (Gyrifizierungsindex) berechnet. Wenn zwei durch das A-GI ermittelte Voxel diagonal zueinander lagen beispielsweise in 45° zueinander, wurde dieser diagonale Voxel mit 1,41 mm (Quadratwurzel) zur Markierungsstrecke (Seitenlänge 1 mm) gezählt (Moorhead et al. 2006).

2.6 Ermittlung der Volumina der Gesamthirne, der Kleinhirne, der Temporallappen und der präfrontalen Kortexregionen

Bei den vierundzwanzig Probanden wurden Volumina aus verschiedenen Bereichen des Gehirns bestimmt. Hierbei wurde die Software SPM99 und „C_Code Funktionen“ verwendet.

2.6.1 SPM (= Statistical Parametric Mapping)

Das Programm „Statistical Parametric Mapping“ (SPM) ist eine Software, um MRT-, fMRT- und PET-Daten zu berechnen. Es wurde von dem „Functional Imaging Laboratory“ des „Institute for Cognitive Neurology“, Universität London entwickelt. SPM ist kein eigenständiges Programm. Es bezieht die Konstruktion und Bemessung von räumlich ausgeweiteten, statistischen Prozessen, die genutzt werden, um Hypothesen über (funktionelle) Bildgebungsdaten zu überprüfen (<http://www.fmri-easy.de/spmtheorie.htm>). Aus diesen Prozessen wurde das SPM entwickelt, um Gehirnbildgebungssequenzdaten zu analysieren. Die Sequenzen können eine Serie von Bildern aus verschiedenen Kohorten oder Zeitserien von einem gleichen Gegenstand sein (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

2.6.2 Ausrichtung und Bearbeitung der Daten zur Volumenmessung

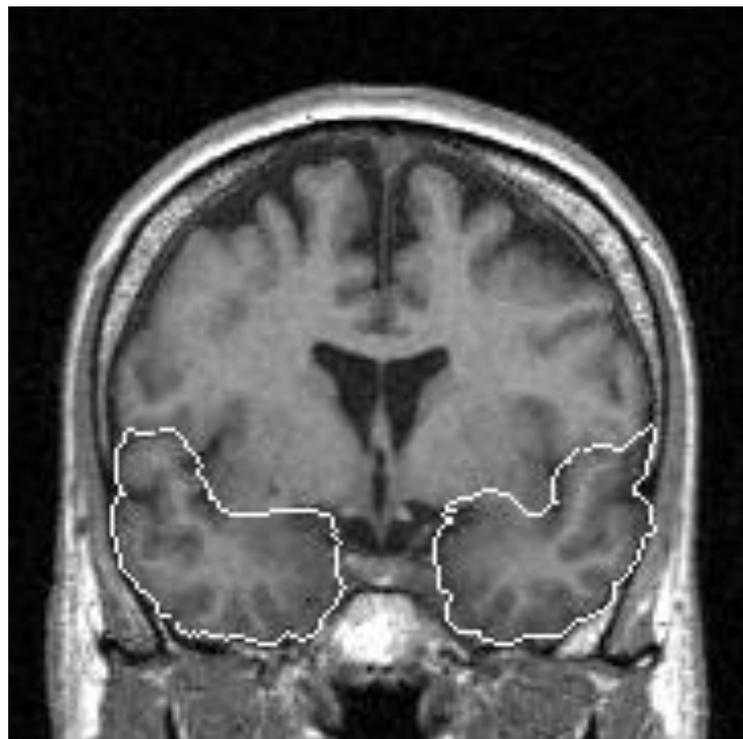
Die Volumenmessungen wurden durch Anwendung einiger Funktionen ermittelt. Die initialen Funktionen wurden von SPM99 bezogen und für die Volumenmessungen lauteten die Funktionen: „Segment“, „Xtract_brain“, „Coregister“, „Reslice to 1x1x1 mm“. Das Ergebnis nach diesen Funktionsanwendungen waren an der AC-PC-Linie ausgerichtete Gehirne in 1x1x1-mm-Voxelgröße.

Nach dieser Vorbereitung der Bilder mit Hilfe der SPM-Software wurde ein Satz von „C_Code Funktionen“ eingesetzt. Die „C_Code-Funktionen“ wurden in dem Imaging Labor (Sackler Institute of Psychobiology) der Abteilung für Psychiatrie, Edinburgh University, entwickelt. Diese Funktionen wenden einen Gehirnatlas an, um eine initiale Einschätzung von der Lokalisation der zu bearbeitenden Region zu erlangen. Durch das Einsetzen der „C_Code-Funktionen“ wurden die Bereiche Temporallappen, präfrontale Kortexregionen sowie Kleinhirngrenzen ermittelt (Moorhead et al. 2006). Alle Volumenmessungen basieren auf einer 1x1x1-mm-Voxelgröße.

2.6.3 Grenzenbestimmung der Temporallappen

Das **Volumen des Temporallappens** wurde von der Software errechnet, indem in jeder koronalen Schicht die Temporallappenfläche ausgelesen und mit der Schichtdicke multipliziert wurde. Die Grenzschichten des gemessenen Bereiches waren: anterior der Temporallappenpol, welcher von dem „C_Code“-Prozess festgelegt wurde, und posterior den dorsalen Fornix, der manuell bestimmt wurde. Die Temporallappenregion wurde terminiert durch die Grenzen des Crus fornicis, die voll sichtbar waren - vom Hippokampus bis zum Splenium des Corpus callosum. An diesem Punkt ist das Crus fornicis vom Pulvinar bedeckt. Diese Schicht oder die darauffolgende Schicht, je nachdem, wo das Crus fornicis im entsprechenden MRT-Bild lag, wurde als letzte Schicht für die Temporallappenvolumenmessung markiert.

Abb. 6 automatische Markierung zur Temporallappenvolumenmessung



Dargestellt durch das Programm MRlcro ist die Temporallappenvolumenmessung bei Proband 01 in der Schicht 128. Die durch weiße Linien markierte Region stellt die Fläche des Temporallappens in dieser Schicht dar.

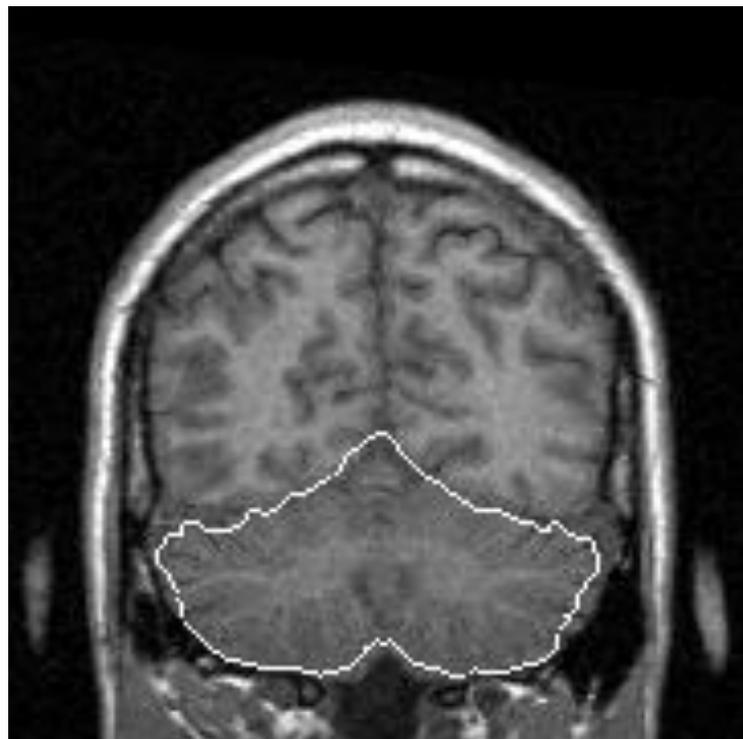
2.6.4 Grenzenbestimmung der präfrontalen Kortexregionen

Die Volumenmessungsgrenzen der **präfrontalen Kortexregion** waren die Schicht, in dem der Frontalpol beginnt, und die am weitesten, anterior liegende Schicht, die das Genu des Corpus callosum beinhaltet.

2.6.5 Grenzenbestimmung der Kleinhirne

Die **Kleinhirnvolumenmessungen** wurden mit den „C_Code-Funktionen“ ermittelt. Ähnlich wie bei der Temporallappenextraktion verwendet diese Bemessung einen Atlas und einen automatischen Erkennungsprozess, welcher die Schicht sucht, bei der das Kleinhirn von dem Kortex separiert ist (Moorhead et al. 2006). Außerdem wurde ein Atlas verwendet, um das Stammhirn zu lokalisieren. Diese Struktur wurde dann vor der Kleinhirnvolumenbemessung entfernt.

Abb. 7 automatische Markierung zur Kleinhirnvolumenmessung

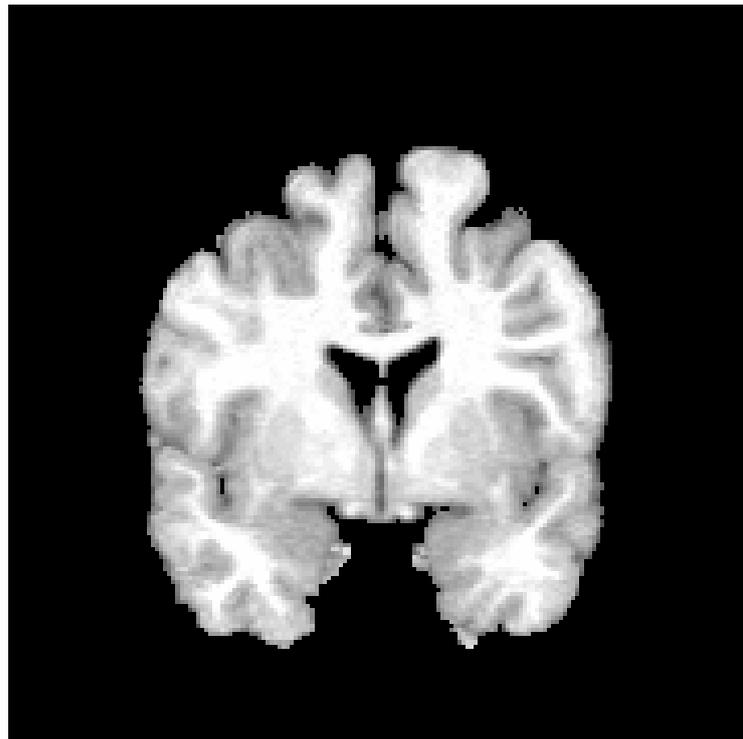


Die MRT-Abbildung (Abb. 7) zeigt die Kleinhirnvolumenmessung in Frontalebene bei Proband 25. Das durch die weiße Linie umfahrene Areal ist das Kleinhirn in der Schicht 66, dargestellt mit dem Programm MRlcro.

2.6.6 Gesamthirnvolumenbestimmung

Die **Gesamthirnvolumenmessungen** erfolgten an den extrahierten Hirndaten, die für die präfrontalen A-GI-Messungen genutzt wurden (siehe Abb. 8).

Abb. 8 Darstellung der Gesamthirnvolumenmessung



Das MRT-Bild stellt die Gesamthirnvolumenmessung bei dem Proband 05 dar, hier abgebildet mit der MRICro Software, Schicht 132, extrahiert und von Spinalräumen separiert.

2.7 Erstellung der Gruppe nicht verwandter Paare

Um einen Vergleich gegenüber nicht verwandten Paaren durchzuführen, wurde eine Durchmischung der MZ und DZ Zwillingspaare durchgeführt, woraus eine nach Alter und Geschlecht übereinstimmende Stichprobe von 12 nicht verwandten Paaren resultierte.

Da die MRT-Aufnahmen der Zwillingspaare nicht exakt bei jedem Zwilling am selben Tag erfolgt waren, entstanden unter den Zwillingspartnern geringe Altersdifferenzen. Bei den nicht verwandten Paaren war ein ähnliches Alter der Individuen das Kriterium dafür, einen neuen entsprechenden „Partner“ zuzuteilen (siehe Tab. 2).

Tab. 2 nicht verwandte Paare

Fall 1	Alter 1	Status 1	Fall 2	Alter 2	Status 2
3	25,33	MZ	16	24,51	DZ
5	20,42	MZ	8	19,83	MZ
7	20,59	MZ	6	20,42	MZ
9	27,66	MZ	2	29,62	DZ
17	36,08	MZ	22	33,61	MZ
21	33,61	MZ	18	36,22	MZ
1	29,62	DZ	26	27,75	DZ
11	27,09	DZ	10	27,79	MZ
15	24,51	DZ	20	24,51	DZ
19	25,58	DZ	24	26,1	DZ
23	26,1	DZ	4	25,33	MZ
25	27,69	DZ	12	27,29	DZ

Abkürzungen:

Fall = Proband, Status = MZ/DZ, MZ = monozygoter (Zwilling), DZ = dizygoter (Zwilling)

2.8 Statistik

Zur statistischen Berechnung wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) verwendet. Das (zweiseitige) Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0.05$ festgelegt. Abhängige Variablen waren der rechte und linke GI eines jeden Probanden, welcher mit beiden Methoden (A-GI und M-GI) bestimmt wurde, das Gesamthirnvolumen, das absolute und relative Volumen der präfrontalen Hirnregion, des Temporallappens und des Cerebellums.

Zunächst wurde die Ähnlichkeit eines Zwillingspaares durch Errechnung der Differenz (Absolutwert), des Mittelwertes der MZ und DZ Gruppe bezüglich A-GI und M-GI und dessen Standardabweichung ermittelt. Anschließend wurden durch Verwendung der

einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) die Unterschiede der absoluten Differenzen der A-GI und M-GI bei MZ und DZ Zwillingen analysiert.

Zur weiteren Überprüfung der Ähnlichkeiten zwischen den A-GI und M-GI der Zwillinge wurden die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) und die Korrelationen nach Pearson für die abhängigen Variablen erstellt mit der Nullhypothese, dass diese für die Zwillingspaare höher ausfällt als für die nicht verwandten Paare (bei ICC größer als Null).

Für die nicht verwandten Paare wurden für die abhängigen Variablen die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) bestimmt, um die Nullhypothese zu überprüfen, ob die ICC für diese altersübereinstimmenden nicht zusammengehörenden Paare größer als Null ist. Bei negativen ICC der nicht zusammengehörenden Paare wurde getestet, ob die ICC der Zwillingspaare dann größer als Null sind.

Um die Typ-I-Fehler zu berichtigen, wurde die verbesserte Bonferroni-Methode nach Hommel (Hommel 1989) basierend auf Simes' Test angewendet. Dabei wurde der p-Wert anhand der Anzahl der Tests adjustiert.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der automatisch ermittelten Gyrfizierungsindices aller Zwillingspaare

Als erstes wurde der Gyrfizierungsindex der präfrontalen Kortexregion jeder einzelnen Versuchsperson rechts und links automatisch (A-GI) ermittelt (siehe Tab. 3).

Tab. 3 automatisch erfasste Gyrfizierungsindices der präfrontalen Kortexregion

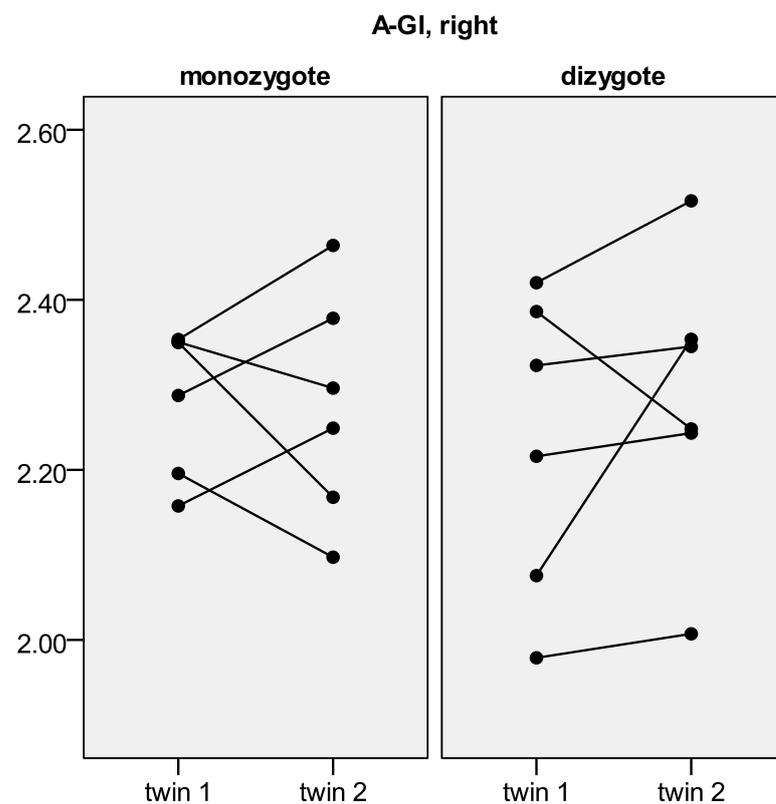
Fall	A-GI rechts	A-GI links
1	2,075	1,889
2	2,354	2,276
3	2,353	2,49
4	2,464	2,347
5	2,158	2,047
6	2,249	2,105
7	2,196	2,107
8	2,097	2,064
9	2,35	2,326
10	2,168	2,0
11	2,386	2,208
12	2,248	2,177
15	2,42	2,319
16	2,516	2,27
17	2,35	2,224
18	2,296	2,112
19	1,979	1,82
20	2,007	1,9

21	2,287	2,141
22	2,378	2,255
23	2,216	2,105
24	2,243	2,074
25	2,323	2,243
26	2,345	2,112

Abkürzungen:

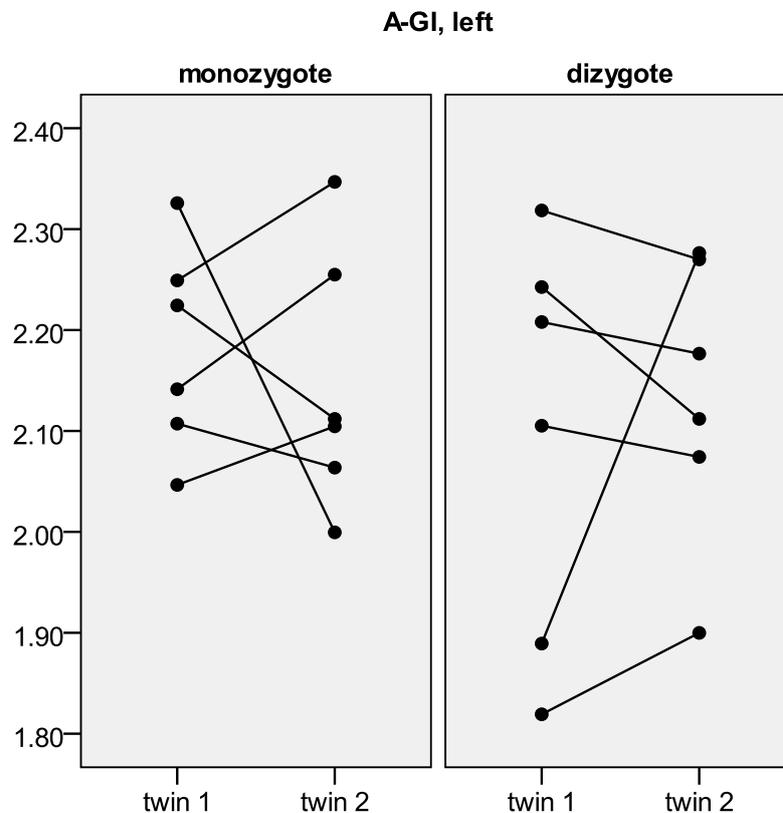
A-GI rechts = automatisch ermittelter Gyrfizierungsindex der rechten präfrontalen Kortexregion,
A- GI links = automatisch ermittelter Gyrfizierungsindex der linken präfrontalen Kortexregion

Abb. 9 Ergebnisse des rechten A-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren,
 übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462



Diese Abbildung zeigt die automatisch ermittelten GI der rechten Präfrontalkortexregionen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.

Abb. 10 Ergebnisse des linken A-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren, übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462



Diese Abbildung zeigt die automatisch ermittelten GI der linken Präfrontalkortexregionen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren

3.1.1 Analyse der absoluten Differenzen (Zwilling 2 – Zwilling 1) der A-GI bei mono- und dizygoten Zwillingspaaren

Für den Vergleich der Ähnlichkeit des A-GI zwischen der Gruppe der monozygoten und dizygoten Zwillingspaare wurde zunächst die Differenz (Absolutwert) zwischen den A-GI-Werten des korrespondierenden Zwillingspaars (Zwilling 2 minus Zwilling 1) berechnet. Dabei beurteilte man den A-GI links und rechts separat. Es wurde der Mittelwert (m) des A-GI der Gruppe der monozygoten und dizygoten Zwillinge (je $n = 6$) und dessen Standardabweichung jeweils rechts und links erfasst.

Zur weiteren Ermittlung der Ähnlichkeit wurden die Unterschiede der absoluten Differenzen der A-GI bei mono- und dizygoten Zwillingen anhand einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) überprüft. Bei Bestätigung der Hypothese, dass die

Gyrifizierungsindices der monozygoten Zwillinge (MZ) ähnlicher sind als die der dizygoten Zwillinge (DZ), müssten die absoluten Differenzen bei den MZ kleiner sein als bei den DZ Zwillingen. Genau diese Hypothese wurde mit der einfaktoriellen ANOVA getestet.

Es zeigte sich, dass keine signifikanten Unterschiede (A-GI rechts $p = 0,89$; A-GI links $p = 0,92$) und keine Trends für den Vergleich der absoluten Differenzen DZ versus MZ (A-GI rechts -6 %; A-GI links -5,6 %) (siehe Tab. 4) ermittelt werden konnten.

Tab. 4 Analyse der absoluten Differenzen (Zwilling 2 – Zwilling 1) bei mono- und dizygoten Zwillingen

	monozygot		dizygot		Diff. [%]	ANOVA		
	m	sd	m	sd	DZ vs MZ	F	df	p
A-GI rechts	0,105	0,04	0,098	0,10	-6,0	0,0	1,10	0,89
A-GI links	0,125	0,10	0,118	0,14	-5,6	0,0	1,10	0,92

Abkürzungen:

monozygot = monozygote (Zwillingsgruppe), dizygot = dizygote (Zwillingsgruppe), Diff. [%] = Differenz in Prozent, ANOVA = One-way Analysis of Variance, A-GI rechts/links = automatisch ermittelter Gyrifizierungsindex, m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Statistik, df = Freiheitsgrad, p = p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)

Um weiter die Ähnlichkeiten zwischen den A-GI der Zwillinge zu überprüfen, wurden die Korrelation nach Pearson bzw. die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) erstellt.

Bei Übereinstimmung der Hypothese würde man bei den monozygoten Zwillingen signifikant höhere Korrelationen als bei den dizygoten Zwillingen erwarten.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Korrelationen der mono- und dizygoten Zwillingen nicht signifikant verschieden sind (monozygot: A-GI rechts: $r = 0,461$ und $p = 0,358$; A-GI links: $r = -0,025$ und $p = 0,962$; dizygot: A-GI rechts: $r = 0,695$ und $p = 0,125$; A-GI links: $r = 0,469$ und $p = 0,348$) (siehe Tab. 5).

Tab. 5 A-GI-Analyse der Gruppe MZ und Gruppe DZ nach Pearson und Intraklassen-Korrelationskoeffizienten

		monozygote Zwillinge		dizygote Zwillinge	
		Pearson-Korrelation	ICC	Pearson-Korrelation	ICC
A-GI rechts	r	0,461	0,463	0,695	0,698
	p	0,358		0,125	
	n	6		6	
A-GI links	r	-0,025	-0,028	0,469	0,474
	p	0,962		0,348	
	n	6		6	

Abkürzungen:

A-GI = automatisch ermittelter Gyrfizierungsindex, r = Korrelationskoeffizient, p = p -Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit), n = Fallzahl, ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient

3.2 Ergebnisse der manuell ermittelten Gyrfizierungsindices aller Zwillingspaare

Bei der manuellen Ermittlung der Gyrfizierungsindices wurde bei jedem Probanden in je drei Schichten in der präfrontalen Kortexregion jeweils rechts und links die Voxelanzahl (und damit die Länge) der inneren und äußeren Konturmessungen festgehalten und die Gyrfizierungsindices berechnet.

Tab. 6 manuelle Ermittlung der inneren und äußeren Konturen und Berechnung der Gyrfizierungsindices

Fall	Zwillingstyp	Schicht	in re	in li	außen re	außen li	M-GI re	M-GI li
1	DZ	158	454	408	277	273	1,639	1,495
1	DZ	168	378	397	255	246	1,482	1,614
1	DZ	178	328	327	204	213	1,608	1,535

2	DZ	158	418	540	270	276	1,548	1,957
2	DZ	168	416	384	245	251	1,698	1,529
2	DZ	178	320	309	210	208	1,524	1,486
3	MZ	158	461	429	277	273	1,664	1,571
3	MZ	168	390	371	253	260	1,542	1,427
3	MZ	178	341	320	223	214	1,529	1,495
4	MZ	160	400	344	268	267	1,493	1,288
4	MZ	170	349	343	267	256	1,307	1,340
4	MZ	180	298	296	222	215	1,342	1,377
5	MZ	166	458	414	288	277	1,59	1,495
5	MZ	176	364	371	261	248	1,395	1,496
5	MZ	186	297	337	228	231	1,303	1,459
6	MZ	166	429	425	281	269	1,527	1,58
6	MZ	176	384	357	255	241	1,506	1,481
6	MZ	186	299	291	211	201	1,417	1,448
7	MZ	162	422	387	286	267	1,476	1,449
7	MZ	172	349	348	249	246	1,402	1,415
7	MZ	182	401	325	214	209	1,874	1,555
8	MZ	162	419	393	272	275	1,54	1,429
8	MZ	172	339	325	246	242	1,378	1,343
8	MZ	182	352	319	222	210	1,586	1,519
9	MZ	155	415	462	267	267	1,554	1,73
9	MZ	165	455	435	265	264	1,717	1,648
9	MZ	175	402	396	243	229	1,654	1,729
10	MZ	155	487	405	277	275	1,758	1,473
10	MZ	165	467	431	270	248	1,73	1,738
10	MZ	175	439	330	236	208	1,86	1,587
11	DZ	161	382	380	275	267	1,389	1,423

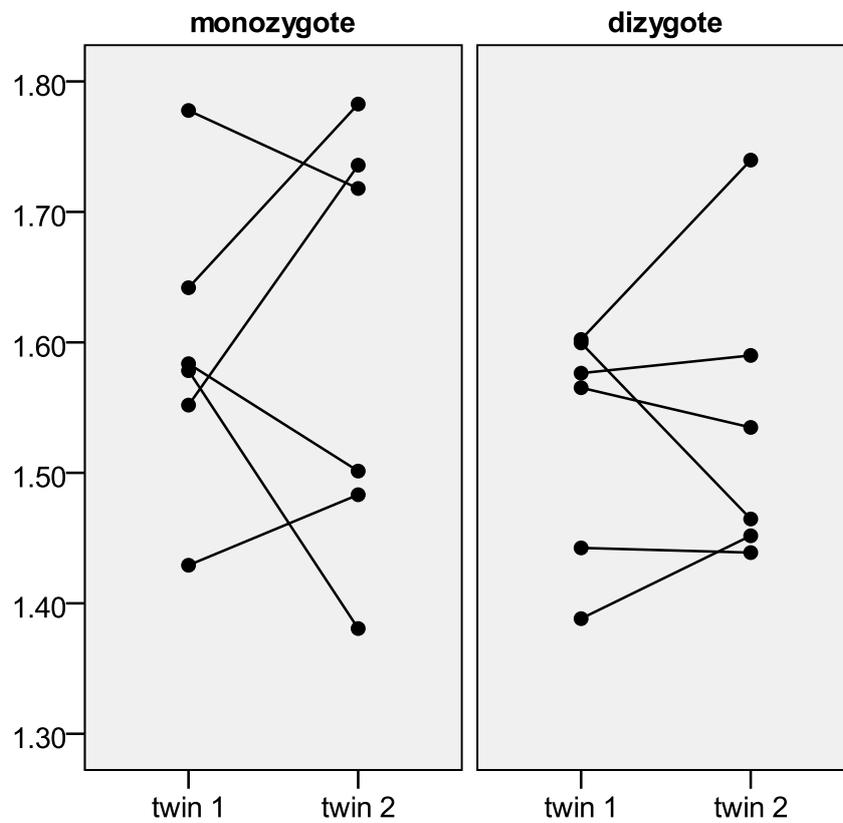
11	DZ	171	327	361	255	248	1,282	1,456
11	DZ	181	336	342	225	212	1,493	1,613
12	DZ	165	364	373	274	264	1,328	1,413
12	DZ	175	384	338	243	252	1,58	1,341
12	DZ	185	298	325	206	205	1,447	1,585
15	DZ	157	489	498	313	303	1,562	1,644
15	DZ	167	448	443	288	275	1,556	1,611
15	DZ	177	407	391	241	243	1,689	1,609
16	DZ	158	532	412	306	291	1,739	1,416
16	DZ	168	488	449	286	272	1,706	1,651
16	DZ	178	440	384	248	229	1,774	1,677
17	MZ	164	442	397	275	267	1,607	1,487
17	MZ	174	394	415	260	262	1,515	1,584
17	MZ	184	348	352	227	216	1,533	1,63
18	MZ	161	443	428	269	282	1,646	1,518
18	MZ	171	424	357	255	243	1,663	1,469
18	MZ	181	427	348	225	213	1,898	1,634
19	DZ	160	416	384	266	265	1,564	1,449
19	DZ	170	417	351	250	241	1,668	1,456
19	DZ	180	340	331	217	207	1,567	1,599
20	DZ	157	372	352	265	269	1,404	1,309
20	DZ	167	356	367	244	262	1,459	1,401
20	DZ	177	320	347	209	227	1,531	1,529
21	MZ	157	431	371	246	242	1,752	1,533
21	MZ	167	381	357	221	228	1,724	1,566
21	MZ	177	364	343	196	193	1,857	1,777
22	MZ	157	446	431	267	276	1,67	1,562
22	MZ	167	412	384	246	234	1,675	1,641

22	MZ	177	378	371	209	190	1,809	1,953
23	DZ	160	439	393	283	279	1,551	1,409
23	DZ	170	350	402	264	261	1,326	1,54
23	DZ	180	322	310	222	214	1,45	1,449
24	DZ	159	391	429	276	270	1,417	1,589
24	DZ	169	373	359	269	265	1,387	1,355
24	DZ	179	342	322	226	218	1,513	1,477
25	DZ	154	464	395	290	295	1,6	1,339
25	DZ	164	411	383	259	262	1,587	1,462
25	DZ	174	341	362	226	228	1,509	1,588
26	DZ	154	452	455	307	288	1,472	1,58
26	DZ	164	403	372	275	260	1,465	1,431
26	DZ	174	375	328	225	217	1,667	1,512

Abkürzungen:

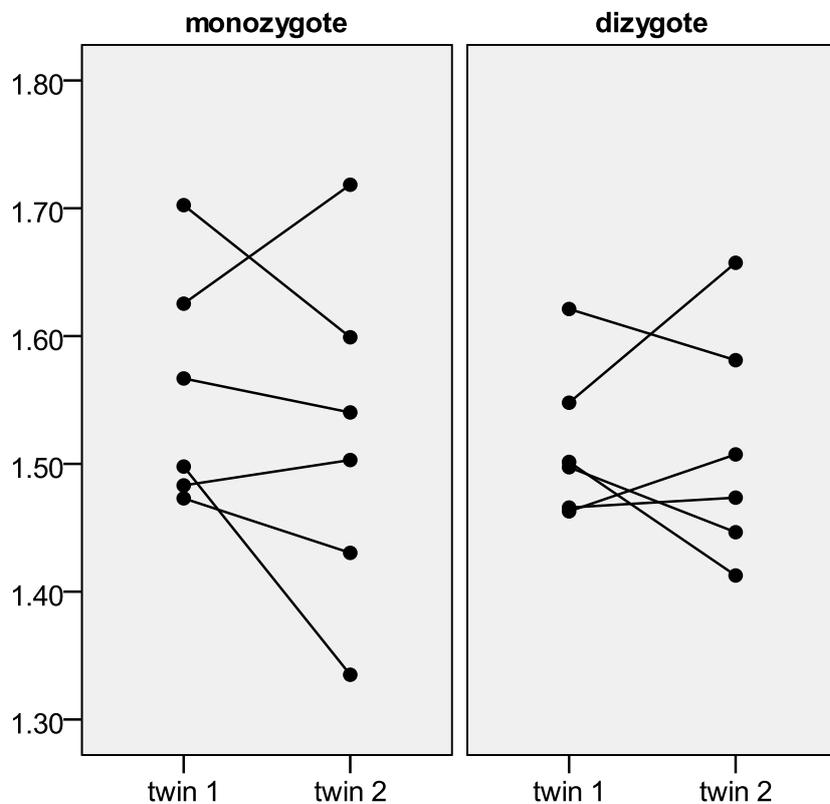
Zwillingstyp: MZ = monozygoter (Zwilling), DZ = dizygoter (Zwilling), Schicht = durch die Software MRlcro geöffnete und bearbeitete Schicht in der Frontalebene (höchste Schichtzahl ist die am weitesten frontal gelegene Schicht), in re/li = Voxelanzahl nach manueller Markierung der inneren Kontur rechts/links, außen re/li = Voxelanzahl nach manueller Markierung der äußeren Kontur rechts/links, M-GI re/li = Gyrfizierungsberechnung rechts/links (innere zu äußerer Kontur). Hierbei entspricht die Voxelanzahl der jeweiligen Konturlänge in mm.

Abb. 11 Ergebnisse des rechten M-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren, übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462



Diese Abbildung zeigt die manuell ermittelten GI der rechten Präfrontalregionen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.

Abb. 12 Ergebnisse des linken M-GI bei MZ und DZ Zwillingspaaren, übernommen aus Hasan et al. (2011), S. 462



Diese Abbildung zeigt die manuell ermittelten GI der linken Präfrontalkortexregionen bei monozygoten und dizygoten Zwillingspaaren.

3.2.1 Retest der M-GI

Um die Genauigkeit der manuellen GI-Messungen zu überprüfen und den Messfehler einzugrenzen, wurden dieselben drei Schichten der Probanden 01, 02, 19, 20, 25 und 26 ein zweites Mal gemessen und die Abweichungen überprüft.

Tab. 7 Retest der manuellen Ermittlung der inneren und äußeren Konturen und Berechnung der Gyrifizierungsindices

Fall	Zwillings- typ	Schicht	in re	in li	außen re	außen li	M-GI re	M-GI li
1	DZ	158	439	405	277	280	1,585	1,446
1	DZ	168	390	391	256	247	1,523	1,583

1	DZ	178	338	307	207	212	1,633	1,448
2	DZ	158	412	512	264	279	1,561	1,835
2	DZ	168	399	377	235	244	1,698	1,545
2	DZ	178	328	314	215	202	1,526	1,554
19	DZ	160	408	381	263	268	1,551	1,422
19	DZ	170	394	346	255	243	1,545	1,424
19	DZ	180	333	320	216	209	1,542	1,531
20	DZ	157	389	360	261	267	1,49	1,348
20	DZ	167	355	347	247	270	1,437	1,285
20	DZ	177	323	322	213	228	1,516	1,412
25	DZ	154	462	392	283	291	1,633	1,347
25	DZ	164	417	383	260	259	1,604	1,479
25	DZ	174	325	343	219	226	1,484	1,518
26	DZ	154	469	441	304	290	1,543	1,521
26	DZ	164	418	375	270	265	1,548	1,415
26	DZ	174	385	323	229	221	1,681	1,462

Abkürzungen:

Zwillingstyp: MZ = monozygoter (Zwilling), DZ = dizygoter (Zwilling), Schicht = durch die Software MRlcro geöffnete und bearbeitete Schicht in der Frontalebene (höchste Schichtzahl ist die am weitesten frontal gelegene Schicht), in re/li = Voxelanzahl nach manueller Markierung der inneren Kontur rechts/links, außen re/li = Voxelanzahl nach manueller Markierung der äußeren Kontur rechts/links, M-GI re/li = Gyrfizierungsindexberechnung rechts/links (innere zu äußerer Kontur)

Für die Probanden, bei denen doppelte manuelle GI-Messungen vorliegen, ergab sich eine gute Retest-Reliabilität (rechter M-GI: $r = 0,72$ und $ICC = 0,74$; linker M-GI: $r = 0,98$ und $ICC = 0,895$) (siehe Tab. 8).

Tab. 8 Retest GI der manuellen Messungen

		Pearson- Korrelation	ICC
M-GI rechts	r	0,721	0,742
	p	0,106	
	n	6	
M-GI links	r	0,983	0,895
	p	0,000	
	n	6	

Abkürzungen:

M-GI = manuell ermittelter Gyrifizierungsindex, *r* = Korrelationskoeffizient, *p* = *p*-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit), *n* = Fallzahl, *ICC* = Intraklassen-Korrelationskoeffizient

3.2.2 Analyse der absoluten Differenzen (Zwilling 2 – Zwilling 1) der M-GI bei mono- und dizygoten Zwillingspaaren

Zunächst wurden die M-GI-Mittelwerte der einzelnen Personen über alle 3 Schichten berechnet. Nachfolgend wurden die absoluten Differenzen in den beiden Gruppen (MZ, DZ) zwischen den Zwillingen 2 und Zwillingen 1 sowie die prozentuale Differenz zwischen den di- und monozygoten Zwillingen ermittelt.

Für den Vergleich der absoluten Differenzen der dizygoten versus monozygoten Zwillinge bei den manuell ermittelten Gyrifizierungsindices rechts und links zeigten sich keine Trends oder signifikanten Unterschiede der M-GI (*M-GI rechts*: $p = 0,15$; *M-GI links*: $p = 0,52$). Die absolute Differenz des M-GI rechts war bei den MZ Zwillingen sogar eher größer als bei den DZ Zwillingen (monozygot: *M-GI rechts*: $m = 0,12$; dizygot: *M-GI rechts*: $m = 0,064$). Es zeichneten sich keine Signifikanzen bei den absoluten Differenzen der manuellen GI ab (*M-GI rechts*: $p = 0,15$; *M-GI links*: $p = 0,52$) (siehe Tab. 9).

Tab. 9 absolute Differenzen (Zwilling 2 - Zwilling 1) bei mono- und dizygoten
Zwillingen der manuell ermittelten GI

	monozygot			dizygot			Diff. [%]	ANOVA		
	n	m	sd	n	m	sd	DZ vs MZ	F	df	p
M-GI rechts	6	0,120	0,06	6	0,064	0,06	-46,6	2,5	1, 10	0,15
M-GI links	6	0,075	0,06	6	0,057	0,04	-23,9	0,4	1, 10	0,52

Abkürzungen:

monozygot = monozygote (Zwillingsgruppe), dizygot = dizygote (Zwillingsgruppe), Diff. [%] = Differenz in Prozent, ANOVA = One-way Analysis of Variance, M-GI rechts/links = manuell ermittelter Gyrifizierungsindex, n = Fallzahl m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Statistik, df = Freiheitsgrad, p = p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)

Nach der Anwendung der Pearson-Korrelation und Intraklassen-Korrelationskoeffizienten bestehen keine signifikanten Ähnlichkeiten bei den di- und monozygoten Zwillingspaaren (monozygot: *M-GI*: $p > 0,093$; dizygot: *M-GI*: $p > 0,195$) (siehe Tab. 10)

Tab. 10 Korrelationen der mono- und dizygoten Zwillinge nach Pearson und ICC der manuellen GI

		monozygote Zwillinge		dizygoter Zwillinge	
		Pearson-Korrelation	ICC	Pearson-Korrelation	ICC
M-GI rechts	r	0,511	0,523	0,626	0,650
	p	0,300		0,184	
	n	6		6	
M-GI links	r	0,738	0,689	0,612	0,606
	p	0,094		0,196	
	n	6		6	

Abkürzungen:

M-GI = manuell ermittelter Gyrfizierungsindex, r = Korrelationskoeffizient, p = p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit), n = Fallzahl, ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient

3.3 Interrater GI aus den manuellen und automatischen Messungen

Letztendlich wurden die manuellen und die automatischen Messergebnisse der Gyrfizierungsindices durch Pearson-Korrelation und Intraklassen-Korrelationskoeffizienten in Verbindung gesetzt und analysiert, um eine Ähnlichkeit oder einen Trend zu ermitteln.

Die Korrelationen zwischen den Messungen waren sehr klein (*rechter GI*: $r = 0,14$ und $ICC = 0,009$; *linker GI*: $r = 0,283$ und $ICC = 0,018$) (siehe Tab. 11). Außerdem waren alle manuellen GI-Messungen signifikant kleiner als die automatischen GI-Messungen. Man kann also nicht davon ausgehen, dass die manuellen GI-Messungen in 3 Schichten mit den automatischen GI-Werten über den gesamten präfrontalen Kortex methodisch identisch sind.

Tab. 11 Interrater-GI aus den manuellen und automatischen Messungen

		Pearson-Korrelation	ICC
GI rechts	r	0,141	0,009
	p	0,51	
	n	24	
GI links	r	0,283	0,018
	p	0,18	
	n	24	

Abkürzungen:

GI = Gyrfizierungsindex, r = Korrelationskoeffizient, p = p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit), n = Fallzahl, ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient

3.4 Ergebnisse der automatischen Volumenmessungen der Temporallappen und Kleinhirne sowie der präfrontalen Kortexregionen und Gesamthirne

Bei jedem Probanden wurden mittels des SPM-Programms die Temporallappen-, präfrontalen Kortexvolumina sowie das Kleinhirn- und Gesamthirnvolumen ermittelt, wobei die Temporal- und Präfrontalkortexareale rechts und links separat beurteilt wurden.

Tab. 12 automatische Temporallappen- und Kleinhirnvolumenmessungen (in mm³)

Fall	TI re	TI li	Cereb
1	80782	73930	167189
2	71332	63336	161104
3	64709	62925	155590
4	64678	61213	155099
5	71722	64813	173765

6	73841	58555	171844
7	68331	59485	155654
8	67338	58893	156107
9	59751	61066	150038
10	74700	55277	162687
11	65875	49927	152077
12	64493	58514	159974
15	76375	62160	160819
16	75945	60519	168266
17	55433	57079	156260
18	57180	54076	152082
19	72277	62320	145177
20	66554	64340	147684
21	55952	49161	131989
22	63648	51930	143745
23	66777	62386	158467
24	68909	59922	157432
25	59907	59121	149860
26	64880	54741	154292

Abkürzungen:

TI re = Temporallappen rechts, TI li = Temporallappen links, Cereb = Cerebellum (Kleinhirn)

Tab. 13 automatische präfrontale Kortexregion- und Gesamthirnvolumenmessungen (in mm³)

Fall	Pf re	Pf li	Gs
1	80976	72847	1461654
2	71691	63336	1413753

3	89023	80556	1403594
4	92444	84951	1410656
5	84044	76844	1467358
6	83226	68690	1483658
7	84806	75723	1403068
8	83892	75579	1391771
9	92151	90461	1382767
10	101131	79574	1371313
11	83943	72921	1396109
12	84770	79702	1473540
15	105831	96513	1521254
16	108699	91563	1596822
17	77448	69163	1435812
18	70432	60364	1388726
19	83725	75391	1263042
20	74018	75577	1307203
21	64025	58739	1154053
22	77935	67433	1280371
23	90841	86028	1449352
24	94266	79129	1431712
25	81329	79172	1360992
26	92532	77441	1390626

Abkürzungen:

Pf re = rechte Präfrontalkortexregion, Pf li = linke Präfrontalkortexregion, Gs = Gesamthirn

3.4.1 Ermittlungen der absoluten und relativen Volumendifferenzen bei MZ und DZ Zwillingen

Nach den Ermittlungen der verschiedenen Volumina jedes einzelnen Studienteilnehmers, wurde die absolute und relative Volumendifferenz bei der monozygoten und dizygoten Gruppe berechnet. Die Hypothese, dass die Differenzen bei den monozygoten Zwillingen kleiner sind als bei den dizygoten, wurde mit der einfaktoriellen ANOVA getestet. Das relative Volumen spiegelt das betrachtete Volumen in Relation zum Gesamthirnvolumen wider [in % des Gesamthirnvolumens]. Hierbei fanden sich zwischen den monozygoten und dizygoten Zwillingen keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 14 absolute Differenzen der absoluten und relativen Volumina bei mono- und dizygoten Zwillingen

	monozygot			dizygot			Diff. [%]	ANOVA		
	n	m	sd	n	m	sd		DZ vs MZ	F	df
absolutes Volumen										
Temporallappen rechts	6	4589	5742	6	4015	3368	-12,5	0,0	1, 10	0,84
Temporallappen links	6	3354	2243	6	4948	3772	47,5	0,8	1, 10	0,39
Präfrontalvolumen rechts	6	5843	5132	6	6219	4348	6,4	0,0	1, 10	0,89
Präfrontalvolumen links	6	6846	3904	6	5010	3493	-26,8	0,7	1, 10	0,41
Cerebellum	6	5241	5567	6	4901	2748	-6,5	0,0	1, 10	0,90
Gesamthirn	6	36586	46296	6	48723	24070	33,2	0,3	1, 10	0,58
relatives Volumen										
Temporallappen	6	0,0028	0,0043	6	0,0036	0,0016	32,5	0,2	1, 10	0,64

rechts										
Temporalappen links	6	0,0022	0,0018	6	0,0030	0,0021	39,8	0,6	1, 10	0,46
Präfrontalvolumen rechts	6	0,0032	0,0026	6	0,0047	0,0030	48,1	0,9	1, 10	0,37
Präfrontalvolumen links	6	0,0038	0,0027	6	0,0036	0,0018	-7,2	0,0	1, 10	0,84
Cerebellum	6	0,0029	0,0036	6	0,0008	0,0006	-74,1	2,1	1, 10	0,17

Abkürzungen:

MZ = monozygote (Zwillingsgruppe), DZ = dizygote (Zwillingsgruppe), Diff. [%] = Differenz in Prozent, ANOVA = One-way Analysis of Variance, n = Probandenanzahl, m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, F = F-Statistik, df = Freiheitsgrad, p = p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)

Die Korrelationen nach Pearson bzw. die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) wurden erstellt, wobei wieder höhere Korrelationen bei den monozygoten Zwillingen als bei den dizygoten Zwillingen zur Bestätigung der Hypothese erwartet wurden.

Die Korrelationen zwischen den monozygoten und dizygoten Zwillingen waren nicht signifikant verschieden. Am ehesten ergab sich für das rechte relative Präfrontalvolumen ein Anzeichen dafür, dass die Werte bei den monozygoten Zwillingen ähnlicher als bei den dizygoten Zwillingen sind (monozygot: $r = 0,914$ und $p = 0,011$; dizygot: $r = 0,571$ und $p = 0,236$) (siehe Tab. 15).

Tab. 15 Pearson-Korrelation und ICC der absoluten und relativen Volumina

		monozygote Zwillinge		dizygote Zwillinge	
		Pearson-Korrelation	ICC	Pearson-Korrelation	ICC
absolutes Volumen					
Temporalappen rechts	r	0,587	0,518	0,747	0,662
	p	0,220		0,088	

	n	6		6	
Temporallappen links	r	0,816	0,671	0,562	0,452
	p	0,048		0,245	
	n	6		6	
Präfrontalvolumen rechts	r	0,740	0,742	0,823	0,800
	p	0,093		0,044	
	n	6		6	
Präfrontalvolumen links	r	0,681	0,687	0,800	0,792
	p	0,136		0,056	
	n	6		6	
Cerebellum	r	0,852	0,804	0,754	0,735
	p	0,031		0,084	
	n	6		6	
Gesamthirn	r	0,906	0,810	0,855	0,839
	p	0,013		0,030	
	n	6		6	
relatives Volumen					
Temporallappen rechts	r	0,473	0,432	0,771	0,580
	p	0,343		0,073	
	n	6		6	
Temporallappen links	r	0,497	0,300	0,782	0,741
	p	0,316		0,066	
	n	6		6	
Präfrontalvolumen	r	0,914	0,816	0,571	0,571

rechts					
	p	0,011		0,236	
	n	6		6	
Präfrontalvolumen links	r	0,762	0,744	0,838	0,726
	p	0,078		0,037	
	n	6		6	
Cerebellum	r	0,182	0,200	0,962	0,959
	p	0,730		0,002	
	n	6		6	

Abkürzungen:

r = Korrelationskoeffizient, p = p -Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit), n = Fallzahl, ICC = Intra-klassen-Korrelationskoeffizient

3.5 Gruppe der nicht verwandten Paare

3.5.1 Korrelationen des Alters der nicht verwandten Paare

In der Gruppe der nicht verwandten Paare ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen dem Alter des ersten und zweiten Individuums der Paare ($F = 0,1$, $df = 1,11$, $p = 0,80$). Die Korrelation war somit hoch (ICC = 0,96, $df = 1,11$, $p < 0,0005$) (siehe Tab. 16).

Tab. 16 ICC und ANOVA der nicht verwandten Paare bezüglich des Alters

nicht verwandte Paare										
Person 1				Person 2			ANOVA			
	n	m	sd	n	m	sd	ICC	F	df	p
Alter	12	27,023	4,57	12	26,915	4,74	0,956	0,1	1,11	0,80

Abkürzungen:

n = Probandenanzahl, m = Mittelwert, sd = Standardabweichung, ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient, F = F-Statistik, df = Freiheitsgrad, p = p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)

3.5.2 Vergleich der GI- und Volumenmessungen zwischen Zwillingspaaren und nicht verwandten Paaren

Bei den nicht verwandten Paaren waren die ICC für den **GI** nicht signifikant größer als Null im Vergleich zu den Zwillingspaaren. Dabei gab es Anzeichen, dass die Ähnlichkeit der M-GI und A-GI bei den Zwillingspaaren größer ist als bei den nicht verwandten Paaren (A-GI rechts: Zwillinge: $ICC = 0,61$; nicht verwandte Paare: $ICC = -0,05$, $p = 0,016$, adjustierter p-Wert = $0,069$; A-GI links: Zwillinge: $ICC = 0,31$; nicht verwandte Paare: $ICC = 0,14$, $p = 0,29$, adjustierter p-Wert = $0,29$; M-GI rechts: Zwillinge: $ICC = 0,58$; nicht verwandte Paare: $ICC = 0,14$, $p = 0,055$, adjustierter p-Wert = $0,13$; M-GI links: Zwillinge: $ICC = 0,65$; nicht verwandte Paare: $ICC = 0,44$, $p = 0,16$, adjustierter p-Wert = $0,29$). Die ICC der Zwillinge waren bei der A-GI rechts signifikant größer und zeigten bezüglich der M-GI rechts einen Trend. Dies gilt beides jedoch nur ohne Berücksichtigung der Anwendung der verbesserten Bonferroni-Methode nach Hommel (Hommel 1989) basierend auf Simes' Test (siehe Tab. 17). Damit ist die Ähnlichkeit bezüglich des GI (A-GI und M-GI) bei den Zwillingspaaren größer als bei den nach Alter zusammengeführten nicht verwandten Paaren (siehe Tab. 17).

Bezüglich der nicht zusammengehörigen Paare waren die ICC für die **Volumina** nicht signifikant größer als Null. Die ICC für die Volumina bei den Zwillingspaaren waren signifikant größer als bei den nach Alter zusammengeführten nicht verwandten Paaren. Die Ergebnisse nach Anwendung der verbesserten Bonferroni-Methode nach Hommel (Hommel 1989) basierend auf Simes' Test zeigen: *Gesamthirnvolumen*: Zwillinge: $ICC = 0,82$; nicht verwandte Paare: $ICC = -0,22$, $p = 0,003$; *absolutes Cerebellumvolumen*: Zwillinge: $ICC = 0,77$; nicht verwandte Paare: $ICC = -0,06$, $p = 0,007$; *relatives Temporallappenvolumen links*: Zwillinge: $ICC = 0,65$; nicht verwandte Paare: $ICC = -0,13$, adjustierter p-Wert = $0,017$; *absolutes Präfrontallvolumen rechts*: Zwillinge: $ICC = 0,77$; nicht verwandte Paare: $ICC = 0,10$, adjustierter p-Wert = $0,032$; *relatives Präfrontallvolumen links*: Zwillinge: $ICC = 0,73$; nicht verwandte Paare: $ICC = 0,07$, adjustierter p-Wert = $0,012$. Für alle anderen Hirnvolumina waren die ICC der Zwillingspaare entweder nicht unterschiedlicher oder nicht numerisch größer als bei den nicht verwandten Paaren (siehe Tab. 17).

Tab. 17 ICC der Zwillingspaare und der nicht verwandten Paare

Parameter	ICC nicht verw. Paare	ICC Zwillings- paare	ICC Zwillinge vs. nicht verwandte Paare			
			F	df	p	adjustierter p-Wert
A-GI rechts	-0,054	0,607	3,93	11,11	0,016	0,069
A-GI links	0,139	0,314	1,42	11,11	0,29	0,29
M-GI rechts	0,138	0,579	2,73	11,11	0,055	0,13
M-GI links	0,440	0,646	1,80	11,11	0,16	0,29
absolutes Volumen [mm³]						
Temporallappen re	0,201	0,593	2,56	11,11	0,065	0,21
Temporallappen li	0,263	0,559	2,11	11,11	0,11	0,24
Präfrontalregion re	0,097	0,766	6,00	11,11	0,003	0,032
Präfrontalregion li	0,320	0,740	3,53	11,11	0,020	0,092
Cerebellum	-0,057	0,768	8,42	11,11	0,0007	0,007
Gesamthirn	-0,221	0,821	10,72	11,11	0,0002	0,003
relatives Volumen [%]						
Temporallappen re	-0,080	0,468	2,62	11,11	0,063	0,16
Temporallappen li	-0,130	0,650	6,41	11,11	0,002	0,017
Präfrontalregion re	-0,053	0,684	4,98	11,11	0,007	0,057
Präfrontalregion li	0,071	0,727	7,15	11,11	0,001	0,012
Cerebellum	-0,283	0,578	3,55	11,11	0,023	0,11

Abkürzungen:

n = Probandenanzahl, F = F -Statistik, df = Freiheitsgrad, p = p -Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit), adjustierter p -Wert für multiples Testen (15 Tests) anlehnend an die verbesserte Bonferroni-Statistik nach Hommel basierend auf Simes' Test (Hommel 1989)

4. Diskussion

Das eine Ziel dieser Arbeit war es, Hinweise für eine genetische Beeinflussung bei der präfrontalen, kortikalen Gyrfizierung des menschlichen Gehirns zu erhalten. Dafür wurde der Gyrfizierungsindex bei sechs monozygoten und sechs dizygoten Zwillingen mittels einer manuellen und einer automatischen Methode berechnet. Die Ergebnisse dieser automatischen und manuellen Messungen des GI zeigten, dass MZ Zwillinge verglichen mit den DZ Zwillingen keine stärkere Ähnlichkeit hinsichtlich des GI aufweisen. Es ist anzunehmen, dass der genetische Einfluss eine geringere Rolle bei der Gyrfizierung in der präfrontalen Kortexregion spielt, als bisher diskutiert wurde. Vielmehr ist zu vermuten, dass der nicht genetische Aspekt bei der Entwicklung der Gyri und Sulci eine größere Rolle einnimmt als im Vorfeld der Arbeit vermutet. Denn würde der genetische Einfluss bei der Entwicklung dominieren, wäre eine stärkere Ähnlichkeit der Gyrfizierung zwischen den MZ Zwillingspaaren als bei den DZ Zwillingspaaren zu erwarten gewesen. In der Analyse der GI zwischen den Zwillingspaaren und nicht verwandten Paaren zeigte sich jedoch eine größere Ähnlichkeit der Zwillingspaare gegenüber den nicht verwandten Paaren.

Des Weiteren wurde versucht, die genetische Rolle durch Volumenmessungen verschiedener Hirnstrukturen der Zwillinge zu ermitteln. Bis auf den rechten Präfrontalkortex betreffend, konnten keine signifikant höheren Korrelationen bei den MZ als bei den DZ Zwillingen dieser Studiengruppe erzielt werden. Dieses Ergebnis steht dem von Mohr et al. (2001) gegenüber, die hohe signifikante Korrelationen zwischen MZ Zwillingen in verschiedenen Hirnstrukturen und Hirnvolumina veröffentlichten.

Bezüglich der Hirnvolumina waren sich die Zwillingspaare jedoch signifikant ähnlicher als die gebildeten nicht verwandten Paare, da die ICC der Volumina hier signifikant größer waren als bei den nach Alter zusammengeführten nicht verwandten Paaren.

Außerdem konnten in dieser Arbeit signifikante Unterschiede bei den Mittelwerten des A-GI und M-GI bewiesen werden. Zu diesem Ergebnis gelangten auch Moorhead et al. (2006).

4.1 Zwillingsforschungen zur Klärung des genetischen oder umweltbedingten Einflusses bezüglich der Gyrfizierung

Zur Erklärung der gyralen Muster wird in Studien untersucht, inwieweit genetische und umweltbedingte Einflussfaktoren eine Rolle spielen. Um hier Antworten zu finden, beschäftigen sich viele Wissenschaftler mit Zwillingspaaren. Denn das Erbgut der MZ Zwillinge ist identisch. Sie entwickeln sich aus einer Oozyte. Dizygote Zwillinge entwickeln sich aus zwei verschiedenen Oozyten. Somit ist ihr Erbgut nicht identisch, wie bei den MZ, sie teilen sich im Durchschnitt 50 % des genetischen Materials. DZ Zwillinge ähneln sich genetisch daher so wie normale Geschwister.

Dieser zunächst simpel erscheinende Aspekt der Genetik würde die Hypothese fördern, dass die Gehirne der MZ ähnlicher sein müssten als die der DZ Zwillinge. Oder umgekehrt formuliert – wenn die MZ Paare ähnlicher sind als die DZ Zwillinge, kann eine signifikante genetische Beeinflussung angenommen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten diese Hypothese nicht unterstützen. Es konnten keine signifikanten Ähnlichkeiten der untersuchten Strukturen bei den MZ Zwillingen verglichen mit den DZ Zwillingen in dieser Arbeit festgestellt werden.

In der Studie von Biondi et al. (1998) wurden unterschiedliche Gyri und Sulci beschrieben. Hierbei wurden die Gehirne der sieben MZ Zwillinge von sechs Betrachtern anhand 3D-MRT-Bildern beurteilt und zu Paaren formiert. Die Betrachter waren in Evaluierungen von zerebralen MRT-Bildern unerfahren. Bei der Beurteilung anhand des Kortex wurden die Betrachter informiert, dass das erste Objekt ein Zwilling ist und sich unter den folgenden vier Objekten der Zwillingspartner befindet. Der andere Versuch bestand aus einer Gruppe der sieben erstgeborenen Zwillinge, deren Mittellinienstrukturen des Kortex präsentiert wurden. Die Betrachter sollten dann aus der anderen Gruppe mit sieben Objekten den passenden Partner finden. Obwohl die Mittellinienstrukturen bei den Zwillingspaaren nicht identisch waren, konnten in drei von sechs Fällen alle sieben Zwillingspaare von den Betrachtern korrekt zugeordnet werden. Die Kriterien für die Entscheidungsfindung der Betrachter konnten dabei nicht genau benannt werden. Die Dauer bis zur Entscheidung einer Zusammengehörigkeit eines Paares steigerte sich mit der Anzahl der betrachteten Bilder. Die Studienleiter be-

gründeten dies mit einem Lernzuwachs in Beurteilung von zerebralen MRT-Bildern der Betrachter.

Bartley et al. (1997) befassten sich mit 3D-MRT-Bildern von zehn MZ und neun DZ Zwillingspaaren. Sie stellten fest, dass MZ Zwillingspaare ein ähnlicheres gyrales Muster besitzen als nicht verwandte Personen. Dabei zeigte sich, dass die Hirnform, die Größe von bestimmten Hirnregionen wie der Temporallappen oder die Fissura Sylvii unter den MZ Zwillingspaaren sehr ähnlich waren. Die Formen und Verläufe der individuellen Gyri und Sulci waren hingegen verschieden. Die MZ Zwillinge hatten signifikant ähnlichere gyrale Muster als die DZ Zwillinge. Es wurden aber keine Unterschiede zwischen DZ Zwillingen und nicht verwandten Teilnehmern gefunden. Somit befanden sie die Hirngröße als beinahe vollständig genetisch determiniert. Die gyralen Muster scheinen also auch eher genetisch beeinflusst zu werden.

Mohr et al. (2004) untersuchten 3D-MRT-Bilder von 26 gesunden Zwillingspaaren. Zum einen wurden von je sieben Betrachtern die Zwillingspartner aus einer Gruppe von fünf Zwillingspaaren herausgesucht, wobei im jeweiligen Durchgang entweder das ganze Gehirn, ein Segment der Zentralregion oder die Hirnsilhouette präsentiert wurde. Zum anderen wurde eine Computer-gestützte Analyse der Gehirne nach Hibbard et al. (1992) mit Modifikationen von Bartley et al. (1997) durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass in 61 % der Fälle eine richtige Zuordnung durch die Betrachtung des Gesamthirns oder der Silhouette möglich war, wobei nur in 46 % der Fälle durch die Beobachtung des gyralen Musters der Zentralregion ohne Information über den Hirnumriss eine korrekte Zuordnung erreicht wurde. Die Computeranalyse ließ eine Unterscheidung zwischen Zwillingen und nicht verwandten Personen in einer signifikanten Anzahl der Fälle zu. Dabei wurden die Ergebnisse der Gesamtübersicht der beiden Hemisphären von der Vogelperspektive aus beurteilt. Insgesamt zeigten sich starke Variationen der Gyri und Sulci und weniger bei der äußeren Form des Gehirns. Aus den Ergebnissen folgerten sie, dass die gesamte Hirnentwicklung von dem Zusammenspiel aus verschiedenen genetischen und nicht genetischen Faktoren beeinflusst wird, wobei die Formation der kortikalen Faltung weniger genetisch beeinflusst scheint als die äußere Form und Größe des Gehirns.

Das Betrachten der gyralen Muster wurde auch mit den Daten der vorliegenden Arbeit in einer präfrontalen koronaren Schicht durch 2 unabhängige Untersucher durchgeführt

(Hasan et al. 2011). Zwei Betrachter, die im Arbeiten mit zerebralen MRT-Bildern erfahren sind, beschäftigten sich mit einer Schicht in der präfrontalen Hirnregion und versuchten diese dem jeweiligen Zwillingspartner richtig zuzuordnen. Das Ergebnis war, dass die Betrachter nur in zwei Fällen uneinig waren. Allerdings wurde nur die Hälfte korrekt zugeordnet. Damit gelang die korrekte Zuordnung zum Status MZ oder DZ anhand der Ähnlichkeit des gyralen Musters in einer (vergleichbaren) koronaren Schichtebene nicht. Durch eine reine Betrachtung des einschichtigen gyralen Musters ließ sich der jeweilige Partner der MZ und DZ Zwillinge nicht finden. Dieses Ergebnis steht den von Bartley et al. (1997), Biondi et al. (1998) und Mohr et al. (2004) gegenüber. Auch in der Studie von Haidekker et al. (1998) war es möglich, anhand einer Betrachtung der gyralen Muster in einer 2D-Projektion MZ Zwillinge einander zuzuordnen (siehe Kapitel 1.4, S. 3). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die hiesige Betrachtung (Hasan et al. 2011) nur in einer Schicht erfolgte und somit eine geringe Aussagefähigkeit bezüglich der Ähnlichkeit von Gyri bei MZ und DZ Zwillingen erlaubt.

Lohmann et al. (1999) beschäftigten sich mit 3D-MRT-Bildern von 19 MZ Zwillingspaaren. Die Arbeitshypothese lautete, dass die tiefen Sulci weniger variabel sind als die oberflächlichen. Die tiefen Sulci entwickeln sich schon früh in der Ontogenese, während die oberflächlichen sich bis zum frühen Erwachsenenalter entwickeln. Die Sulci wurden in drei-dimensionalen, polygonalen Linien repräsentiert, die die Lokalisation und auch die Tiefe der Sulci erfassten. Diese sogenannten „sulcal cuts“ entstehen durch automatische Extrahierungen aus MRT-Bildern und durch Bearbeitung anhand eines speziell entwickelten Programms (Lohmann 1998). Dabei verglichen sie die MZ Zwillinge mit nicht verwandten Paaren. Ihre Arbeitshypothese konnten sie bestätigen. Die Ähnlichkeit der Sulci stieg mit der Tiefe der Sulci bei den MZ Zwillingen. Außerdem stellten sie fest, dass bei den Versuchsteilnehmern mit ähnlicher Hirnform auch die Muster der Sulci ähnlicher waren. Lohmann et al. (1999) bestätigten anhand einer Untersuchung von 3D-MRT-Bildern von 19 MZ Zwillingspaaren, dass die tieferen Sulci stärker genetisch bestimmt werden als die oberflächlichen. Je jünger die Sulci sind, desto mehr werden sie von nicht genetischen Faktoren beeinflusst. Sie vermuteten, dass es einen Prototypen in der Ontogenese gibt, der sich bei allen ähnelt und nicht nur bei Zwillingen.

Bis ins Erwachsenenalter verdreifacht sich das Gehirn und es finden kortikale Faltungen statt (Armstrong et al. 1995). Dabei entwickeln sich oberflächlichere Sulci und die

Ähnlichkeit lässt nach. Die Regionen, welche sich früh entwickeln, wie beispielsweise der primäre motorische und sensorische Kortex, scheinen einem relativ größeren genetischen Einfluss während der Kindheit zu unterliegen, wohingegen später sich entwickelnde Regionen, die mit komplexen kognitiven Funktionen assoziiert sind, wie beispielsweise die präfrontalen Kortexregionen, superiore temporale Gyri und superiore parietale Lappen, stärker genetisch bestimmt werden im späteren Verlauf der Hirnreifung (Lenroot et al. 2009).

Die Unterschiede zwischen den MZ Zwillingen begründeten die Wissenschaftler der genannten Arbeiten mit verschiedenen nicht genetischen Einflussfaktoren, die die genetisch determinierten Strukturen beeinflussen. Es ließe sich dabei vermuten, dass die Ähnlichkeiten bei den MZ Zwillingen durch das kontinuierliche Wachsen des Gehirns von Geburt bis zum 20. Lebensjahr abnehmen (Armstrong et al. 1995). Das gyrale Muster wird wahrscheinlich durch die Umwelt, Erfahrungen und Lernprozesse verändert.

Die Gyrifizierung der menschlichen Gehirne an sich ist hingegen zum größten Teil bei der Geburt vollendet. Bis zum frühen Erwachsenenalter findet jedoch eine leichte und kontinuierliche gyrale Faltung statt (Armstrong et al. 1995). Im Kindesalter wird der maximale GI erreicht. Laut Armstrong et al. (1995) findet im fortlaufenden Alter eine kortikale Faltung statt, welche den Wert des GI beeinflusst.

Hirnfunktionen entwickeln sich durch die Ausbildung neuronaler Verbindungen und durch neuronale Plastizität. Dabei werden die Ausbildungen und Prozesse von Neuronen von unterschiedlichen Umweltfaktoren beeinflusst.

Es ist bekannt, dass das gyrale Muster und die Größe der Gyri durch Lernprozesse moduliert werden (Schlaug et al. 1995 a, b, Amunts et al. 1997). So stellten Amunts et al. (1997) beispielsweise fest, dass das Spielen mit einem Keyboard mit einer Vergrößerung des präzentralen Gyrus einhergeht.

Berücksichtigt man diese Aspekte und setzt sie in Verbindung mit den Ergebnissen dieser Arbeit, kann eine Begründung der fehlenden signifikanten Ähnlichkeit bei den MZ Zwillingen verglichen zu den DZ Zwillingen sein, dass das menschliche Gehirn lebenslangen Entwicklungen und Wandlungen sowie verschiedenen und lebenslang einwirkenden Umweltfaktoren unterliegt (siehe Kapitel 4.2, S. 52). Beispielsweise stellten

Wallace et al. (2006) fest, dass die graue Substanz in frontalen und temporalen Hirnregionen einem allmählich abnehmenden genetischen Einfluss, aber dafür steigenden umweltbedingten Einwirkungen im Verlauf der Lebensjahre unterliegt.

Obwohl es bekannt ist, dass die kortikale Dicke und die Oberflächentopographie sich während der Lebensjahre verändert, ist nur wenig erforscht, wie diese Änderungen im Lebensverlauf zueinander stehen (Gogtay et al. 2004, Sowell et al. 2002). Dabei ist zu diskutieren, ob Studien über Erbllichkeit der Gyrfizierung mit Feten und Neugeborenen eventuell den Vorteil haben, dass die Zwillingspartner noch keinen so großen unterschiedlichen Umwelteinflüssen und Lernprozessen unterliegen wie Zwillingspaare im Erwachsenenalter und damit eine größere Aussagekraft über den genetischen Einfluss besitzen.

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen aber auch, dass Zwillinge generell eine stärkere Ähnlichkeit bezüglich des GI und der Hirnvolumina besitzen als nicht verwandte Personen. Damit scheinen schon genetische Einflüsse bei der Gyrfizierung und der Hirnentwicklung zu bestehen. Selbst DZ Zwillinge sind sich ähnlicher als nicht verwandte Paare. Möglicherweise ruft diese höhere Ähnlichkeit die Schwierigkeit hervor, signifikante Unterschiede bei Vergleichen zwischen MZ und DZ Zwillingen zu erzielen, wie es beispielsweise in der vorliegenden Arbeit der Fall war. Allerdings teilen sowohl dizygote als auch monozygote Zwillinge viele Bedingungen im Mutterleib sowie Risikofaktoren, welche bei den nicht verwandten Personen nicht vorkommen. So ist das Ergebnis möglicherweise auch ein Beleg für den nicht genetischen Einfluss, vielmehr dagegen für den Einfluss peri- und pränataler Bedingungen auf die Hirnentwicklung.

4.2 Zwillingforschung – ähneln sich Gehirne von Zwillingen so sehr wie ihre Gene?

Das Interesse, mit Zwillingspaaren die Mechanismen der Gyrfizierung besser zu verstehen, ist so groß, weil bei MZ Zwillingen identisches genetisches Material vorliegt.

Die meisten Forschungsergebnisse belegen keine signifikanten Ähnlichkeiten der Zwillingsgehirne. Warum sich die Morphologie der Gehirne von MZ Zwillingspaaren unterscheidet, versucht man mit verschiedenen Aspekten zu erklären. Studien, die sich mit MZ Zwillingen beschäftigten, fanden heraus, dass die Zwillingspaare schon intrauterin nicht denselben Einflüssen ausgesetzt sind (Hrubec und Robinette 1984). Die

Blutzufuhr bei MZ Zwillingen kann intrauterin unterschiedlich sein (Gilmore et al. 1996). Gaziano et al. (1998) fanden heraus, dass bezüglich des Blutflusses der Nabelschnur bei diamniotisch monochorionischen Zwillingen mit einem niedrigeren Geburtsgewicht verglichen mit den DZ Zwillingen mit gleichem Geburtsgewicht eine signifikant häufigere Wahrscheinlichkeit der ungleichen Blutversorgung auftrat. Durch diese Studienergebnisse wird deutlich, dass MZ Zwillinge zwar die gleiche genetische Grundlage besitzen, aber nicht - wie häufig in Studien vorausgesetzt - präpartal den exakt gleichen Umweltfaktoren ausgesetzt waren. Das heißt, dass Zwillingspaare intrauterin oder direkt nach ihrer Geburt schon unterschiedlichen Umweltbedingungen unterlegen sein können. Dabei ist nicht auszuschließen, dass die intrauterine Blutversorgung der Zwillingspartner einen Einfluss auf die Hirnentwicklung haben könnte. Eine unterschiedliche Versorgung intrauterin kann zu einer unterschiedlichen Hirnentwicklung und damit unterschiedlichem GI und unterschiedlichen Hirnvolumina führen.

Eine weitere mögliche Begründung der variierenden Gyrfizierungen bei Zwillingen kann auch im Geburtsverlauf liegen. Mohr et al. (2004) befassten sich mit diesem Thema und sie stellten fest, dass unter der Geburt der zweitgeborene Zwilling weniger Sauerstoffzufuhr erhält. Diese geringe Sauerstoffversorgung bei dem Zweitgeborenen kann eine Auswirkung auf die Hirnmorphologie haben und somit eine weitere Ursache dafür sein, dass die Untersuchungen von Zwillingspaaren nicht die erhoffte signifikante Ähnlichkeit der Gehirne belegen.

Es gibt weitere Studien, die herausgefunden haben, dass Hypo- oder Hyergyrfizierungen verursacht werden können durch eine gestörte fetale Blutversorgung, intrauterine Infektion oder pränatale Intoxikation (Jellinger und Rett 1976, Goldman-Rakic 1980).

Andere Studien beschäftigten sich mit der Erbllichkeit und der Änderung der Hirnstrukturen im Laufe des Lebens. Dabei stellten Pfefferbaum et al. (2000 und 2004) Veränderungen bei dem intrakraniellen Volumen, dem Corpus callosum und lateralen Ventrikeln fest und schrieben diesen eine genetische Beeinflussung zu. Die Ergebnisse blieben bei ihrer Längsstudie über vier Jahre konstant.

Forschungsarbeiten, welche sich mit kognitiven und psychologischen Charakterzügen von MZ Zwillingen beschäftigten, fanden heraus, dass diese stärker genetisch be-

einflusst zu sein scheinen als die Gyrfizierung. Daraus schlossen Bartley et al. (1997) und Plomin et al. (1994), dass mit diesem Aspekt und der Unähnlichkeit des gyralen Musters bei MZ Zwillingen sich vermuten lässt, dass die verschiedenen Gyrfizierungen der Menschen für Hirnfunktionen belanglos sind.

Dennoch findet man viele Studien, die sich nach wie vor mit der Hirnmorphologie von Zwillingspaaren beschäftigen, um die genetische Beeinflussung zu beweisen. Wären die Gehirne von gesunden MZ Zwillingen in der Gyrfizierung identisch, könnte dies beispielsweise bei der Diagnostik von Krankheiten eine entscheidende Rolle spielen. Dabei könnten bei MZ Zwillingen, bei denen ein Zwillingspartner an einer bestimmten Krankheit leidet, Unterschiede in der Hirnmorphologie wegweisend für die bestehende Erkrankung sein. Diese Veränderungen der Hirnareale könnten Aufschluss über die Diagnose, den Ausbruch sowie den Verlauf einer Krankheit bringen (Hasan et al. 2011, Toro und Burnod 2005, White et al. 2002). Daher befassen sich viele Studien mit dem Thema Gyrfizierung und dem Krankheitsbild einer Schizophrenie bei Zwillingen durch Anwendung des GI. Beispielsweise ermittelten Kulynych et al. (1997) und Sallet et al. (2003) einen niedrigen GI oder auch „Hypogyri“ genannt bei schizophrenen Patienten, wobei Sallet et al. (2003) zusätzlich einen hohen GI bzw. „Hypergyri“ in der rechten präfrontalen Hirnregion feststellten. Auch Vogeley et al. (2001) entdeckten präfrontale Hypergyri rechts und unterschieden dabei an einer Schizophrenie erkrankte Patienten von deren gesunden Verwandten. Harris et al. (2004 a) gelang es diese veränderte Morphologie bei Patienten nachzuweisen, die ein hohes Risiko besaßen, an Schizophrenie zu erkranken. Es war ihnen eine Einteilung möglich in eine Gruppe, die diese Erkrankung entwickeln würde, und in eine zweite, die nicht davon betroffen sein würde. Außerdem wurde ein erhöhter GI im rechten Temporallappen bei der ersten Episode der Schizophrenie festgestellt (Harris et al. 2004 b). Bonnici et al. (2007) veröffentlichten Ergebnisse über Menschen mit mentaler Retardierung, welche einen niedrigeren A-GI in der präfrontalen Kortexregion besaßen als komorbide (mental retardierte und schizophrene Personen) und schizophrene Menschen. Die höchsten A-GI wiesen die gesunden Kontrollpatienten auf. Dabei konnten sie in ihrer Studie beweisen, dass zwischen Alter und A-GI im präfrontalen Kortexareal eine negative Korrelation besteht.

Der GI wurde außerdem zu Forschungsarbeiten über Autismus (Hardan et al. 2004), Legasthenie (Casanova et al. 2004) und Frühgeburten (Kesler et al. 2006) verwendet.

Um jedoch die Grundlage dieser weiterführenden Thematik zu schaffen, sind Studien über Hirnstrukturen notwendig, die die genetische Rolle bei gesunden Zwillingen ermitteln. Dazu trägt die vorliegende Arbeit bei. Damit die Hirnmorphologie eines Individuums interpretiert werden kann, müssen wahrscheinlich verschiedene intrauterine und postnatale Faktoren berücksichtigt werden, die die Hirnentwicklung beeinflussen können. Welche Faktoren dabei eine entscheidende Rolle spielen, ist zum größten Teil jedoch noch unbekannt.

MZ Zwillinge besitzen zwar dasselbe genetische Material, aber weil bei ihnen schon intrauterin unterschiedliche Umweltbedingungen herrschen, ist es schwer, eine Aussage nur über die genetische Beeinflussung bezüglich der Hirnmorphologie zu treffen. Es gibt eine Vielzahl von Einflussfaktoren, die die Hirnmorphologie mitbestimmen. Wegen dieser zumeist noch unbekanntem Faktoren ist es eine Herausforderung, repräsentative Kohorten und Aussagen über die Bestimmung der Hirnmorphologien zu erzielen.

4.3 Methoden zur Ermittlung der Ähnlichkeit von Gyri und Sulci

Bei den Untersuchungen der gyralen Muster werden unterschiedliche Materialien und Methoden angewandt. Die meisten Studien arbeiten mit MRT-Bildern. Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Bildauflösung der MRT-Aufnahmen verbessert. Studien mit älteren Datensätzen arbeiteten im Vergleich zu heutigen Aufnahmen mit eher unscharfen Abbildungen der Hirnstrukturen und bearbeiteten Schichtdicken mit 3 mm. Neuere Studien beschäftigten sich mit 1-mm-Schichtdicke. Dabei wurde entweder mit 2D-MRT- oder 3D-MRT-Bildern gearbeitet. Außerdem kann die Originalität der Hirnabbildungen durch digitale Importierungen in ein anderes Softwareprogramm, um beispielsweise die Gyri zu bearbeiten, beeinträchtigt werden.

Um die Ähnlichkeit der Hirnmorphologie bei MZ Zwillingen zu beweisen, werden unterschiedliche Methoden verwendet. Einige Studien versuchen, diese Ähnlichkeit durch Betrachtung der Gehirne von Zwillingen und der jeweiligen Zuordnung zum Partner zu beweisen (siehe Kapitel 4.1, S. 48). Andere beschäftigen sich mit dem genauen Verlauf eines oder mehrerer Gyri und vergleichen die Ähnlichkeit zum Partner (siehe Kapitel 1.4, S. 3). Es gibt außerdem Studien, die als Vergleichsparameter den Gyrfizierungsindex nach Zilles anwenden, welcher sich manuell oder automatisch be-

rechnen lässt und ein Verhältnis aus innerer und äußerer Hirnkontur beschreibt (siehe Kapitel 2.4.2, S. 11). Diese variierenden Voraussetzungen und Durchführungen können eine Ursache der unterschiedlichen Aussagen über die Ähnlichkeit der Hirnmorphologien bei MZ Zwillingen sein.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Methoden eingesetzt – die manuelle und die automatische Markierung der Gyri anhand von 2D-MRT-Bildern, wobei jeweils der Gyrfizierungsindex errechnet wurde. Die Mittelwerte der A-GI und der M-GI stimmen nicht überein - der A-GI ist höher als der M-GI. Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Moorhead et al. (2006). Sie erzielten einen um 15 % höheren A-GI, verglichen zum M-GI. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich bis zu 31 % höhere A-GI-Werte gegenüber den M-GI-Werten. Wenn man die zwei verschiedenen Methoden der GI-Bestimmung und ihre Ergebnisse näher betrachtet, erkennt man einen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten der A-GI und der M-GI. Zu diesem Ergebnis kam auch die Studie von Moorhead et al. (2006).

Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Methoden können dadurch entstanden sein, dass der A-GI eine Summe von mehreren koronalen Schichten im präfrontalen Kortexbereich darstellt, wohingegen die Bestimmung der M-GI durch die Markierung der Gyri in jeweils drei Schichten in der präfrontalen Kortexregion stattgefunden hat, um einen Mittelwert zu berechnen und einen möglichen Messfehler zu verringern. Des Weiteren ist zu bedenken, dass bei der manuellen Ermittlung des GI subjektiv eine erste, anteriore Schicht in der präfrontalen Hirnregion bestimmt wird, bei der die Markierung der Gyri beginnen soll (Moorhead et al. 2006). Außerdem wird bei dem M-GI subjektiv entschieden, ob es sich um einen Gyrus handelt. Dieser wird markiert und somit zur Einberechnung der inneren Kontur bzw. des GI hinzugefügt. Die Problematik, ob alle Gyri tatsächlich berücksichtigt werden, findet sich allerdings auch bei dem A-GI. Dieser Aspekt kann eine Fehlerquelle darstellen, die eine signifikante Ähnlichkeit der Gehirne bei MZ Zwillingen nicht zulassen würde.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass das gyrale Muster bzw. die Variabilität der Gyri bei dem GI nicht berücksichtigt wird. Es ist anzunehmen, dass das gyrale Muster stärker genetisch beeinflusst wird als der GI, welcher nur ein Verhältnis aus innerer und äußerer Kontur des Gehirns beschreibt. Allerdings war in der eigenen kleinen Studie die Ähnlichkeit der gyralen Muster der MZ Zwillinge nicht stärker als die der DZ. Dieses

Ergebnis steht dem von Biondi et al. (1998) und Mohr et al. (2004) gegenüber (siehe Kapitel 1.4, S. 3).

Magnotta et al. (1999) entwickelten eine Methode, Gyri und Sulci zu beschreiben und ihre Änderungen zu studieren, die im Laufe der Jahre auftreten. Sie stellten fest, dass die Gyri und Sulci sich signifikant mit den Jahren ändern. Die Gyri entwickeln sich mehr zu scharfen und steilen Strukturen, wohingegen die Sulci weniger kurvig werden und abflachen. Diese Änderungen beginnen circa ab dem vierzigsten Lebensjahr. Außerdem stellten sie fest, dass sich die Versuchsteilnehmer < 29 Jahre von den anderen untersuchten Gruppen mit höherem Lebensalter bezüglich der Schärfe der gyralen Muster unterschieden. Das Geschlecht schien bei der Morphologie dieser Strukturen keine beeinflussende Rolle einzunehmen. Entgegen der Behauptung von Zilles et al. (1988), dass der GI unabhängig von dem Alter der untersuchten Personen ist, stellten Kulynych et al. (1997) und Sallet et al. (2003) fest, dass das Alter sehr wohl eine Rolle bei dem GI spielt und ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der GI sein könnte.

Anhand dieser Studienergebnisse kann eine mögliche Beschränkung der Aussagefähigkeit der vorliegenden Arbeit in der Verwendung von Studienteilnehmern in einer Altersspanne zwischen 19 und 39 Jahren liegen. Um eine genauere Aussage über die Ähnlichkeit der Gyrfizierung der MZ Zwillinge aufzustellen, sollte über eine Subgruppenanalyse bezüglich des Alters der untersuchten Studienteilnehmer diskutiert werden. Aufgrund der kleinen Gesamtstudienteilnehmeranzahl in der vorliegenden Arbeit war eine solche Einteilung jedoch nicht möglich.

In der Studie von Magnotta et al. (1999) beschäftigte man sich außerdem mit sogenannten „verborgenen Gyri“. Sie konstruierten ein Programm, welches an die Oberfläche grenzende Gyri entdeckt sowie Sulci aufweitet, sodass auch diese Strukturen bei der Messung von der Oberflächenmorphologie berücksichtigt werden. Werden diese „verborgenen Gyri“ nicht mit einberechnet, wird ein niedrigerer GI errechnet.

Harris et al. (2004 b) äußerten sich schon über die Unterschiede zwischen der computergesteuerten 3D-Analyse und der 2D-Analyse. Sie kritisierten, dass durch Computer erstellte Analysen verborgene Gyri in die Berechnungen der inneren Konturen nicht eingeschlossen haben.

In der vorliegenden Arbeit wurden diese Strukturen bei der Ermittlung der A-GI durch den sogenannten „fuzzy inference process“ (FIP) (siehe Kapitel 2.5.1, S. 15) berücksichtigt. Bei der manuellen Betrachtung erkennt man ein lokalisiertes Bildrauschen und markiert diese Region, da ein Gyrus angenommen wird. Der FIP imitiert diese Eigenschaft und berücksichtigt somit auch die verborgenen Strukturen (Moorhead et al. 2006). Allerdings ist es bei der manuellen Markierung eine subjektive Entscheidung, ob es sich um einen Gyrus handelt. Daher könnte hier eine Fehlerquelle vorliegen, da der Betrachter subjektiv sich bei einem lokalisiertem Bildrauschen für oder gegen eine Markierung entscheidet. Es besteht dann die Möglichkeit, dass die Entscheidungen bei dem Zwillingpartner anders ausfallen. Dadurch könnte ein Unterschied der GI innerhalb eines Zwillingspaares entstanden sein und es wäre damit die geringe Ähnlichkeit des GI der Zwillinge erklärbar.

4.4 Zwillingsstudien über Hirnvolumina

Ein anderer interessanter Aspekt zur Klärung des genetischen Einflusses in der Entwicklung der Gehirne des Menschen ist die Berechnung von Hirnvolumina. Es liegen einige Zwillingsstudien über Volumenmessungen vor, bei denen signifikante Korrelationen zwischen MZ Zwillingspartnern ermittelt werden konnten. In der vorliegenden Arbeit wurden bei den Bemessungen verschiedener Hirnstrukturen keine signifikanten Korrelationen gefunden. Einzig zeigte das rechte relative Volumen im präfrontalen Kortexbereich Anzeichen dafür, dass die Werte bei den MZ ähnlicher als bei den DZ Zwillingen sind. Zu beachten ist jedoch, dass bei den Zwillingspaaren die ICC der Volumina signifikant größer waren als bei den nach Alter zusammengeführten nicht verwandten Paaren, das heißt die Volumina waren sich ähnlicher bei den Zwillingspaaren als bei den nicht verwandten Paaren.

Es gibt Studien zur Berechnung der Hirnvolumina, die unterschiedliche Materialien und Methoden verwendeten. In der vorliegenden Arbeit wurden die Volumina der Temporalappen, präfrontalen Hirnregionen, Kleinhirne sowie Gesamthirne durch das SPM-Programm und „C_Code Funktionen“ errechnet (siehe Kapitel 2.6.2, S. 18).

In dem Projekt von Bartley et al. (1997) errechneten sie Hirnvolumina durch Summation der Pixelanzahl in jeder Schicht, rechneten in Quadratzentimeter um und multiplizierten diese Zahl mit der Schichtdicke in Zentimeter. Die Volumenmessungen und das Ge-

samthirn korrelierten stark innerhalb der MZ Zwillingspaare. Bei den DZ Zwillingen konnten keine Korrelationen entdeckt werden. Die Differenzen hingegen zwischen den Korrelationen in der Gruppe der MZ und der DZ bei allen Volumenmessungen waren signifikant. Bei diesen Ergebnissen ist zu berücksichtigen, dass auch hier nur eine kleine Patientenzahl aus 10 MZ und 9 DZ Zwillingspaaren bearbeitet wurde.

Pennington et al. (2000) arbeiteten mit einer großen Zwillingkohorte aus 132 Individuen. Sie beschäftigten sich dabei unter anderem mit dem Gesamthirnvolumen, errechneten die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten bei MZ und DZ Zwillingspaaren und erhielten ebenfalls signifikante Ergebnisse. Dabei wurden 3 mm dicke, koronare Schichten bearbeitet. Dieses könnte eine Ursache für die relativ schlechten Werte für Intra- und Interrater-Variabilität sein.

Mohr et al. (2001) beschäftigten sich mit 26 gesunden MZ Zwillingspaaren und einem Kontrollkollektiv nicht verwandter, nach Ähnlichkeit zusammengesetzter Paare. Dabei wurde mit MRT-Datensätzen mit einer Schichtdicke von 1,5 mm gearbeitet, um volumetrische Messungen von insgesamt 36 zerebralen Strukturen durchzuführen. Zur Berechnung aller Strukturen wurde die Software Statistica 4.5 (StatSoft Inc., 1993) verwendet und die Ähnlichkeit durch die Bestimmung von Korrelationskoeffizienten ermittelt (Mohr et al. 2001). Die MZ Zwillinge erzielten bei Hemisphärenvolumina, grauen und weißen Substanzen des Frontal- und Temporallappens und bei verschiedenen subkortikalen Strukturen signifikante Korrelationen. Das Kontrollkollektiv konnte nur bei den Hemisphärenvolumina eine gewisse Ähnlichkeit aufbringen. Wie erwartet wurden aber keine signifikanten Ergebnisse bei ihnen erzielt.

Die gegensätzlichen Ergebnisse dieser Studie zu der vorliegenden Arbeit können entstanden sein, weil eine andere Methodik angewandt wurde. Es ist auch zu bedenken, dass die Studien nicht direkt miteinander verglichen werden können, da die Grenzen der bemessenden Strukturen und die Schichtdicken der MRT-Bilder unterschiedlich sind. Eine mögliche Fehlerquelle in der vorliegenden Arbeit könnte beispielsweise bei der Bemessung des Temporallappenvolumens in der Bestimmung der Grenzen des Areals liegen, da diese teilweise manuell erfolgt sind (siehe Kapitel 2.6.3, S. 19).

White et al. (2002) arbeiteten mit einer Gruppe aus 12 MZ Zwillingspaaren und 24 nicht verwandten Individuen. Sie berechneten dabei unter anderem die Gesamthirnvolumina und die Hirnoberflächen. Zur Bemessung der Volumina verwendeten sie eine spezielle

stereotaktische Technik, die bei Collins et al. (1994) und Andreasen et al. (1996) näher beschrieben wurde. Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des „Artificial Neural Network“ (Magnotta et al. 1999). Dabei wurden auch hier hohe Korrelationen bezüglich beider Hemisphärenvolumina und der Gesamthirnvolumina bei den MZ Zwillingspaaren im Gegensatz zu den nicht verwandten Personen erzielt. White et al. (2002) gaben zu bedenken, dass bei ihren Datensätzen die Zwillinge im Erwachsenenalter waren und es unklar sei, in welchem Lebensabschnitt die Korrelationen der Oberflächenmuster und die Hirnvolumina voneinander abweichen.

Einige Studien untersuchen Zwillinge aus allen Altersklassen. Das erschwert eine Interpretation, da das Gehirn im Laufe des Lebens morphologische Änderungen erfährt. Wallace et al. (2006) beschreiben, dass sich die genetische und umweltbedingte Beeinflussung nach Alter und damit auch die beobachtete phänotypische Variation der Hirnmorphologie ändert. In der vorliegenden Arbeit waren die Studienteilnehmer zwischen 19 und 36 Jahren. Da das Hirnvolumen über die Jahre Änderungen unterliegt, wären Längsstudien, die im möglichst jungen Alter beginnen und bis ins Erwachsenenalter reichen, interessant, um die Stabilität der genetischen Einflüsse zu erforschen.

Da ein starker genetischer Einfluss bei dem Gesamthirnvolumen vermutet wird, ist eine Suche nach den Genen, die bei der Hirnentwicklung und Hirnalterung eine Rolle spielen, interessant. Die Entdeckung und Klärung dieser Gene würde zum Verständnis der normalen Hirnentwicklung sowie der Veränderungen im Laufe des Lebens beitragen. Darüber hinaus würden diese Ergebnisse Aussagen über individuelle Variationen bezüglich Hirnfunktionen zulassen und es könnten Erklärungen über morphologische Änderungen gegeben werden, die bei psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise Schizophrenie gefunden wurden. Es gibt einige Studien, die bereits Gene identifiziert haben (Pezawas et al. 2004, Bueller et al. 2006, Szeszkó et al. 2005, Nemoto et al. 2006).

Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Hirnvolumina innerhalb eines MZ Zwillingspaars mag die Abnahme des Einsatzes von speziellen Hirnfunktionen sein. Werden bestimmte Funktionen nicht mehr aktiviert, bilden sich interkortikale Verbindungen zurück und verringern somit das Hirnvolumen (Friston 1998).

Außerdem könnten Änderungen interkortikaler Verbindungen Auswirkungen auf die Gyrfizierung haben. So stellten einige Studien fest, dass bei der Schizophrenie eine Störung der interkortikalen Konnektivität vorliegt (Friston 1998, Deutsch et al. 1998, Vogelely und Falkai 1998, Young et al. 1998, Friston 1999, Fuster 1999, Gomez und Lopera 1999) und andere Studien konnten veränderte gyrale Muster bei schizophrenen Patienten entdecken (siehe Kapitel 1.5, S. 4 und siehe Kapitel 4.2, S. 52).

Dies wäre auch eine mögliche Erklärung dafür, weshalb keine signifikanten Ähnlichkeiten der GI bei den MZ Zwillingen erzielbar sind. Im Laufe des Lebens erfahren die Zwillingspartner unterschiedliche Ereignisse, Stresssituationen und Fertigkeiten. Dabei bilden sich neue interkortikale Verbindungen aus, wohingegen sich andere zurückbilden, sodass diese Dynamik auch einen Einfluss auf die Gyrfizierung haben könnte und die MZ Zwillinge nicht mehr die erwartete Ähnlichkeit in den Hirnmorphologien aufweisen können.

Abschließend ist nochmals darauf hinzuweisen, dass in dieser Arbeit eine kleine Patientenfallzahl bearbeitet wurde. Dies mag eine Ursache für fehlende signifikante Korrelationen sein. Dennoch reichte die Fallzahl aus, um zu zeigen, dass die Ähnlichkeit der GI und Volumina bei den Zwillingen größer war als bei den nach Alter zusammengeführten nicht verwandten Paaren. Eine valide Aussage über genetische und umweltbezogene Einflüsse bei der Gyrfizierung und Hirnvolumenentwicklung war jedoch nur im begrenzten Maße möglich.

5. Zusammenfassung

Die Studie thematisiert das Arbeiten mit Gyriifizierungen und Volumenmessungen der präfrontalen Hirnregion, des Temporallappens, Kleinhirns und Gesamthirns bei je sechs gesunden monozygoten (MZ), dizygoten Zwillingspaaren (DZ) sowie bei aus dem Datensatz gebildeten nach Alter zusammengefügt, nicht verwandten Paaren. Ziel war es, den genetischen Einfluss bei der Hirnmorphologie festzustellen. Unseres Wissens ist die Studie bisher die erste, die zwei verschiedene, valide Methoden zur Bestimmung des Gyriifizierungsindex verwendet.

Es wurde der Gyriifizierungsindex (GI) nach Zilles et al. (1988) in der gesamten präfrontalen Hirnregion automatisch nach Moorhead et al. (2006) und manuell in drei Schichten bestimmt.

Die Hirnvolumina wurden mit der Software SPM99 (statistical parametric mapping) und „C_Code-Funktionen“ (Moorhead et al. 2006) ermittelt. Um die Ähnlichkeiten des GI und der Hirnvolumina festzustellen, wurden die absoluten Differenzen und die Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) der Zwillingspaare, mit Berücksichtigung, ob monozygote, dizygoter Zwillingspartner oder nicht verwandte Paare vorlagen, errechnet.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Mittelwerte der manuell (M-GI) und automatisch ermittelten GI (A-GI) in der präfrontalen Hirnregion bei den MZ Zwillingspaaren nicht signifikant ähnlicher waren als die der DZ Zwillingspaare. Die ICC der GI ergaben keine höheren Werte bei den MZ gegenüber den DZ Zwillingen. Der Vergleich der beiden Methoden zeigte, dass der Mittelwert des A-GI höher war als der M-GI. Die Volumina der gemessenen Hirnregionen ergaben ebenfalls keine signifikant ähnlicheren Werte bei den MZ verglichen mit den DZ Zwillingspaaren. Ebenso fielen keine höheren ICC der Hirnvolumina bei den MZ gegenüber den DZ Zwillingspaaren auf. Verglichen mit den aus dem Datensatz gebildeten, nicht verwandten Paaren zeigten die Zwillinge bei Volumen- und GI-Berechnungen eine höhere Ähnlichkeit.

Die fehlenden Ähnlichkeiten bei der A-GI- und M-GI-Bestimmung sowie den verschiedenen Hirnvolumenmessungen in der Gruppe der MZ verglichen mit den DZ Zwillingen liefern Hinweise dafür, dass die genetische Beeinflussung eine geringere Rolle spielt, als bisher angenommen. Dabei scheinen verschiedene Umwelteinflüsse wie intrauterine Faktoren, Lernprozesse im Laufe des Lebens sowie Alterungsprozesse

eine dominierende Rolle bei der Hirnmorphologie des Menschen einzunehmen. Die geringe Fallzahl in der vorliegenden Arbeit schränkt jedoch die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

6. Literaturverzeichnis

Amunts K, Schlaug G, Jaencke L, Steinmetz H, Schleicher A, Dabringhaus A, Zilles K (1997): Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Hum Brain Mapp* 5, 206-215

Andreasen MC, Rajarethinam R, Cizadlo T, Arndt S, Swayze VW, Flashman LA, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT (1996): Automatic atlas-based volume estimation of human brain regions from MR images. *J Comput Assist Tomogr* 20, 98-106

Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K (1995): The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex* 5, 56-63

Ashburn J, Friston KJ (1999): Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 7, 254-266

Barron DH (1950): An experimental analysis of some factors involved in the development of the fissure pattern of the cerebral cortex. *J Exp Zool* 113, 553-573

Bartley A, Jones D, Weinberger D (1997): Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain* 120, 257-269

Bielschowsky M (1915): Über Mikrogyrie. *J Psychol Neurol* 22, 1-47

Biondi A, Nogueira H, Dormont D, Duyme M, Hasboun D, Zouaoui A, Chantome M, Marsault C (1998): Are the brains of monozygotic twins similar? A three-dimensional MR study. *Am J Neuroradiol* 19, 1361-1367

Bonnici HM, Moorhead TW, Stanfield AC, Harris JM, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM (2007): Pre-frontal lobe gyrification index in schizophrenia, mental retardation and comorbid groups: an automated study. *Neuroimage* 35, 648-654

Budinger TF, Lauterbur PC (1984): Nuclear magnetic resonance technology for medical studies. *Science* 226, 288-298

Bueller JA, Aftab M, Sen S, Gomez-Hassan D, Burmeister M, Zubieta JK (2006): BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 59, 812-815

Byrd SE, Bohan TP, Osborn RE, Naidich TP (1988): The CT and MR evaluation of lissencephaly. *Am J Neuroradiol* 9, 923-927

Casanova MF, Araque J, Giedd J, Rumsey JM (2004): Reduced brain size and gyrification in the brains of dyslexic patients. *J Child Neurol* 19, 275-281

Clark WE: Deformation patterns in the cerebral cortex; in: *Essay on growth and forms*; Oxford University Press, Oxford 1945, 1-23

Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994): Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18, 192-205

Dandy W (1918): Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. *Ann Surg* 68, 5-11

Deutsch SI, Mastropaolo J, Rosse RB (1998): Neurodevelopmental consequences of early exposure to phencyclidine and related drugs. *Clin Neuropharmacol* 21, 320-332

Ebeling U, Steinmetz H, Huang Y, Kahn T (1989): Topography and identification of the inferior precentral sulcus in MR imaging. *Am J Roentgenol* 153, 1051-6

Falkai P, Honer WG, Kamber T, Dustert S, Vogele K, Schneider-Axmann T, Dani I, Wagner M, Rietschel M, Müller DJ et al (2007): Disturbed frontal gyrification within families affected with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 41, 805-813

Friston KJ (1998): The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30, 115-125

Friston KJ (1999): Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scan Suppl* 395, 68-79

Fuster JM (1999): Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta Psychiatr Scan Suppl* 395, 51-70

Galton F (1875): The history of twins as a criterion of the relative powers of nature and nurture. *Fraser's Magazine* 12, 566-576

Gaziano E, Gaziano C, Brandt D (1998): Doppler velocimetry determined redistribution of fetal blood flow: correlation with growth restriction in diamniotic monochorionic and dizygotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 178, 1359-67

Gerhardt P, van Kaick G: Total body computerized tomography. Internat. Symposium, Heidelberg 1977

Geschwind D, Miller B, DeCarli C, Carmelli D (2002): Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 3176-81

Gilmore JH, Perkins DO, Kliewer MA, Hage ML, Silva SG, Chescheir NC, Hertzberg BS, Sears CA (1996): Fetal brain development of twins assessed in utero by ultrasound: implications for schizophrenia. *Schizophr Res* 19, 141-9

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM (2004): Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 8174-9

Goldman PS (1978): Neuronal plasticity in primate telencephalon: anomalous projections induced by prenatal removal of frontal cortex. *Science* 202, 768-70

Goldman PS, Galkin TW (1978): Prenatal removal of frontal association cortex in the fetal rhesus monkey: anatomical and functional consequences in postnatal life. *Brain Res* 152, 451-85

Goldman-Rakic PS (1980): Morphological consequences of prenatal injury to the primate brain. *Prog Brain Res* 53, 1-19

Gomez JF, Lopera FJ (1999): A topological hypothesis for the functional connections of the cortex. A principle of the cortical graphs' based on the neuroimaging. *Med Hypotheses* 53, 263-6

Haidekker MA, Evertsz CJ, Fitzek C, Boor S, Andresen R, Falkai P, Stoeter P, Peitgen HO (1998): Projecting the sulcal pattern of human brains onto a 2D plane – a new approach using potential theory and MRI. *Psychiatry Res* 83, 75-84

Hardan AY, Jou RJ, Keshavan MS, Varma R, Minshew NJ (2004): Increased frontal cortical folding in autism: a preliminary MRI study. *Psychiatry Res* 131, 263-8

Harris JM, Whalley H, Yates S, Miller P, Johnstone EC, Lawrie SM (2004 a): Abnormal cortical folding in high-risk individuals: a predictor of the development of schizophrenia? *Biol Psychiatry* 56, 182-9

Harris JM, Yates S, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM (2004 b): Gyrification in first-episode schizophrenia: a morphometric study. *Biol Psychiatry* 55, 141-7

Hasan A, McIntosh AM, Droeze UA, Schneider-Axmann T, Lawrie SM, Moorhead TW, Tepest R, Maier W, Falkai P, Wobrock T (2011): Prefrontal cortex gyrification index in twins: an MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261, 459–65

Hawkes RC, Holland GN, Moore WS, Worthington BS (1980): Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain: a preliminary clinical assessment with demonstration of pathology. *J Comput Assist Tomogr* 4, 577-86

Henneberg R (1910): Messung der Oberfläche der Großhirnrinde. *J Psychol Neurol* 17, 144-58

Hibbard LS, Arnica-Sulze TL, Dovey-Hartmann BJ, Page RB (1992): Computed alignment of dissimilar images for three-dimensional reconstruction. *J Neurosci Methods* 41, 133-52

Hommel G (1989): A comparison of two modified Bonferroni procedures. *Biometrika* 76, 624-625

Hrubec Z, Robinette CD, 1984. The study of human twins in medical research. *N Engl J Med* 310, 435-41

Jellinger K, Rett A (1976): Agyria-pachygyria (lissencephaly syndrome). *Neuropadiatrie* 7, 66-91

Kesler, SR, Vohr B, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Reiss AL, Ment LR (2006): Increased temporal lobe gyrification in preterm children. *Neuropsychologia* 44, 445-53

Kulynych JJ, Luevano LF, Jones DW, Weinberger DR (1997): Cortical abnormality in schizophrenia: an in vivo application of the Gyrification Index. *Biol Psychiatry* 41, 995-9

Lenroot RK, Schmitt JE, Ordaz SJ, Wallace GL, Neale MC, Lerch JP, Kendler KS, Evans AC, Giedd JN (2009): Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp* 30, 163-74

Levin DH, Hu XP, Tan KK, Galhotra S (1989): Surface of the brain: three-dimensional MR images created with volume rendering. *Radiology* 171, 277-80

Lohmann G (1998): Extracting line representations of sulcal and gyral patterns in MR images of the human brain. *IEEE Trans Med Imaging* 17, 1040-8

Lohmann G, von Cramon DY, Steinmetz H (1999): Sulcal variability of twins. *Cereb Cortex* 9, 754-63

Magnotta VA, Heckel D, Andreasen NC, Cizadlo T, Corson PW, Ehrhardt JC, Yuh WT (1999): Measurement of brain structures with artificial neural networks: two- and three-dimensional applications. *Radiology* 211, 781-90

Mohr A, Knauth M, Weisbrod M, Stippich C, Sartor K (2001): The similarity of twin brains. *Rofo - Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 173, 515-21

Mohr A, Weisbrod M, Schellinger P, Knauth M (2004): The similarity of brain morphology in healthy monozygotic twins. *Brain Res Cogn Brain Res* 20, 106-10

Moore KL, Persaud TV: *Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen*, 4. Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart 1993

Moorhead TW, Harris JM, Stanfield AC, Job DE, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM (2006): Automated computation of the Gyrification Index in prefrontal lobes: methods and comparison with manual implementation. *Neuroimage* 31, 1560-6

Naidich TP, Valavanis AG, Kubik S (1995): Anatomic relationships along the low-middle convexity: Part I – Normal specimens and magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 36, 517-32

Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R, Asada T, Kunugi H (2006): The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology. *Neurosci Lett* 397, 25-9

Oppenheim J, Skerry J, Tramo M, Gazzaniga M (1989): Magnetic resonance imaging morphology of the corpus callosum in monozygotic twins. *Ann Neurol* 26, 100-4

Pennington B, Filipek P, Lefly D, Chhabildas N, Kennedy D, Simon J, Filley C, Galaburda A, DeFries J (2000): A twin MRI study of size variations in human brain. *Cogn Neurosci* 12, 223-32

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Swan GE, Carmelli D (2000): Brain structure in men remains highly heritable in the seventh and eighth decades of life. *Neurobiol Aging* 21, 63-74

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Carmelli D (2004): Morphological changes in aging brain structures are differentially affected by time-linked environmental influences despite strong genetic stability. *Neurobiol Aging* 25, 175-83

Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2004): The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 24, 10099-102

Plomin R, Owen MJ, McGuffin P (1994): The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 264, 1733-39

Rakic P (1988): Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241, 170-6

Rakic P, Ang ES, Breunig J: Setting the stage of cognition: Genesis of the primate cerebral cortex. 2. Auflage; MIT Press, London 2000

Ranke O (1910): Beiträge zur Kenntnis der normalen und pathologischen Hirnrindenbildung. *Beitr Pathol Anat* 47, 51-125

Richman DP, Stewart RM, Hutchinson JW, Caviness VS (1975): Mechanical model of brain convolitional development. Pathologic and experimental data suggest a model based on differential growth within the cerebral cortex. *Science* 189, 18-21

Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Campi de Castro C, Busatto GF, Gattaz WF (2003): Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. *Am J Psychiatry* 160, 1606-13

Schaffer K (1918): Zum Mechanismus der Furchenbildung. *Z Gesamte Neurol Psychiatrie* 38, 79-84

Schlaug G, Jaencke L, Huang Y, Staiger J, Steinmetz H (1995 a): Increased corpus callosum size in musicicians. *Neuropsychologia* 33, 1047-54

Schlaug G, Jaencke L, Huang Y, Steinmetz H (1995 b): In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science* 267, 699-701

Sowell ER, Thompson PM, Rex D, Komsand D, Tessner KD, Jernigan TL, Toga AW (2002): Mapping sulcal pattern asymmetry and local cortical surface gray matter distribution in vivo: maturation in perisylvian cortices. *Cereb Cortex* 12, 17-26

Steinmetz H, Huang YX (1991): Two-dimensional mapping of brain surface anatomy. *Am J Neuroradiol* 12, 997-1000

Steinmetz H, Ebeling U, Huang YX, Kahn T (1990 a): Sulcus topography of the parietal opercular region: an anatomic and MR study. *Brain Lang* 38, 515-33

Steinmetz H, Rademacher J, Jäncke L, Huang YX, Thron A, Zilles K (1990 b): Total surface of temporoparietal intrasylvian cortex: diverging left-right asymmetries. *Brain Lang* 39, 357-72

Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM et al. (2005): Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry* 10, 631-6

Toro R, Burnod Y (2005): A morphogenetic model for the development of cortical convolutions. *Cereb Cortex* 15, 1900-13

Tramo M, Loftus W, Stukel T, Green R, Waver J, Gazzaniga M (1998): Brain size, head size, and intelligence quotient in monozygotic twins. *Neurology* 50, 1246-52

Vannier MW, Brunnsden BS, Hildebolt CF, Falk D, Cheverud JM, Figiel GS, Perman WH, Kohn LA, Robb RA, Yoffie RL et al. (1991): Brain surface cortical sulcal lengths: quantification with three-dimensional MR imaging. *Radiology* 180, 479-84

Vogeley K, Falkai P (1998): The cortical disconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurol Psychiatry Brain Res* 6, 113-22

Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P (2000): Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: a morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 157, 34-9

Vogeley K, Tepest R, Pfeiffer U, Schneider-Axmann T, Maier W, Honer WG, Falkai P (2001): Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric MRI study. *Am J Psychiatry* 158, 494-6

Wagner H: Massbestimmungen der Oberflächen des großen Gehirns. Med. Dissertation Cassel 1864

Wallace GL, Eric Schmitt J, Lenroot R, Viding E, Ordaz S, Rosenthal MA, Molloy EA, Clasen LS, Kendler KS, Neale MC et al. (2006): A pediatric twin study of brain morphometry. *J Child Psychol Psychiatry* 47, 987-93

Welker W (1998): Why does cerebral cortex fissure and fold? A review of determinants of gyri and sulci. *Cereb Cortex* 8, 3-136

White T, Andreasen N, Nopoulos P (2002): Brain volumes and surface morphology in monozygotic twins. *Cereb Cortex* 12, 486-93

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen. Hogrefe-Verlag, Göttingen 1997

Wobrock T, Gruber O, McIntosh AM, Kraft S, Klinghardt A, Scherk H, Reith W, Schneider-Axmann T, Lawrie SM, Falkai P et al. (2010): Reduced prefrontal gyrification in obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260, 455-64

Young CE, Arima K, Xie J, Hu L, Beach TG, Falkai P, Honer WG (1998): SNAP-25 deficit and hippocampal connectivity in schizophrenia. *Cereb Cortex* 8, 261-8

Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ (1988): The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)* 179, 173-9

Zilles K, Armstrong E, Moser KH, Schleicher A, Stephan H (1989): Gyrification in the cerebral cortex of primates. *Brain Behav Evol* 34, 143-50

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. P. Falkai für das Anvertrauen der interessanten Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. T. Wobrock für seine freundliche Betreuung und die praktischen Hilfestellungen.

Des Weiteren möchte ich mich herzlich für die lehrreiche und motivierende Zusammenarbeit mit dem Centre For Clinical Brain Sciences, Division of Psychiatry, University of Edinburgh, Royal Hospital Edinburgh, Schottland unter der Leitung von Dr. A. McIntosh und dabei insbesondere bei T.W. Moorhead bezüglich der Anwendung der automatisierten Messungen bedanken. Besonderer Dank gilt auch Herrn T. Schneider-Axmann für die kompetente und zuverlässige Zusammenarbeit bei dem statistischen Teil der Arbeit.