

## Cerebral mirror-imaging in a monozygotic twin

Dr IEC Sommer, MD [ISommer@psych.azu.nl](mailto:ISommer@psych.azu.nl) · NF Ramsey, PhD · A Bouma, PhD · RS Kahn, MD

The Lancet

### Summary

A healthy monozygotic twin of discordant handedness was scanned with functional magnetic resonance imaging during a language and a mental rotation task. Mirror-imaging was found for both cerebral functions.

Twin studies are used to determine the genetic component in various diseases. The basic principle is that monozygotic twins are genetically identical, whereas dizygotic twins are genetically no more similar than singleton siblings. The difference in concordance for a disease between monozygotic and dizygotic twins is then thought to reflect these genetic differences. However, in illnesses where cerebral lateralisation is important to their pathology, this approach is dependent on the assumption that monozygotic twins share cerebral hemispherical functions. This assumption may be false, since monozygotic twins are liable to the occurrence of mirror-imaging.<sup>1</sup>

Left-right asymmetry is probably determined as early as the first few cell divisions, long before any morphological sign of asymmetry is visible.<sup>2</sup> The process of twinning in monozygotic twins may interfere with the development of normal lateralisation in such a way that for some of the asymmetrical features the resulting twins will not be duplicates, but mirror-images of each other. Mirror-imaging in monozygotic twins has been described for structures that develop from the ectoderm such as hair whorl, eyesight, dentation, nevi and dermatoglyphs, and for handedness.<sup>3</sup> Therefore, it may also be expected for the cerebral hemispheres. The following functional magnetic resonance imaging (fMRI) findings in two healthy monozygotic twin sisters of discordant handedness address this question.

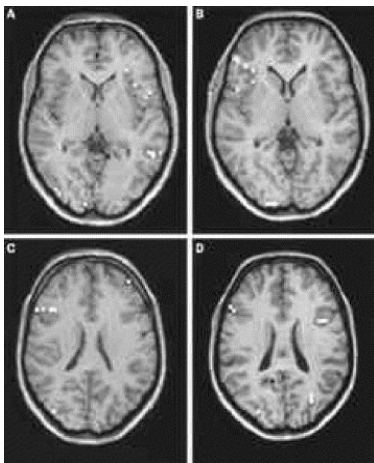
Monozygosity was confirmed by genotyping. Pregnancy was uncomplicated and birth was atraumatic. They had good Apgar scores and birthweights of 3300 g and 3500 g, making fetofetal shunting unlikely. One sister scored full right-handedness on the Edinburgh Handedness Inventory, the other, in contrast, scored full left-handedness. Written informed consent approved by the human ethics committee was obtained.

Task-related brain activity was measured with a 1.5 Tesla Philips ACS-NT scanner, with the navigated BOLD-sensitive 3D PRESTO fMRI sequence.<sup>4</sup>

Brain activity was measured during a language task that activates mainly the dominant hemisphere and a mental rotation task that activates both hemispheres with emphasis on the non-dominant hemisphere.

Functional scans were analysed with a multiple-regression algorithm. From the activated voxels a lateralisation index was calculated: activated voxels in the left hemisphere minus activated voxels in the right hemisphere, divided by all activated voxels.

The resulting functional scans are shown in the [figure](#). The right-handed sister had a lateralisation index of +0.66 (indicating pronounced left dominance) on the language task and the left-handed sister of -0.64 (indicating pronounced right dominance). For the mental rotation task, the right-handed sister had a lateralisation index of -0.32, the left-handed sister of +0.20. This finding suggests that monozygotic twins with discordant handedness show opposite lateralisation patterns in the brain. It may also have implications for studies that use twins to investigate the relative contribution of genes and environment in cerebral diseases, such as schizophrenia. In schizophrenia, the left hemisphere is reported to be more affected than the right.<sup>5</sup> A subject with “mirrored” dominance may become much less disabled by left hemispherical disease processes than an individual with “standard” dominance. Such an unequal involvement of the hemispheres may be relevant in other cerebral diseases such as depression, autism, and dyslexia as well.<sup>5</sup>



## Nederlandse vertaling

### Cerebrale spiegelbeeldvorming bij een monozygote tweeling

Dr. IEC Sommer, MD | Sommer@psych.azu.nl · NF Ramsey, PhD · A Bouma, PhD · RS Kahn, MD

The Lancet

#### Samenvatting

Een gezonde monozygote tweeling met discordante handigheid werd gescand met functionele magnetische resonantiebeeldvorming tijdens een taal- en een mentale rotatietaak. Spiegelbeeldvorming werd gevonden voor beide cerebrale functies.

Tweelingstudies worden gebruikt om de genetische component in verschillende ziekten te bepalen. Het basisprincipe is dat monozygote tweelingen genetisch identiek zijn, terwijl dizygote tweelingen genetisch niet meer op elkaar lijken dan eenlingbroers en -zussen. Het verschil in concordantie voor een ziekte tussen monozygote en dizygote tweelingen wordt vervolgens verondersteld deze genetische verschillen te weerspiegelen. Bij ziekten waarbij cerebrale lateralisatie belangrijk is voor hun pathologie, is deze benadering echter afhankelijk van de aanname dat monozygote tweelingen cerebrale hemisferische functies delen. Deze aanname is mogelijk onjuist, aangezien monozygote tweelingen vatbaar zijn voor het optreden van spiegelbeeldvorming.<sup>1</sup>

Links-rechtsasymmetrie wordt waarschijnlijk al bepaald in de eerste paar celdelingen, lang voordat er enig morfologisch teken van asymmetrie zichtbaar is.<sup>2</sup> Het proces van tweelingvorming bij monozygote tweelingen kan de ontwikkeling van normale lateralisatie zodanig verstoren dat voor sommige van de asymmetrische kenmerken de resulterende tweelingen geen duplicaten zijn, maar spiegelbeelden van elkaar. Spiegelbeeldvorming bij monozygote tweelingen is beschreven voor structuren die zich ontwikkelen uit het ectoderm, zoals haarkrans, gezichtsvermogen, dentatie, naevi en dermatoglyfen, en voor links- of rechtshandigheid.<sup>3</sup> Daarom kan het ook worden verwacht voor de hersenhelften. De volgende functionele magnetische resonantiebeeldvorming (fMRI) bevindingen bij twee gezonde monozygote tweelingzussen met discordante links- of rechtshandigheid pakken deze vraag aan.

Monozygotie werd bevestigd door genotypering. De zwangerschap verliep ongecompliceerd en de geboorte was atraumatisch. Ze hadden goede Apgar-scores en geboortegewichten van 3300 g en 3500 g, waardoor foeto-foetale shunting onwaarschijnlijk is. Eén zus scoorde volledig rechtshandig op de Edinburgh Handedness Inventory, de andere daarentegen scoorde volledig linkshandig. Schriftelijke geïnformeerde toestemming goedgekeurd door de commissie voor menselijke ethiek werd verkregen.

Taakgerelateerde hersenactiviteit werd gemeten met een 1,5 Tesla Philips ACS-NT-scanner, met de genavigeerde BOLD-gevoelige 3D PRESTO fMRI-sequentie.<sup>4</sup>

Hersenactiviteit werd gemeten tijdens een taaltaak die voornamelijk de dominante hemisfeer activeert en een mentale rotatietaak die beide hemisferen activeert met de nadruk op de niet-dominante hemisfeer.

Functionele scans werden geanalyseerd met een meervoudig regressiealgoritme. Van de geactiveerde voxels (volume element) werd een lateralisatie-index berekend: geactiveerde voxels in de linkerhersen helft minus geactiveerde voxels in de rechterhersen helft, gedeeld door alle geactiveerde voxels.

De resulterende functionele scans worden weergegeven in de afbeelding. De rechtshandige zus had een lateralisatie-index van +0,66 (wat wijst op uitgesproken linkerdominantie) op de taaltaak en de linkshandige zus van -0,64 (wat wijst op uitgesproken rechterdominantie). Voor de mentale rotatietaak had de rechtshandige zus een lateralisatie-index van -0,32, de linkshandige zus van +0,20. Deze bevinding suggereert dat monozygote tweelingen met discordante handigheid tegengestelde lateralisatiepatronen in de hersenen vertonen. Het kan ook implicaties hebben voor studies die tweelingen gebruiken om de relatieve bijdrage van genen en omgeving aan cerebrale ziekten, zoals schizofrenie, te onderzoeken. Bij schizofrenie wordt gemeld dat de linkerhersen helft meer is aangetast dan de rechter.<sup>5</sup> Een persoon met een "gespiegelde" dominantie kan veel minder gehandicapt raken door ziekteprocessen in de linkerhersen helft dan een individu met een "standaard" dominantie. Een dergelijke ongelijke betrokkenheid van de hemisferen kan ook relevant zijn bij andere cerebrale ziekten zoals depressie, autisme en dyslexie.<sup>5</sup>