

# ENDOPHÄNOTYPEN BEIM AUTISMUS – UNTERSUCHUNG BEI KINDERN MIT AUTISMUS UND IHREN GESCHWISTERN

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der  
Philosophischen Fakultät II (Psychologie, Pädagogik und  
Sportwissenschaft) der Universität Regensburg

vorgelegt von

**Elise Bobrowski**

aus Singapur

Regensburg 2012



Erstgutachter: Prof. Dr. Klaus W. Lange

Zweitgutachter: Prof. Dr. Karl-Heinz Bäuml



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>4</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
1.1 <b>Wissenschaftliche und praktische Relevanz</b>	<b>9</b>
1.2 <b>Grundlagen zum Autismus</b>	<b>11</b>
1.2.1 Störungsbild	11
1.2.2 Genetik	13
1.3 <b>Forschungsstand</b>	<b>15</b>
1.3.1 Kandidatengene	15
1.3.1.1 Dopamintransporter-Gen	15
1.3.1.2 Serotonintransporter-Gen	17
1.3.1.3 Oxytocinrezeptor-Gen	20
1.3.1.4 Contactin-associated-protein-like-2-Gen	23
1.3.2 Endophänotypen des Autismus	24
1.3.2.1 Definiton	24
1.3.2.2 Neuropsychologische Theorien des Autismus	25
1.3.2.2.1 Störung der exekutiven Funktionen	25
1.3.2.2.2 Verlangsamte Entwicklung der Theory of Mind	26
1.3.2.2.3 Schwache zentrale Kohärenz	27
1.3.2.3 Erweiterter autistischer Phänotyp	29
<b>2 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN</b>	<b>31</b>
<b>3 METHODEN</b>	<b>33</b>
3.1 <b>Stichprobe</b>	<b>33</b>

<b>3.2</b>	<b>Material</b>	<b>41</b>
3.2.1	Snijders-Oomen non-verbaler Intelligenztest – Revidiert 5 ½ - 17	41
3.2.2	Wortschatztest aus dem Grundintelligenztest Skala 2	41
3.2.3	Fragebogen zur Erfassung prä-, peri- und postnataler Risikofaktoren	42
3.2.4	Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen	42
3.2.5	Conners Rating Scales Revised	42
3.2.6	Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen	42
3.2.7	Fragebogen zur sozialen Kommunikation	43
3.2.8	Turm von London	43
3.2.9	Modified Card Sorting Test	44
3.2.10	Intra/Extradimensional Set Shift	45
3.2.11	Spatial Working Memory	46
3.2.12	Zahlen Nachsprechen	47
3.2.13	Children's Embedded Figures Test	47
3.2.14	Mosaiktest	48
3.2.15	Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität	49
3.2.16	Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche	49
3.2.17	Kinder-Angst-Test II	50
3.2.18	Zürcher Lebensereignisliste	50
3.2.19	Lebensereignisliste für Eltern	50
3.2.20	Genotypisierung	50
<b>3.3</b>	<b>Versuchsdurchführung</b>	<b>52</b>
<b>3.4</b>	<b>Versuchsplan und statistische Auswertung</b>	<b>53</b>
<b>3.5</b>	<b>Optimale Stichprobengröße</b>	<b>55</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>56</b>
<b>4.1</b>	<b>Einfluss von Gruppenzugehörigkeit und Alter auf neuropsychologische Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen</b>	<b>56</b>
<b>4.2</b>	<b>Einfluss von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit auf neuropsychologische Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen</b>	<b>62</b>
4.2.1	Dopamintransporter-Gen	62
4.2.2	Serotonintransporter-Gen	63
4.2.3	Oxytocinrezeptor-Gen – rs53576	64
4.2.4	Oxytocinrezeptor-Gen – rs2254298	65
4.2.5	Oxytocinrezeptor-Gen – rs2268494	66

---

4.2.6	Oxytocinrezeptor-Gen – rs2301261	67
4.2.7	Contactin-associated-protein-like-2-Gen – rs2710102	68
4.2.8	Contactin-associated-protein-like-2-Gen – rs7794745	70
<b>4.3</b>	<b>Korrelationen zwischen Symptomschwere und Testleistungen in der Autismusgruppe</b>	<b>89</b>
<b>4.4</b>	<b>Assoziationen zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit</b>	<b>90</b>
<b>4.5</b>	<b>Epigenetische Effekte auf neuropsychologische Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen</b>	<b>91</b>
<b>4.6</b>	<b>Epigenetische Effekte auf neuropsychologische Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen</b>	<b>92</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>101</b>
<b>5.1</b>	<b>Neuropsychologie</b>	<b>101</b>
<b>5.2</b>	<b>Genetik</b>	<b>106</b>
5.2.1	Dopamintransporter-Gen	106
5.2.2	Serotonintransporter-Gen	107
5.2.3	Oxytocinrezeptor-Gen	108
5.2.4	Contactin-associated-protein-like-2-Gen	110
5.2.5	Epigenetik und Epistase	111
<b>5.3</b>	<b>Bewertung der kognitiven und Verhaltensmerkmale als Endophänotypen</b>	<b>114</b>
<b>5.4</b>	<b>Methodische Kritik</b>	<b>117</b>
<b>5.5</b>	<b>Schlussfolgerungen und Ausblick</b>	<b>120</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>123</b>
	<b>ANHANG</b>	<b>125</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>133</b>

## ABKÜRZUNGEN

<i>5-HTTLPR</i>	Serotonintransporter-Promotor-Polymorphismus
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADI-R	Diagnostisches Interview für Autismus – Revidiert
ADOS	Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen
ASS	Autismusspektrumsstörungen
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
Caspr2	Contactin-associated protein-like 2
CBCL	Child Behavior Checklist 4-18
CEFT	Children's Embedded Figures Test
CRS-R	Conners Rating Scales – Revised
<i>CNTNAP2</i>	Contactin-associated protein-like 2
<i>DAT1</i>	Dopamintransporter-Gen
DAT-KO	Dopamintransporter-Knockout
FBB-HKS	Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen
FSK	Fragebogen zur sozialen Kommunikation
HAWIK-IV	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
HANES-KJ	Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
IED	Intra/Extradimensional Set Shift
KAT II	Kinder-Angst-Test II
MCST	Modified Card Sorting Test
NCBI	National Center for Biotechnology Information
OXTR	Oxytocinrezeptor
PDD-NOS	pervasive developmental disorder – not otherwise specified
PPPR	Fragebogen zur Erfassung prä-, peri- und postnataler Risikofaktoren
SERT-KO	Serotonintransporter-Knockout
SON-R 5 ½ - 17	Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest – Revidiert 5 ½ - 17
SRS	Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität
SWM	Spatial Working Memory
UTR	3'-untranslatierter Bereich
VNTR	variable number tandem repeat
ZLEL	Zürcher Lebensereignisliste



## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 3.1.</i> Turm von London.....	44
<i>Abbildung 3.2.</i> Modified Card Sorting Test .....	44
<i>Abbildung 3.3.</i> Intra/Extradimensional Set Shift .....	45
<i>Abbildung 3.4.</i> Spatial Working Memory .....	46
<i>Abbildung 3.5.</i> Children's Embedded Figures Test.....	48
<i>Abbildung 3.6.</i> Mosaiktest.....	49
<i>Abbildung 4.1.</i> Anzahl gelöster 3-Zug-Probleme im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Alter: $F(2, 233) = 7.52, p = .001, \eta^2 = .06$ .....	57
<i>Abbildung 4.2.</i> Anzahl gelöster 5-Zug-Probleme im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Alter: $F(2, 233) = 3.35, p = .037, \eta^2 = .03$ .....	57
<i>Abbildung 4.3.</i> Anzahl gelöster Probleme insgesamt im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Alter: $F(2, 233) = 5.28, p = .006, \eta^2 = .04$ .....	58
<i>Abbildung 4.4.</i> Anzahl Fehler im Modified Card Sorting Test für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Alter: $F(2, 230) = 3.41, p = .035, \eta^2 = .03$ .....	58
<i>Abbildung 4.5.</i> Anzahl Perseverationen im Modified Card Sorting Test für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Alter: $F(2, 230) = 4.39, p = .013, \eta^2 = .04$ .....	58
<i>Abbildung 4.6.</i> Anzahl richtige Lösungen insgesamt im Children's Embedded Figures Test für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Alter: $F(2, 240) = 6.73, p = .001, \eta^2 = .05$ .....	58
<i>Abbildung 4.7.</i> Rohwert insgesamt im Mosaiktest für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Alter: $F(2, 235) = 4.23, p = .016, \eta^2 = .04$ .....	58
<i>Abbildung 4.8.</i> Durchschnittliche Lösungszeit insgesamt in Sekunden im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom <i>OXTR</i> -Genotyp (rs53576); Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Genotyp: $F(12, 414) = 1.85, p = .039, \eta^2 = .05$ .....	65
<i>Abbildung 4.9.</i> Rohwert in der Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom <i>OXTR</i> -Genotyp (rs2254298); Interaktionseffekt Gruppe $\times$ Genotyp: $F(2, 209) = 3.51, p =$ .032, $\eta^2 = .03$ .....	66

## TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 3.1.</i> Demographische Merkmale der Autismusgruppe (N = 82) .....	36
<i>Tabelle 3.2.</i> Demographische und Verhaltensmerkmale der Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe.....	38
<i>Tabelle 3.3.</i> Demographische Variablen für die DAT1- und 5-HTTLPR-Genotypen.....	39
<i>Tabelle 3.4.</i> Demographische Variablen für die OXTR-Genotypen (rs53576 und rs2254298) .....	39
<i>Tabelle 3.5.</i> Demographische Variablen für die OXTR-Genotypen (rs2268494 und rs2301261).....	40
<i>Tabelle 3.6.</i> Demographische Variablen für die CNTNAP2-Genotypen.....	40
<i>Tabelle 3.7.</i> Optimale Stichprobengröße bei verschiedenen Effektstärken für 1- und 2-faktorielle Varianzanalysen bei $\alpha = .05$ und 80 % Teststärke .....	55
<i>Tabelle 4.1.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für die Leistungen der Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe im Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und, KAT II .....	59
<i>Tabelle 4.2.</i> Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe.....	60
<i>Tabelle 4.3.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>DAT1 VNTR</i> ) und Gruppe.....	72
<i>Tabelle 4.4.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>5-HTTLPR</i> ) und Gruppe.....	74
<i>Tabelle 4.5.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>OXTR rs53576</i> ) und Gruppe .....	76
<i>Tabelle 4.6.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>OXTR rs2254298</i> ) und Gruppe .....	78
<i>Tabelle 4.7.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>OXTR rs2268494</i> ) und Gruppe .....	80
<i>Tabelle 4.8.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>OXTR rs2312061</i> ) und Gruppe .....	82
<i>Tabelle 4.9.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>CNTNAP2 rs2710102</i> ) und Gruppe .....	84
<i>Tabelle 4.10.</i> Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp ( <i>CNTNAP2 rs7794745</i> ) und Gruppe .....	86

---

<i>Tabelle 4.11.</i> Zusammenfassung der signifikanten Effekte der Genotypen und der Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit.....	88
<i>Tabelle 4.12.</i> Partielle Korrelationen zwischen Testleistungen und dem Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK) in der Autismusgruppe mit den Kontrollvariablen Alter und nonverbalem IQ.....	89
<i>Tabelle 4.13.</i> Assoziationen zwischen SNPs ( <i>DAT1</i> , <i>5-HTTLPR</i> , <i>OXTR</i> , <i>CNTNAP2</i> ) und Autismus.....	93
<i>Tabelle 4.14.</i> Kopplungsungleichgewicht $r^2$ zwischen SNPs der Gene <i>OXTR</i> und <i>CNTNAP2</i> .....	95
<i>Tabelle 4.15.</i> Uni- und multivariate Varianzanalysen für die Interaktionseffekte von Genotyp und Umwelteinflüsse gemessen mit der Zürcher Lebensereignisliste für alle Genotypen und neuropsychologischen Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen.....	96
<i>Tabelle 4.16.</i> Signifikante Genotyp $\times$ Genotyp-Interaktionen für neuropsychologische Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen (uni- und multivariate Varianzanalysen) .....	99
<i>Tabelle C-1.</i> Korrelationskoeffizienten zwischen Variablen aus dem Turm von London .....	130
<i>Tabelle C-2.</i> Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Variablen aus dem Modified Card Sorting Test .....	130
<i>Tabelle C-3.</i> Korrelationskoeffizienten zwischen Variablen aus dem Intra/Extradimensional Set Shift .....	130
<i>Tabelle C-4.</i> Korrelationskoeffizienten zwischen Variablen aus dem Spatial Working Memory .....	130
<i>Tabelle C-5.</i> Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Variablen aus dem Zahlen nachsprechen.....	130
<i>Tabelle C-6.</i> Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Variablen aus dem HANES-KJ.....	131



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 WISSENSCHAFTLICHE UND PRAKTISCHE RELEVANZ

Autismus ist eine der schwersten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter, die starke Beeinträchtigungen in der selbständigen Alltagsbewältigung nach sich zieht. Gerade von den schwer Betroffenen braucht ein Großteil im Erwachsenenalter eine intensive Betreuung oder eine geschützte Unterbringung. Trotz über 20 000 Sucheinträgen in [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) für den Suchbegriff „autism“ (Juni 2012) sind die Ursachen für diese lebenslange Störung weitgehend unbekannt. Der Ursachenforschung kommt aber eine große Bedeutung zu, weil dadurch wirksame Interventionen abgeleitet werden können und sie für die Verlaufsprognose wertvoll ist. Dabei besteht Übereinstimmung für eine starke genetische Beteiligung.

Bis jetzt allerdings waren Studien zum genetischen Einfluss auf psychiatrische Erkrankungen nur mäßig erfolgreich und brachten sehr inkonsistente Ergebnisse hervor. Die größte Schwierigkeit besteht im Problem der Phänokopien (phänotypische Merkmale, die durch einen nicht erblichen Faktor ausgelöst wurden, aber dem Phänotyp einer genetischen Erkrankung entspricht) und darin, dass psychiatrische Erkrankungen keiner Mendel'schen Vererbung folgen. Weitere Gründe sind genetische Heterogenität, unvollständige Penetranz bestimmter Gene und variable Genexprimierungen (Lander & Schork, 1994). Aber nur wenn aufgezeigt werden kann, dass ein genetischer Marker zusammen mit einem bestimmten Phänotyp, d. h. der Erkrankung, vererbt wird, kann eine genetische Kartierung erfolgreich sein. Der Fortschritt in der psychiatrischen Genetik hängt also auch davon ab, wie gut die psychiatrischen Störungen definiert sind (Smoller & Tsuang, 1998).

Da aber aktuelle Diagnose- und Klassifikationssysteme noch auf nosologischer Tradition, Expertenkonsens, psychometrischer Reliabilität und klinischem Nutzen beruhen (First, Pincus, Levine, Williams, Ustun, & Peele, 2004) statt auf Ätiologie oder Pathophysiologie von Störungen, können Endophänotypen in der psychiatrischen Genetik von großem Nutzen sein. Dabei sind Endophänotypen Phänotypen, die mit dem bloßen Auge nicht sichtbar sind, sondern bestimmter Hilfsmittel bedürfen, wie z. B. neuropsychologischer Tests, um sie zu erfassen. Einerseits wäre es mit ihrer Hilfe möglich Modelle zu erstellen, in denen der Weg von Suszeptibilitätsgenen zu bestimmten psychiatrischen Phänotypen beschrieben wird (Hasler, Drevets, Gould, Gottesman, & Manji, 2006), andererseits können durch Beiträge zum Wissen über die Ätiologie und Pathophysiologie die Diagnose- und Klassifikationssysteme verfeinert werden. Endophänotypen haben zudem das Potenzial, Schweregrad und Verlauf einer Erkrankung vorauszusagen (z. B. Mulder, Anderson, Kema, Brugman, Ketalars, de Bildt et al., 2005; Tordjman, Gutnecht, Carlier, Spitz, Antoine, Slama et al., 2001). Das Wissen über die genetischen Einflüsse kann zudem die

Behandlung einer Erkrankung beeinflussen, da bestimmte (genetische) Subtypen auf verschiedene Behandlungen unterschiedlich reagieren (z. B. Sugie, Sugie, Fukuda, Ito, Sasada, Nakabayashi et al., 2005). Damit können Endophänotypen für die Ätiologie, Diagnose und Klassifikation, Prognose und Behandlung psychiatrischer Erkrankungen gewinnbringend sein. In dieser Arbeit soll daher untersucht werden, ob bestimmte Maße für kognitive Leistungen, Sozialverhalten und Persönlichkeitseigenschaften für den Autismus geeignete Endophänotypen darstellen und mit ausgewählten Kandidatengen assoziiert sind.

## 1.2 GRUNDLAGEN ZUM AUTISMUS

### 1.2.1 STÖRUNGSBILD

Autismusspektrumsstörungen (ASS) zählen zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen und sind charakterisiert durch gestörte soziale Interaktionen, eine gestörte Kommunikation, stereotype Verhaltensmuster und eingeschränkte Interessen. Die gestörten sozialen Interaktionen zeichnen sich aus durch die Unfähigkeit Gestik, Mimik und Blickkontakt zur Regulation sozialer Kontakte zu verwenden. Es mangelt außerdem an der Fähigkeit altersentsprechende Beziehungen zu Gleichaltrigen aufzunehmen, aber auch das Verhalten an den sozialen Kontext anzupassen. Ebenso fehlt die Bereitschaft Freude und Interessen mit anderen Menschen zu teilen. Die Auffälligkeiten in der Kommunikation können eine verspätete oder gestörte Sprachentwicklung umfassen. Sie beinhalten zudem die relative Unfähigkeit eine sprachliche Kommunikation zu beginnen oder aufrechtzuerhalten, den stereotypen, repetitiven oder idiosynkratischen Gebrauch der Sprache und dem Mangel an Als-ob-Spielen oder sozialen Imitationsspielen. Das stereotype Verhalten wiederum betrifft eine intensive Beschäftigung mit Spezialinteressen, zwanghafte Handlungen oder Rituale und stereotype Hand- und Fingerbewegungen oder komplexe Bewegungen des ganzen Körpers. Möglich ist auch eine starke Beschäftigung mit nicht funktionalen Elementen von Objekten (APA – American Psychiatric Association, 2000; Dilling, Mombour, & Schmidt, 2004).

Definiert werden die ASS durch die beiden Klassifikationsysteme. Die Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10; Dilling et al., 2004) unterscheidet zwischen frühkindlichem Autismus, atypischem Autismus, dem Asperger-Syndrom und den nicht näher bezeichneten und sonstigen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen. Dabei manifestiert sich der frühkindliche Autismus vor dem dritten Lebensjahr und tritt häufig mit einer stark eingeschränkten Sprachentwicklung und Intelligenzminderung auf. Beim atypischen Autismus dagegen sind entweder nicht alle drei Kernsymptome erfüllt oder diese werden erst nach dem dritten Lebensjahr manifest. Das Asperger-Syndrom unterscheidet sich wiederum vom frühkindlichen Autismus durch den fehlenden sprachlichen und kognitiven Entwicklungsrückstand. Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Diseases (DSM-IV-TR; APA – American Psychiatric Association, 2000) stimmen die Diagnosekriterien für Autismus und das Asperger-Syndrom mit denen des ICD-10 überein. Hier gibt es jedoch keine entsprechende Kategorie für den atypischen Autismus, der als Spezialfall einer nicht näher bezeichneten tiefgreifenden Entwicklungsstörung behandelt wird (pervasive developmental disorder – not otherwise specified, PDD-NOS). Sowohl im ICD-10 als auch im DSM-IV-TR wird die Kategorie der ASS nicht verwendet. Stattdessen sind die ASS Teil der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, die zusätzlich noch das Rett-Syndrom, andere desintegrative Störung des Kindesalters und überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien enthalten. Letztere

können z. T. ätiologisch von den ASS abgegrenzt werden. Für die im Mai 2013 erscheinende 5. Auflage des DSM sind einschneidende Änderungen in den Diagnosekriterien für den Autismus geplant – die wichtigsten sind folgende: a) die überlappenden Symptomkategorien der gestörten sozialen Interaktion und der gestörten Kommunikation werden zusammengefasst, da sie nicht voneinander getrennt werden können, b) die ASS werden zu einer Diagnosegruppe zusammengefasst, da ASS reliabel und valide von anderen Störungsbildern unterschieden werden, aber Betroffene über die Lebensspanne zwischen den Diagnosekategorien wechseln und es Unstimmigkeiten darüber zwischen den Institutionen gibt, in denen die Diagnose gestellt wird, c) die ASS werden in verschiedene Schweregraden abgestuft, was einem dimensional Modell psychischer Störungen entspricht (<http://www.dsm5.org> [Stand: 2012-11-16]).

Die bisherigen Diagnosen in ICD-10 und DSM-IV-TR sind dagegen rein kategorial konzipiert. Die Entscheidung, ob bereits eine Störung oder noch eine Normvariante vorliegt, kann daher manchmal schwierig zu fällen sein. Neben den Kategorien der Klassifikationsmanuale, gibt es Versuche das heterogene Störungsbild weiter zu unterteilen. Am gebräuchlichsten ist die Unterteilung in *high-functioning* und *low-functioning* und betrifft meist das Intelligenzniveau. Ein anderes Kriterium zur Unterteilung ist das Vorhandensein einer Regression nach einer scheinbar normalen Entwicklung (Bernabei, Cerquiglini, Cortesi, & D'Ardua, 2007). Beim gemeinsamen Auftreten einer genetischen oder neurologischen Störung hingegen spricht man von syndromalen – im Gegensatz zu idiopathischen – ASS.

Komorbide Erkrankungen sind bei den ASS überaus häufig. Die häufigste komorbide Erkrankung im Kindes- und Jugendalter ist mit ca. 50-80 % die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS; Goldstein & Schwebelbach, 2004; Lee & Ousley, 2006). Bei 70 % der Personen mit ASS liegt zusätzlich eine Intelligenzminderung vor (Fombonne, 2003). Angst- und Zwangsstörungen und Depressionen folgen in der Häufigkeit (z. B. Leyfer, Folstein, Bacalman, Davis, Dinh, Morgan et al., 2006; Munesue, Ono, Mutoh, Shimoda, Nakatani, & Kikuchi, 2008). Bei 5-15 % der mit frühkindlichem Autismus Betroffenen liegt ein bekanntes genetisches Syndrom vor (syndromaler Autismus), das meist mit einer leichten bis schwersten Intelligenzminderung einhergeht. Die häufigsten Syndrome sind Fragiles-X-Syndrom, Angelman-Syndrom, Rett-Syndrom, Tuberöse Sklerose und Smith-Magenis-Syndrom (Bailey, Hatton, Mesibov, Ament, & Skinner, 2000; Cohen, Pichard, Todjman, Baumann, Burglen, Excoffier et al., 2005; Mount, Hastings, Reilly, Cass, & Charman, 2003; Trillingsgaard & Ostergaard, 2004). Metabolische Erkrankungen, wie z. B. Phenylketonurie und Histidinämie, können ebenfalls mit ASS einhergehen (Remschmidt, 2008).

Die Prävalenz von ASS in der Bevölkerung liegt nach aktuellen Studien bei ca. 0.6-2.4 %, für den frühkindlichen Autismus bei 1.1-1.9 % (Ghanizadeh, 2008; Montiel-Nava & Pena, 2008; Nicholas, Charles, Carpenter, King, Jenner, & Spratt, 2008). Dabei sind die Prävalenzangaben über die letzten Jahrzehnte stark gestiegen, was vermutlich vor allem durch die veränderten



diagnostischen Kriterien erklärt werden kann (Williams, Higgins, & Brayne, 2006). Jungen sind über alle Diagnosegruppen hinweg dreimal so häufig betroffen wie Mädchen. Während bei komorbider geistiger Behinderung das Verhältnis von Jungen zu Mädchen 2:1 beträgt, liegt es bei normalem IQ bei 6:1 (Bölte, 2009).

Durch die zunehmenden Prävalenzraten gewinnt die soziale Interaktionsstörung Autismus an Bedeutung. Infolgedessen sind die Bemühungen groß, die Frage nach der Ätiologie auf verschiedenen Ebenen zu klären, z. B. mithilfe der Genetik, der Neuroanatomie, der Neuropsychologie, u. a.

### 1.2.2 GENETIK

Aufgrund der Ergebnisse formalgenetischer Studien gilt Autismus als die kinder- und jugendpsychiatrische Störung mit dem stärksten genetischen Einfluss (Klauck, 2009). So hatten in Zwillingsstudien zum frühkindlichen Autismus eineiige Zwillinge durchgehend höhere Konkordanzraten (60 %-90 %) als zweieiige Zwillinge (0 %-10 %; Bailey, Le Couteur, Gottesman, Bolton, & Simonoff, 1995; Ritvo, Ritvo, & Freeman, 1991; Steffenburg, Gillberg, Hellgren, Anderson, Gillberg, Jakobsson et al., 1989), wobei die Konkordanzrate für ein breiteres Spektrum kognitiver und sozialer Auffälligkeiten noch etwas höher lag (Bailey et al., 1995). Die Erbllichkeit, d. h. der Anteil der Varianzerklärung durch die Gene, wird aufgrund dieser Konkordanzraten mit 90 % geschätzt (Rutter, Silberg, O'Connor, & Simonoff, 1999). In Familienstudien zeigte sich für Geschwister einer betroffenen Person ein erhöhtes Risiko von 2 %-6 % (Rutter et al., 1999), während das allgemeine Risiko für die Bevölkerung weniger als 1 % beträgt (Chakrabarti & Fombonne, 2005; Yeargin-Allsopp, Rice, Karapurkar, Doernberg, Boyle, & Murphy, 2003). Das Vererbungsmuster ist mit großer Sicherheit polygenetisch. Dementsprechend schätzen verschiedene Modelle, dass 2 bis 20 Gene miteinander interagieren (Pickles, Bolton, Macdonald, Bailey, Le Couteur, Sim et al., 1995; Risch, Spiker, Lotspeich, Nouri, Hinds, Hallmayer et al., 1999b).

Kopplungsstudien an Kern- und erweiterten Familien mit einem von frühkindlichem Autismus betroffenen Familienmitglied zeigten eine Kopplung mit verschiedenen Chromosomenregionen. Befunde, die mindestens einmal repliziert wurden, betreffen die Chromosomen 2q21-33, 3q25-27, 3p25, 4q32, 6q14-21, 7q22, 7q31-36, 11p12-13, 17q11-21 (Alarcon, Abrahams, Stone, Duvall, Perederiy, Bomar et al., 2008; Duvall, Lu, Cantor, & Constantino, 2007; Freitag, 2007; Ma, Cuccaro, Jaworski, Haynes, & Stephan, 2007; Schellenberg, Dawson, Sung, Estes, & Munson, 2006; Szatmari, Paterson, Zwaigenbaum, Roberts, Brian, Liu et al., 2007). In einer Metaanalyse über Studien mit ASS-Patienten wurde die Region 7q22-32 bestätigt und Hinweise auf Kopplung in den Regionen 10p12-q11.1 und 17p11.2-q12 gefunden (Trikalinos, Karvouni, Zintzaras, Ylisaukko-oja, Peltonen, Järvelä et al., 2006). Mithilfe von Kopplungsstudien können Kandidatengene für den Autismus aufgrund ihrer Position auf dem

Chromosom hypothesengeleitet ausgewählt werden. Ein anderes Auswahlkriterium ist deren Funktion, wenn sie im Zusammenhang mit der Störung steht. Funktionelle Kandidatengene im Autismus sind grundsätzlich diejenigen, die die Hirnentwicklung steuern, die die Neurotransmittersysteme, die soziale Kognition und das Verhalten beeinflussen (für einen Überblick vgl. Abrahams & Geschwind, 2008; Freitag, 2007; Freitag, Staal, Klauck, Duketis, & Waltes, 2010). Vier vielversprechende Kandidatengene werden im Folgenden diskutiert.

## 1.3 FORSCHUNGSSTAND

### 1.3.1 KANDIDATENGENE

#### 1.3.1.1 Dopamintransporter-Gen

Die hohe Komorbidität zwischen ASS und ADHS wirft die Frage nach einer gemeinsamen Ätiologie auf. Zwillingsstudien mit ASS- und ADHS-Patienten implizieren einen beträchtlichen Anteil überlappender genetischer Einflüsse (Reiersen, Constantino, Grimmer, Martin, & Todd, 2008; Ronald, Edelson, Asherson, & Saudino, 2010; Ronald, Simonoff, Kuntsi, Asherson, & Plomin, 2008).

Ein Neurotransmittersystem, das sowohl am ADHS (für einen Überblick vgl. Li, Sham, Owen, & He, 2006) als auch an ASS (Dawson, Webb, Wijsman, Schellenberg, Estes, Munson et al., 2005; Previc, 2007; Toda, Mori, Hashimoto, Miyazaki, Nozaki, Watanabe et al., 2006) beteiligt ist, ist das Dopaminsystem. Bei Personen mit frühkindlichem Autismus gibt es Hinweise auf erhöhte Spiegel des Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure bzw. eine Korrelation dieser mit dem Ausmaß an stereotypem Verhalten (Gillberg & Svennerholm, 1987; Young, Kavanagh, Anderson, Shaywitz, & Cohen, 1982). Erhöhte Spiegel wurden jedoch nicht durchgängig gefunden (Volkmar, 2001; Young et al., 1982). In tierexperimentellen Studien verringerten Dopamin-Agonisten das Spielverhalten und Grooming, erhöhten aber die soziale Isolation und stereotype Verhaltensweisen (Palit, Kumar, Gupta, Saxena, Patnaik, & Dhawan, 1997; Ridley & Baker, 1982; Schlemmer, jr, Narasimhachari, & Davis, 1980). Auch bei Personen mit Autismus verstärkten Stimulanzen als Dopamin-Agonisten stereotypes Verhalten (Volkmar, 2001), während Dopamin-Antagonisten, wie z. B. Neuroleptika, diese reduzieren (Cook, 1990; McDougle, Scahill, Aman, McCracken, Tierney, Davies et al., 2005; Young et al., 1982). Andererseits gibt es auch Hinweise auf eine niedrige dopaminerge Aktivität im medialen präfrontalen Kortex von Kindern mit frühkindlichem Autismus (Ernst, Zametkin, Matochik, Pascualvaca, & Cohen, 1997).

Dopamin spielt zudem eine wichtige Rolle bei kognitiven Leistungen, wie z. B. Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen (vgl. Übersicht von Nieoullon, 2002). So bewirkte eine Dopamin-Depletion im präfrontalen Kortex von Rhesusaffen eine starke Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses im Delayed Response Task (Brozoski, Brown, Rosvold, & Goldman, 1979), während die Gabe von Dopamin-Agonisten die Beeinträchtigung wieder aufhob (Arnsten, Cai, Murphy, & Goldman-Rakic, 1994; Brozoski et al., 1979). Auch bei jungen gesunden Erwachsenen verbesserte die Gabe von Dopamin-Agonisten, wie Bromocriptin und Pergolid die Arbeitsgedächtnisleistungen (Luciana & Collins, 1997; Luciana, Depue, Arbisi, & Leon, 1992; Mehta, Swainson, Ogilvie, Sahakian, & Robbins, 2001; Kimberg, D'Esposito, & Farah, 1997; Kimberg & D'Esposito, 2003; Müller, von Cramon, & Pollmann, 1998). Untersuchungen, in denen gesunden jungen Erwachsenen Methylphenidat verabreicht wurde, zeigten ebenfalls den Einfluss von Dopamin auf das räumliche Arbeitsgedächtnis und das Planen und Problemlösen

(Elliott, Sahakian, Matthews, Bannerjea, Rimmer, & Robbins, 1997). Das beeinträchtigte Arbeitsgedächtnis von Parkinson-Patienten, deren dopaminergen Zellen in der Substantia nigra zugrunde gehen, bestätigt den Einfluss auf kognitive Funktionen (Lewis, Dove, Robbins, Barker, & Owen, 2003). Allerdings scheint die Wirkung von Dopamin einem nichtlinearen, umgekehrt u-förmigen Verlauf zu folgen mit unterschiedlichen optimalen Dopamin-Spiegeln für verschiedene kognitive Funktionen (Cools & D'Esposito, 2011).

Über verschiedene Kopplungsstudien mit Probanden mit frühkindlichem Autismus und ADHS hinweg fanden Smalley, Loo, Yang, & Cantor, 2005 statistisch signifikante gemeinsame Kopplungsspitzen (linkage peaks) auf den Chromosomen 5p13, 9q33-34, 16p13, 17p11-q11. Nijmeijer, Arias-Vásquez, Rommelse, Altink, Anney, Asherson et al., 2010 vermuten weiter, dass eine Kopplungsspitze auf dem Chromosom 15q24 einen pleiotropischen Effekt auf ADHS- und ASS-Symptome hat.

Auf dem Chromosom 5p15.3 befindet sich das Dopamintransporter-Gen *DAT1*, dessen Genprodukt zum Dopaminsystem gehört. Der Dopamintransporter ist für die Wiederaufnahme von Dopamin in die Synapse verantwortlich und beendet dessen Wirkung. Daher ist das Dopamintransporter-Gen *DAT1* (oder *SLC6A3*) ein mögliches Kandidatengen für ASS und ADHS. Es enthält einen 3'-untranslatierten Bereich (UTR) mit einem 40 Basenpaare langen Minisatelliten (variable number tandem repeat, VNTR). Dieser kann 3 bis 13 Kopien enthalten, wobei Allele mit 9 und 10 Wiederholungen in kaukasischen, hispanischen und afro-amerikanischen Stichproben am häufigsten vorkommen (Vandenbergh, Persico, Hawkins, Griffin, Li, Jabs et al., 1992). Der Minisatellit *DAT1* VNTR ist ein funktioneller Polymorphismus. Das Allel mit 10 Wiederholungen exprimiert größere Mengen des Dopamintransporters im Vergleich zum Allel mit 9 Wiederholungen (Fuke, Suo, Takahashi, Koike, Sasagawa, & Ishiura, 2001), wobei die Befunde hier widersprüchlich sind (vgl. Übersicht von Brookes, Neale, Sugden, Khan, Asherson, & D'Souza, 2007).

In manchen Studien war der 10/10-Genotyp mit ADHS assoziiert (vgl. Meta-Analyse von Yang, Chan, Jing, Li, Sham, & Chen, 2007), in anderen wiederum der 9/9- oder 9/10-Genotyp (Lee, Lahey, Waldman, van Hulle, Rathouz, Pelham et al., 2007; Todd, Huang, Smalley, Nelson, Willcutt, Pennington et al., 2005; Young, Smolen, Corley, Krauter, DeFries, Crowley et al., 2002). Fehlende Assoziationen wurden jedoch auch berichtet (Bakker, van der Meulen, Oteman, Schelleman, Pearson, Buitelaar et al., 2005; Langley, Turic, Peirce, Mills, van Den Bree, Owen et al., 2005). Darüberhinaus wurde *DAT1* VNTR mit Ängstlichkeit und Tics in Verbindung gebracht (Comings, Wu, Chiu, Ring, Gade, Ahn et al., 1996; Rowe, Stever, Gard, Cleveland, Sanders, Abramowitz et al., 1998). Ein weiterer Hinweis, dass *DAT1* VNTR im ADHS und in ASS eine Rolle spielt, sind die ADHS- und ASS-ähnlichen Verhaltensweisen und Defizite einer Dopamintransporter-Knockout-Maus (DAT-KO Maus). DAT-KO Mäuse zeigen hyperaktives und stereotypes Verhalten (Gainetdinov, Jones, & Caron, 1999; Giros, Jaber, Jones, Wightman, &

Caron, 1996; Pogorelov, Rodriguiz, Insko, Caron, & Wetsel, 2005) und haben zudem Defizite im räumlichen Arbeitsgedächtnis und der kognitiven Flexibilität (Gainetdinov, Wetsel, Jones, Levin, Jaber, & Caron, 1999; Morice, Billard, Denis, Mathieu, Betancur, Epelbaum et al., 2007).

Auch konnte eine Assoziation von *DAT1* mit kognitiven Funktionen gezeigt werden. Kinder mit ADHS, die den 10/10-Genotyp trugen, hatten im Continuous Performance Task im Bezug auf die Inhibition schlechtere Leistungen als heterozygote Träger (Loo, Specter, Smolen, Hopfer, Teale, & Reite, 2003). In einer anderen Studie hatten von ADHS betroffene homozygote 10/10-Genotyp-Träger ebenfalls schlechtere Inhibitionsleistungen (Cornish, Manly, Savage, Swanson, Morisano, Butler et al., 2005). Bertolino, Blasi, Latorre, Rubino, Rampino, Sinibaldi et al., 2006 fanden in einer N-back Aufgabe eine geringere Aktivierung im Frontallappen von Probanden mit Schizophrenie mit dem 10/10-Genotyp. Caldú, Vendrell, Bartres-Faz, Clemente, Bargallo, Jurado et al., 2007 fanden diesen Effekt jedoch nur in Verbindung mit dem Met/Met-Genotyp des Catechol-O-Methyltransferase-Gens. Im N-back Task hatten gesunde Probanden mit dem 10/10-Genotyp die schnellsten Reaktionszeiten, aber auch die meisten Fehler, was als Impulsivität interpretiert werden könnte. Fossella, Sommer, Fan, Wu, Swanson, Pfaff et al., 2002 dagegen fanden in ihrem Attentional Network Test keinen Einfluss des *DAT1*-VNTR-Genotyps auf die Aufmerksamkeitsleistungen. Gesunde Probanden zeigten in einem modifizierten Wisconsin Card Sorting Test in Abhängigkeit des *DAT1*-VNTR-Genotyps unterschiedliche elektrophysiologische Aktivitäten, was auf unterschiedliche Formen der kognitiven Kontrolle hinwies (Garcia-Garcia, Barceló, Clemente, & Escera, 2010). Bei Patienten mit Schizophrenie dagegen wurde kein Einfluss von *DAT1*-VNTR auf den Wisconsin Card Sorting Test gefunden (Szekeres, Keri, Juhasz, Rimanoczy, Szendi, Czimmer et al., 2004) bzw. ein nicht signifikanter Trend für eine bessere Leistung der homozygoten 9-Allel Träger (Rybakowski, Borkowska, Czerski, Dmitrzak-Weglarz, Skibinska, Kapelski et al., 2006). Damit ist *DAT1*-VNTR sowohl ein positionelles als auch funktionales Kandidatengen.

### 1.3.1.2 Serotonintransporter-Gen

Neben dem dopaminergen System spielt das serotonerge System bei autistischen Störungen eine bedeutende Rolle. Zum einen nimmt es Einfluss auf die kortikale Entwicklung und kann dendritische und synaptische Veränderungen bewirken (Connell, Karikari, & Hohmann, 2004; Mazer, Muneyyirci, Taheny, Raio, Borella, & Whitaker-Azmitia, 1997; Osterheld-Haas & Hornung, 1996; Yan, Wilson, & Harin, 1997). Zum anderen beeinflusst es das Sozialverhalten und kognitive Funktionen. Im Blutserum von Personen mit frühkindlichem Autismus wurden erhöhte Serotoninkonzentrationen gefunden (Cook, 1990), aber auch verringerte 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Bindungen (Cook, Arora, Anderson, Berry-Kravis, Yan, Yeoh et al., 1993). Eine Tryptophan-Depletion bei erwachsenen autistischen Personen führte zur Verschlimmerung von Verhaltensweisen wie Aggression und stereotypem Verhalten (Cook & Leventhal, 1996; McDougle, Naylor, Cohen, Aghajanian, Heninger, & Price, 1996). Serotonerge Substanzen, die auf

den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor einwirken, verbessern dagegen das Sozialverhalten und verringern stereotypes und aggressives Verhalten (Baghdadli, Gonnier, & Aussilloux, 2002). Erhöhte Serotoninspiegel waren sowohl bei ASS-Probanden aus Multiplex-Familien häufiger (Piven, Tsai, Nehme, Coyle, Chase, & Folstein, 1991) als auch bei den Verwandten hyperserotonerger Probanden mit frühkindlichem Autismus (Abramson, Wright, Carpenter, Brennan, Lumpuy, Cole et al., 1989; Cook, 1990).

Serotonin ist aber auch an einer Reihe kognitiver Prozesse beteiligt, die im Autismus beeinträchtigt sind, wie z. B. Lernen, Gedächtnis und Exekutivfunktionen (z. B. Fusar-Poli, Allen, McGuire, Placentino, Cortesi, & Perez, 2006; Meneses, 1999). Eine verringerte Serotonin-Verfügbarkeit im zentralen Nervensystem durch Tryptophandepletion beeinträchtigte bei Gesunden das Langzeitgedächtnis (Park, Coull, McShane, Young, Sahakian, Robbins et al. 1994) und das Umkehrlernen (Clarke, Walker, Crofts, Dalley, Robbins, & Roberts, 2005; Murphy, Smith, Cowen, Robbins, & Sahakian, 2002; Rogers, Tunbridge, Bhagwagar, Drevets, Sahakian, & Carter, 2003), während das Planen und Problemlösen unbeeinträchtigt blieben (Park et al., 1994). Tierexperimentelle Studien zeigten zudem eine verstärkte Impulsivität und Disinhibition durch niedrigere Serotoninkonzentrationen (Barnes, Costall, Coughlan, Domenev, Gerrard, Kelly et al., 1990; Harrison, Everitt, & Robbins, 1999). In einer fMRI-Studie fanden Evers, Cools, Clark, van der Veen, Jolles, Sahakian et al., 2005 eine stärkere Aktivierung des dorsomedialen präfrontalen Kortex männlicher Probanden durch Tryptophandepletion während einer Aufgabe zum Umkehrlernen. Tryptophandepletion verbesserte aber auch die selektive Aufmerksamkeit in einer Dichotic-Listening-Aufgabe und dem Stroop Test. Die Ursache könnte eine verringerte Inhibition der monoaminergen und serotonergen Neurotransmission durch Serotonin sein, die an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt ist (Robbins, 1997; Schmitt, Jorissen, Sobczak, van Boxtel, Hogervorst, Deutz et al., 2000).

Eine Komponente des serotonergen Systems ist der Serotonintransporter, der das Serotonin aus dem synaptischen Spalt transportiert und dadurch die Serotoninwirkung beendet. Das Serotonin-Transportergen *SLC6A4* ist daher ein naheliegender Kandidateng. Die Transkriptionsrate für den Transporter wird durch einen funktionalen Polymorphismus im Promotor, dem Serotonin-Transporter-Promotor-Polymorphismus (*5-HTTLPR*), moduliert. *5-HTTLPR* besteht aus einer repetitiven Sequenz. Das lange Allel (l) besitzt 16 Wiederholungen und hat bei Kaukasiern eine Frequenz von ca. 60 %. Das kurze Allel (s) besteht indessen aus 14 Wiederholungen mit einer Frequenz von ca. 40 % (Hu, Oroszi, Chun, Smith, Goldman, & Schuckit, 2005). Das s-Allel scheint eine dominante Wirkung zu haben, sodass in manchen Studien die s/s- und s/l-Genotypen zusammengefasst wurden (Heils, Teufel, Petri, Stöber, Riederer, Bengel et al., 1996; Lesch, Bengel, Heils, Sabol, Greenberg, Petri et al., 1996), aber auch ein additiver Effekt wurde gefunden (Bradley, Dodelzon, Sandhu, & Philibert, 2005; Hranilovic, Stefulj, Schwab, Borrmann-Hassenbach, Albus, Jernej et al., 2004). In in-vitro-Studien wurde eine geringere

Transkriptionsrate des s-Allels im Vergleich zum l-Allel beobachtet und damit eine reduzierte Wirkung des Serotonintransporters (Lesch et al., 1996). In-vivo-Studien mit PET zeigten jedoch widersprüchliche Befunde zur Serotonintransporter-Rezeptorbindung bei verschiedenen Genotypen (Parsey, Hastings, Oquendo, Hu, Goldman, Huang et al., 2006). Zusätzlich zu den bekannten Allelen berichteten Hu, Lipsky, Zhu, Akhtar, Taubman, Greenberg et al., 2006 von einem A/G SNP (rs25531) im l-Allel, der funktionell eine triallelische statt bisher biallelische Aufteilung erlaubt. Das l<sub>G</sub>-Allel scheint eine zum s-Allel äquivalente Transkriptionsrate und kodominante Wirkung zu haben. Das Verhältnis von s:l<sub>A</sub>:l<sub>G</sub> entspricht bei Kaukasiern 4:5:1. In Studien mit der biallelischen Aufteilung könnte daher die Wirkung des s-Allels unterschätzt worden sein.

Aus Tiermodellen gibt es ebenfalls Hinweise darauf, dass der Serotonintransporter im Autismus eine Rolle spielen könnte. Serotonintransporter-Knockout-Mäuse (SERT-KO Mäuse) und -Ratten (Bengel, Murphy, Andrews, Wicherns, Feltner, Heils et al., 1998; Homberg, Olivier, Smits, Mul, Mudde, Verheul et al., 2007) zeigten weniger soziales Verhalten und reagierten stärker auf Stress (stress-response; Kalueff, Olivier, Nonkes, & Homberg, 2009). SERT-KO Mäuse und Ratten zeigten aber auch eine Reihe verbesserter kognitiver Leistungen, wie z. B. eine Verbesserung in der Entscheidungsfindung, Inhibition und im Umkehrlernen (Brigman, Mathur, Harvey-White, Izquierdo, Saksida, Bussey et al., 2010; Homberg, van den Bos, Den, Suer, & Cuppen, 2008; Homberg, Pattij, Janssen, Ronken, de Boer, Schoffelmeer et al., 2007).

*5-HTTLPR* wurde in Assoziationsstudien bereits mit frühkindlichem Autismus bzw. ASS in Verbindung gebracht. Allerdings gibt es etwa gleich viele Hinweise für den Zusammenhang zum l- (Cho, Yoo, Park, Lee, & Kim, 2007; Klauck, Poustka, Benner, Lesch, & Poustka, 1997; Tordjman et al., 2001; Yirmiya, Pilowsky, Nemanov, Arbelle, Feinsilver, Fried et al., 2001) als auch zum s-Allel (Conroy, Meally, Kearney, Fitzgerald, Gill, & Gallagher, 2004; Cook, jr, Courchesne, Lord, Cox, Yan, Lincoln et al., 1997; Devlin, Cook, jr, Coon, Dawson, Grigorenko, McMahon et al., 2005; McCauley, Olson, Dowd, Amin, Steele, Blakely et al., 2004). Derselbe Polymorphismus wurde auch mit einer beeinträchtigten nonverbalen Kommunikation in sozialen Interaktionen und stereotypem Verhalten assoziiert (Brune, Kim, Salt, Leventhal, Lord, & Cook, 2006). Des Weiteren wurde eine Assoziation zwischen *5-HTTLPR* und dem Volumen der kortikalen grauen Substanz beobachtet (Canli, Omura, Haas, Fallgatter, Constable, & Lesch, 2005).

Gleichfalls wurden viele Zusammenhänge zwischen *5-HTTLPR* und kognitiven Leistungen sowie Persönlichkeitseigenschaften gefunden. In Aufgaben zur Entscheidungsfindung (gambling task) zeigten Probanden mit einer Vorgeschichte von Ecstasy-Missbrauch sowie gesunde Kontrollpersonen mit dem s/s- oder s/l-Genotyp bessere Leistungen als Probanden mit dem l/l-Genotyp (Roiser, Rogers, Cook, & Sahakian, 2006). Personen mit Zwangsstörungen, die ein s-Allel trugen, waren in der kognitiven Flexibilität, wie sie durch den Iowa Gambling Task erfasst wird, beeinträchtigt (da Rocha, Malloy-Diniz, Lage, Romano-Silva, de Marco, & Correa, 2008). Im

Planen und Problemlösen aber waren Probanden mit dem s/s-Genotyp besser als die mit dem l/l-Genotyp (Roiser et al., 2006). Ebenso fanden Borg, Henningsson, Saijo, Inoue, Bah, Westberg et al., 2009 bei gesunden s-Allel-Trägern eine bessere Leistung im Wisconsin Card Sorting Test als bei den l/l-Genotyp-Trägern. Im Gegensatz dazu zeigten in der Studie von Bosia, Anselmetti, Pirovano, Ermoli, Marino, Bramanti et al., 2010 Personen mit Schizophrenie, die den l/l-Genotyp trugen, im Wisconsin Card Sorting Test bessere Leistungen als diejenigen mit einem s-Allel. Letztere hatten jedoch eine bessere Daueraufmerksamkeit, wie mit dem Continuous Performance Task gezeigt werden konnte. In einer weiteren Studie hatten Träger des s/s-Genotyps im Flanker Task zur Reaktionsinhibition schlechtere Leistungen (Holmes, Bogdan, & Pizzagalli, 2010). Keine Unterschiede zwischen den Genotypen wurden in der mentalen Rotation gefunden, im Delayed Match To Sample Task (Roiser et al., 2006), im gerichteten Vergessen (Roiser, Müller, Clark, & Sahakian, 2007), verbalem Gedächtnis (Reneman, Schilt, de Win, Booij, Schmand, van den Brink et al., 2006), den Inhibitionsleistungen im Continuous Performance Task (Fallgatter, Jatzke, Bartsch, Hamelbeck, & Lesch, 1999) und dem Stop Signal Task (Clark, Roiser, Cools, Rubinsztein, Sahakian, & Robbins, 2005) gefunden. Interaktionseffekte zwischen Geschlecht und 5-HTTLPR-Genotyp werden diskutiert (Williams, Marchuk, Gadde, Barefoot, Grichnik, Helms et al., 2003).

In Bezug auf Persönlichkeitseigenschaften wurden in populations- und familienbasierten Studien signifikante Assoziationen zwischen dem s-Allel und Neurotizismus beobachtet (Greenberg, Li, Lucas, Hu, Sirota, Benjamin et al., 2000; Lesch et al., 1996; Mazzanti, Lappalainen, Long, Bengel, Naukkarinen, Eggert et al., 1998; Sen, Villafuerte, Nesse, Stoltenberg, Hopcian, & Gleiberman, 2004). Die Assoziationen konnten jedoch nicht immer repliziert werden (Ball, Hill, Freeman, Eley, Strelau, Riemann et al., 1997; Jorm, Henderson, Jacomb, Christensen, Korten, Rodgers et al., 1998; Willis-Owen, Turri, Munafò, Surtees, Wainwright, Brixey et al., 2005). Des Weiteren wurde das s-Allel mit höherer Ängstlichkeit in Verbindung gebracht (Greenberg et al., 2000). In fMRI-Studien wurde dementsprechend eine Assoziation des s-Allels mit einer erhöhten Amygdala-Aktivität (Canli et al., 2005) und eine geringere Konnektivität zwischen der Amygdala und dem anteriorem cingulären Kortex gefunden (Pezawas, Meyer-Lindenberg, Drabant, Verchinski, Munoz, Kolachana et al., 2005). Übermäßige Amygdala-Reaktionen konnten bei Personen mit Autismus ebenfalls gezeigt werden (Dalton, Nacewicz, Johnstone, Schaefer, Gernsbacher, Goldsmith et al., 2005). Damit ist *SLC6A4* mit dem Polymorphismus 5-HTTLPR ein funktionelles Kandidatengen für den Autismus.

### 1.3.1.3 Oxytocinrezeptor-Gen

Oxytocin als Neurotransmitter wird im supraoptischen und paraventriculären Nucleus des Hypothalamus synthetisiert (Gainer, Yamashita, Fields, House, & Rusnak, 2002), während der Oxytocinrezeptor im zentralen Nervensystem weit verstreut ist, z. B. im Nucleus basalis Meynert, Globus pallidus, in limbischen Regionen und dem Hirnstamm (Gimpl & Fahrenholz,



2001). Oxytocin moduliert auf vielfältige Weise soziale Interaktionen (Ebstein, Israel, Lerer, Uzefovsky, Shalev, Gritsenko et al., 2009). So verbessert die intranasale Gabe von Oxytocin die Fähigkeit den Gefühlszustand anderer vom Gesicht abzulesen (Domes, Heinrichs, Michel, Berger, & Herpertz, 2007), bewirkt einen verlängerten Blickkontakt (Guastella, Mitchell, & Dadds, 2008), erhöht die Einschätzung von Attraktivität und Vertrauenswürdigkeit (Theodoridou, Rowe, Penton-Voak, & Rogers, 2009) und verbessert die Verarbeitung von und die Erinnerung an Gesichter mit positivem Ausdruck (Di Simplicio, Massey-Chase, Cowen, & Harmer, 2009; Guastella, Mitchell, & Mathews, 2008). Zudem hat Oxytocin eine anxiolytische Wirkung. Folglich verringern exogene Oxytocingaben die Angstreaktion in der Amygdala (Kirsch, Esslinger, Chen, Mier, Lis, Siddhanti et al., 2005; Meyer-Lindenberg, 2008; Petrovic, Kalisch, Singer, & Dolan, 2008), was aufgrund der großen Zahl an Oxytocinrezeptoren in dieser Struktur verständlich ist (Lee, Macbeth, Pagani, & Young, 2009). Entsprechend der Bedeutung von Oxytocin für soziale Interaktionen gibt es bei Personen mit ASS Hinweise auf Veränderungen im Oxytocinsystem. Zum einen spricht eine Dysfunktion der Amygdala dafür (Baron-Cohen, Ring, Bullmore, Wheelwright, Ashwin, & Williams, 2000; Schulkin, 2007), zum anderen die Verbesserung von sozialer Kognition (Hollander, Bartz, Chaplin, Phillips, Sumner, Soorya et al., 2007), sozialer Interaktion (Andari, Duhamel, Zalla, Herbrecht, Leboyer, & Sirigu, 2010), der Emotionserkennung (Guastella, Einfeld, Gray, Rinehart, Tonge, Lambert et al., 2010) und die Verringerung von Stereotypen durch eine Oxytocingabe (Hollander, Novotny, Hanratty, Yaffe, DeCaria, Aronowitz et al., 2003). Diese verbessert zugleich das Mentalisieren (Domes et al., 2007) und verstärkt die Empathie (Bartz, Zaki, Bolger, Hollander, Ludwig, Kolevzon et al., 2010) bei Gesunden. Bei weiblichen Personen mit ASS könnte die Wirkung von Oxytocin jedoch stärker sein und demnach mit dem Geschlecht interagieren (Carter, 2007). Gleichwohl ist der Plasmaspiegel des Oxytocins bei Kindern mit frühkindlichem Autismus insgesamt niedriger (Green, Fein, Modahl, Feinstein, Waterhouse, & Morris, 2001; Modahl, Green, Fein, Morris, Waterhouse, Feinstein et al., 1998). Der Zusammenhang ist jedoch nicht ganz klar, da auch erhöhte Oxytocinspiegel im Serum junger Erwachsener mit ASS gefunden wurden (Jansen, Gispens-de Wied, Wiegant, Westenberg, Lahuis, & van Engeland, 2006).

Ein Kandidatengen des Oxytocinsystems ist das Oxytocinrezeptor-Gen (*OXTR*). Es befindet sich auf dem Chromosom 3p25-3p26.2, besteht aus 3 Introns und 4 Exons und erstreckt sich über 19kb mit 30 SNPs (Inoue, Kimura, Azuma, Inazawa, Takemura, Kikuchi et al., 1994). Eine Hypermethylierung verschiedener CpG-Orte (Dinukleotid mit einer Cytosin-Phosphat-Guanin-Abfolge) innerhalb des *OXTR*-Promotors ist assoziiert mit einer geringeren Menge an Oxytocinrezeptor-RNA im temporalen Kortex von Personen mit ASS verglichen mit nach Alter parallelisierten Kontrollen (Gregory, Connelly, Towers, Johnson, Biscocho, Markunas et al., 2009).

In mehreren genomweiten Kopplungsanalysen wurden keine Kopplungsspitzen in der Nähe der Chromosomenregion des Oxytocinrezeptors gefunden (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998; 2001; Barrett, Beck, Bernier, Bisson, Braun, Casavant et al., 1999; Philippe, Martinez, Guilloud-Bataille, Gillberg, Råstam, Sponheim et al., 1999; Risch, Spiker, Lotspeich, Nouri, Hinds, Hallmayer et al., 1999). In der bisher größten Kopplungsstudie wurde jedoch eine Kopplungsspitze direkt über *OXTR* auf Chromosom 3p25 gefunden (Ylisaukko-oja, Alarcón, Cantor, Auranen, Vanhala, Kempas et al., 2006).

Dementsprechend sind in Assoziationsstudien Zusammenhänge zwischen *OXTR* und frühkindlichem Autismus (Gregory et al., 2009; Jacob, Brune, Carter, Leventhal, Lord, & Cook, 2007; Lerer, Levi, Salomon, Darvasi, Yirmiya, & Ebstein, 2008; Wu, Jia, Ruan, Liu, Guo, Shuang et al., 2005; Yrigollen, Han, Kochetkova, Babitz, Chang, Volkmar et al., 2008) bzw. ASS (Liu, Kawamura, Shimada, Otowa, Koishi, Sugiyama et al., 2010) berichtet worden, wobei Tansey, Brookes, Hill, Cochrane, Gill, Skuse et al., 2010 diese nicht replizieren konnten. Polymorphismen im *OXTR* waren überdies mit der Empathiefähigkeit und Stressreaktion männlicher und weiblicher Studenten assoziiert (Rodrigues, Saslow, Garcia, John, & Keltner, 2009). In weiteren Studien auch mit elterlicher Feinfühligkeit (Bakermans-Kranenburg & van Ijzendoorn, 2008; Riem, Pieper, Out, Bakermans-Kranenburg, & van Ijzendoorn, 2011), Altruismus und prosozialen Entscheidungen (Israel, Lerer, Shalev, Uzefovsky, Riebold, Laiba et al., 2009).

Die Bedeutung von Oxytocin für das Sozialverhalten und kognitive Funktionen konnte ebenfalls in Tiermodellen gezeigt werden. So waren weibliche Oxytocin-Knockout-Mäuse weniger aggressiv und zeigten weniger mütterliches Eintrageverhalten, wenn sie mit einer anderen Maus in einen neutralen Käfig gesetzt wurden (Pedersen, Vadlamudi, Boccia, & Amico, 2006), und hatten zudem Defekte in der Geruchswahrnehmung (Kavaliers, Colwell, Choleris, Agmo, Muglia, Ogawa et al., 2003). Defizite im sozialen Gedächtnis (erfasst mit dem Resident-Intruder-Test) hatten Oxytocin-Knockout-Mäuse ebenfalls, aber keine Defizite in der sozialen Interaktion (Ferguson, Young, Hearn, Matzuk, Insel, & Winslow, 2000; Winslow & Insel, 2002). In anderen Mauslinien führte die Ausschaltung von Oxytocin oder des Oxytocinrezeptors zu einem schlechteren sozialen Gedächtnis und weniger Ultraschallvokalisationen bei isolierten männlichen Jungtieren (Lee, Caldwell, Macbeth, & Young, 2008; Takayanagi, Yoshida, Bielsky, Ross, Kawamata, Onaka et al., 2005). Oxytocinrezeptor-Knockout-Mäuse zeigten zudem autismusähnliche Verhaltensweisen: Sie hafteten mehr an ein gelerntes Verhaltensmuster und hatten eine stärkere Anfälligkeit für epileptische Anfälle. Beides konnte durch eine intrazerebrale Gabe von Oxytocin und Vasopressin wieder aufgehoben werden (Sala, Braida, Lentini, Busnelli, Bulgheroni, Capurro et al., 2011). Damit ist *OXTR* sowohl ein funktionelles als auch ein positionelles Kandidatengen.

#### 1.3.1.4 Contactin-associated-protein-like-2-Gen

Das Gen *CNTNAP2* enkodiert das Contactin-associated protein-like 2 (Caspr2), das zur Familie der Neurexine gehört und als Zelladhäsionsmolekül wirkt. Es ist an der Bildung von spannungsabhängigen Kalium-Kanälen an den Ranvier'schen Schnürringen beteiligt und spielt eine wichtige Rolle in der Bahnung axonal-gliale Interaktionen (Poliak, Salomon, Elhanany, Sabanay, Kiernan, Pevny et al., 2003; Zweier, de Jong, Zweier, Orrico, Ousager, Collins et al., 2009). Außerdem beeinflusst es die Zelldifferenzierung, Zellmigration, die folgende laminare Organisation und damit die Entstehung neuronaler Schaltkreise (Poliak et al., 2003; Strauss, Puffenberger, Huentelman, Gottlieb, Dobrin, Parod et al., 2006). Während das Gen im Nagetierhirn gleichmäßig exprimiert ist, ist die Genexprimierung im erwachsenen menschlichen Gehirn im frontalen und temporalen Kortex signifikant erhöht (Abrahams, Tentler, Perederiy, Oldham, Coppola, & Geschwind, 2007). Diese Regionen sind sowohl für den Spracherwerb als auch für andere Formen impliziten Lernens von Bedeutung (Knowlton, Mangels, & Squire, 1996; McNealy, Mazziotta, & Dapretto, 2006; Poldrack, Prabhakaran, Seger, & Gabrieli, 1999). Wahrscheinlich spielt *CNTNAP2* daher eine Rolle als Suszeptibilitätsgen für genetisch komplexe Formen von Sprachstörungen (Vernes, Newbury, Abrahams, Winchester, Nicod, Groszer et al., 2008). Bei Personen mit frühkindlichem Autismus, die ebenfalls eine Sprachentwicklungsstörung aufweisen, fanden Alarcón, Abrahams, Stone, Duvall, Perederiy, Bomar et al., 2008 mittels in-situ-Hybridisierung eine verringerte *CNTNAP2*-Exprimierung in Autismus-relevanten Regionen, wie dem frontalen und temporalen Kortex. Damit können Genveränderungen zu normalen Variationen der Hirnfunktionen, aber auch zu verschiedenen Entwicklungsstörungen führen (Corvin, 2010).

*CNTNAP2* erstreckt sich über 2.3 Megabasen auf Chromosom 7q35-36 und ist damit eines der größten Gene im menschlichen Genom. In genomweiten Kopplungsstudien mit ASS-Probanden wurde unter anderem auf Chromosom 7, dem Genort für *CNTNAP2*, eine Kopplungsspitze gefunden (Auranen, Vanhala, Varilo, Ayers, Kempas, Ylisaukko-oja et al., 2002; International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998; 2001; Philippe, Martinez, Guilloud-Bataille, Gillberg, Råstam, Sponheim et al., 1999).

Verschiedene häufige und seltene Variationen von *CNTNAP2* sind in Assoziationsstudien bereits mit ASS in Zusammenhang gebracht worden (Arking, Cutler, Brune, Teslovich, West, Ikeda et al., 2008; Bakkaloglu, O'Roak, Louvi, Gupta, Abelson, Morgan et al., 2008; Jackman, Horn, Mollleston, & Sokol, 2009; Rossi, Verri, Patricelli, Destefani, Ricca, Vetro et al., 2008). Aber auch mit Sprachstörungen bei nicht-autistischen (Alarcon et al., 2008; Poot, Beyer, Schwaab, Damatova, Van't Slot, Prothero et al., 2010; Vernes et al., 2008) und autistischen Kindern (Alarcon et al., 2008; Steer, Golding, & Bolton, 2010) sind Korrelationen gefunden worden. Für den selektiven Mutismus und die soziale Ängstlichkeit, die im Autismus häufig anzutreffen sind, scheint *CNTNAP2* ebenfalls eine Rolle zu spielen (Stein, Yang, Chavira, Hitchcock, Sung, Shipon-

Blum et al., 2011). Zudem wurde in einer Studie mit bildgebenden Verfahren Unterschiede zwischen gesunden homozygoten Trägern der Risikovarianten und den heterozygoten Trägern bzw. denen ohne Risikoallel gefunden. So hatten erstere signifikant reduzierte Volumina der grauen und weißen Substanz im präfrontalen Kortex, fusiformen Gyrus, Okzipitallappen und Cerebellum, welche wiederum im Autismus eine Rolle spielen (Tan, Doke, Ashburner, Wood, & Frackowiak, 2010). Zusätzlich konnten die Studienautoren eine abnorme Konnektivität in der weißen Substanz bei den Trägern des Risikoallels zeigen. In einer nachfolgenden fMRI-Studie hatten die gesunden Probanden ohne Risikoallel eine über weitere Strecken stärkere Konnektivität in anterior-posterior-Richtung, während die Träger des Risikoallels eine erhöhte lokale frontale Konnektivität aufwiesen (Scott-Van Zeeland, Abrahams, Alvarez-Retuerto, Sonnenblick, Rudie, Ghahremani et al., 2010). Dies deutet auf Unterschiede in der präfrontalen Aktivierung und Konnektivität zwischen Risiko- und Nicht-Risikogruppen hin. Aber auch bei der Bearbeitung sprachlicher Aufgaben waren Sprachareale wie das frontale Operculum und der temporale Gyrus trotz gleicher Leistung je nach Genotyp unterschiedlich aktiviert (Whalley, O'Connell, Sussmann, Peel, Stanfield, Hayiou-Thomas et al., 2011). So scheint die Hirnaktivität während der Sprachverarbeitung das Risiko für eine Sprachstörung zu vermitteln.

Im Tiermodell bestätigt sich der Einfluss von *CNTNAP2* auf die Funktion der Neuronen und Autismus-typische Symptome. An *CNTNAP2* Knockout-Mäusen zeigten Poliak et al., 2003, dass das enkodierte Protein notwendig für den Erhalt der Funktionen der Kalium-Kanäle ist. *CNTNAP2* Knockout-Mäuse von Peñagarikano, Abrahams, Herman, Winden, Gdalyahu, Dong et al., 2011 zeigten darüber hinaus auf der Verhaltensebene die drei Kernsymptome des Autismus, wobei sich die stereotypen Bewegungen durch Risperidon verringern ließen. Zudem waren sie hyperaktiv und litten an epileptischen Anfällen. Weitere Auffälligkeiten waren Anomalien in der Zellmigration, eine verringerte Anzahl an Interneuronen und eine abnorme neuronale Aktivität. Damit ist *CNTNAP2* sowohl ein funktionelles als auch ein positionelles Kandidatengen.

### 1.3.2 ENDOPHÄNOTYPEN IM AUTISMUS

#### 1.3.2.1 Definiton

Ein Endophänotyp ist eine messbare Komponente, die mit Hilfsmitteln sichtbar gemacht werden muss und zwischen der Erkrankung als Phänotyp und dem Genotyp dieser Erkrankung liegt (Gottesman & Shields, 1973; John & Lewis, 1966). Der Vorteil von Endophänotypen im Gegensatz zu Phänotypen liegt darin, dass erstere von weniger Genen beeinflusst werden (Gottesman & Gould, 2003). Dadurch könnten sie die Suche nach Risikogenen erleichtern. Um als Endophänotyp zu gelten, muss ein Merkmal folgende Kriterien erfüllen: 1) Es muss mit einer Krankheit verbunden sein, 2) erblich und 3) State-unabhängig sein – d. h. vor Ausbruch der Erkrankung oder nach Symptomremission vorhanden sein, 4) innerhalb einer Familie mendeln und 5) bei Verwandten der erkrankten Person häufiger vorkommen als in der

Gesamtbevölkerung (Hasler et al., 2006). Kendler & Neale, 2010 machen hierbei eine explizite Unterscheidung zwischen einem *liability model* und einem *mediational model*. Im liability model stellen Endophänotypen Risikofaktoren dar, die erst akkumuliert zum Ausbruch der Krankheit führen. Dieses Modell entspricht dem von Gottesman & Shields, 1967. Das mediational model dagegen betrachtet Endophänotypen als intermediäre Phänotypen, durch welche derselbe kausale Pfad genetischer Prozesse führt. Wenn der Endophänotyp z.B. mit Psychopharmaka behandelt wird, sollte sich das Erkrankungsrisiko verringern. Im ersten Modell dagegen müssten die Gene „therapiert“ werden, um das Erkrankungsrisiko zu senken.

### **1.3.2.2 Neuropsychologische Theorien des Autismus**

#### *1.3.2.2.1 Störung der exekutiven Funktionen*

Für Personen mit ASS sind repetitives, stereotypes Verhalten und ein starkes Bedürfnis nach Routine und Gleichheit charakteristisch. Dementsprechend zeigen sie vor allem bei kognitiven Aufgaben Perseverationen und haben eine geringere kognitive Flexibilität (Ozonoff, Rogers, Farnham, & Pennington, 1993; Pennington, Rogers, & Bennetto, 1997). Dies lässt sich teilweise durch Störungen der exekutiven Funktionen erklären. Ein Hinweis dafür, dass Störungen der exekutiven Funktionen für oben genannte autistische Symptome mitverantwortlich sind, ist die Beobachtung von ähnlichem repetitivem Verhalten und Perseverationen bei Personen mit Frontallappenschädigungen (vgl. Ridley, 1994).

Eine mangelnde kognitive Flexibilität bei Personen mit ASS ließ sich durch Defizite im Wisconsin Card Sorting Test (Bennetto, Pennington, & Rogers, 1996; Kaland, Smith, & Mortensen, 2008; Ozonoff & McEvoy, 1994; Ozonoff & Jensen, 1999; Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991; Pellicano, Maybery, Durkin, & Maley, 2006; Prior & Hoffmann, 1990) und Intra-Extradimensional Shift (IED) zeigen (Hughes, Russell, & Robbins, 1994; Landa & Goldberg, 2005; Ozonoff, Cook, Coon, Dawson, Joseph, Klin et al., 2004; Ozonoff & McEvoy, 1994; Shu, Lung, Tien, & Chen, 2001; Szatmari et al., 1990). Dieses Defizit konnte jedoch nicht durchgängig gefunden werden (Corbett, Constantine, Hendren, Rocke, & Ozonoff, 2009; Edgin & Pennington, 2005; Goldberg, Mostofsky, Cutting, Mahone, Astor, Denckla et al., 2005; Happé, Booth, Charlton, & Hughes, 2006; Minshew, Goldstein, Muenz, & Payton, 1992; Nydén, Gillberg, Hjelmquist, & Heiman, 1999; Sinzig, Morsch, Bruning, Schmidt, & Lehmkuhl, 2008). Kinder mit high-functioning Autismus zeigen zudem Defizite im Bereich des Planens und Problemlösens. So sind ihre Leistungen im Turm von London und dessen Varianten, schlechter als die gesunder Kontrollpersonen (Bennetto et al., 1996; Hughes et al., 1994; Ozonoff & McEvoy, 1994; Ozonoff & Jensen, 1999; Ozonoff et al., 1991; Prior & Hoffmann, 1990). Goldberg et al., 2005 und Happé et al., 2006 konnten dies jedoch nicht zeigen. In klassischen Tests für Inhibition dagegen zeigen Kinder mit frühkindlichem Autismus keine Defizite. Dazu gehören der Stroop-Test (Eskes, Bryson, & McCormick, 1990; Ozonoff & Jensen, 1999), der Go/NoGo-Test (Ozonoff, Strayer, McMahon, & Filloux, 1994) und ein Stop-Signal-Test (Ozonoff & Strayer, 1997). Für eine

wesentliche Komponente der exekutiven Funktionen, den Arbeitsgedächtnisleistungen, sind die Ergebnisse jedoch inkonsistent. In einigen Studien wurden bei Kindern und Erwachsenen mit high-functioning Autismus Defizite gefunden (z. B. Bennetto et al., 1996; Minshew & Goldstein, 2001), in anderen dagegen nicht (z. B. Griffith, Pennington, Wehner, & Rogers, 1999; Ozonoff & Strayer, 2001).

Mit den Störungen der exekutiven Funktionen hängen womöglich anatomische Veränderungen des Frontallappens zusammen. Bei Personen mit ASS wurden anatomische Unterschiede (Bauman & Kemper, 2005; Carper & Courchesne, 2000; Sparks, Friedman, Shaw, Aylward, Echelard, Artru et al., 2002) und erhöhte Volumina gefunden (Carper, Moses, Tigue, & Courchesne, 2002; Piven, Arndt, Bailey, & Andreasen, 1996). Ein relativ häufiger Befund bei ASS ist auch ein erhöhter Kopfumfang (z. B. Aylward, Minshew, Field, Sparks, & Singh, 2002; Fidler, Bailey, & Smalley, 2000; Gillberg & de Souza, 2002). Mittels fMRI konnte bei Jugendlichen mit ASS zudem eine reduzierte Aktivität in frontalen, parietalen und okzipitalen Hirnarealen während Aufgaben zu exekutiven Funktionen beobachtet werden (Solomon, Ozonoff, Ursu, Ravizza, Cummings, Ly et al., 2009). Neben dem Frontallappen ist aber auch das Zerebellum von Personen mit frühkindlichem Autismus verändert. So fanden Fatemi, Halt, Realmuto, Earle, Kist, Thuras et al., 2005 Purkinje-Zellen mit einer verringerten Zellgröße. Defizite in den exekutiven Funktionen findet man ebenso im „Cerebellar Cognitive Affective Syndrome“ (Schmahmann & Sherman, 1998). Die neurologische Schädigung des Zerebellums in diesem Syndrom verursacht zudem Störungen des Affekts, der Prosodie und des Arbeitsgedächtnisses. Somit weist diese Erkrankung Parallelen zur autistischen Störung auf. Die Befunde zu strukturellen Anomalien im Autismus müssen jedoch vorsichtig interpretiert werden, da häufig keine standardisierte Diagnostik durchgeführt wurde und eine komorbide Epilepsie und geistige Behinderung häufig waren. Zudem fehlen Vergleiche mit anderen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungen.

#### *1.3.2.2 Verlangsamte Entwicklung der Theory of Mind*

Unter der *Theory of Mind* versteht man ein breites Spektrum an sozio-kognitiven Fähigkeiten, die für eine erfolgreiche soziale Interaktion notwendig sind. Sie umfasst alle Kognitionen, die es ermöglichen, fremdes und eigenes Verhalten und Erleben zu erkennen, verstehen, und vorherzusagen (Premack & Woodruff, 1978). Ein Mangel an Theory of Mind kann dazu führen, dass nonverbale soziale Hinweisreize wie Prosodie und Mimik nicht dazu verwendet werden, Rückschlüsse auf die Befindlichkeit und Gedanken eines anderen zu ziehen (Baron-Cohen, Wheelright, & Hill, 2001; Rutherford, Baron-Cohen, & Wheelright, 2002). Dadurch kann die Theory of Mind dazu dienen, die Probleme von Personen mit Autismus bei sozialen Interaktionen zu erklären. So haben sie tatsächlich eine langsamere Entwicklung der Theory of Mind, wie sich in *False-Belief-Aufgaben* zeigt (Frith, 2003). Für erwachsene Probanden bzw. Personen mit high-functioning Autismus sind allerdings schwierigere Theory-of-Mind-Tests notwendig, um Defizite zu entdecken. Beispiele dafür sind der Reading the Mind in the Eyes Test

(Baron-Cohen et al., 2001) und der Strange Stories Task (Happé, 1994a). Dabei finden sich Theory-of-Mind-Defizite nicht ausschließlich bei ASS, sondern auch in einer Reihe weiterer psychischer Störungen, wie z. B. ADHS (Sodian, Hülken, & Thoermer, 2003) oder Schizophrenie (Sarfati & Hardy-Balyé, 1999).

Eine neurobiologische Basis der Theory of Mind könnten die Spiegelneurone im motorischen Kortex darstellen, die Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 1996 bei Affen fanden. Diese Neurone feuern, wenn z. B. ein Affe einen anderen Affen bei einer Handlung beobachtet. Sie feuern aber auch, wenn dieser nur die Initiierung einer Handlung sieht. Das heißt, dass Spiegelneurone schon allein auf das Verständnis des Handlungsziels hin feuern, sodass diese die neuronale Basis für komplexere Intentionen, wie z. B. mentale Zustände sind (Gallese et al., 1996; Gallese, Keysers, & Rizzolatti, 2004). Demnach entstünde ein Mangel an Theory of Mind vor allem durch die Unfähigkeit, sich in andere hineinzusetzen und deren Zustände zu simulieren. Bei Personen mit ASS wurden daraufhin funktionelle Unterschiede der Spiegelneuronen gefunden (Oberman, Hubbard, McCleery, Altschuler, Ramachandran, & Pineda, 2005). In Tier-, Läsions- und fMRI-Studien konnte die zentrale Bedeutung frontaler, limbischer und temporalen Strukturen für das „soziale Gehirn“ gezeigt werden (Übersicht von Adolphs, 2003). Tatsächlich haben Personen mit ASS andere Aktivitätsmuster in diesen Regionen als gesunde Personen (Übersicht von Domes, Kumbier, Herpertz-Dahlmann, & Herpertz, 2008). Für die Pathophysiologie des Autismus scheint zudem die Amygdala eine wichtige Rolle zu spielen. Diese ist wesentlich an der emotionalen Bewertung von Situationen beteiligt. In Studien zu sozialer Kognition und Theory of Mind ist bei Erwachsenen mit ASS in dieser Struktur ein abweichendes, aber inkonsistentes Aktivierungsmuster gefunden worden. Eine verringerte Aktivierung wurde z. B. bei einer Aufgabe zur Gesichterdiskrimination und dem Reading the Mind in the Eyes Test gefunden (Baron-Cohen, Ring, Wheelwright, Bullmore, Brammer, Simmons et al., 1999; Pierce, Muller, Ambrose, Allen, & Courchesne, 2001). In einer anderen Studie zur Gesichtsverarbeitung zeigten die Probanden dagegen eine erhöhte Amygdalaaktivität (Dalton et al., 2005). Dabei könnte das Hypoarousal auf mangelndes Interesse an den Test-spezifischen Stimuli und das Hyperarousal auf eine Aversion gegen Blickkontakt – spezifisch für die Stimuli der anderen Gesichteraufgabe – zurückzuführen sein (Baron-Cohen et al., 2000).

#### *1.3.2.2.3 Schwache zentrale Kohärenz*

Neben bestimmten Defiziten haben Personen mit high-functioning Autismus in manchen Bereichen auch relativ gute Leistungen. So zeigen sie in visuell-räumlichen Untertests des Wechsler Intelligenztests, wie dem Mosaiktest, verhältnismäßig gute, in Untertests zu sozialen Kognitionen, wie dem Test Allgemeines Verständnis, dagegen schwache Leistungen (Dennis, Lockyer, Lazenby, Donnelly, Wilkinson, & Schoonheydt, 1999; Rühl, Werner, & Poustka, 1995; Shah & Frith, 1993). Überlegene Leistungen im Mosaiktest fanden sich bei Kindern und Erwachsenen mit high-functioning Autismus und Asperger-Syndrom häufig (Caron, Mottron,

Berthiaume, & Dawson, 2006; Freeman, Ritvo, Needleman, & Yokota, 1985; Gilchrist, Green, Cox, Burton, Rutter, & Le Couteur, 2001; Goldstein, Beers, Siegel, & Minshew, 2001; Happé, 1994b; Lockyer & Rutter, 1969; Pellicano et al., 2006; Shah & Frith, 1993), wobei dieser Befund nicht durchgängig repliziert wurde (Ehlers, Nydén, Gillberg, Sandberg, Dahlgren, Hjelmquist et al., 1997; Kaland, Mortensen, & Smith, 2007; Mayes & Calhoun, 2003; Ozonoff et al., 1991; Ropar & Mitchell, 2001; Szatmari et al., 1990). Dieses unausgewogene Leistungsprofil kann durch die Theorie der zentralen Kohärenz erklärt werden. Das aus der Gestaltpsychologie stammende Konzept beschreibt Wahrnehmung und Denken als von einer zentralen Kohärenz bestimmt, sodass Reize in ihrem Bezugssystem zu anderen Reizen wahrgenommen werden. Im Autismus sei die zentrale Kohärenz abgeschwächt und Reize würden tendenziell kontextfrei und isoliert verarbeitet werden (Happé, 1999).

Ein weiterer Beleg für diese Theorie ist eine bessere Leistung von Personen mit frühkindlichem Autismus oder Asperger-Syndrom gegenüber Kontrollpersonen im Embedded Figures Task, bei dem der Proband eine einfache Figur in einer komplexeren Figur finden muss (Joliffe & Baron-Cohen, 1997; Pellicano et al., 2006; Ring, 1999; Shah & Frith, 1983). Kaland et al., 2007 und Ozonoff et al., 1991 fanden jedoch keine Unterschiede zu gesunden Kontrollen. Bei einer funktionellen Untersuchung von Personen mit frühkindlichem Autismus während der Bearbeitung des Embedded Figures Task zeigten diese eine geringere Aktivierung im präfrontalen Kortex und gleichzeitig eine stärkere Aktivierung im ventralen okzipitalen Kortex (Ring, 1999). Der Befund deutet auf eine geringere Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses bei größerer Beteiligung des visuellen Systems für Objekteigenschaften. Globales Verarbeiten von Reizen aktiviert bei Kindern mit ASS hauptsächlich den rechten Okzipitallappen, während das lokale Verarbeiten überwiegend den linken Parietallappen aktiviert (Lee, Foss-Feig, Henderson, Kenworthy, Gilotty, Gaillard et al., 2007). Während des Mosaiktests zeigte die Kontrollgruppe eine höhere Aktivität im rechten Parietallappen und eine andere visuelle Verarbeitungsstrategie in höheren Regionen des visuellen Systems (Hubl, Bölte, Feineis-Matthews, Lanfermann, Federspiel, Strik et al., 2003). Personen mit ASS verwenden bevorzugt den lokalen Verarbeitungsstil, sind aber auch in der Lage die globale Verarbeitungsweise zu verwenden (Happé, 1999). Diese Neigung könnte mit der verbesserten lokalen Verarbeitung auf frühen visuellen Stufen zusammenhängen (Manjaly, Bruning, Neufang, Stephan, Brieber, Marshall et al., 2007).

Als Ursache für eine schwache zentrale Kohärenz bei Personen mit ASS könnte die Diskonnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen sein (Haznedar, Buchsbaum, Hazlett, LiCalzi, Cartwright, & Hollander, 2006; Just, Cherkassky, Keller, Kana, & Minshew, 2007). Untersuchungen mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung deuten auf eine Schädigung der weißen Substanz (vgl. Minshew & Williams, 2007). Außerdem wurde bei Probanden mit frühkindlichem Autismus eine abnorme Zellarchitektur im zerebralen Kortex, Zerebellum und anderen



subkortikalen Strukturen gefunden (Bailey, Luthert, Dean, Harding, Janota, Montgomery et al., 1998; Kemper & Bauman, 1998). Hinweise auf übermäßig viele intrahemisphärische und kortiko-kortikale Verbindungen und weniger interhemisphärische Verbindungen deuten auch auf eine abnorme Verschaltung von neuronalen Netzen (Herbert, Ziegler, Deutsch, O'Brien, Lange, Bakardjiev et al., 2003; Herbert, Ziegler, Makris, Filipek, Kemper, Normandin et al., 2004). Eine geringere Größe der kortikalen Mini-Säulen und eine erhöhte Zellverteilung innerhalb der Mini-Säulen bei Personen mit frühkindlichem Autismus und Asperger-Syndrom weisen möglicherweise auf eine erhöhte Zahl an Mini-Säulen und auf mehr Verbindungen zwischen den Mini-Säulen hin (Casanova, Buxhoeveden, Switala, & Roy, 2002a, Casanova, Buxhoeveden, Switala, & Roy, 2002b).

### 1.3.2.3 Erweiterter autistischer Phänotyp

Unter dem erweiterten autistischen Phänotyp versteht man die subklinische Ausprägung der autistischen Kernsymptome sowie leichtere Formen kognitiver Auffälligkeiten (Scheeren & Stauder, 2008). Es gibt vielfach Hinweise für den erweiterten autistischen Phänotyp bei Verwandten von Personen mit ASS. Bolton, Macdonald, Pickles, Rios, Goode, Crowson et al., 1994 fanden je nach Strenge der Kriterien bei 12.4-20.4 % der Geschwister von Kindern mit frühkindlichem Autismus diesen *lesser variant*. Auch bei weiter entfernten Verwandten und nicht-betroffenen eineiigen Zwillingen fanden sich höhere Raten sozialer Defizite (Bailey et al., 1995; Bolton et al., 1994; Le Couteur, Bailey, Goode, Pickles, Robertson, Gottesman et al., 1996; Pickles et al., 1995). Eltern autistischer Kinder hatten weniger Freunde, waren distanzierter, taktloser, empfindlicher gegenüber Kritik, ängstlicher und schüchterner als Eltern von Kindern mit Down-Syndrom (Murphy, Bolton, Pickles, Fombonne, Piven, & Rutter, 2000; Piven, Palmer, Jacobi, Childress, & Arndt, 1997; Piven, Wzorek, Landa, Lainhart, Bolton, Chase et al., 1994). Eine verspätete Sprachentwicklung und Artikulationsstörungen scheinen ebenfalls zum erweiterten autistischen Phänotyp zu gehören (Bailey, Palferman, Heavey, & Le Couteur, 1998). Repetitive Verhaltensweisen wurden bei erstgradigen Verwandten auch häufiger gefunden als bei Verwandten von Gesunden, aber seltener als die sozio-kommunikativen Auffälligkeiten (Bailey et al., 1995; Bolton et al., 1994; Piven et al., 1997).

Im Gegensatz zu den Kernsymptomen gibt es kaum Hinweise auf eine gehäufte geistige Behinderung bei Verwandten von Personen mit ASS (Bolton et al., 1994; Fombonne, Bolton, Prior, Jordan, & Rutter, 1997; Szatmari, Jones, Tuff, Bartolucci, Fisman, & Mahoney, 1993) trotz eines positiven Befunds (August, Stewart, & Tsai, 1981). Geistige Behinderung scheint damit unabhängig von den autistischen Symptomen vererbt zu werden.

Im Hinblick auf die exekutiven Funktionen und der zentralen Kohärenz scheinen sich Verwandte und Betroffene zu ähneln. In der mentalen Flexibilität, gemessen mit dem IED fanden sich Defizite sowohl bei den Geschwistern von Kindern mit ASS (Hughes, Plumet, & Leboyer, 1999) als auch bei deren Eltern (Hughes, Leboyer, & Bouvard, 1997; Wong, Maybery, Bishop,

Maley, & Hallmayer, 2006). Im Wisconsin Card Sorting Test, der ebenfalls die mentale Flexibilität erfasst, fanden Ozonoff et al., 1993 bei Geschwistern von Kindern mit frühkindlichem Autismus einen Trend zur schlechteren Leistung. Dagegen fanden Baykara, Gencer, Ilkin, & Miral, 2008; Bölte & Poustka, 2006b und Szatmari et al., 1993 keine Defizite bei Verwandten von Personen mit ASS. Im Planen und Problemlösen, gemessen mit dem Turm von London und dessen Abwandlungen, wurden Defizite sowohl bei Geschwistern (Delorme, Goussé, Roy, Trandafir, Mathieu, Mouren-Siméoni et al., 2007; Nyden, Hagberg, Goussé, & Rastam, 2011; Ozonoff et al., 1993) als auch bei Eltern von Kindern mit frühkindlichem Autismus (Delorme et al., 2007; Hughes et al., 1997; Hughes et al., 1999; Nyden et al., 2011; Piven & Palmer, 1997) beobachtet. Gleich gute Leistungen fanden dagegen Wong et al., 2006 bei Verwandten von Personen mit ASS und Bölte & Poustka, 2006b bei Verwandten von Personen mit frühkindlichem Autismus. Die Arbeitsgedächtnisleistung von Geschwistern und Eltern von Kindern mit frühkindlichem Autismus war bei Fombonne et al., 1997 besser, während Hughes et al., 1997 bei den Eltern kein Defizit fanden. Besser waren Eltern von Kindern mit ASS im Embedded Figures Task als die Eltern gesunder Kinder (Baron-Cohen & Hammer, 1997; Bölte & Poustka, 2006b). Dieses Ergebnis fanden Happé, Briskman, & Frith, 2001 ebenfalls bei Vätern von Kindern mit Asperger-Syndrom. Zusätzlich profitierten diese weniger von einer Vorsegmentierung der Muster in einem Mosaiktest, was auf einen lokalen Verarbeitungsstil hindeutet. Sie waren dazu weniger empfänglich für optische Täuschungen (Happé et al., 2001). Eine überlegene Leistung von Verwandten von ASS-Patienten im Mosaiktest konnte jedoch in einigen Studien nicht gezeigt werden (Fombonne et al., 1997; de Jonge, Kemner, Naber, & van Engeland, 2009; Piven & Palmer, 1997; Smalley & Asarnow, 1990; Szatmari et al., 1993).

## 2 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob bestimmte Maße für kognitive Leistungen, Sozialverhalten und Persönlichkeitseigenschaften für Autismus geeignete Endophänotypen darstellen. Dabei ist ein Endophänotyp ein Phänotyp, der von weniger Genen beeinflusst wird und dadurch bei der Suche nach Risikogenen für komplexe Erkrankungen, wie z. B. Autismus, behilflich sein kann. Endophänotypen sind per definitionem u. a. mit der Krankheit verbunden, erblich und finden sich bei Verwandten häufiger.

Störungen der exekutiven Funktionen sind im Autismus ein recht gut gesicherter Befund. So zeigen Personen mit ASS z. B. Defizite im Wisconsin Card Sorting Test und dem Turm von London. Auch deren Verwandte ersten Grades sind im Turm von London beeinträchtigt, sodass dieses Maß einen potentiellen Endophänotyp darstellen könnte. Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis lassen sich zum Teil finden. Aufschlussreich ist, dass Störungen der exekutiven Funktionen bei Personen mit ASS mit einer abnormen Entwicklung des Frontallappens zusammenhängen. Die Defizite im Sozialverhalten hängen dagegen möglicherweise mit der verlangsamten Entwicklung der Theory of Mind zusammen. Diese ist nötig, um fremdes und eigenes Erleben zu verstehen und hat in den sogenannten Spiegelneuronen ein neuronales Korrelat. Die funktionellen Unterschiede in den Spiegelneuronen sind vermutlich Grundlage für die mangelhafte Entwicklung der Theory of Mind. Dabei zeigen auch die Eltern von Kindern mit ASS Defizite in ihrem Sozialverhalten. Neben den deutlichen Defiziten sind Personen mit ASS Gesunden allerdings in manchen Bereichen überlegen. In visuell-räumlichen Tests, wie dem Mosaiktest aus dem Wechsler Intelligenztest und dem Embedded Figures Task, zeigen sie bessere Leistungen als Gesunde. Erstaunlicherweise sind auch die Eltern von Kindern mit ASS besser im Embedded Figures Task, sodass diese Leistungen einen potentiellen Endophänotyp darstellen. Die Stärken in visuell-räumlichen Aufgaben können am besten durch die Theorie der zentralen Kohärenz erklärt werden. Personen mit ASS hätten Schwächen bei der kohärenten Wahrnehmung und würden Reize weniger im Bezugssystem zu anderen Reizen wahrnehmen. Eine neurobiologische Ursache könnte in der Diskonnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen liegen.

Inzwischen gibt es starke Hinweise darauf, dass Autismus und die damit zusammenhängenden Defizite und Symptome genetisch bedingt sind. Es sind verschiedene Kandidatengene untersucht worden, wobei es bisher nicht gelungen ist, die Assoziation dieser mit der klinischen Diagnose des Autismus zu replizieren. Die Gene *DAT1*, *SLC6A4* mit dem Polymorphismus *5-HTTLPR*, *OXTR* und *CNTNAP2* beeinflussen das Dopamin-, Serotonin- und Oxytocin-Neurotransmittersystem, sowie die Entstehung neuronaler Schaltkreise und sind dadurch funktionelle Kandidatengene. Da *DAT1*, *OXTR* und *CNTNAP2* sich in

Chromosomenregionen befinden, die in Kopplungsstudien zu Autismus eine Kopplungsspitze zeigten, sind sie auch positionelle Kandidatengene. Es gibt zudem Hinweise, dass diese Gene die oben beschriebenen kognitiven Leistungen und das Sozialverhalten beeinflussen. *5-HTTLPR* wird darüberhinaus mit Persönlichkeitseigenschaften, wie Neurotizismus und Extraversion in Zusammenhang gebracht.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, mit Maßen für kognitive Leistungen, das Sozialverhalten und Persönlichkeitseigenschaften geeignete Endophänotypen zu finden, die mit bestimmten Risikogenen assoziiert sind. Dazu sollen Kinder und Jugendliche mit Autismusspektrumsstörungen und deren Geschwistern als Verwandte ersten Grades untersucht werden. Die Untersuchung von Eltern als Verwandte ersten Grades könnte ein verzerrtes Bild des erweiterten Phänotyps liefern, wenn der Phänotyp zu schlechteren Voraussetzungen zur Familiengründung führt (Bailey et al., 1998). Zudem ist aufgrund des ähnlichen Alters der Vergleich mit Geschwistern vorteilhaft. Um die Fragestellung zu beantworten, wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

*Übergeordnete Hypothesen*

- (1) Die Autismus- und Geschwistergruppe unterscheiden sich in kognitiven Tests und Fragebögen von der Kontrollgruppe. Ihre exekutiven Funktionen bzw. ihr Sozialverhalten sind schlechter, während visuell-räumliche Leistungen besser sind. In den Persönlichkeitseigenschaften unterscheiden sich beide Gruppen ebenfalls von der Kontrollgruppe.
- (2) Die Träger verschiedener Genotypen unterscheiden sich in kognitiven Tests und Fragebögen. *DAT1* ist vor allem mit dem Arbeitsgedächtnis und den exekutiven Funktionen assoziiert, *5-HTTLPR* vor allem mit den exekutiven Funktionen, dem Sozialverhalten und Persönlichkeitseigenschaften, *OXTR* vor allem mit dem Sozialverhalten und der kognitiven Flexibilität, *CNTNAP2* vor allem mit visuell-räumlichen Leistungen.

*Folgende Nebenhypothesen sollen helfen, die Ergebnisse besser zu interpretieren:*

- (1) Die Autismus- und Geschwistergruppe unterscheiden sich von der Kontrollgruppe im Entwicklungsverlauf ihrer kognitiven Funktionen.
- (2) Der Schweregrad der Symptome korreliert in der Autismusgruppe mit den Testleistungen.
- (3) Genotyp und Gruppenzugehörigkeit sind miteinander assoziiert.
- (4) Es gibt Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit auf die Testleistungen.
- (5) Es gibt epigenetische (Gen × Umwelt) Effekte auf die Testleistungen.
- (6) Es gibt epistatische (Gen × Gen) Effekte auf die Testleistungen.

## 3 METHODEN

### 3.1 STICHPROBE

Es nahmen 82 Kinder und Jugendliche mit ASS, 78 leibliche Geschwister von Patienten mit ASS und 86 gesunde Versuchspersonen zwischen 6 und 17 Jahren teil. Die Patienten und Geschwister wurden über den Kinder- und Jugendpsychiatrischen Dienst des Kantons Zürich (Universitätsklinik Zürich) rekrutiert. Die Patienten durchliefen zuvor eine Diagnostik in der Autismus-Spezialsprechstunde der Ambulanz, unter der Leitung von Dr. Ronnie Gundelfinger. Es wurden 192 Familien mit 299 geeigneten Kindern angefragt. Von diesen nahmen 52 % an der Studie teil (56 % der Patienten mit ASS, 49 % der Geschwister). Die gesunden Versuchspersonen wurden über Schulen und Vereine der deutschsprachigen Schweiz rekrutiert.

Teilnahmevoraussetzung für Probanden der *Autismusgruppe* war eine Diagnose aus dem autistischen Spektrum – diagnostiziert mit der Diagnostischen Beobachtungsskala für Autistische Störungen (ADOS; Rühl, Bölte, Feineis-Matthews, & Poustka, 2004) und dem Diagnostischen Interview für Autismus – Revidiert (ADI-R; Bölte, Rühl, Schmötzer, & Poustka, 2006). Patienten mit einer bekannten monogenetischen oder medizinischen Ursache für den Autismus wurden ausgeschlossen, ebenso diejenigen aus dem low-functioning Bereich mit einem IQ < 70. Die Probanden der *Geschwistergruppe* hatten mindestens ein leibliches Geschwister mit einer Störung aus dem autistischen Spektrum. Ausschlusskriterium für die Geschwister- und Kontrollgruppe war das Vorliegen einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung; für letztere zusätzlich eine familiäre Vorbelastung mit Autismus. Des Weiteren mussten für die genetischen Analysen alle Probanden europäischer Abstammung sein, um eine Stratifikation durch ethnische Zugehörigkeit zu vermeiden. Für die Auswertung des genetischen Einflusses auf die Testleistungen wurden 16 Probanden der Kontrollgruppe mit auffälligen Werten auf der Gesamtskala der Child Behavior Checklist 4-18 (CBCL; Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998), auf dem ADHS-Index der Conner's Rating Scales – Revised (CRS-R; Conners, 1997), auf der Gesamtskala des Fremdbeurteilungsbogens für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) aus dem Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (Döpfner & Lehmkuhl, 2000) und auf dem Gesamtwert des Fragebogens zur Sozialen Kommunikation (FSK; Bölte & Poustka, 2006a) ausgeschlossen. Die Beurteilung erfolgte durch die Eltern. Damit sollten nicht diagnostizierte psychiatrische Störungen ausgeschlossen werden, um eine homogenere *hypernormale* Kontrollgruppe zu erhalten.

Die Autismusgruppe setzte sich zusammen aus 6 (7.3 %) Patienten mit einem frühkindlichen, 30 (36.6 %) mit einem atypischen Autismus und 46 (56.1 %) mit einem Asperger-Syndrom.

Komorbid hatten 22 (26.8 %) Patienten eine einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, 16 (19.5 %) eine Entwicklungsstörung, 3 (3.7 %) eine Verhaltens- und emotionale Störung mit Beginn in der Kindheit und Jugend und 1 (1.2 %) Patient hatte eine affektive Störung. Zum Anteil der medikamentös behandelten Probanden und der Verteilung der ADOS- und ADI-R-Ergebnisse vergleiche Tabelle 3.1. Tabelle 3.2 gibt eine Übersicht über die demographischen Variablen und Verhaltensmerkmale aller Gruppen. Die Gruppen unterschieden sich im Alter signifikant voneinander,  $F(2, 243) = 3.35, p = .037$ . Die Geschlechterverteilung der Autismusgruppe unterschied sich mit ca. 6:1 zugunsten der männlichen Probanden nicht signifikant von derjenigen der Kontrollgruppe,  $X^2(1) = 0.77, p = .379$ . Die Geschlechterverteilung der Geschwistergruppe unterschied sich jedoch mit ca. 2:3 zugunsten der weiblichen Probanden von denjenigen der anderen Gruppen: Vergleich mit Autismusgruppe:  $X^2(1) = 32.32, p = .000$ , Vergleich mit Kontrollgruppe:  $X^2(1) = 25.02, p = .000$ . Der nonverbale IQ, gemessen mit dem Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest 5 ½ - 17 - Revidiert (SON-R 5 ½ - 17; Tellegen & Laros, 2005) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen,  $F(2, 240) = 2.96, p = .054$ . In einem sprachlichen IQ-Test (Wortschatztest des Grundintelligenztests 2; Weiß, 2006) unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander,  $F(2, 226) = 1.27, p = .283$ .

Vierundvierzig der 82 Probanden der Autismusgruppe hatten 1 bis 3 gesunde Geschwister in der Geschwistergruppe. In der Autismusgruppe befanden sich außerdem 4 Geschwisterpaare. Dreiundzwanzig von den 78 Probanden der Geschwistergruppe hatten kein Geschwister in der Autismusgruppe. In der Geschwistergruppe befanden sich 8 Geschwisterpaare und 2 Gruppen von 3 miteinander verwandten Kindern. Zweiundsiebzig der 82 autistischen Probanden stammten aus einer *Simplex-Familie* mit nur einem betroffenen Kind, wobei 19 von diesen Einzelkinder waren. Die restlichen 10 Kinder stammten aus *Multiplex-Familien*. Nur 1 Kind der Geschwistergruppe stammte aus einer Multiplex-Familie mit mehr als einem betroffenen Kind.

Die Eltern der Probanden wurden nach dem Alter gefragt, in denen die sprachlichen und motorischen Meilensteine erreicht wurden (freies Sitzen, Stehen und Gehen, erste Worte und Sätze). Die Gruppen unterschieden sich in allen Variablen signifikant voneinander: freies Sitzen,  $F(2, 152) = 3.86, p = .023$ , freies Stehen,  $F(1, 158) = 10.76, p < .001$ , freies Gehen,  $F(2, 184) = 12.68, p < .001$ , erste Worte,  $F(2, 139) = 5.18, p = .007$ , erste Sätze,  $F(2, 104) = 10.43, p < .001$ . Für das Erreichen der Meilensteine freies Stehen, freies Gehen, erste Worte und erste Sätze brauchten die autistischen Kinder und Jugendlichen signifikant länger als die Probanden der Kontrollgruppe, für das freie Stehen, freie Gehen und die ersten Sätze brauchten sie signifikant länger als die Geschwister (vgl. Tabelle 3.2). Signifikant unterschieden sich die Gruppen im Fragebogen zur Erfassung prä-, peri- und postnataler Risikofaktoren (PPPR; Steinhausen, 2010),  $F(2, 165) = 9.00, p < .001$ , der Child Behaviour Checklist,  $F(2, 213) = 107.12,$

$p < .001$ , der CRS-R,  $F(2, 209) = 85.78$ ,  $p < .001$ , dem FBB-HKS,  $F(2, 209) = 66.54$ ,  $p < .001$ , dem FSK,  $F(2, 210) = 158.76$ ,  $p < .001$  und der Lebensereignisliste (Elternversion),  $F(2, 201) = 8.54$ ,  $p < .001$  (für die Anzahl belastender Ereignisse) und  $F(2, 201) = 5.61$ ,  $p = .004$  (für die subjektive Belastung). Die Kinder der Autismusgruppe erreichten jeweils signifikant auffälliger Werte als die Geschwister und die Kontrollkinder. Im CBCL und FSK waren außerdem die Werte der Geschwister auffälliger als die der Kontrollkinder. In der Zürcher Lebensereignisliste (ZLEL – Kinderversion; Steinhausen & Winkler Metzke, 2001) unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant,  $F(2, 224) = 0.29$ ,  $p = .750$  (für die Anzahl belastender Ereignisse) und  $F(2, 224) = 1.23$ ,  $p = .295$  (für die subjektive Belastung; Mittelwerte und Standardabweichungen befinden sich in Tabelle 3.2). Ein Teil der Familien konnte nicht zum Ausfüllen der Fragebögen motiviert werden und/oder konnte sich nicht an die Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung erinnern.

Die Träger der *DAT1*-, *5-HTTLPR*-, *OXTR*- und *CNTNAP2*-Genotypen unterschieden sich in folgenden Variablen nicht signifikant voneinander:

- Geschlechterverteilung:
  - a)  $X^2(1) = 0.42$ ,  $p = .517$  für *DAT1*,
  - b)  $X^2(1) = 0.06$ ,  $p = .815$  für *5-HTTLPR*,
  - c)  $X^2(1) = 1.71$ ,  $p = .191$  für *OXTR* rs53576,
  - d)  $X^2(1) = 0.43$ ,  $p = .510$  für *OXTR* rs2254298,
  - e)  $X^2(1) = 0.57$ ,  $p = .451$  für *OXTR* rs2268494,
  - f)  $X^2(1) = 1.76$ ,  $p = .185$  für *OXTR* rs2301261,
  - g)  $X^2(1) = 0.22$ ,  $p = .638$  für *CNTNAP2* rs2710102,
  - h)  $X^2(1) = 0.00$ ,  $p = .979$  für *CNTNAP2* rs7794745,
- Alter:
  - a)  $F(1, 218) = 0.18$ ,  $p = .671$  für *DAT1*,
  - b)  $F(1, 225) = 3.12$ ,  $p = .078$  für *5-HTTLPR*,
  - c)  $F(1, 223) = 0.77$ ,  $p = .383$  für *OXTR* rs53576,
  - d)  $F(1, 227) = 0.23$ ,  $p = .635$  für *OXTR* rs2254298,
  - e)  $F(1, 226) = 0.51$ ,  $p = .476$  für *OXTR* rs2268494,
  - f)  $F(1, 227) = 0.01$ ,  $p = .944$  für *OXTR* rs2301261,
  - g)  $F(1, 223) = 0.05$ ,  $p = .823$  für *CNTNAP2* rs2710102,
  - h)  $F(1, 222) = 1.60$ ,  $p = .208$  für *CNTNAP2* rs7794745,
- verbaler IQ:
  - a)  $F(1, 215) = 1.55$ ,  $p = .214$  für *DAT1*,
  - b)  $F(1, 222) = 3.65$ ,  $p = .057$  für *5-HTTLPR*,
  - c)  $F(1, 221) = 0.45$ ,  $p = .502$  für *OXTR* rs53576,

- d)  $F(1, 224) = 1.35, p = .246$  für *OXTR* rs2254298,
- e)  $F(1, 223) = 1.32, p = .252$  für *OXTR* rs2268494,
- f)  $F(1, 224) = 0.53, p = .470$  für *OXTR* rs2301261,
- g)  $F(1, 221) = 0.03, p = .857$  für *CNTNAP2* rs2710102,
- h)  $F(1, 220) = 3.47, p = .064$  für *CNTNAP2* rs7794745,
- nonverbaler IQ:
  - a)  $F(1, 202) = 2.99, p = .085$  für *DAT1*,
  - b)  $F(1, 209) = 0.57, p = .452$  für *5-HTTLPR*,
  - c)  $F(1, 207) = 1.52, p = .219$  für *OXTR* rs53576,
  - d)  $F(1, 210) = 1.73, p = .189$  für *OXTR* rs2268494,
  - e)  $F(1, 207) = 0.43, p = .512$  für *CNTNAP2* rs2710102,
  - f)  $F(1, 206) = 0.24, p = .626$  für *CNTNAP2* rs7794745,

Im nonverbalen IQ für *OXTR* rs2254298 und rs2301261 unterschieden sich die Genotypen signifikant voneinander,  $F(1, 211) = 4.89, p = .028$  bzw.  $F(1, 211) = 8.86, p = .003$ . Mittelwerte und Standardabweichungen befinden sich in Tabellen 3.3-3.6.

Die Kantonale Ethikkommission Zürich (Schweiz) bewilligte diese Studie. Die Erziehungsberechtigten und Jugendlichen ab 15 Jahren gaben nach einer ausführlichen Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Teilnehmer erhielten als Entschädigung einen Kinogutschein und eine Rückmeldung über die neuropsychologischen Ergebnisse und Fragebögen.

Tabelle 3.1

*Demographische Merkmale der Autismusgruppe (N = 82)*

Merkmal	<i>n</i>	%
Diagnosen der Autismusgruppe		
F84.0	6	7.3
F84.1	30	36.6
F84.5	46	56.1
Komorbide Diagnosen		
Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	22	26.8
Entwicklungsstörung	16	19.5
Verhaltens- und emotionale Störung mit Beginn in der Kindheit	3	3.7
Affektive Störung	1	1.2
Insgesamt	42	51.2
Medikation		
Methylphenidat	19	23.2
Dexamethylphenidat	1	1.2
Atomoxetin	1	1.2
Risperidon	2	2.4
Insgesamt	23	28.0
ADOS <sup>a</sup>		
unter dem Cutoff	34	44.7
Autismus-Spektrum Cutoff	23	30.3



Merkmal	<i>n</i>	%
Autismus Cutoff	19	25.0
ADI-R <sup>b</sup>		
negativer Befund	4	8.7
gemischter Befund	24	52.2
positiver Befund	18	39.1

*Anmerkungen.* F84.0: frühkindlicher Autismus, F84.1: atypischer Autismus, F84.5: Asperger-Syndrom, ADOS: Diagnostische Beobachtungsskala für autistische Störungen, ADI-R: Diagnostisches Interview für Autismus - revidiert, negativer Befund: Cutoff in keiner der vier Skalen erreicht, gemischter Befund: Cutoff auf mindestens einer Skala erreicht, positiver Befund: Cutoff auf allen vier Skalen erreicht.

<sup>a</sup> *N* = 76 wegen fehlender Werte. <sup>b</sup> *N* = 46 wegen fehlender Werte.

Tabelle 3.2

*Demographische und Verhaltensmerkmale der Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe*

Variablen	Autismusgruppe 70m/12w			Geschwistergruppe 33m/45w			Kontrollgruppe 69m/17w		
	<i>M (SD)</i>	95 % CI	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>	95 % CI	<i>n</i>	<i>M (SD)</i>	95 % CI	<i>n</i>
Alter	11.2 (3.1)	[10.5, 11.9]	82	10.5 (3.3)	[9.8, 11.3]	78	11.8 (3.0)	[11.1, 12.4]	86
IQ – nonverbal	107.1 (17.4)	[103.2, 111.0]	80	109.8 (12.4)	[107.0, 112.6]	77	112.5 (12.6)	[109.8, 115.2]	86
IQ – verbal	104.2 (15.0)	[100.8, 107.8]	72	104.5 (10.6)	[102.0, 107.0]	72	107.0 (11.0)	[104.7, 109.4]	84
Freies Sitzen (Monate)	7.5 (2.1) <sub>a</sub>	[6.9, 8.1]	45	7.1 (1.5)	[6.7, 7.5]	52	6.6 (1.4) <sub>a</sub>	[6.2, 7.0]	58
Freies Stehen (Monate)	11.7 (3.0) <sub>a, b</sub>	[10.8, 12.6]	43	10.4 (1.9) <sub>a</sub>	[9.9, 10.9]	55	9.6 (1.9) <sub>b</sub>	[9.2, 10.1]	63
Freies Gehen (Monate)	14.9 (3.7) <sub>a, b</sub>	[14.0, 15.9]	57	13.5 (2.0) <sub>a</sub>	[13.0, 14.0]	61	12.7 (1.7) <sub>b</sub>	[12.3, 13.1]	69
Erste Worte (Monate)	16.6 (8.9) <sub>a</sub>	[14.1, 19.1]	51	14.1 (4.3)	[12.9, 15.4]	47	12.5 (3.4) <sub>a</sub>	[11.5, 13.6]	44
Erste Sätze (Monate)	25.1 (11.0) <sub>a, b</sub>	[21.4, 28.9]	35	20.1 (5.5) <sub>a</sub>	[18.3, 21.8]	40	16.7 (5.0) <sub>b</sub>	[14.9, 18.5]	32
PPPR gesamt	3.7 (2.6) <sub>a, b</sub>	[3.0, 4.5]	48	2.5 (2.1) <sub>a</sub>	[1.9, 3.1]	51	2.0 (2.0) <sub>b</sub>	[1.5, 2.5]	70
CBCL (T-Wert)	67.2 (10.9) <sub>a</sub>	[64.5, 69.8]	68	48.1 (10.1) <sub>a</sub>	[45.7, 50.5]	70	43.6 (9.6) <sub>a</sub>	[41.5, 45.8]	78
CRS-R (T-Wert)	62.9 (12.4) <sub>a, b</sub>	[59.8, 65.9]	65	46.2 (7.7) <sub>a</sub>	[44.3, 48.0]	69	45.1 (5.7) <sub>b</sub>	[43.8, 46.4]	78
FBB-HKS (Stanine)	6.7 (1.6) <sub>a, b</sub>	[6.3, 7.1]	66	3.5 (2.1) <sub>a</sub>	[3.0, 4.1]	68	3.8 (1.6) <sub>b</sub>	[3.4, 4.1]	78
FSK (Rohwert)	16.5 (6.5) <sub>a</sub>	[14.8, 17.9]	71	2.8 (3.4) <sub>a</sub>	[2.0, 3.7]	66	5.6 (3.7) <sub>a</sub>	[4.7, 6.4]	76
LE – Anzahl	11.8 (6.0) <sub>a, b</sub>	[10.3, 13.3]	63	7.9 (5.5) <sub>a</sub>	[6.6, 9.2]	68	9.0 (5.1) <sub>b</sub>	[7.8, 10.2]	73
LE – Belastung	-36.4 (34.9) <sub>a, b</sub>	[-45.2, -27.6]	63	-21.5 (27.4) <sub>a</sub>	[-28.1, -14.9]	68	-19.8 (31.2) <sub>b</sub>	[-27.1, -12.5]	73
ZLEL – Anzahl	6.0 (3.5)	[5.2, 6.9]	66	5.8 (4.0)	[4.9, 6.7]	76	6.2 (3.0)	[5.6, 6.9]	85
ZLEL - Belastung	-4.3 (4.7)	[-5.4, -3.2]	66	-4.0 (5.3)	[-5.3, -2.8]	76	-3.1 (4.7)	[-4.1, -2.1]	85

*Anmerkungen.* IQ – nonverbal gemessen mit Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest – Revidiert 5 ½ - 17 (SON 5 ½ - 17); IQ – verbal gemessen mit dem Wortschatztest des Culture Fair Test 2; PPPR gesamt: Gesamtzahl an Risikofaktoren im Fragebogen zur Erfassung prä-, peri- und postnataler Risikofaktoren, CBCL: Child Behavior Checklist, CRS-R: Conners Rating Scale – Revised, LE: Lebensereignisliste (Elternversion), ZLEL: Zürcher Lebensereignisliste (Kinderversion). Mittelwerte in einer Zeile mit demselben Indexbuchstaben unterschieden sich post hoc signifikant voneinander.

Tabelle 3.3

## Demographische Variablen für die DAT1- und 5-HTTLPR-Genotypen

	DAT1				5-HTTLPR			
	9+		9-		s+		s-	
	n = 117 77m/40w		n = 103 72m/31w		n = 178 123m/55w		n = 49 33m/16w	
	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI
Alter	11.1 (3.3)	[10.9; 12.1]	11.3 (3.1)	[10.9; 12.1]	11.4 (3.1)	[11.2; 12.1]	10.5 (3.3)	[9.8; 11.7]
IQ – nonverbal	110.7 (14.0)	[108.0; 113.5]	108.2 (15.2)	[106.5; 112.2]	110.8 (14.7)	[109.1; 113.5]	106.3 (13.4)	[103.2; 110.3]
IQ – verbal	107.1 (11.9)	[104.8; 109.4]	104.1 (11.9)	[102.1; 107.1]	105.9 (12.4)	[104.4; 108.0]	104.3 (11.8)	[101.0; 108.3]

Anmerkungen. 9+: Genotypen 9/9 und 9/10, 9-: Genotyp 10/10, s+: Genotypen s/s und s/l, s-: Genotyp l/l, IQ – nonverbal gemessen mit Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest – Revidiert 5 ½ - 17 (SON 5 ½ - 17), IQ – verbal gemessen mit dem Wortschatztest des Culture Fair Test 2.

Tabelle 3.4

## Demographische Variablen für die OXTR-Genotypen (rs53576 und rs2254298)

	rs53576				rs2254298			
	A+		A-		A/G		G/G	
	n = 119 86m/33w		n = 106 68m/38w		n = 39 25m/14w		n = 190 132m/58w	
	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI
Alter	11.0 (3.1)	[11.7; 11.1]	11.4 (3.3)	[10.6; 11.7]	11.5 (2.8)	[10.6; 12.5]	11.2 (3.2)	[11.0; 11.9]
IQ – nonverbal	109.1 (14.2)	[108.1; 113.6]	110.4 (14.9)	[107.0; 112.4]	112.2 (16.0)	[106.5; 117.0]	109.3 (14.1)	[108.0; 112.1]
IQ – verbal	106.9 (12.4)	[102.7; 107.0]	104.9 (11.4)	[104.7; 109.6]	109.5 (11.0)	[105.9; 113.1]	104.7 (12.3)	[103.3; 106.9]

Anmerkungen. A+: Genotypen A/A und A/G, A-: Genotyp G/G, IQ – nonverbal gemessen mit Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest – Revidiert 5 ½ - 17 (SON 5 ½ - 17), IQ – verbal gemessen mit dem Wortschatztest des Culture Fair Test 2.

Tabelle 3.5

Demographische Variablen für die OXTR-Genotypen (rs2268494 und rs2301261)

	rs2268494				rs2301261			
	A/T n = 35 26m/9w		T/T n = 193 131m/62w		C/T n = 34 20m/14w		C/C n = 195 137m/58w	
	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI
Alter	10.9 (2.8)	[10.1; 11.9]	11.3 (3.2)	[11.1; 12.0]	11.2 (3.1)	[10.1; 12.4]	11.3 (3.2)	[11.1; 12.0]
IQ – nonverbal	107.2 (14.7)	[102.7; 113.2]	110.3 (14.4)	[108.7; 112.8]	111.4 (17.4)	[108.0; 118.3]	109.5 (13.9)	[107.8; 111.9]
IQ – verbal	108.1 (13.4)	[103.9; 113.4]	105.1 (12.0)	[103.6; 107.0]	111.3 (12.9)	[106.7; 115.9]	104.5 (11.8)	[103.2; 106.6]

Anmerkungen. IQ – nonverbal gemessen mit Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest – Revidiert 5 ½ - 17 (SON 5 ½ - 17), IQ – verbal gemessen mit dem Wortschatztest des Culture Fair Test 2.

Tabelle 3.6

Demographische Variablen für die CNTNAP2-Genotypen

	rs2710102				rs7794745			
	A/G n = 167 115m/52w		A/A n = 58 38m/20w		A+ n = 195 134m/61w		A- n = 29 20m/9w	
	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI	M (SD)	95 % CI
Alter	11.3 (3.1)	[10.9; 11.9]	11.1 (3.3)	[10.9; 12.6]	11.1 (3.3)	[11.0; 11.9]	11.9 (2.1)	[11.1; 12.7]
IQ – nonverbal	109.7 (14.6)	[108.2; 112.6]	110.1 (14.2)	[106.5; 114.5]	110.4 (14.6)	[109.1; 113.2]	105.1 (13.5)	[100.0; 110.2]
IQ – verbal	106.2 (12.1)	[104.4; 108.3]	104.9 (11.4)	[101.7; 108.2]	105.6 (12.0)	[104.0; 107.5]	106.8 (11.0)	[102.6; 111.0]

Anmerkungen. A+: Genotypen A/A und A/T, A-: Genotyp T/T, IQ – nonverbal gemessen mit Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest – Revidiert 5 ½ - 17 (SON 5 ½ - 17), IQ – verbal gemessen mit dem Wortschatztest des Culture Fair Test 2.

## 3.2 MATERIAL

Die computerunterstützten Tests wurden an einem blendfreien 17-Zoll-Monitor bzw. einem ebenfalls blendfreien berührungssensitiven 15-Zoll-Monitor durchgeführt. Diese wurden in einer für den Probanden angemessenen Höhe und Entfernung aufgestellt. Die Instruktionen wurden dem jeweiligen Manual entnommen. Für Tests, die eine manuelle Zeitmessung erforderten, wurde eine handelsübliche Handstoppuhr verwendet.

### 3.2.1 *SNIJDERS-OOMEN NON-VERBALER INTELLIGENZTEST – REVIDIERT 5 ½ - 17*

Der Snijders-Oomen non-verbaler Intelligenztest - Revidiert 5 ½ - 17 (SON-R 5 ½ - 17; Tellegen & Laros, 2005) ist ein adaptiver, nicht-sprachlicher Intelligenztest normiert für Kinder und Jugendliche von 5 ½ bis 17 Jahren. Er besteht aus sieben Untertests für abstraktes Denken (*Kategorien, Analogien*), konkretes Denken (*Situationen, Bildergeschichten*), räumliches Vorstellungsvermögen (*Mosaike, Zeichenmuster*) und einem Perzeptionstest (*Suchbilder*). Hier wurde eine Kurzversion mit den Untertests Kategorien, Analogien, Situationen und Mosaike durchgeführt und der Gesamt-IQ berechnet. Die drei erstgenannten Tests bestehen aus Mehrfachwahlaufgaben, während der Untertest Mosaike vom Probanden aktiv bearbeitet wird. Beim Untertest Kategorien mussten drei zusammengehörigen Bildern passende Bilder derselben Kategorie zugeordnet werden. Beim Untertest Analogien wurde eine Transformation geometrischer Figuren gezeigt, die auf eine weitere Figur übertragen werden sollte. Beim Untertest Situationen sollte der Proband eine Szene richtig ergänzen. Beim Untertest Mosaike musste eine Vorlage mit roten, weißen und rot/weißen Mosaiksteinen nachgelegt werden.

Die interne Konsistenz der Untertests liegt zwischen  $r = .71$  und  $r = .82$ . Die Korrelation mit Indikatoren für die Schulkarriere liegt bei  $r = .59$  (Tellegen & Laros, 2005), sodass Reliabilität und Validität als gut beurteilt werden können.

### 3.2.2 *WORTSCHATZTEST AUS DEM GRUNDINTELLIGENZTEST SKALA 2*

Der Wortschatztest aus dem Grundintelligenztest Skala 2 (Weiß, 2006) erfasst die sprachliche Intelligenz. Er besteht aus 30 Items, bei denen aus fünf Wörtern dasjenige Wort ausgewählt werden sollte, dessen Bedeutung einem vorgegebenen Wort am ähnlichsten war. Normwerte für die Intelligenz gibt es für Kinder und junge Erwachsene von 8;5 -19 Jahren. Für jüngere Kinder wurden die Normen extrapoliert.

Die Retestreliabilität beträgt  $r = .83$ , die Split-Half-Reliabilität  $r = .87$ . Für die Kriteriumsvalidität liegen gute Werte vor (Weiß, 2007), sodass Reliabilität und Validität des Wortschatztests als gut beurteilt werden können.

### 3.2.3 FRAGEBOGEN ZUR ERFASSUNG PRÄ-, PERI- UND POSTNATALER RISIKOFAKTOREN

Der Fragebogen zur Erfassung prä- peri- und postnataler Risikofaktoren (PPPR; Steinhausen, 2010) ist ein Elternfragebogen, der mit 44 Items Komplikationen während Schwangerschaft, Geburt und in der Neugeborenenperiode erfragt. Die Anzahl der Komplikationen ging in die statistischen Analysen ein. Zum PPPR liegen keine Gütekriterien vor.

### 3.2.4 ELTERNFRAGEBOGEN ÜBER DAS VERHALTEN VON KINDERN UND JUGENDLICHEN

Mit dem Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL 4-18; Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998) wurden die von den Eltern eingeschätzten Problembereiche des Kindes erfragt. Aus den 113 Items lassen sich folgende Skalen berechnen: sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, soziale Probleme, schizoid/zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, dissoziales Verhalten, aggressives Verhalten. Aus diesen Skalen wurden zusätzlich Skalen zu internalisierendem und externalisierendem Verhalten und ein Gesamtwert gebildet. Laut Manual gilt ein T-Wert  $> 63$  als auffällig.

Die internen Konsistenzen für die einzelnen Skalen liegen bei  $r > .85$ . Die faktorielle Validität ist für alle Skalen bis auf die Skalen sozialer Rückzug und soziale Probleme in einer klinischen Stichprobe bestätigt worden (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998). Damit weist der CBCL eine gute bis sehr gute Reliabilität und Validität auf.

### 3.2.5 CONNERS RATING SCALES REVISED

Die Conners Rating Scales Revised (CRS-R; Conners, 1997) erfassen mit 80 Items ADHS-Symptome auf acht Skalen: oppositionelles Verhalten, Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Ängstlichkeit, Perfektionismus, soziale Probleme, Psychosomatik. Es lassen sich zusätzlich ein ADHS-Index und DSM-IV basierte Skalen berechnen (unaufmerksam, hyperaktiv, gesamt). Hier wurde die deutsche Übersetzung (Steinhausen, 2010) der Elternversion eingesetzt.

Die interne Validität der Elternversion liegt bei  $\alpha = .75$  bis  $\alpha = .94$ , die Retestreliabilität bei  $r = .13$  bis  $r = .78$ . Zudem hat die Elternversion der CRS-R eine hohe Sensitivität (92.3 %) und Spezifität (94.5 %; Conners, Sitarenios, Parker, & Epstein, 1999). Reliabilität und Validität sind damit als akzeptabel bis sehr gut einzustufen.

### 3.2.6 FREMDBEURTEILUNGSBOGEN FÜR HYPERKINETISCHE STÖRUNGEN

Der Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) aus dem Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (Döpfner & Lehmkuhl, 2000) ist ein Fragebogen zur Einschätzung der ADHS-

Symptome auf einer Gesamtskala und den Skalen Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität. Er besteht aus 20 Items.

Die Reliabilität ist mit einer internen Konsistenz von  $\alpha > .70$  zufriedenstellend. Das Verfahren ist durch die Umsetzung der ICD-10- und DSM-IV-Diagnosekriterien inhaltlich valide und weist außerdem eine gute konvergente und divergente Validität auf.

### 3.2.7 FRAGEBOGEN ZUR SOZIALEN KOMMUNIKATION

Der Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK; Bölte & Poustka, 2006a) ist ein Screening-Fragebogen für Eltern mit 40 Items. Er erfasst die autistischen Kernsymptome abnorme soziale Interaktion und Kommunikation und stereotypes Verhalten. Bei mindestens 15 als auffällig bewertete Items gilt der Cut-Off zu einer autistischen Störung als erreicht.

Die interne Konsistenz beträgt  $\alpha = .83$ , die Retestreliabilität  $r = .76$ . Die inhaltliche Validität ist aufgrund des engen Bezugs zu DSM-IV-TR und ICD-10 gegeben. Zudem korreliert der Gesamtwert mit den Skalen des ADI-R und ADOS zwischen  $r = .26$  und  $r = .53$  (Bölte & Poustka, 2006a). Somit sind eine gute Reliabilität und Validität gegeben.

### 3.2.8 TURM VON LONDON

Der Turm von London erfasst die Planungs- und Problemlösefähigkeit bei geschlossenen Problemen (Tucha & Lange, 2004). Das heißt, dass sowohl der Lösungsweg als auch der Zielzustand vorgegeben sind. Der Turm von London besteht aus drei unterschiedlich langen Holzstäben, auf denen eine, zwei oder drei Holzkugeln passen. Es befinden sich eine rote, eine blaue und eine gelbe Holzkugel auf den Stäben (vgl. Abbildung 3.1). Dem Probanden wurden 20 Probleme vorgegeben, die er lösen musste. Dabei sollte er von einer Ausgangskonfiguration eine bestimmte Zielkonfiguration in einer festgesetzten Anzahl von Zügen erreichen. Für die ersten fünf Probleme hatte er drei Züge zur Verfügung, für die nächsten fünf vier Züge, für die nächsten fünf fünf Züge und für die letzten fünf sechs Züge. Der Proband wurde angehalten, vor dem Ziehen nachzudenken und nur eine Hand zu benutzen. Er durfte außerdem nur eine Kugel pro Zug bewegen. Es wurde dann die Zeit, die er zum Überlegen brauchte, gemessen und die Pausen während des Ziehens notiert. Zur Auswertung wurden jeweils die Durchschnittszeiten der Drei- bis Fünf-Zug-Probleme über alle gelösten und nicht gelösten Aufgaben hinweg und die Durchschnittszeit über alle 20 Probleme berechnet. Die Durchschnittszeiten und die Anzahl der Pausen und gelöster Probleme stellten die abhängigen Variablen dieses Tests dar.

Die interne Konsistenz des Turm von London beträgt  $\alpha = .79$ , die Retestreliabilität  $r = .85$  und die Split-Half-Reliabilität  $r = .86$ . Die Konstruktvalidität bestätigt sich durch die

Korrelationen zu anderen exekutiven Leistungen (Tucha & Lange, 2004). Damit weist der Turm von London eine gute Reliabilität und Konstruktvalidität auf.

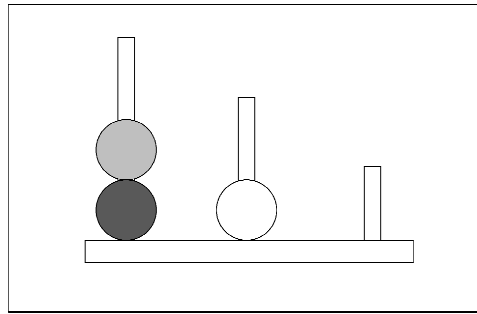


Abbildung 3.1. Turm von London

### 3.2.9 MODIFIED CARD SORTING TEST

Der Modified Card Sorting Test (MCST) nach Nelson (Nelson, 1976) erfasst die Abstraktionsfähigkeit und die Fähigkeit zum Strategien- und Konzeptwechsel. Bei der Computerversion des MCST lagen dem Probanden vier Stimuluskarten, die sich in Form, Farbe und Anzahl unterscheiden, und ein Kartendeck mit weiteren Karten vor (vgl. Abbildung 3.2). Er musste nun die Karten des Kartendecks den Stimuluskarten zuordnen. Das Zuordnungskriterium wurde ihm zuvor nicht mitgeteilt, er bekam aber jedes Mal die Rückmeldung, ob die Zuordnung korrekt war oder nicht. Nach einer bestimmten Anzahl an Versuchen, wurde dem Probanden mitgeteilt, dass sich das Kriterium geändert hat. Der MCST besteht aus zweimal 24 Karten im Gegensatz zum Wisconsin Card Sorting Test, der aus 64 Karten besteht. Aus dem MCST wurden alle die Karten entfernt, die mit den Stimuluskarten in mehr als einer Eigenschaft übereinstimmen, um das Kriterium eindeutig zu halten. Als abhängige Variablen wurden die Anzahl richtiger Züge, falscher Züge und der Perseverationen erhoben. Als Perseveration galten wiederholte Zuordnungen mit einem falschen Kriterium. Zum MCST liegen keine Gütekriterien vor.

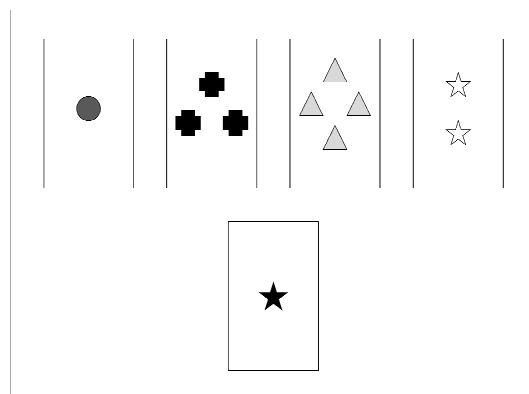


Abbildung 3.2. Modified Card Sorting Test



### 3.2.10 INTRA/EXTRADIMENSIONAL SET SHIFT

Der Untertest Intra/Extradimensional Set Shift (IED; Downes, Roberts, Sahakian, Evenden, Morris, & Robbins, 1989) aus der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB; Cambridge Cognition Limited) erfasst die mentale Flexibilität. Als Übungsaufgabe vor den CANTAB-Tests wurden auf Empfehlung des Manuals die Untertests Motor Screening und Big Little Circle durchgeführt. Beim ersten Test musste der Proband am Bildschirm Kreuze berühren. Bei dem zweiten Test sollte er im ersten Block den kleineren und im zweiten den größeren von zwei Kreisen berühren.

Im IED musste der Proband die visuelle Diskriminierung zweier Stimuli in einer Wahlaufgabe mit zwei Möglichkeiten lernen. Der Test besteht aus neun Stufen. Sechs aufeinanderfolgende richtige Antworten stellen das Kriterium für die nächste Stufe dar. Der Test wurde abgebrochen, wenn dieses Kriterium nach 50 Durchgängen nicht erreicht wurde. In der ersten Stufe wurden zwei Formen präsentiert (erste Dimension) und eine davon verstärkt. In der zweiten Stufe wurde die andere Form verstärkt (umgekehrt verstärkt). Dann wurde eine zweite Dimension (Linien) eingeführt und die Stimuli der ersten Dimension wieder umgekehrt verstärkt (vgl. Abbildung 3.3). Es wurden neue zusammengesetzte Stimuli eingeführt und umgekehrt verstärkt, wobei immer noch die erste Dimension die entscheidende war. Dies stellt den *intradimensional shift* dar. Der *extradimensional shift* folgt mit neuen Stimuli und umgekehrter Verstärkung. Hier musste die Aufmerksamkeit nun auf die zweite Dimension gerichtet werden. Der extradimensional shift entspricht somit dem Kategorienwechsel beim Wisconsin Card Sorting Test.

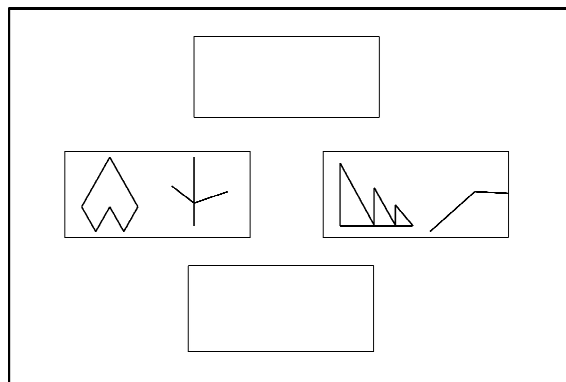


Abbildung 3.3. Intra/Extradimensional Set Shift

Folgende Variablen wurden ausgewertet: a) Anzahl Fehler vor dem extradimensional shift, b) Anzahl Fehler in der Stufe des extradimensional shift (ohne die folgende Stufe mit umgekehrter Verstärkung), c) Anzahl der gesamten Fehler, d) adjustierte Anzahl der gesamten Fehler (bei vorzeitigem Abbruch werden für jede nicht begonnene Stufe 25 Fehler addiert, die per Zufall aus den 50 Versuchen hätten gemacht werden können), e)

Anzahl der Fehler in abgeschlossenen Stufen, f) Anzahl der Fehler in den einzelnen Stufen, g) Anzahl der abgeschlossenen Stufen, h) Anzahl bzw. adjustierte Anzahl aller Durchgänge, i) Anzahl der Durchgänge in abgeschlossenen Stufen.

Die interne Konsistenz für die Untertests der CANTAB liegt für eine Stichprobe von 4-12-jährigen Kindern zwischen  $r = .73$  bis  $r = .95$  (Luciana, 2003), die Retestreliabilität liegt für Erwachsene zwischen  $r = .60$  bis  $r = .70$  (Lowe & Rabbitt, 1998). Damit weisen die Untertests der CANTAB Reliabilitäten im mittleren bis sehr guten Bereich auf.

### 3.2.11 SPATIAL WORKING MEMORY

Der Untertest Spatial Working Memory (SWM; Owen, Downes, Sahakian, Charles, & Robbins, 1990) der CANTAB erfasst das räumliche Arbeitsgedächtnis und wurde als Analogon zum radiären Labyrinth nach Olton & Samuelson, 1976 entwickelt. Im SWM soll der Proband eine bestimmte Anzahl an farbigen Kästchen durch Berührung nach einem Spielstein durchsuchen. Sobald ein Spielstein gefunden wurde, beginnt ein neuer Suchdurchgang. Jedes Kästchen wird jedoch nur einmal als Versteck verwendet. Die Anzahl der Kästchen variiert von vier bis acht mit jeweils vier Durchgängen. Ein Durchgang hat vier bis acht Suchdurchgänge, je nach Anzahl der Kästchen (vgl. Abbildung 3.4).

Folgende Variablen wurden ausgewertet: a) Anzahl der Fehler durch wiederholte Suche in einem bereits verwendeten Versteck (*between-search error*) für jede Schwierigkeitsstufe, b) Anzahl der Fehler durch wiederholte Suche in einem leeren Kästchen innerhalb eines einzelnen Suchdurchgangs (*within-search error*) für jede Schwierigkeitsstufe, c) Anzahl der Suchdurchgänge, die mit einem neuen Kästchen begonnen wird, als Strategiekennwert; dieser wird für die schwierigeren 6- und 8-Kästchen-Probleme berechnet; ein hoher Wert stellt einen geringeren Strategiegebrauch dar. Für die Gütekriterien vergleiche Kap. 3.2.10.

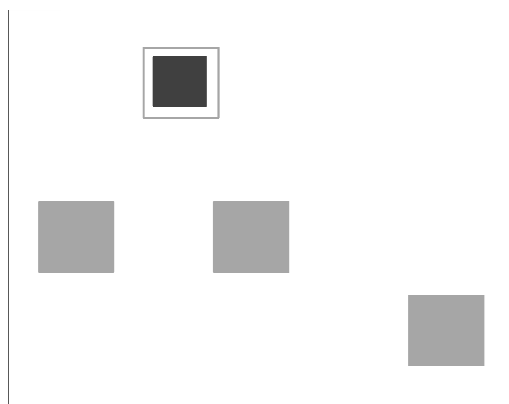


Abbildung 3.4. Spatial Working Memory

### 3.2.12 ZAHLEN NACHSPRECHEN

Um das phonologische Arbeitsgedächtnis zu erfassen, wurde der Untertest *Zahlen nachsprechen* aus dem Adaptiven Intelligenz-Diagnostikum (Kubinger & Wurst, 1991) verwendet. Beim Zahlen nachsprechen vorwärts wurde im Sekundentakt eine Zahlenkette vorgelesen, die der Proband in derselben Reihenfolge wiederholen musste. Beim Zahlen nachsprechen rückwärts musste er die vorgelesene Zahlenkette in umgekehrter Reihenfolge wiederholen. Wenn der Proband die Zahlenkette richtig wiedergab, wurde die nächste um eine Ziffer verlängert. Wenn er diese fehlerhaft wiedergab, wurden noch maximal zwei Zahlenketten gleicher Länge vorgelesen. Hatte er bei allen drei Versuchen die Aufgabe falsch gelöst, wurde der Test abgebrochen. Die längste richtig wiederholte Zahlenkette gibt hier die Zahlenspanne wieder und stellt gleichzeitig die abhängige Variable dar.

Die Retestreliabilität der Untertests aus dem Adaptiven Intelligenz-Diagnostikum liegt zwischen  $r = .83$  und  $r = .95$ , die Split-Half-Reliabilität zwischen  $r = .91$  und  $r = .95$ . Konstruktvalidität und diskriminante Validität sind gegeben (Kubinger & Wurst, 1991). Damit sind die Gütekriterien gut bis sehr gut.

### 3.2.13 CHILDREN'S EMBEDDED FIGURES TEST

Der Children's Embedded Figures Test (CEFT) ist die Kinderversion des Embedded Figures Test von Witkin, Ottman, Raskin, & Karp, 1971. Er erfasst den kognitiven Stil der Feldabhängigkeit-Feldunabhängigkeit und daraus abgeleitet eine zentrale Kohärenz der Wahrnehmung (Frith, 2003).

Im CEFT ist eine einfache kleine Form in einem größeren Bild versteckt (vgl. Abbildung 3.5). Der Proband sollte diese finden und mit dem Finger darauf zeigen. In der ersten Serie mit 11 Bildern sollte ein Dreieck gesucht werden, in der zweiten Serie mit 14 Bildern ein Haus. Eine Aufgabe wurde spätestens nach 60 Sekunden abgebrochen und der gesamte Test, wenn keine der letzten fünf Aufgaben der ersten Serie richtig gelöst wurde oder wenn in der zweiten Serie fünf aufeinander folgende Aufgaben nicht richtig gelöst wurden.

Es wurden folgende Variablen ausgewertet: a) Anzahl richtiger Lösungen, b) Punkte für die Lösungsgeschwindigkeit (0-5 Sekunden: 4 Punkte, 6-10 Sekunden: 3 Punkte, 11-20 Sekunden: 2 Punkte, 21-30 Sekunden: 1 Punkt, über 30 Sekunden: 0 Punkte).

Die interne Konsistenz des Tests beträgt  $r = .87$  bis  $r = .88$ , die Retestreliabilität  $r = .87$ . Die Korrelation zur Erwachsenenversion liegt zwischen  $r = .83$  bis  $r = .86$  (Witkin et al., 1971). Die Erwachsenenversion lädt zudem auf denselben Faktor wie der Mosaiktest aus dem Wechsler Intelligenztest (Goodenough & Karp, 1961). Die Reliabilität und Validität sind damit gut.

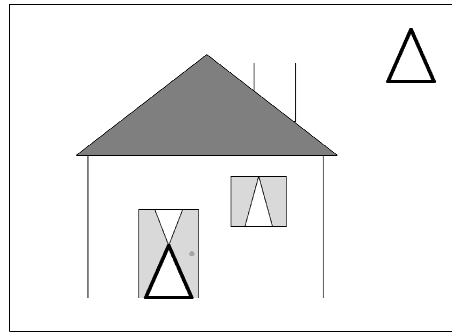


Abbildung 3.5. Children's Embedded Figures Test

### 3.2.14 MOSAIKTEST

Der Mosaiktest aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-IV; Petermann & Petermann, 2007) erfasst visuell-räumliche Fähigkeiten. Der Proband bekommt entweder zwei, vier oder neun Würfel mit jeweils zwei roten, weißen oder rot/weißen Seiten. Mit diesen soll er ein auf einer Vorlage abgebildetes Muster nachlegen (vgl. Abbildung 3.6). Der Test besteht aus 14 Aufgaben und wird nach drei falschen Lösungen in Folge abgebrochen. Kinder ab 8 Jahren beginnen mit der dritten Aufgabe und lösen die ersten zwei Aufgaben nur, wenn die nächsten zwei Aufgaben nicht im ersten Versuch richtig gelöst wurden. Bei den ersten drei Aufgaben wurde eine auf Anhieb richtige Lösung innerhalb der Zeitgrenze von 30 Sekunden (erste Aufgabe) bzw. 45 Sekunden (zweite und dritte Aufgabe) mit 2 Punkten, eine richtige Lösung beim zweiten Versuch mit 1 Punkt bewertet. Bei den Aufgaben 4-8 wurde eine richtige Lösung innerhalb der Zeitgrenze von 75 Sekunden mit 4 Punkten bewertet. Bei den Aufgaben 9-14 wurde jede richtig gelöste Aufgabe je nach Bearbeitungsgeschwindigkeit mit einer bestimmten Anzahl an Punkten bewertet (Aufgabe 9-10: 4 Punkte für 31-75 Sekunden, 5 Punkte für 21-30 Sekunden, 6 Punkte für 11-20 Sekunden, 7 Punkte für 1-10 Sekunden; Aufgabe 11-14: 4 Punkte für 71-120 Sekunden, 5 Punkte für 51-70 Sekunden, 6 Punkte für 31-50 Sekunden, 7 Punkte für 1-30 Sekunden). Die Punktesumme ging als abhängige Variable in die statistische Auswertung ein.

Die Retestrelabilität für den Mosaiktest beträgt  $r = .85$ . Studien zur faktoriellen und kriteriumsbezogenen Validität sind vorhanden (Petermann & Petermann, 2007). Damit sind Reliabilität und Validität gut.

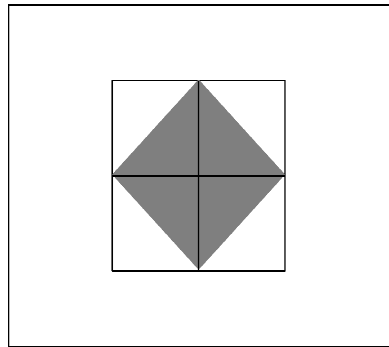


Abbildung 3.6. Mosaiktest

### 3.2.15 SKALA ZUR ERFASSUNG SOZIALER REAKTIVITÄT

Die Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität (SRS; Bölte & Poustka, 2007) ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen für Eltern und Lehrer. Mit ihr werden milde Normvarianten bis hin zum klinischen Störungsgrad autistischer Symptome erfasst. Dem liegt das Konzept von Autismus als quantitative Persönlichkeitseigenschaft zugrunde. Der Fragebogen besteht aus 65 Items zu sozialen und kommunikativen Beeinträchtigungen und stereotypem Verhalten. Die Antworten befinden sich auf einer Likert-Skala von 0 bis 3. Der Fragebogen wurde von den Eltern, möglichst von der Mutter ausgefüllt, um eine Konfundierung durch die beurteilende Person zu vermeiden. Es hat sich gezeigt, dass Lehrerurteile, v. a. für Jungen im Mittel höher liegen, als die Elternurteile. Es wurde die Anzahl der im Sinne des Konstrukts positiven Antworten ausgewertet.

Die interne Konsistenz liegt zwischen  $\alpha = .91$  bis  $\alpha = .97$ , die Retestreliaibilität zwischen  $r = .72$  bis  $r = .91$ . Die SRS korreliert mit ADOS, ADI-R und FSK mit  $r = .35$  bis  $r = .58$  (Bölte & Poustka, 2007). Damit sind Reliabilität und Validität gut.

### 3.2.16 HAMBURGER NEUROTIZISMUS- UND EXTRAVERSIONSSKALA FÜR KINDER UND JUGENDLICHE

Die Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche (HANES, KJ; Buggle & Baumgärtel, 1972) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen für Kinder und Jugendliche. Er erfasst die Persönlichkeitsdimensionen *Neurotizismus* und *Extraversion* (vgl. Eysenck & Eysenck, 1969). Der Fragebogen besteht aus 58 dichotomen Items. Ausgewertet wurde die Anzahl der im Sinne der Skalen positiv bewerteten Items für Neurotizismus und Extraversion.

Die interne Konsistenz beträgt  $r = .93$  für die Skala Neurotizismus und  $r = .85$  für die Skala Extraversion. Die Retestreliaibilität beträgt  $r = .70$  bis  $r = .75$  für die Skala Neurotizismus und  $r = .51$  bis  $r = .73$  für die Skala Extraversion mit den höheren Reliabilitäten für ältere Kinder. Die Konstruktvalidität ist durch Korrelationen mit vergleichbaren und bewährten Tests gegeben (Buggle & Baumgärtel, 1972). Damit sind Reliabilität und Validität gut.

### 3.2.17 KINDER-ANGST-TEST II

Der Kinder-Angst-Test II (KAT II; Thurner & Tewes, 2000) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen für Kinder und Jugendliche. Form A erfasst die Ängstlichkeit als dispositionelle Eigenschaft (*trait*), während Form P und R die Angst als Zustand erfassen (*state*). Hier wurde Form A verwendet, die aus 18 dichotomen Items besteht. Die Anzahl der positiven Antworten wurde ausgewertet.

Die interne Konsistenz beträgt  $\alpha = .81$ , die Retestreliaibilität  $r = .80$ . Die Konstruktvalidität hat sich durch die Korrelationen mit anderen Testverfahren bestätigt (Thurner & Tewes, 2000). Somit sind Reliabilität und Validität gut.

### 3.2.18 ZÜRCHER LEBENSEREIGNISLISTE

Die Zürcher Lebensereignisliste (ZLEL; Steinhausen & Winkler Metzke, 2001) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen für Kinder und Jugendliche und erfasst für die vorangegangenen 12 Monate 36 mögliche Ereignisse aus den Bereichen Schule, Familie, Freundschaft, Krankheit, Unfall und Verlust. Zusätzlich wird die subjektive Belastung auf einer 5-stufigen Likert-Skala, von -2 bis +2 erhoben, wobei positive Werte angenehm empfundene Ereignisse repräsentieren. In die Auswertung ging a) die Anzahl belastender Lebensereignisse ein (ohne das Item „Hast du dich verliebt [...]?“) und b) die subjektive Belastung als Summe der Skalenwerte -2 bis +2 (ohne die subjektive Belastung für das Item „Hast du dich verliebt [...]?“). Die ZLEL weist eine gute Reliabilität auf und steht in enger Beziehung zu psychischen Störungen (Steinhausen & Winkler Metzke, 2001).

### 3.2.19 LEBENSEREIGNISLISTE FÜR ELTERN

Die Lebensereignisliste für Eltern ist eine von der Autorin erstellte Elternversion der ZLEL (vgl. Anhang A). Es wurden fünf weitere Items aus denselben Bereichen ergänzt und die Art der subjektiven Belastung auf einer 5-stufigen Likert-Skala, von -2 bis +2, differenziert erfragt (z. B. „War Ihr Kind nach diesem Ereignis trauriger als sonst?“, „Hat Ihr Kind sich nach diesem Ereignis schlechter konzentrieren können als sonst?“, „Hat Ihr Kind nach diesem Ereignis wieder eingenässt oder eingekotet [...]?“). Für jüngere Kinder kann der Fragebogen an verschiedenen Stellen abgebrochen werden, wenn für diese Altersgruppe nicht mehr relevante Fragen folgen (z. B. zu Partnerschaft). Die Auswertung erfolgte analog zur ZLEL. Falls das Kind wieder einnässte oder einkotete, wurde für diese dichotome subjektive Belastung ein Punkt vergeben. Zur Lebensereignisliste für Eltern liegen keine Gütekriterien vor.

### 3.2.20 GENOTYPISIERUNG

Speichelproben wurden mit Oragene® DNA (OG-500, OG-575) von DNA Genotek Inc. (Ontario, Canada) gesammelt. Die DNA wurde nach dem von der Firma angegebenen Protokoll isoliert. Für *OXTR* wurden aus der Datenbank des HapMap Projekts

([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)) die SNPs rs53576, rs2254298, rs2268494 und rs2301261 ausgewählt, für *CNTNAP2* die SNPs rs2710102 und rs7794745. Alle SNPs wurden mit TaqMan™ Assays von Applied Biosystems (Foster City, CA, USA) mittels quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion genotypisiert. Das 40-bp Minisatellit-Allel (VNTR) des *DAT1* wurde mit dem Primerkonstrukt von Vandenbergh et al., 1992 genotypisiert und mittels ChemiDoc (BioRad, USA) auf Agarosegel mit 3 %-iger Konzentration visualisiert. Die 5-*HTTLPR*-Allele S, L<sub>A</sub> und L<sub>G</sub> wurden, wie in Hu et al., 2005 beschrieben, genotypisiert. Alle genetischen Untersuchungen wurden im neurobiochemischen Labor des Zentrums für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Universitätsklinik Zürich unter der Leitung von PD Dr. Edna Grünblatt und der Gesamtleitung von Prof. Dr. Susanne Walitza durchgeführt. Die Genotypisierung von *OXTR* wurde von Johanna Nyffeler im Rahmen ihrer Masterarbeit vorgenommen.

### 3.3 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Vorab erhielten die Eltern der Teilnehmer die Elternfragebögen und schickten sie ausgefüllt per Post zurück oder gaben sie persönlich ab. Die Untersuchung wurde von der Autorin und intensiv geschulten Psychologie- und Medizinstudenten mit den Probanden einzeln durchgeführt. Diese fand entweder vormittags oder nachmittags in einem ruhigen, ausreichend beleuchteten, gut belüfteten und klimatisierten Raum statt. Die Reihenfolge war für jeden Probanden gleich (vgl. Anhang B), um mögliche Reihenfolgeeffekte konstant zu halten. Dies gelang in seltenen Fällen aus organisatorischen Gründen nicht. Instruktionen und Durchführung fanden in standardisierter Form statt, um Versuchsleitereffekte konstant zu halten. Die Untersuchung dauerte je nach Bearbeitungsgeschwindigkeit 2 bis 3,5 Stunden inklusive einer kurzen Pause, falls der Proband dies wünschte.



### 3.4 VERSUCHSPLAN UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die demographischen und klinischen Variablen wurden  $\chi^2$ -Tests, ANOVAs und für post hoc Vergleiche Bonferroni-Tests verwendet. Um Unterschiede in den neuropsychologischen Leistungen zwischen Patienten-, Geschwister- und Kontrollgruppe, unter Einbezug eines Entwicklungsaspekts, zu untersuchen, wurden für jeden neuropsychologischen Test eine 1-faktorielle ANCOVA bzw. MANCOVA berechnet. Die Gruppenzugehörigkeit (3 Stufen) wurde als Faktor eingesetzt und das Alter als Kovariable. Der Interaktionsterm wurde in das Modell miteinbezogen (Gruppe + Alter + Gruppe $\times$ Alter). Die Werte der Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen SRS, KAT II und HANES-KJ korrelierten nicht signifikant mit dem Alter, sodass hier je eine 1-faktorielle ANOVA bzw. MANOVA mit der Gruppenzugehörigkeit als Faktor berechnet wurde. Korrelierten zwei Variablen eines Testverfahrens mit  $r > .70$  miteinander, wurde jeweils eine Variable aus den multivariaten Analysen ausgeschlossen (vgl. Tab. 4-9 in Anhang C). Für die Korrelationen zwischen Schweregrad der Symptome (gemessen mit dem FSK) und den neuropsychologischen Variablen wurden um Alter und IQ bereinigte Korrelationen berechnet. Um den Einfluss der Genotypen auf die neuropsychologischen Leistungen zu ermitteln, wurden für jeden SNP und jeden neuropsychologischen Test eine 2-faktorielle ANOVA bzw. MANOVA berechnet mit den Faktoren Genotyp (2 Stufen) und Gruppenzugehörigkeit (3 Stufen). Wenn die Voraussetzungen für eine ANCOVA bzw. MANCOVA erfüllt waren, wurde das Alter als Kovariable hinzugefügt (außer bei SRS, KAT II und HANES-KJ – hier korrelierte das Alter nicht signifikant mit den abhängigen Variablen). Hierfür wurde die hypernormale Kontrollstichprobe verwendet. Zugunsten eines dominant-rezessiven Modells wurden die Genotypen folgendermaßen zusammengefasst:

- *DAT1* VNTR: die 9/9- und 9/10-Genotypen wurden zusammengefasst und mit dem 10/10-Genotyp verglichen (wie z. B. in Loo et al., 2003); mit 9+ wurde die Gruppe der 9-Allel-Träger und mit 9- die der homozygoten 10-Allel-Träger bezeichnet; 4 Probanden mit einem anderen Genotyp (1 mit 10/11- und 3 mit 6/9-Genotyp, jeweils 2 Probanden aus der Patienten- und Geschwistergruppe) wurden aus der Auswertung ausgeschlossen
- *5-HTTLPR*: die s/s- und s/l-Genotypen wurden zusammengefasst und mit dem l/l-Genotyp verglichen; dabei wurde das l<sub>A</sub>-Allel funktionell dem l-Allel und das l<sub>G</sub>-Allel dem s-Allel zugeordnet (wie z. B. in Lesch et al., 1996); mit s+ wurde die Gruppe der s-Allel-Träger und mit s- die der homozygoten l-Allel-Träger bezeichnet
- *OXTR* rs53576: die A/A- und A/G-Genotypen wurden zusammengefasst und mit dem G/G-Genotyp verglichen (wie z. B. in Rodrigues et al., 2009); mit A+ wurde die

Gruppe der A-Allel-Träger und mit A- die Gruppe der homozygoten G-Allel-Träger bezeichnet

- *CNTNAP2* rs7794745: die A/A- und A/T-Genotypen wurden zusammengefasst und mit dem T/T-Genotyp verglichen (wie z. B. in Tan et al., 2010); mit A+ wurde die Gruppe der A-Allel-Träger und mit A- die Gruppe der homozygoten T-Allel-Träger bezeichnet

Der einzige Proband (aus der Geschwistergruppe) mit einem A/A-Genotyp auf rs2268494 (*OXTR*) wurde aus der Berechnung ausgeschlossen. Alle bisher beschriebenen Analysen wurden mit PASW Statistics 18 durchgeführt ("PASW Statistics 18", 1993-2007). Das Vorliegen eines Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) in der Kontrollgruppe wurde mit Mendel 4.0 (Lange, Cantor, Horvath, Perola, Sabatti, Sinsheimer et al., 2001), Option 6 überprüft. Mit Mendel kann das HWE auch dann berechnet werden, wenn Probanden miteinander verwandt sind (Lange, Sinsheimer, & Sobel, 2005). Das Kopplungsungleichgewicht, sowie die Assoziationen zwischen Genotyp und Gruppe wurden in PLINK 1.07 berechnet (Purcell, Neale, Todd-Brown, Thomas, & Ferreira, 2007). Für das Kopplungsungleichgewicht wurde der Parameter  $r^2$  ermittelt und für die genetischen Assoziationen der Cochran-Armitage Trend Test verwendet, der kein HWE voraussetzt. Wenn a priori ein dominantes oder rezessives genetisches Modell angenommen wurde, wurde ein entsprechender  $1df$ -Chi-Quadrat-Test verwendet – auf eine Korrektur des Alpha-Fehlers wurde aufgrund des exploratorischen Charakters der Analyse verzichtet. Für die Assoziationstests wurden post hoc Power Analysen nach Slager & Schaid, 2001 durchgeführt. Zur Untersuchung epigenetischer Effekte wurden in 1-faktoriellen ANCOVAs und MANCOVAs für alle Testverfahren die Interaktionseffekte für alle Genotypen (2-stufiger Faktor) mit der subjektiven Belastung aus der ZLEL (Kovariablen) betrachtet. Das Modell dazu lautet Genotyp + ZLEL + Genotyp $\times$ ZLEL. Zur Untersuchung epistatischer Effekte wurden in 2-faktoriellen ANOVAs und MANOVAs für alle Testverfahren die Interaktionseffekte von jeweils zwei Genotypen betrachtet (2 $\times$ 2-Design). Alle multivariaten  $F$ -Werte beruhen auf Wilk's Lambda. Das Alpha-Fehler-Niveau wurde auf .05 festgelegt, und bei post hoc Vergleichen nach Bonferroni korrigiert. Aufgrund des quasiexperimentellen Studiendesigns kann die Richtung von Ursache und Wirkung nur vorsichtig interpretiert werden.

### 3.5 OPTIMALE STICHPROBENGRÖÖE

Für die übergeordneten Hypothesen wurden a priori die optimalen Stichproben berechnet. Effektstärken für kognitive Defizite bei Verwandten ersten Grades sind verhältnismäßig klein (Berrettini, 2005), die zu erwartenden Effekte der Gene auf neuropsychologische Leistungen sind vermutlich noch kleiner (Hattersley & McCarthy, 2005). Daher wurden folgende Effektstärken angenommen: a) ein mittelgroßer Effekt von  $f = 0.25$  für univariate Varianzanalysen und  $f^2 = 0.15$  für multivariate Varianzanalysen für die Gruppenzugehörigkeit und b) ein kleiner Effekt von  $f = 0.20$  bzw.  $f^2 = 0.06$  für den Genotyp (vgl. Effektstärkekonzventionen von Cohen, 1988). Da beide Hypothesen zentral sind, wurde die optimale Stichprobe für den jeweils kleineren Effekt gesucht. Eine Stichprobe von  $N = 246$  hat somit die optimale Größe, um die wichtigen Effekte aufzudecken (vgl. Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7

*Optimale Stichprobengröße bei verschiedenen Effektstärken für 1- und 2-faktorielle Varianzanalysen bei  $\alpha = .05$  und 80 % Teststärke*

Statistischer Test	$f$ bzw. $f^2$	$p$	A	B	A $\times$ B
1-faktorielle ANOVA	0.20	1	246	-	-
		2	102	-	-
		3	117	-	-
		6	150	-	-
2-faktorielle ANOVA	0.20	1	244	199	244
		2	102	164	102
		3	117	186	117
		6	150	234	150

*Anmerkungen:*  $f$  als Effektstärke für univariate ANOVA ( $p = 1$ ),  $f^2$  als Effektstärke für multivariate ANOVA ( $p > 1$ ),  $p$ : Anzahl der abhängigen Variablen, A: Haupteffekt mit 3 Stufen, B: Haupteffekt mit 2 Stufen, A  $\times$  B: 3  $\times$  2-Interaktionseffekt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 EINFLUSS VON GRUPPENZUGEHÖRIGKEIT UND ALTER AUF NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS, PERSÖNLICHKEITS- UND VERHALTENSFRAGEBÖGEN

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich ein globaler signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 456) = 3.69, p = .000, \eta^2 = .09$ . Dieser beruhte auf den Variablen Anzahl gelöster 3-Zug,  $F(2, 233) = 12.85, p = .000, \eta^2 = .10$ , und 5-Zug-Probleme,  $F(2, 233) = 4.94, p = .008, \eta^2 = .04$ , der Anzahl gelöster Probleme insgesamt,  $F(2, 233) = 8.87, p = .000, \eta^2 = .07$ , sowie der durchschnittlichen Lösungszeit der 3-Zug-Aufgaben  $F(2, 233) = 3.52, p = .031, \eta^2 = .03$ . Es ergab sich in den univariaten Varianzanalysen aber kein signifikanter Effekt für die durchschnittliche Lösungszeit über alle Aufgaben,  $F(2, 233) = 1.14, p = .323, \eta^2 = .01$ , und die Anzahl der Pausen insgesamt  $F(2, 233) = 0.27, p = .000, \eta^2 = .09$ . Ein globaler signifikanter Effekt ergab sich auch für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Alter,  $F(12, 456) = 2.69, p = .002, \eta^2 = .07$ . In univariaten Varianzanalysen fand sich ein signifikanter Effekt für die Anzahl gelöster 3-Zug-Probleme,  $F(2, 233) = 7.52, p = .001, \eta^2 = .06$  (vgl. Abbildung 4.1), Anzahl gelöster 5-Zug-Probleme,  $F(2, 233) = 3.35, p = .037, \eta^2 = .03$  (vgl. Abbildung 4.2) und der Anzahl gelöster Probleme insgesamt,  $F(2, 233) = 5.28, p = .006, \eta^2 = .04$  (vgl. Abbildung 4.3), nicht aber für die durchschnittliche Lösungszeit für 3-Zug-Probleme,  $F(2, 233) = 3.00, p = .052, \eta^2 = .03$ , die durchschnittliche Lösungszeit über alle Probleme  $F(2, 233) = 1.83, p = .163, \eta^2 = .02$ , und die Anzahl der Pausen insgesamt,  $F(2, 233) = 0.19, p = .828, \eta^2 = .00$ .

*MCST.* Es ergab sich im MCST ein globaler signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 458) = 5.45, p = .000, \eta^2 = .05$ . Dieser beruhte auf den Variablen Anzahl Fehler,  $F(2, 230) = 3.73, p = .025, \eta^2 = .03$ , und Anzahl Perseverationen,  $F(2, 230) = 7.25, p = .001, \eta^2 = .06$ . Ein globaler signifikanter Effekt ergab sich auch für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Alter,  $F(4, 458) = 3.90, p = .004, \eta^2 = .03$ , der auf den Variablen Anzahl Fehler,  $F(2, 230) = 3.41, p = .035, \eta^2 = .03$  (vgl. Abbildung 4.4) und Anzahl Perseverationen,  $F(2, 230) = 4.39, p = .013, \eta^2 = .04$  (vgl. Abbildung 4.5) beruhte.

*IED.* Im IED ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 472) = 1.99, p = .066, \eta^2 = .03$ , noch für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Alter,  $F(6, 472) = 1.55, p = .160, \eta^2 = .02$ .

*SWM.* Auch im SWM ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 472) = 0.52, p = .794, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Alter,  $F(6, 472) = 0.48, p = .823, \eta^2 = .01$ .

*Zahlen nachsprechen.* Genauso ergab sich im Zahlen nachsprechen weder ein globaler signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 466) = 0.63, p = .638, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Alter,  $F(4, 466) = 0.61, p = .656, \eta^2 = .01$ .

*CEFT.* Dagegen fand sich im CEFT ein signifikanter Effekt sowohl für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 240) = 12.09, p = .000, \eta^2 = .09$ , als auch für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Alter,  $F(2, 240) = 6.73, p = .001, \eta^2 = .05$  (vgl. Abbildung 4.6).

*Mosaiktest.* Im Mosaiktest ergab sich ebenfalls ein signifikanter Effekt sowohl für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 235) = 6.16, p = .002, \eta^2 = .05$ , als auch für die Interaktion von Gruppenzugehörigkeit und Alter,  $F(2, 235) = 4.23, p = .016, \eta^2 = .04$  (vgl. Abbildung 4.7).

*SRS.* Auch im SRS ergab sich ein signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 221) = 351.65, p = .000, \eta^2 = .76$ .

*HANES-KJ.* Für den HANES-KJ ergab sich ein globaler signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 450) = 26.82, p = .000, \eta^2 = .19$ , der auf den Variablen Neurotizismus,  $F(2, 226) = 11.18, p = .000, \eta^2 = .09$ , und Extraversion,  $F(2, 226) = 56.40, p = .000, \eta^2 = .33$  beruhte.

*KAT II.* Im KAT II ergab sich auch ein signifikanter Effekt für die Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 233) = 6.36, p = .002, \eta^2 = .05$ .

Insgesamt waren die Effekte klein bis mittelgroß ( $\eta^2 = [.01;.10]$ ). Nur für den SRS findet sich ein großer Effekt von  $\eta^2 = .75$ . Alle Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.1. Tabelle 4.2 gibt eine Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse.

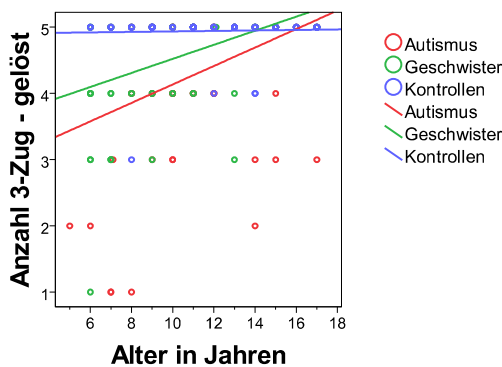


Abbildung 4.1. Anzahl gelöster 3-Zug-Probleme im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Alter:  $F(2, 233) = 7.52, p = .001, \eta^2 = .06$ .

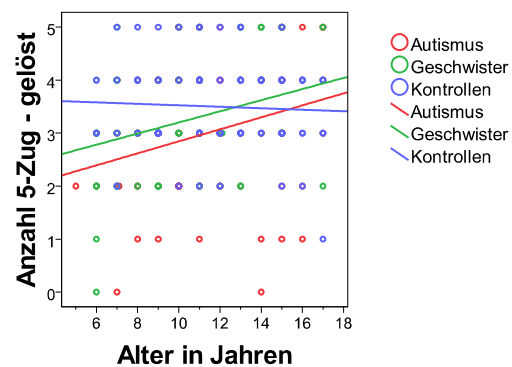


Abbildung 4.2. Anzahl gelöster 5-Zug-Probleme im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Alter:  $F(2, 233) = 3.35, p = .037, \eta^2 = .03$ .

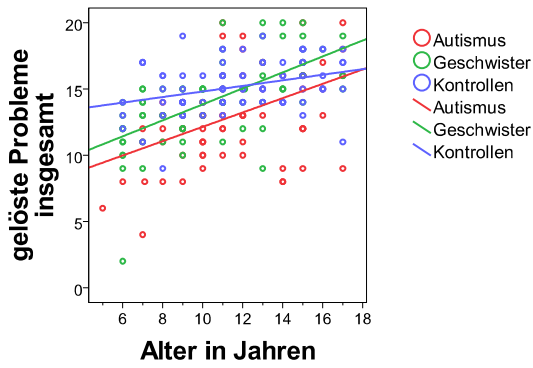


Abbildung 4.3. Anzahl gelöster Probleme insgesamt im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Alter:  $F(2, 233) = 5.28, p = .006, \eta^2 = .04$ .

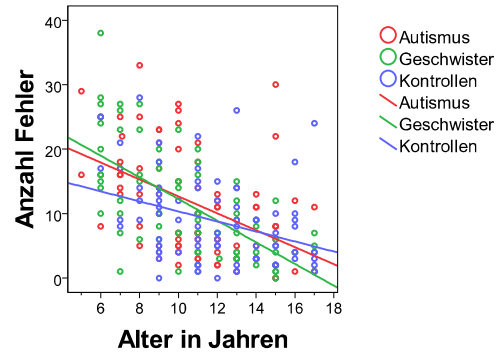


Abbildung 4.4. Anzahl Fehler im Modified Card Sorting Test für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Alter:  $F(2, 230) = 3.41, p = .035, \eta^2 = .03$ .

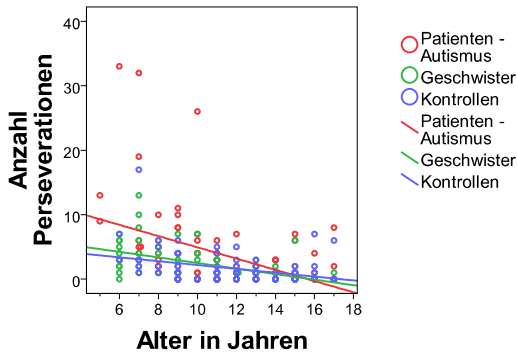


Abbildung 4.5. Anzahl Perseverationen im Modified Card Sorting Test für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Alter:  $F(2, 230) = 4.39, p = .013, \eta^2 = .04$ .

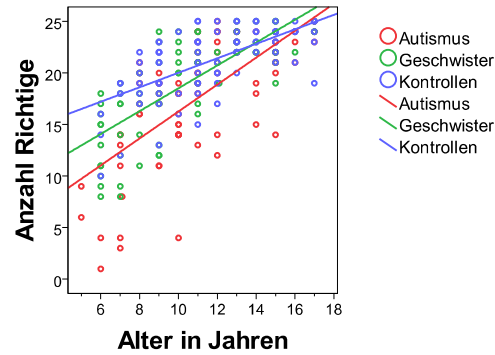


Abbildung 4.6. Anzahl richtige Lösungen insgesamt im Children's Embedded Figures Test für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Alter:  $F(2, 240) = 6.73, p = .001, \eta^2 = .05$ .

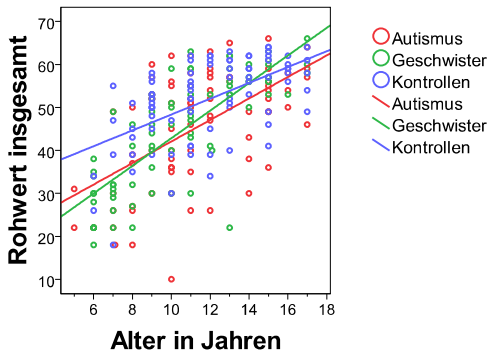


Abbildung 4.7. Rohwert insgesamt im Mosaiktest für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom Alter; Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Alter:  $F(2, 235) = 4.23, p = .016, \eta^2 = .04$ .

Tabelle 4.1

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für die Leistungen der Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe im Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und, KAT II

Variablen	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Post hoc
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
<b>Turm von London</b>				
3-Zug – gelöst	4.3 (1.1)	4.6 (0.7)	4.9 (0.3)	1 < 2, 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.7 (2.9)	5.4 (3.4)	4.3 (1.8)	1 = 2 = 3
5-Zug – gelöst	3.0 (1.3)	3.3 (1.0)	3.5 (0.8)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
Gelöste Probleme insgesamt	13.0 (3.4)	14.3 (2.7)	15.2 (1.9)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	8.1 (8.3)	9.9 (7.0)	8.6 (4.7)	1 < 2 & 1, 3 & 2, 3
Pausen insgesamt	1.9 (1.7)	1.7 (2.0)	1.4 (1.5)	1 = 2 = 3
<b>MCST</b>				
Fehler	11.1 (8.3)	11.4 (8.2)	8.9 (6.8)	1 = 2 = 3
Perseverationen	3.9 (6.4)	2.3 (2.7)	1.7 (2.6)	1 > 2, 3
<b>IED</b>				
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	7.7 (4.8)	6.4 (3.3)	6.2 (2.1)	1 > 2, 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	15.3 (10.8)	16.7 (10.9)	13.2 (9.6)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	27.3 (13.5)	25.9 (11.7)	23.6 (12.0)	1 = 2 = 3
<b>SWM</b>				
Fehler zwischen Suchdurchgängen	38.1 (22.5)	36.9 (21.4)	29.5 (16.9)	1 = 2 = 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.4 (2.4)	1.3 (2.0)	1.6 (2.2)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	34.6 (5.5)	34.6 (5.2)	34.3 (4.1)	1 = 2 = 3
<b>Zahlen nachsprechen</b>				
Vorwärts	5.2 (1.3)	5.7 (1.3)	5.9 (1.2)	1 < 2, 3
Rückwärts	4.0 (1.1)	4.2 (1.1)	4.4 (1.2)	1 = 2 = 3
<b>CEFT</b>				
Anzahl Richtige	17.8 (5.8)	19.1 (4.7)	21.3 (3.3)	1 < 2, 3

Variablen	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Post hoc
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Mosaiktest				
Rohwert insgesamt	45.2 (13.4)	44.5 (13.3)	51.8 (9.7)	1, 2 < 3
SRS				
Rohwert insgesamt	90.9 (24.1)	22.0 (17.0)	21.4 (12.6)	1 > 2, 3
HANES-KJ				
Neurotizismus	18.3 (8.6)	15.6 (8.1)	12.2 (7.4)	1, 2 > 3
Extraversion	8.2 (3.8)	11.6 (2.9)	13.2 (2.0)	1 < 2 < 3
KAT II				
Rohwert insgesamt	5.9 (4.8)	4.8 (4.3)	3.5 (3.5)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3

*Anmerkungen.* MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.2

*Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse aus dem Vergleich zwischen Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe*

Variablen	G	post hoc	G × A
Turm von London	*	1 < 2, 3 1, 2 & 1 < 3 & 2, 3	*
MCST	*	1 < 2, 3	*
IED	ns		ns
SWM	ns		ns
Zahlen nachsprechen	ns		ns
CEFT	*	1 < 2, 3	*
Mosaiktest	*	1, 2 < 3	*
SRS	*	1 < 2, 3	-
HANES-KJ	*	1, 2 > 3 (N) 1 < 2 < 3 (E)	-
KAT II	*	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3	-



---

*Anmerkungen.* MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II, 1: Autismusgruppe, 2: Geschwistergruppe, 3: Kontrollgruppe, "<": schlechter als bzw. geringere Ausprägung im Sinne des Konstrukts.

\*  $p < .05$ .

## 4.2 EINFLUSS VON GENOTYP UND GRUPPENZUGEHÖRIGKEIT AUF NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS, PERSÖNLICHKEITS- UND VERHALTENSFRAGEBÖGEN

### 4.2.1 DOPAMINTRANSPORTER-GEN

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den *DAT1*-Genotyp,  $F(12, 404) = 0.94, p = .465, \eta^2 = .03$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 404) = 0.56, p = .875, \eta^2 = .02$ .

*MCST.* Auch im MCST ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 410) = 0.12, p = .887, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 410) = 0.05, p = .995, \eta^2 = .00$ .

*IED.* Nach Kontrolle des Alters ergab sich im IED weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 420) = 1.16, p = .328, \eta^2 = .02$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 420) = 1.03, p = .402, \eta^2 = .02$ .

*SWM.* Genauso ergab sich im SWM nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 420) = 0.33, p = .803, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 420) = 1.40, p = .212, \eta^2 = .02$ .

*Zahlen nachsprechen.* Im Zahlen nachsprechen ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 412) = 0.72, p = .488, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 412) = 0.56, p = .689, \eta^2 = .01$ .

*CEFT.* Es ergab sich im CEFT weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 214) = 0.23, p = .629, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 214) = 0.12, p = .886, \eta^2 = .00$ .

*Mosaiktest.* Auch im Mosaiktest ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 209) = 0.00, p = .965, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 209) = 0.59, p = .554, \eta^2 = .01$ .

*SRS.* Im SRS ergab sich ebenso weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 200) = 0.39, p = .534, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 200) = 0.30, p = .743, \eta^2 = .00$ .

*HANES-KJ.* Es ergab sich im HANES-KJ weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 394) = 0.55, p = .577, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 394) = 1.09, p = .297, \eta^2 = .01$ .

*KAT II.* Schließlich ergab sich auch im KAT II weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 205) = 0.01, p = .928, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 205) = 0.26, p = .772, \eta^2 = .00$ .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.3.

#### 4.2.2 SEROTONINTRANSPORTER-GEN

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den 5-HTTLPR-Genotyp,  $F(12, 416) = 2.10, p = .055, \eta^2 = .06$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 416) = 0.40, p = .963, \eta^2 = .01$ .

*MCST.* Im MCST dagegen ergab sich ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 422) = 3.88, p = .022, \eta^2 = .04$ . In univariaten Varianzanalysen war der Effekt für die Anzahl Perseverationen,  $F(4, 422) = 6.86, p = .009, \eta^2 = .03$ , nicht aber für die Anzahl Fehler signifikant,  $F(4, 422) = 3.69, p = .056, \eta^2 = .02$ . Die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit war jedoch nicht signifikant,  $F(4, 422) = 1.37, p = .243, \eta^2 = .01$ .

*IED.* Im IED wiederum ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 434) = 0.05, p = .983, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 434) = 0.32, p = .929, \eta^2 = .00$ .

*SWM.* Nach Kontrolle des Alters ergab sich auch im SWM weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 434) = 1.26, p = .289, \eta^2 = .02$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 434) = 1.20, p = .308, \eta^2 = .02$ .

*Zahlen nachsprechen.* Ebenso ergab sich im Zahlen nachsprechen nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 426) = 0.15, p = .857, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 426) = 0.29, p = .882, \eta^2 = .00$ .

*CEFT.* Auf den CEFT hatte der Genotyp einen signifikanten Effekt,  $F(2, 221) = 8.95, p = .003, \eta^2 = .04$ , nicht aber die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 221) = 1.08, p = .343, \eta^2 = .01$ .

*Mosaiktest.* Im Mosaiktest jedoch ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 216) = 2.03, p = .156, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 216) = 0.05, p = .955, \eta^2 = .00$ .

*SRS.* Auch im SRS ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 207) = 0.14, p = .714, \eta^2 = .00$  noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 207) = 0.23, p = .795, \eta^2 = .00$ .

*HANES-KJ.* Ebenso ergab sich im HANES-KJ weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 408) = 0.43, p = .655, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 408) = 0.35, p = .844, \eta^2 = .00$ .

*KAT II.* Auch im KAT II hatte weder der Genotyp,  $F(2, 212) = 0.06$ ,  $p = .812$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 212) = 0.12$ ,  $p = .886$ ,  $\eta^2 = .00$ , einen signifikanten Effekt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.4.

#### 4.2.3 OXYTOCINREZEPTOR-GEN – RS53576

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich kein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp von *OXTR*-SNP rs53576,  $F(12, 414) = 0.81$ ,  $p = .562$ ,  $\eta^2 = .02$ , jedoch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 414) = 1.85$ ,  $p = .039$ ,  $\eta^2 = .05$  (vgl. Abbildung 4.8). Der signifikante globale Effekt beruhte auf dem signifikanten Interaktionseffekt bei der durchschnittlichen Lösungszeit über alle Probleme,  $F(2, 212) = 3.98$ ,  $p = .020$ ,  $\eta^2 = .04$ . Die Variablen Anzahl gelöster Probleme,  $F(2, 212) = 0.40$ ,  $p = .669$ ,  $\eta^2 = .00$ , und durchschnittliche Lösungszeit bei 3-Zug-Aufgaben,  $F(2, 212) = 0.08$ ,  $p = .922$ ,  $\eta^2 = .00$ , Anzahl gelöster Probleme bei 5-Zug-Aufgaben,  $F(2, 212) = 1.29$ ,  $p = .276$ ,  $\eta^2 = .01$ , und insgesamt,  $F(2, 212) = 2.55$ ,  $p = .081$ ,  $\eta^2 = .02$ , sowie Anzahl der Pausen insgesamt,  $F(2, 212) = 0.43$ ,  $p = .650$ ,  $\eta^2 = .00$ , wiesen in univariaten Varianzanalysen keine signifikanten Effekte auf.

*MCST.* Im MCST dagegen ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 418) = 0.76$ ,  $p = .471$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 418) = 0.81$ ,  $p = .519$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*IED.* Auch im IED ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 430) = 0.91$ ,  $p = .439$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 430) = 0.92$ ,  $p = .482$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*SWM.* Ebenso waren im SWM nach Kontrolle des Alters weder der globale Effekt des Genotyps,  $F(6, 430) = 0.29$ ,  $p = .831$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch der Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 430) = 0.93$ ,  $p = .472$ ,  $\eta^2 = .01$ , signifikant.

*Zahlen nachsprechen.* Im Zahlen nachsprechen ergab sich nach Kontrolle des Alters auch weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 422) = 1.34$ ,  $p = .764$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 422) = 0.41$ ,  $p = .801$ ,  $\eta^2 = .00$ .

*CEFT.* Es ergab sich im CEFT weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 219) = 0.03$ ,  $p = .867$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 221) = 0.47$ ,  $p = .626$ ,  $\eta^2 = .00$ .

*Mosaiktest.* Im Mosaiktest ergab sich ebenfalls weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 214) = 0.00$ ,  $p = .959$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 214) = 0.24$ ,  $p = .783$ ,  $\eta^2 = .00$ .

*SRS.* Auch im SRS hatten weder der Genotyp,  $F(2, 205) = 0.75, p = .387, \eta^2 = .00$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 205) = 0.54, p = .582, \eta^2 = .01$ , einen signifikanten Effekt.

*HANES-KJ.* Im HANES-KJ ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 404) = 0.04, p = .962, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 404) = 0.08, p = .783, \eta^2 = .00$ .

*KAT II.* Genauso ergab sich im KAT II weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 210) = 0.14, p = .708, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 210) = 0.26, p = .768, \eta^2 = .00$ .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.5.

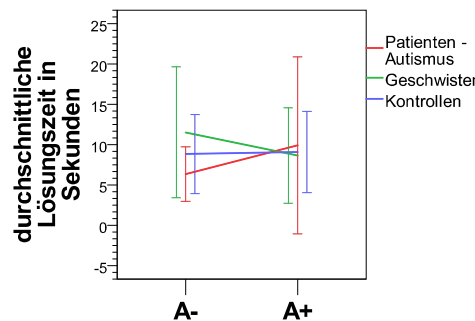


Abbildung 4.8. Durchschnittliche Lösungszeit insgesamt in Sekunden im Turm von London für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom *OXTR*-Genotyp (rs53576); Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Genotyp:  $F(12, 414) = 1.85, p = .039, \eta^2 = .05$ .

#### 4.2.4 OXYTOCINREZEPTOR-GEN – RS2254298

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(12, 420) = 1.79, p = .103, \eta^2 = .05$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 420) = 0.95, p = .495, \eta^2 = .03$ .

*MCST.* Auch im MCST ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 426) = 0.22, p = .800, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 426) = 0.94, p = .439, \eta^2 = .01$ .

*IED.* Ebenso ergab sich nach Kontrolle des Alters im IED weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 438) = 2.31, p = .078, \eta^2 = .03$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 438) = 0.46, p = .841, \eta^2 = .01$ .

*SWM.* Im SWM hatten nach Kontrolle des Alters weder der Genotyp,  $F(6, 438) = 0.51, p = .675, \eta^2 = .01$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 438) = 0.29, p = .941, \eta^2 = .00$ , einen globalen signifikanten Effekt.

*Zahlen nachsprechen.* Im Zahlen nachsprechen ergab sich auch nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 430) = 0.21$ ,  $p = .807$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 430) = 0.34$ ,  $p = .853$ ,  $\eta^2 = .00$ .

*CEFT.* Genauso ergab sich im CEFT weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 223) = 1.49$ ,  $p = .224$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 223) = 1.46$ ,  $p = .234$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*Mosaiktest.* Im Mosaiktest ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 218) = 2.06$ ,  $p = .152$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 218) = 0.72$ ,  $p = .489$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*SRS.* Im SRS ergab sich kein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 209) = 0.46$ ,  $p = .499$ ,  $\eta^2 = .00$ , jedoch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 209) = 3.51$ ,  $p = .032$ ,  $\eta^2 = .03$  (vgl. Abbildung 4.9).

*HANES-KJ.* Im HANES-KJ dagegen ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 412) = 0.59$ ,  $p = .553$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 412) = 0.95$ ,  $p = .435$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*KAT II.* Weder der Genotyp,  $F(2, 214) = 0.66$ ,  $p = .418$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 214) = 0.94$ ,  $p = .394$ ,  $\eta^2 = .01$ , hatten einen signifikanten Effekt auf den KAT II.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.6.

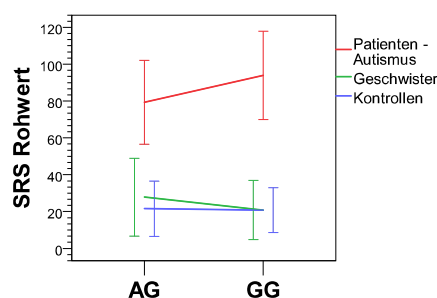


Abbildung 4.9. Rohwert in der Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität für Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe in Abhängigkeit vom *OXTR*-Genotyp (rs2254298); Interaktionseffekt Gruppe  $\times$  Genotyp:  $F(2, 209) = 3.51$ ,  $p = .032$ ,  $\eta^2 = .03$ .

#### 4.2.5 OXYTOCINREZEPTOR-GEN – RS2268494

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp von *OXTR*-SNP rs2268494,  $F(12, 420) = 0.88$ ,  $p = .507$ ,  $\eta^2 = .33$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 420) = 0.44$ ,  $p = .947$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*MCST.* Ebenso ergab sich im MCST nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 422) = 0.46, p = .634, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 422) = 1.93, p = .105, \eta^2 = .02$ .

*IED.* Auch auf den IED hatten nach Kontrolle des Alters weder der Genotyp,  $F(6, 436) = 0.95, p = .416, \eta^2 = .01$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 436) = 1.03, p = .403, \eta^2 = .01$ , einen signifikanten globalen Effekt.

*SWM.* Im SWM ergab sich ebenfalls nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 436) = 1.13, p = .340, \eta^2 = .02$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 436) = 0.43, p = .859, \eta^2 = .01$ .

*Zahlen nachsprechen.* Auch im Zahlen nachsprechen ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 428) = 0.44, p = .646, \eta^2 = .00$  noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 428) = 1.52, p = .195, \eta^2 = .01$ .

*CEFT.* Im CEFT ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 222) = 1.67, p = .198, \eta^2 = .01$  noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 222) = 1.16, p = .314, \eta^2 = .01$ .

*Mosaiktest.* Weder der Genotyp,  $F(2, 217) = 0.47, p = .496, \eta^2 = .00$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 217) = 0.78, p = .459, \eta^2 = .01$ , hatten nach Kontrolle des Alters einen signifikanten Effekt auf den Mosaiktest.

*SRS.* Im SRS ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 208) = 0.05, p = .828, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 208) = 0.15, p = .858, \eta^2 = .00$ .

*HANES-KJ.* Auch im HANES-KJ ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 410) = 0.84, p = .432, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 410) = 0.85, p = .491, \eta^2 = .01$ .

*KAT II.* Im KAT II ergab sich ebenso weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 214) = 0.01, p = .944, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 214) = 0.04, p = .963, \eta^2 = .00$ .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.7.

#### 4.2.6 OXYTOCINREZEPTOR-GEN – RS2301261

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp des *OXTR*-SNPs rs2301261,  $F(12, 420) = 1.02, p = .414, \eta^2 = .03$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 420) = 0.75, p = .700, \eta^2 = .02$ .

*MCST.* Auch im MCST ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 426) = 1.36, p = .259, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 426) = 0.46, p = .765, \eta^2 = .00$ .

*IED.* Ebenso hatten nach Kontrolle des Alters weder der Genotyp,  $F(6, 438) = 1.55, p = .204, \eta^2 = .02$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 438) = 0.98, p = .435, \eta^2 = .01$ , einen signifikanten globalen Effekt auf den IED.

*SWM.* Im SWM ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 438) = 0.40, p = .750, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 438) = 0.60, p = .728, \eta^2 = .01$ .

*Zahlen nachsprechen.* Im Zahlen nachsprechen dagegen ergab sich nach Kontrolle des Alters ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 430) = 3.45, p = .033, \eta^2 = .03$ . Dieser beruhte auf einem signifikanten Effekt auf das Zahlen nachsprechen vorwärts,  $F(2, 216) = 5.97, p = .015, \eta^2 = .03$ . Der Effekt auf das Zahlen nachsprechen rückwärts war indes nicht signifikant,  $F(2, 216) = 0.01, p = .923, \eta^2 = .00$ . Die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 430) = 0.34, p = .849, \eta^2 = .00$ , war ebenfalls nicht signifikant.

*CEFT.* Im CEFT ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 223) = 0.00, p = .968, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 223) = 1.01, p = .366, \eta^2 = .01$ .

*Mosaiktest.* Auch im Mosaiktest ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 218) = 0.16, p = .686, \eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 218) = 0.01, p = .987, \eta^2 = .00$ .

*SRS.* Im SRS ergab sich ebenfalls kein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 209) = 1.69, p = .195, \eta^2 = .01$ , jedoch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 209) = 1.05, p = .352, \eta^2 = .01$ .

*HANES-KJ.* Im HANES-KJ hatten weder der Genotyp,  $F(4, 412) = 0.38, p = .683, \eta^2 = .00$  noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 412) = 0.49, p = .745, \eta^2 = .01$  einen signifikanten globalen Effekt.

*KAT II.* Genauso ergab sich im KAT II weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 214) = 1.48, p = .226, \eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 214) = 1.111, p = .333, \eta^2 = .01$ .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.8.

#### 4.2.7 CONTACTIN-ASSOCIATED-PROTEIN-LIKE-2-GEN – RS2710102

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp des *CNTNAP2*-SNPs rs2710102,  $F(12, 414) = 2.38, p = .030, \eta^2 = .06$ . Dieser beruhte auf dem signifikanten Effekt für die Anzahl richtig gelöster Probleme bei 3-Zug-



Aufgaben,  $F(2, 212) = 4.15$ ,  $p = .043$ ,  $\eta^2 = .02$ . Keine signifikanten univariaten Effekte ergaben sich für die durchschnittliche Lösungszeit für 3-Zug-Aufgaben,  $F(2, 212) = 0.44$ ,  $p = .507$ ,  $\eta^2 = .00$ , Anzahl gelöster Probleme bei 5-Zug-Aufgaben,  $F(2, 212) = 0.03$ ,  $p = .872$ ,  $\eta^2 = .00$ , und insgesamt,  $F(2, 212) = 3.09$ ,  $p = .080$ ,  $\eta^2 = .01$ , die durchschnittliche Lösungszeit für alle Aufgaben,  $F(2, 212) = 0.29$ ,  $p = .591$ ,  $\eta^2 = .00$ , und die Anzahl der Pausen insgesamt,  $F(2, 212) = 0.53$ ,  $p = .466$ ,  $\eta^2 = .00$ . Die globale Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit war ebenfalls nicht signifikant,  $F(12, 414) = 0.63$ ,  $p = .820$ ,  $\eta^2 = .02$ .

*MCST.* Dagegen ergab sich im MCST weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 422) = 1.01$ ,  $p = .366$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 422) = 0.58$ ,  $p = .675$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*IED.* Auch im IED ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 430) = 0.55$ ,  $p = .648$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 430) = 1.14$ ,  $p = .341$ ,  $\eta^2 = .02$ .

*SWM.* Im SWM hatten nach Kontrolle des Alters ebenfalls weder der Genotyp,  $F(6, 430) = 0.18$ ,  $p = .909$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit  $F(6, 430) = 0.92$ ,  $p = .482$ ,  $\eta^2 = .01$ , einen signifikanten globalen Effekt.

*Zahlen nachsprechen.* Im Zahlen nachsprechen ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 422) = 0.49$ ,  $p = .611$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 422) = 1.54$ ,  $p = .189$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*CEFT.* Genauso ergab sich im CEFT weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 219) = 0.19$ ,  $p = .663$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 219) = 0.58$ ,  $p = .560$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*Mosaiktest.* Auf den Mosaiktest hatten nach Kontrolle des Alters weder der Genotyp,  $F(2, 214) = 0.02$ ,  $p = .890$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 214) = 1.22$ ,  $p = .297$ ,  $\eta^2 = .01$ , einen signifikanten Effekt.

*SRS.* Im SRS ergab sich ebenfalls kein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 205) = 1.26$ ,  $p = .263$ ,  $\eta^2 = .01$ , jedoch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 205) = 0.52$ ,  $p = .594$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*HANES-KJ.* Auch im HANES-KJ ergab sich weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 404) = 1.64$ ,  $p = .198$ ,  $\eta^2 = .02$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 404) = 0.36$ ,  $p = .838$ ,  $\eta^2 = .00$ .

*KAT II.* Im KAT II ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 210) = 2.47$ ,  $p = .118$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 210) = 0.93$ ,  $p = .397$ ,  $\eta^2 = .01$ .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.9.

#### 4.2.8 CONTACTIN-ASSOCIATED-PROTEIN-LIKE-2-GEN – RS7794745

*Turm von London.* Im Turm von London ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp des *CNTNAP2*-SNPs rs7794745,  $F(12, 412) = 0.50$ ,  $p = .805$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(12, 412) = .161$ ,  $p = .086$ ,  $\eta^2 = .05$ .

*MCST.* Auch im MCST ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 414) = 0.16$ ,  $p = .852$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 414) = 0.90$ ,  $p = .463$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*IED.* Nach Kontrolle des Alters hatten ebenfalls weder der Genotyp,  $F(6, 428) = 1.28$ ,  $p = .284$ ,  $\eta^2 = .02$ , noch die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 428) = 0.27$ ,  $p = .953$ ,  $\eta^2 = .00$ , einen signifikanten globalen Effekt.

*SWM.* Im SWM ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(6, 428) = 0.85$ ,  $p = .466$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(6, 428) = 0.63$ ,  $p = .704$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*Zahlen nachsprechen.* Im Zahlen nachsprechen ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein globaler signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(4, 422) = 1.20$ ,  $p = .304$ ,  $\eta^2 = .01$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 422) = 1.28$ ,  $p = .276$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*CEFT.* Im CEFT dagegen ergab sich ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 218) = 4.83$ ,  $p = .029$ ,  $\eta^2 = .02$ , nicht aber für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 218) = 0.68$ ,  $p = .508$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*Mosaiktest.* Im Mosaiktest wiederum ergab sich nach Kontrolle des Alters weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 212) = 0.05$ ,  $p = .820$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 212) = 0.40$ ,  $p = .669$ ,  $\eta^2 = .00$ .

*SRS.* Auch im SRS ergab sich kein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 204) = 0.96$ ,  $p = .327$ ,  $\eta^2 = .01$ , jedoch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 204) = 2.87$ ,  $p = .059$ ,  $\eta^2 = .03$ .

*HANES-KJ.* Keinen globalen signifikanten Effekt hatten der Genotyp,  $F(4, 402) = 0.38$ ,  $p = .683$ ,  $\eta^2 = .00$ , und die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(4, 402) = 0.36$ ,  $p = .839$ ,  $\eta^2 = .00$ , auf den HANES-KJ.

*KAT II.* Auch im KAT II ergab sich weder ein signifikanter Effekt für den Genotyp,  $F(2, 209) = 0.00$ ,  $p = .968$ ,  $\eta^2 = .00$ , noch für die Interaktion von Genotyp und Gruppenzugehörigkeit,  $F(2, 209) = 0.44$ ,  $p = .644$ ,  $\eta^2 = .00$ .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die Richtung der Unterschiede finden sich in Tabelle 4.10. Tabelle 4.11 gibt eine Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse für den Einfluss der Genotypen und deren Interaktion mit der Gruppenzugehörigkeit.

Die Ursachen für fehlende Werte der neuropsychologischen Variablen in der Autismusgruppe waren mangelnde Kooperation oder zu geringes Aufgabenverständnis. In der Geschwister- und Kontrollgruppe dagegen waren es technische oder Durchführungsfehler. Grund für fehlende Werte beim SRS war die mangelnde Bereitschaft der Mütter bzw. Sorgeberechtigten, den Fragebogen auszufüllen. Vereinzelt konnten Genotypen wegen mangelnder Qualität der Speichelproben nicht analysiert werden. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

Tabelle 4.3

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (DAT1 VNTR) und Gruppe

Variablen	9-			9+			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.5 (1.1)	4.7 (0.6)	5.0 (0.2)	4.2 (1.1)	4.6 (0.7)	4.9 (0.4)	1, 2 < 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.9 (3.7)	5.6 (3.6)	4.1 (2.0)	4.5 (1.6)	5.3 (3.4)	4.6 (2.0)	1 = 2 = 3
5-Zug – gelöst	2.8 (1.3)	3.1 (1.1)	3.5 (0.8)	3.2 (1.2)	3.5 (0.8)	3.4 (0.9)	1 = 2 = 3
Gelöste Probleme insgesamt	13.2 (3.5)	14.0 (2.7)	15.3 (1.5)	12.8 (3.3)	14.5 (2.8)	15.1 (2.3)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	9.0 (10.5)	9.4 (6.6)	9.0 (5.3)	7.4 (5.3)	10.3 (7.5)	9.1 (4.5)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	1.8 (1.5)	1.6 (2.0)	1.1 (1.0)	1.9 (1.9)	1.8 (1.9)	1.4 (1.4)	1 = 2 = 3
MCST							
Fehler	10.7 (8.1)	11.5 (7.8)	7.9 (6.5)	11.6 (8.8)	11.3 (8.7)	8.0 (6.9)	1, 2 & 1, 3 & 3 < 2
Perseverationen	3.8 (6.5)	2.3 (2.8)	1.1 (1.8)	4.1 (6.4)	2.4 (2.6)	1.5 (1.9)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	7.6 (5.1)	6.7 (4.1)	5.8 (1.9)	7.7 (4.7)	6.1 (2.5)	6.1 (1.8)	1 > 2 & 1, 3 & 2, 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	13.7 (11.0)	18.1 (11.8)	13.1 (9.9)	16.4 (10.4)	15.6 (10.2)	12.3 (9.4)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	23.8 (11.9)	26.9 (11.2)	23.2 (12.7)	30.9 (14.7)	25.3 (12.3)	22.8 (12.6)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	36.0 (23.1)	37.7 (23.1)	28.9 (17.5)	38.1 (22.7)	37.1 (21.5)	28.3 (17.2)	1 = 2 = 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	0.7 (1.3)	1.2 (2.1)	1.7 (2.6)	2.1 (3.2)	1.4 (2.0)	1.1 (1.5)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	34.5 (5.9)	34.8 (5.2)	33.9 (3.5)	35.0 (4.9)	34.7 (5.1)	34.2 (4.5)	1 = 2 = 3

Variablen	9-			9+			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	5.3 (1.6)	5.5 (1.4)	6.2 (1.2)	5.1 (1.1)	5.9 (1.1)	6.0 (1.3)	1 < 2, 3
Rückwärts	4.1 (1.2)	4.1 (1.2)	4.4 (1.4)	4.1 (0.9)	4.2 (1.0)	4.6 (1.1)	1 = 2 = 3
CEFT							
Anzahl Richtige	18.1 (5.6)	19.0 (4.8)	21.7 (3.1)	17.5 (6.2)	19.1 (4.8)	21.4 (2.6)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	46.0 (14.7)	45.4 (13.5)	50.7 (10.4)	45.4 (12.1)	43.5 (13.2)	53.4 (7.3)	1, 2 < 3
SRS							
Rohwert insgesamt	91.8 (23.4)	21.9 (19.4)	23.3 (11.9)	91.2 (25.5)	22.1 (15.3)	18.7 (13.0)	1 > 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	17.5 (8.6)	16.6 (7.6)	12.9 (7.6)	19.3 (8.4)	14.6 (8.5)	11.6 (7.1)	1, 2 > 3
Extraversion	7.8 (3.5)	11.2 (2.6)	13.4 (1.5)	8.5 (4.2)	12.0 (3.1)	13.2 (2.2)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	5.7 (4.2)	4.7 (4.2)	3.7 (4.0)	6.3 (5.4)	4.8 (4.6)	3.2 (2.9)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3

*Anmerkungen.* 9+: Genotypen 9/9 und 9/10, 9-: Genotyp 10/10, MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.4

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (5-HTTLPR) und Gruppe

Variablen	S-			S+			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe(2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe(2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.1 (1.3)	4.2 (0.7)	4.9 (0.5)	4.4 (1.0)	4.7 (0.6)	5.0 (0.2)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.2 (1.4)	4.9 (1.9)	4.4 (2.0)	4.8 (3.1)	5.6 (3.8)	4.3 (1.9)	1 = 2 = 3
5-Zug – gelöst	3.1 (1.3)	3.0 (1.1)	3.3 (0.8)	3.0 (1.3)	3.4 (0.9)	3.6 (0.9)	1 = 2 = 3
Gelöste Probleme insgesamt	12.5 (3.8)	12.7 (2.7)	14.9 (2.2)	13.1 (3.3)	14.8 (2.6)	15.4 (1.9)	1 = 2 = 3
Durchschnittliche Lösungszeit	6.9 (4.3)	7.6 (4.8)	10.0 (6.0)	8.5 (9.0)	10.6 (7.5)	8.7 (4.6)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	2.7 (2.3)	2.2 (2.6)	1.6 (1.1)	1.7 (1.5)	1.6 (1.7)	1.2 (1.3)	1 = 2 = 3
MCST							
Fehler	13.5 (10.2)	14.2 (7.4)	8.9 (7.1)	10.6 (8.0)	10.6 (8.4)	8.0 (6.4)	1 = 2 = 3
Perseverationen	7.1 (10.0)	3.0 (2.4)	1.8 (2.4)	3.2 (5.1)	2.1 (2.7)	1.1 (1.5)	1, 2 & 2, 3 & 1 > 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	7.6 (2.4)	7.2 (2.5)	6.6 (2.1)	7.7 (5.3)	6.2 (3.5)	6.1 (2.0)	1 = 2 = 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	15.7 (11.5)	18.8 (10.9)	10.6 (9.6)	14.8 (10.6)	16.1 (11.0)	13.0 (9.4)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	27.1 (13.1)	29.0 (11.0)	22.1 (11.2)	27.1 (13.9)	25.1 (11.9)	23.2 (12.5)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	46.2 (24.1)	48.7 (20.0)	28.0 (17.5)	36.2 (22.2)	33.6 (20.8)	28.4 (16.6)	1 = 2 = 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.1 (2.2)	1.6 (2.2)	1.6 (2.9)	1.4 (2.5)	1.2 (2.0)	1.2 (1.7)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	34.9 (6.7)	37.7 (4.0)	33.8 (2.8)	34.7 (5.1)	33.8 (5.1)	34.0 (4.1)	1 = 2 = 3

Variablen	s-			s+			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe(2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe(2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	4.8 (1.3)	5.5 (1.2)	6.1 (1.0)	5.3 (1.3)	5.8 (1.3)	6.0 (1.3)	1 < 2, 3
Rückwärts	3.8 (1.1)	3.9 (1.1)	4.3 (1.2)	4.1 (1.1)	4.2 (1.1)	4.5 (1.2)	1 = 2 = 3
CEFT							
Anzahl Richtige	14.8 (6.7)	17.5 (5.4)	20.9 (2.8)	18.5 (5.5)	19.5 (4.5)	21.9 (2.7)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	41.3 (16.3)	39.6 (13.5)	51.3 (11.2)	46.8 (12.5)	45.8 (13.0)	53.0 (7.8)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
SRS							
Rohwert insgesamt	89.3 (31.4)	23.5 (21.3)	19.1 (9.5)	92.0 (22.5)	21.6 (16.0)	21.7 (13.5)	1 > 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	17.6 (9.8)	16.7 (8.5)	12.1 (7.1)	18.4 (8.3)	15.2 (8.0)	11.8 (7.2)	1, 2 > 3
Extraversion	9.0 (4.3)	12.0 (2.8)	13.1 (2.6)	8.0 (3.8)	11.5 (2.9)	13.3 (1.7)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	6.0 (6.5)	4.3 (4.0)	3.5 (3.5)	6.0 (4.4)	4.9 (4.5)	3.4 (3.2)	1, 2 & 3 < 1 & 2, 3

*Anmerkungen.* s+: Genotypen s/s und s/l, s-: Genotyp l/l, MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.5

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (OXTR rs53576) und Gruppe

Variablen	A-			A+			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.3 (1.1)	4.6 (0.7)	5.0 (0.2)	4.5 (1.0)	4.7 (0.6)	4.9 (0.4)	1, 2 < 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.2 (1.5)	5.3 (3.0)	4.3 (1.8)	4.7 (2.8)	5.6 (3.8)	4.3 (2.0)	1, 2 & 1, 3 & 2 > 3
5-Zug – gelöst	3.2 (1.3)	3.4 (1.0)	3.4 (1.0)	3.0 (1.2)	3.2 (0.9)	3.7 (0.7)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
Gelöste Probleme insgesamt	12.5 (3.5)	14.8 (3.1)	14.9 (2.0)	13.6 (3.2)	14.0 (2.5)	15.7 (1.9)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	6.4 (3.4)	11.5 (8.1)	8.8 (4.9)	9.9 (11.0)	8.7 (5.9)	9.1 (5.0)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	2.0 (1.9)	2.0 (2.3)	1.3 (1.2)	1.8 (1.5)	1.5 (1.6)	1.3 (1.3)	1 = 2 = 3
MCST							1 = 2 = 3
Fehler	12.8 (8.9)	11.7 (8.3)	8.1 (5.5)	9.3 (7.5)	11.2 (8.3)	8.4 (7.5)	1 = 2 = 3
Perseverationen	3.8 (5.8)	2.4 (2.3)	1.3 (2.0)	4.0 (7.1)	2.3 (3.0)	1.1 (1.6)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	8.2 (5.7)	6.0 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (4.1)	6.7 (3.9)	6.3 (2.4)	1 > 2 & 1, 3 & 2, 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	16.2 (11.0)	16.2 (11.0)	13.3 (9.4)	13.6 (10.4)	17.1 (11.1)	11.7 (9.6)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	28.2 (13.3)	25.2 (11.8)	22.3 (10.7)	26.0 (14.1)	26.6 (11.0)	24.2 (13.6)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	(40.1 (23.4)	33.8 (20.6)	30.5 (17.3)	35.7 (22.0)	39.5 (22.0)	26.3 (15.9)	1 = 2 = 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.2 (2.9)	1.2 (1.7)	1.5 (2.1)	1.6 (2.1)	1.4 (2.3)	1.1 (1.9)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	34.8 (5.9)	34.9 (4.9)	34.4 (4.5)	34.7 (5.1)	34.6 (5.3)	33.5 (3.0)	1 = 2 = 3



Variablen	A-			A+			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	5.4 (1.1)	5.9 (1.2)	5.9 (1.2)	5.1 (1.5)	5.6 (1.3)	6.1 (1.3)	1 < 2, 3
Rückwärts	4.1 (1.0)	4.3 (1.1)	4.3 (1.2)	4.1 (1.1)	4.1 (1.1)	4.6 (1.3)	1 = 2 = 3
CEFT							
Anzahl Richtige	17.6 (6.0)	19.5 (5.0)	21.4 (3.0)	18.1 (5.9)	18.7 (4.6)	21.9 (2.6)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	45.9 (12.0)	45.2 (14.8)	52.2 (8.7)	45.8 (14.7)	43.7 (12.2)	53.5 (8.2)	1, 2 < 3
SRS							
Rohwert insgesamt	93.9 (26.3)	21.1 (17.5)	22.9 (14.1)	89.7 (22.7)	22.7 (17.1)	18.6 (10.3)	1 > 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	18.4 (8.0)	14.7 (9.6)	12.5 (7.9)	18.1 (9.1)	16.1 (6.9)	11.4 (6.2)	1, 2 > 3
Extraversion	8.3 (4.3)	11.7 (2.9)	13.2 (1.9)	8.0 (3.5)	11.5 (2.9)	13.4 (2.1)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	5.8 (4.3)	4.9 (4.7)	3.8 (3.9)	6.1 (5.3)	4.7 (4.1)	3.1 (2.4)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3

*Anmerkungen.* A-: Genotyp G/G, A+: Genotypen A/A und A/G, MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.6

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (OXTR rs2254298) und Gruppe

Variablen	A/G			G/G			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.7 (0.7)	4.8 (0.6)	4.9 (0.5)	4.3 (1.1)	4.6 (0.7)	5.0 (0.2)	1, 2 < 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.7 (1.9)	3.9 (1.2)	4.3 (1.7)	4.7 (3.1)	5.7 (3.7)	4.3 (1.9)	1 = 2 = 3
5-Zug – gelöst	3.2 (0.8)	3.2 (1.0)	3.4 (0.9)	3.0 (1.3)	3.3 (1.0)	3.5 (0.8)	1 = 2 = 3
Gelöste Probleme insgesamt	12.7 (2.8)	14.8 (2.8)	14.3 (2.5)	13.1 (3.5)	14.2 (2.8)	15.5 (1.7)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	9.3 (8.0)	9.5 (4.7)	8.1 (4.7)	8.0 (8.5)	10.4 (7.4)	9.2 (5.0)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	2.1 (2.3)	1.2 (1.3)	1.4 (1.3)	1.8 (1.6)	1.8 (2.1)	1.3 (1.2)	1 = 2 = 3
MCST							
Fehler	8.9 (8.1)	11.8 (9.4)	8.6 (7.2)	11.5 (8.5)	11.3 (8.1)	8.0 (6.4)	1 = 2 = 3
Perseverationen	2.2 (2.7)	1.7 (2.0)	2.2 (2.5)	4.3 (6.9)	2.4 (2.8)	0.9 (1.4)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	6.3 (3.0)	5.5 (1.7)	5.9 (2.3)	7.9 (5.1)	6.6 (3.5)	6.3 (2.0)	1 = 2 = 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	14.6 (10.4)	17.8 (10.5)	15.6 (8.8)	15.0 (10.9)	16.4 (11.0)	11.5 (9.5)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	26.1 (14.4)	26.7 (10.6)	30.2 (14.4)	27.3 (13.6)	25.7 (12.0)	21.0 (11.0)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	37.1 (22.2)	30.8 (18.9)	32.9 (20.6)	38.3 (23.0)	38.2 (21.8)	27.1 (15.4)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.3 (2.4)	0.7 (1.1)	1.6 (1.8)	1.4 (2.5)	1.4 (2.1)	1.3 (2.1)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	1.4 (2.5)	1.4 (2.1)	1.3 (2.1)	35.2 (6.0)	34.5 (3.7)	35.1 (4.1)	1 = 2 = 3

Variablen	A/G			G/G			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	5.6 (1.0)	5.7 (1.1)	5.9 (1.3)	5.2 (1.4)	5.7 (1.3)	6.0 (1.2)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
Rückwärts	4.2 (1.0)	4.2 (0.8)	4.1 (0.9)	4.1 (1.1)	4.1 (1.2)	4.5 (1.3)	1 = 2 = 3
CEFT							
Anzahl Richtige	19.2 (4.0)	21.0 (4.0)	20.9 (2.2)	17.5 (6.1)	18.7 (4.8)	21.8 (2.9)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	49.5 (9.8)	48.8 (13.4)	52.4 (6.8)	45.0 (13.9)	43.6 (13.2)	52.8 (9.2)	1, 2 < 3
SRS							
Rohwert insgesamt	79.3 (22.8)	27.8 (21.1)	21.6 (15.0)	93.9 (24.0)	20.9 (16.1)	20.8 (12.2)	1 > 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	19.2 (7.5)	13.3 (9.0)	10.6 (6.1)	18.2 (8.7)	16.0 (7.9)	12.3 (7.5)	1, 2 > 3
Extraversion	9.1 (3.8)	12.5 (1.6)	12.8 (2.3)	8.0 (3.9)	11.5 (3.0)	13.4 (1.9)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	4.6 (4.7)	5.5 (3.7)	2.6 (3.1)	6.2 (4.8)	4.6 (4.5)	3.7 (3.4)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3

*Anmerkungen.* MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.7

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (OXTR rs2268494) und Gruppe

Variablen	A/T			T/T			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.5 (0.7)	4.7 (0.5)	5.0 (0.0)	4.3 (1.1)	4.6 (0.7)	4.9 (0.3)	1, 2 < 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.3 (1.8)	5.7 (5.1)	4.0 (1.2)	4.8 (3.1)	5.4 (3.2)	4.4 (2.0)	1 < 2, 3
5-Zug – gelöst	2.9 (1.4)	3.4 (0.7)	3.4 (0.8)	3.1 (1.2)	3.3 (1.0)	3.5 (0.9)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
Gelöste Probleme insgesamt	12.9 (2.7)	14.2 (2.8)	14.6 (1.3)	13.0 (3.5)	14.3 (2.8)	15.4 (2.0)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	6.6 (3.5)	8.6 (7.1)	8.3 (4.0)	8.6 (9.0)	10.1 (7.1)	9.2 (5.1)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	1.9 (1.6)	2.7 (3.2)	1.5 (1.3)	1.8 (1.7)	1.5 (1.7)	1.3 (1.2)	1 = 2 = 3
MCST							
Fehler	14.4 (8.8)	9.3 (6.1)	7.9 (6.7)	10.5 (8.3)	11.7 (8.5)	8.2 (6.5)	1 = 2 = 3
Perseverationen	4.0 (3.3)	1.4 (1.5)	0.8 (1.7)	3.9 (6.9)	2.4 (2.8)	1.3 (1.8)	1 < 2, 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	6.2 (3.2)	5.6 (1.6)	6.2 (1.5)	8.0 (5.1)	6.6 (3.4)	6.2 (2.1)	1 = 2 = 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	15.5 (11.6)	16.1 (9.8)	14.5 (11.3)	14.8 (10.6)	16.8 (11.2)	11.8 (9.1)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	26.5 (14.9)	27.8 (14.4)	21.7 (10.4)	27.3 (13.5)	25.8 (11.5)	23.1 (12.6)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	44.4 (22.8)	42.3 (19.2)	33.2 (15.8)	36.9 (22.7)	36.3 (21.8)	27.1 (16.7)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.2 (2.0)	1.0 (1.5)	1.4 (2.7)	1.4 (2.5)	1.3 (2.1)	1.4 (1.9)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	35.1 (5.3)	35.0 (5.9)	35.2 (3.6)	34.7 (5.5)	34.6 (5.1)	33.6 (3.9)	1 = 2 = 3

Variablen	A/T			T/T			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	5.6 (1.0)	5.6 (1.5)	5.9 (1.5)	5.2 (1.4)	5.7 (1.2)	6.0 (1.2)	1 < 2, 3
Rückwärts	3.8 (0.9)	4.2 (1.1)	4.6 (1.4)	4.1 (1.1)	4.1 (1.1)	4.4 (1.2)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
CEFT							
Anzahl Richtige	16.9 (6.0)	16.6 (5.0)	22.1 (2.4)	18.0 (5.9)	19.4 (4.7)	21.6 (2.8)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	42.8 (12.0)	41.4 (13.0)	51.0 (9.8)	46.3 (13.7)	44.7 (13.4)	53.1 (8.5)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
SRS							
Rohwert insgesamt	92.4 (18.3)	22.0 (15.6)	18.2 (12.3)	91.4 (25.3)	22.0 (17.5)	21.6 (12.7)	1 < 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	18.8 (8.4)	17.8 (11.2)	8.8 (8.2)	18.2 (8.6)	15.3 (7.7)	12.7 (6.9)	1, 2 > 3
Extraversion	7.4 (4.5)	11.1 (3.2)	12.9 (1.7)	8.3 (3.7)	11.8 (2.8)	13.4 (2.0)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	5.9 (4.8)	5.1 (6.3)	3.4 (3.9)	6.0 (4.9)	4.7 (4.1)	3.5 (3.2)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3

*Anmerkungen.* MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.8

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (OXTR rs2312061) und Gruppe

Variablen	C/T			C/C			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.3 (1.1)	4.7 (0.6)	5.0 (0.2)	4.7 (0.5)	4.4 (0.8)	4.8 (0.6)	1 = 2 = 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.8 (3.1)	5.7 (3.6)	4.3 (2.0)	3.9 (0.8)	3.8 (0.9)	4.4 (1.4)	1 = 2 = 3
5-Zug – gelöst	3.0 (1.3)	3.3 (1.0)	3.5 (0.8)	3.4 (1.0)	3.3 (1.1)	3.4 (1.0)	1 = 2 = 3
Gelöste Probleme insgesamt	12.8 (3.5)	14.4 (2.7)	15.5 (1.7)	13.9 (2.9)	13.6 (3.2)	14.2 (2.9)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	8.5 (9.0)	10.3 (7.2)	9.4 (5.1)	7.1 (3.1)	7.4 (4.7)	6.9 (2.5)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	1.8 (1.6)	1.8 (2.0)	1.3 (1.3)	1.9 (2.1)	0.9 (1.0)	1.2 (1.1)	1 = 2 = 3
MCST							
Fehler	11.0 (8.3)	10.7 (7.5)	8.0 (6.2)	11.8 (9.4)	15.4 (11.4)	8.8 (8.0)	1 > 2, 3
Perseverationen	3.9 (6.3)	2.1 (2.6)	1.0 (1.4)	4.3 (7.4)	3.5 (3.2)	2.4 (2.7)	1 > 2, 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	8.0 (5.1)	6.3 (3.4)	6.3 (2.0)	5.7 (2.4)	6.8 (2.2)	5.6 (2.2)	1 = 2 = 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	14.5 (10.6)	16.0 (10.9)	11.8 (9.3)	17.2 (11.5)	20.8 (10.7)	15.0 (10.4)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	27.8 (13.9)	25.0 (11.7)	22.0 (11.8)	23.5 (12.2)	31.2 (11.3)	27.2 (14.0)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	39.6 (21.6)	36.5 (21.2)	28.2 (15.9)	30.0 (27.8)	39.7 (23.5)	28.3 (20.6)	1 = 2 = 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.4 (2.5)	1.4 (2.1)	1.4 (2.1)	1.4 (2.3)	0.8 (1.2)	0.9 (1.2)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	35.1 (5.3)	34.5 (5.3)	33.7 (3.7)	32.7 (5.8)	35.2 (4.1)	35.1 (4.6)	1 = 2 = 3

Variablen	C/T			C/C			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	5.1 (1.4)	5.6 (1.2)	6.0 (1.2)	5.7 (1.1)	6.1 (1.4)	6.3 (1.3)	1 < 2, 3
Rückwärts	4.1 (1.1)	4.2 (1.2)	4.4 (1.2)	4.2 (0.9)	3.9 (0.7)	4.5 (1.0)	1 = 2 = 3
CEFT							
Anzahl Richtige	17.5 (5.8)	19.3 (4.6)	21.7 (2.8)	19.2 (6.5)	18.0 (5.8)	21.3 (2.4)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	45.8 (13.4)	44.7 (12.8)	52.8 (8.9)	45.2 (13.9)	43.3 (16.7)	52.2 (7.7)	1, 2 < 3
SRS							
Rohwert insgesamt	93.1 (23.5)	22.0 (16.1)	21.3 (12.1)	81.0 (27.8)	21.8 (22.7)	19.5 (16.0)	1 < 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	17.7 (8.3)	15.5 (7.9)	12.0 (7.5)	21.4 (9.1)	15.8 (9.8)	11.9 (6.1)	1, 2 > 3
Extraversion	8.1 (3.4)	11.6 (2.9)	13.4 (1.9)	8.5 (5.9)	11.8 (2.7)	12.9 (2.3)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	5.9 (4.8)	4.4 (4.2)	3.5 (3.3)	6.4 (5.1)	7.0 (4.9)	3.4 (3.5)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3

*Anmerkungen.* MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.9

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (CNTNAP2 rs2710102) und Gruppe

Variablen	A/G			A/A			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.1 (1.2)	4.4 (0.8)	4.9 (0.5)	4.5 (1.0)	4.7 (0.6)	5.0 (0.1)	1, 2 < 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.2 (1.5)	5.5 (2.4)	3.9 (1.0)	4.6 (2.5)	5.4 (3.7)	4.5 (2.2)	1, 2 & 2 > 3 & 1, 3
5-Zug – gelöst	2.7 (1.4)	3.4 (0.9)	3.7 (0.8)	3.2 (1.2)	3.3 (1.0)	3.5 (0.9)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
Gelöste Probleme insgesamt	11.6 (3.6)	13.9 (3.0)	15.4 (2.2)	13.6 (3.2)	14.4 (2.7)	15.2 (1.9)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	6.7 (3.9)	11.4 (7.4)	10.3 (5.9)	8.8 (9.5)	9.5 (6.9)	8.3 (4.3)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	1.8 (2.1)	2.1 (2.0)	1.4 (1.3)	1.9 (1.6)	1.6 (1.9)	1.2 (1.2)	1 = 2 = 3
MCST							
Fehler	12.5 (10.6)	11.4 (8.1)	9.7 (8.2)	10.3 (7.2)	11.4 (8.3)	7.7 (5.8)	1 = 2 = 3
Perseverationen	3.0 (3.7)	2.5 (2.5)	1.4 (2.0)	4.2 (7.2)	2.2 (2.7)	1.2 (2.7)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	7.2 (3.9)	5.9 (1.8)	7.0 (2.3)	7.8 (5.3)	6.5 (3.6)	5.8 (1.8)	1 = 2 = 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	17.2 (10.8)	16.8 (11.4)	9.1 (8.4)	13.9 (10.7)	16.6 (10.9)	14.0 (9.5)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	29.5 (12.3)	27.3 (12.2)	21.9 (12.1)	26.1 (14.1)	25.6 (11.7)	23.7 (12.4)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	45.9 (21.7)	35.6 (23.2)	27.8 (15.7)	34.9 (22.4)	37.2 (22.1)	28.6 (17.4)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.7 (2.8)	1.1 (1.7)	1.5 (2.3)	1.3 (2.3)	1.3 (2.1)	1.2 (1.9)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	36.4 (4.7)	34.1 (5.2)	34.2 (4.0)	34.2 (5.6)	34.7 (5.2)	33.8 (3.9)	1 = 2 = 3



Variablen	A/G			A/A			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	5.0 (1.3)	6.1 (1.2)	5.7 (1.4)	5.3 (1.4)	5.6 (1.2)	6.2 (1.1)	1 < 2, 3
Rückwärts	4.1 (1.3)	4.3 (0.9)	4.5 (1.0)	4.1 (1.0)	4.1 (1.2)	4.4 (1.3)	1 = 2 = 3
CEFT							
Anzahl Richtige	17.0 (5.7)	19.7 (4.4)	21.3 (3.5)	18.1 (6.0)	18.9 (4.8)	21.9 (2.4)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	41.3 (13.7)	45.7 (14.9)	55.0 (7.2)	46.8 (13.2)	44.2 (13.0)	52.0 (8.9)	1, 2 < 3
SRS							
Rohwert insgesamt	90.5 (27.6)	15.5 (10.7)	20.6 (12.2)	92.1 (23.4)	23.5 (17.9)	21.2 (12.9)	1 > 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	20.5 (10.4)	17.1 (7.1)	13.4 (7.5)	17.6 (7.9)	15.2 (8.3)	11.3 (7.0)	1, 2 > 3
Extraversion	7.8 (3.6)	11.9 (2.8)	12.6 (2.2)	8.2 (4.0)	11.6 (2.9)	13.6 (1.8)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	7.6 (6.0)	5.3 (3.8)	3.6 (2.8)	5.4 (4.3)	4.7 (4.5)	3.4 (3.5)	1, 2 & 2, 3 & 1 > 3

*Anmerkungen.* MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.10

Mittelwerte, Standardabweichungen und post hoc Vergleiche für Turm von London, MCST, IED, SWM, Zahlen nachsprechen, CEFT, Mosaiktest, SRS, HANES-KJ und KAT II in Abhängigkeit von Genotyp (CNTNAP2 rs7794745) und Gruppe

Variablen	A+			A-			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwister- gruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Turm von London							
3-Zug – gelöst	4.3 (1.2)	4.6 (0.7)	4.9 (0.3)	4.6 (0.6)	4.8 (0.4)	5.0 (0.0)	1 = 2 = 3
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	4.4 (1.6)	5.3 (3.3)	4.3 (2.0)	4.8 (4.0)	6.7 (4.5)	3.9 (0.6)	1 = 2 = 3
5-Zug – gelöst	3.1 (1.2)	3.3 (1.0)	3.5 (0.9)	2.9 (1.3)	3.7 (0.5)	3.4 (0.9)	1 = 2 = 3
Gelöste Probleme insgesamt	12.9 (3.5)	14.3 (2.8)	15.2 (2.0)	13.7 (2.8)	15.0 (1.4)	16.6 (1.7)	1 < 2, 3
Durchschnittliche Lösungszeit	7.6 (5.8)	9.9 (7.0)	8.7 (4.8)	10.6 (14.7)	10.4 (7.5)	12.1 (5.6)	1 = 2 = 3
Pausen insgesamt	1.7 (1.7)	1.9 (2.0)	1.3 (1.3)	2.5 (1.6)	0.8 (1.4)	1.4 (0.6)	1 = 2 = 3
MCST							
Fehler	10.7 (8.4)	11.7 (8.2)	8.3 (6.7)	11.6 (7.8)	6.0 (5.0)	7.5 (6.1)	1 = 2 = 3
Perseverationen	4.2 (7.0)	2.4 (2.7)	1.3 (1.8)	2.9 (3.3)	0.6 (1.3)	1.0 (2.0)	1 = 2 = 3
IED							
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	7.5 (4.4)	6.2 (3.4)	6.2 (2.1)	8.1 (6.9)	7.4 (2.7)	6.6 (1.9)	1 = 2 = 3
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	14.7 (10.4)	17.1 (10.7)	12.7 (9.5)	15.1 (12.3)	11.8 (12.5)	11.2 (9.6)	1 = 2 = 3
Fehler insgesamt	27.1 (14.2)	26.3 (11.8)	23.5 (12.4)	26.6 (11.7)	20.2 (10.3)	19.6 (7.3)	1 = 2 = 3
SWM							
Fehler zwischen Suchdurchgängen	38.6 (22.6)	36.8 (22.7)	29.5 (16.6)	34.5 (23.5)	34.3 (7.7)	15.4 (12.0)	1 = 2 = 3
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	1.4 (2.6)	1.4 (2.1)	1.4 (2.1)	1.3 (1.8)	0.6 (0.1)	0.4 (0.9)	1 = 2 = 3
Strategiekennwert	38.2 (23.4)	37.4 (23.0)	29.9 (16.7)	35.2 (24.1)	34.4 (7.7)	15.8 (12.1)	1 = 2 = 3

Variablen	A+			A-			Post hoc
	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	Autismusgruppe (1)	Geschwistergruppe (2)	Kontrollgruppe (3)	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>	
Zahlen nachsprechen							
Vorwärts	5.2 (1.4)	5.6 (1.3)	6.0 (1.2)	5.3 (1.4)	6.2 (0.6)	6.6 (1.7)	1, 2 & 1 < 3 & 2, 3
Rückwärts	4.2 (1.1)	4.1 (1.1)	4.4 (1.2)	3.7 (0.7)	4.4 (0.9)	5.2 (1.3)	1 = 2 = 3
CEFT							
Anzahl Richtige	17.7 (6.3)	18.9 (4.8)	21.5 (2.8)	18.5 (3.5)	22.1 (1.9)	24.0 (1.0)	1, 2 < 3
Mosaiktest							
Rohwert insgesamt	46.2 (14.0)	44.0 (13.6)	52.6 (8.6)	44.3 (11.0)	50.0 (6.4)	56.4 (5.4)	1 = 2 = 3
SRS							
Rohwert insgesamt	93.0 (25.7)	20.1 (15.5)	20.5 (12.3)	86.2 (17.5)	34.0 (23.8)	25.4 (16.4)	1 > 2, 3
HANES-KJ							
Neurotizismus	17.5 (8.4)	15.4 (8.0)	11.9 (7.1)	20.7 (8.9)	14.9 (8.4)	13.2 (8.7)	1, 2 > 3
Extraversion	8.1 (3.8)	11.7 (2.7)	13.2 (2.0)	8.1 (4.3)	11.4 (3.9)	13.8 (0.5)	1 < 2 < 3
KAT II							
Rohwert insgesamt	5.7 (4.8)	4.7 (4.3)	3.5 (3.4)	6.8 (5.1)	4.2 (3.7)	3.0 (1.4)	1, 2 & 1 > 3 & 2, 3

*Anmerkungen.* A+: Genotypen A/A und A/T, A-: Genotyp T/T, MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II. Die eingeklammerten Ziffern in der ersten Zeile werden in der Spalte „Post hoc“ wiederverwendet, um signifikante Unterschiede anzuzeigen.

Tabelle 4.11

Zusammenfassung der signifikanten Effekte der Genotypen und der Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit

Variablen	5-HTTLPR		DAT1 VNTR		OXTR rs53576		OXTR rs2254298		OXTR rs2268494		OXTR rs2301261		CNTNAP2 rs2710102		CNTNAP2 rs7794745	
	Ge	Ge×Gr	Ge	Ge×Gr	Ge	Ge×Gr	Ge	Ge×Gr	Ge	Ge×Gr	Ge	Ge×Gr	Ge	Ge×Gr	Ge	Ge×Gr
Turm von London	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns
MCST	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
IED	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SWM	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Zahlen nachsprechen	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns
CEFT	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns
Mosaiktest	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SRS	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
HANES-KJ	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
KAT II	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Anmerkungen: Ge: Genotyp, Gr: Gruppe, MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II.

\* $p < .05$ .

### 4.3 KORRELATIONEN ZWISCHEN SYMPTOMSCHWERE UND TESTLEISTUNGEN IN DER AUTISMUSGRUPPE

Nach Herauspriorisierung der Kontrollvariablen Alter und nonverbaler IQ (gemessen mit dem SON-R 5 ½ - 17) korrelierte die Symptomschwere, gemessen mit dem FSK, in der Autismusgruppe mit der Anzahl Pausen insgesamt im Turm von London und der Skala Neurotizismus des HANES-KJ signifikant. Die Korrelationen mit den restlichen Variablen waren nicht signifikant (vgl. Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12

*Partielle Korrelationen zwischen Testleistungen und dem Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK) in der Autismusgruppe mit den Kontrollvariablen Alter und nonverbaler IQ*

Variablen	FSK
Turm von London	
3-Zug – gelöst	-.17
3-Zug – durchschnittliche Lösungszeit	-.09
5-Zug – gelöst	-.18
Gelöste Probleme insgesamt	-.24
Durchschnittliche Lösungszeit	-.06
Pausen insgesamt	-.33*
MCST	
Fehler	.11
Perseverationen	-.09
IED	
Fehler vor dem Dimensionenwechsel	-.15
Fehler nach dem Dimensionenwechsel	-.17
Fehler insgesamt	-.04
SWM	
Fehler zwischen Suchdurchgängen	.12
Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	.02
Strategiekennwert	.07
Zahlen nachsprechen	
Vorwärts	-.18
Rückwärts	-.09
CEFT	
Anzahl Richtige	.02
Mosaiktest	
Rohwert insgesamt	-.08
HANES-KJ	
Neurotizismus	.28*
Extraversion	-.15
KAT II	
Rohwert insgesamt	.16

*Anmerkungen.* MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, KAT II: Kinder Angst Test II.

\* $p < .05$ .

#### 4.4 ASSOZIATIONEN ZWISCHEN GENOTYP UND GRUPPENZUGEHÖRIGKEIT

In der Autismusgruppe waren die Träger des T-Allels von rs7794745 (*CNTNAP2*) signifikant überrepräsentiert im Vergleich zu den Trägern des A/A-Genotyps im Sinne eines rezessiven Modells. Für alle anderen SNPs ergaben sich keine signifikanten Assoziationen zwischen Genotyp und Autismus. Alle SNPs der Kontrollgruppe, bis auf rs2710102 (*CNTNAP2*), befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium (vgl. Tabelle 4.13). Das paarweise Kopplungsungleichgewicht  $r^2$  zwischen den SNPs der Gene *OXTR* und *CNTNAP2* reichen von .004 bis .179 (vgl. Tabelle 4.14).

#### 4.5 EPIGENETISCHE EFFEKTE AUF NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS, PERSÖNLICHKEITS- UND VERHALTENSFRAGEBÖGEN

Es ergab sich ein signifikanter epigenetischer Effekt von *5-HTTLPR* und der subjektiven Belastung in der ZLEL auf den CEFT und den Mosaiktest, von rs2710102 (*CNTNAP2*) und der subjektiven Belastung in der ZLEL auf den KAT II und von rs7794745 (*CNTNAP2*) und der subjektiven Belastung in der ZLEL auf den IED. Die Interaktionseffekte zwischen den Genotypen der restlichen SNPs und der ZLEL waren dagegen nicht signifikant (vgl. Tabelle 4.15).

#### 4.6 EPIGENETISCHE EFFEKTE AUF NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS, PERSÖNLICHKEITS- UND VERHALTENSFRAGEBÖGEN

Für den Turm von London, MCST, IED, CEFT, Mosaiktest und KAT II ergaben sich signifikante epistatische Effekte. Signifikante Genotyp × Genotyp-Kombinationen bestanden für *DAT1* und *CNTNAP2*, *DAT1* und *5-HTTLPR*, *DAT1* und *OXTR*, *5-HTTLPR* und *CNTNAP2*, *5-HTTLPR* und *OXTR*, zwei *OXTR*-SNPs, *OXTR* und *CNTNAP2*. Für die restlichen neuropsychologischen Tests und Fragebögen gab es keine signifikanten Interaktionseffekte. Vergleiche hierzu Tabelle 4.16.



Tabelle 4.13

Assoziationen zwischen SNPs (*DAT1*, *5-HTTLPR*, *OXTR*, *CNTNAP2*) und Autismus

Gen	SNP	Allel/ Genotyp	Autismusgruppe <i>n</i> (%)	Geschwistergruppe <i>n</i> (%)	Kontrollgruppe <i>n</i> (%)	OR	95 % CI	HWE <i>p</i>	Assoziations-	
									Test <i>p</i>	Power 1 - $\beta$
<i>DAT1</i>	rs28363170 <sup>a</sup>	9	43 (28.3)	52 (34.7)	47 (32.2)	0.81	[0.50; 1.33]	.552	.289 <sup>h</sup>	.15
		10	109 (71.7)	98 (65.3)	99 (67.8)					
		9/9	7 (9.2)	12 (16.0)	7 (9.6)					
		9/10	29 (38.2)	28 (37.3)	33 (45.2)					
		10/10	40 (52.6)	35 (46.7)	33 (45.2)					
<i>5-HTTLPR</i>	rs25531 <sup>b</sup>	l	69 (43.7)	78 (50.6)	73 (50.0)	0.75	[0.48; 1.18]	.878	.356 <sup>i</sup>	.09
		s	89 (56.3)	76 (49.4)	73 (50.0)					
		l/l	15 (19.0)	18 (23.4)	17 (23.3)					
		l/s	39 (49.4)	42 (54.5)	39 (53.4)					
		s/s	25 (31.6)	17 (22.1)	17 (23.3)					
<i>OXTR</i>	rs53576 <sup>c</sup>	A	49 (31.4)	51 (33.1)	41 (29.3)	1.20	[0.73; 1.96]	.745	.151 <sup>h</sup>	.13
		G	107 (69.6)	103 (66.9)	99 (70.7)					
		A/A	7 (9.0)	7 (9.1)	8 (11.4)					
		A/G	35 (44.9)	37 (48.0)	25 (35.7)					
		G/G	36 (46.1)	33 (42.9)	37 (52.9)					
	rs2254298 <sup>d</sup>	A	12 (7.6)	13 (8.4)	14 (9.7)	0.81	[0.36; 1.81]	.457	.590 <sup>j</sup>	.09
		G	146 (92.4)	148 (91.6)	130 (90.3)					
		A/A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)					
		A/G	12 (15.2)	13 (16.7)	14 (19.4)					
		G/G	67 (84.8)	65 (83.3)	58 (80.6)					
	rs2268494 <sup>e</sup>	A	13 (8.2)	9 (5.8)	13 (9.0)	0.96	[0.43; 2.14]	.225	.914 <sup>j</sup>	.05
		T	145 (91.8)	145 (94.2)	131 (91.0)					
		A/A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)					
		A/T	13 (16.5)	9 (11.7)	13 (18.1)					
		T/T	66 (83.5)	68 (88.3)	59 (81.9)					
rs2301261 <sup>d</sup>	T	12 (7.6)	11 (7.1)	11 (7.6)	1.05	[0.45; 2.47]	.687	.900 <sup>j</sup>	.05	
	C	146 (92.4)	145 (92.9)	133 (92.4)						
	T/T	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)						

CNTNAP2	rs2710102 <sup>f</sup>	T/C	12 (15.2)	11 (14.1)	11 (15.3)	1.14	[0.71; 1.82]	.000	.425 <sup>j</sup>	.16
		C/C	67 (84.8)	67 (85.9)	61 (84.7)					
		G	58 (37.2)	63 (40.4)	46 (33.3)					
		A	98 (62.8)	93 (59.6)	92 (66.7)					
		G/G	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)					
	rs7794745 <sup>g</sup>	G/A	58 (74.4)	63 (80.8)	46 (66.7)	1.65	[1.03; 2.67]	.779	.023 <sup>i</sup>	.76
		A/A	20 (25.6)	15 (19.2)	23 (33.3)					
		T	63 (40.4)	48 (31.6)	41 (29.3)					
		A	93 (59.6)	104 (68.4)	99 (70.7)					
		T/T	15 (19.2)	9 (18.8)	5 (7.1)					
		T/A	33 (42.3)	30 (39.5)	31 (44.3)					
		A/A	30 (38.5)	37 (48.7)	34 (48.6)					

Anmerkungen. Odds ratio vergleicht das Risiko der Autismusgruppe mit dem der Kontrollgruppe; HWE: Hardy-Weinberg-Equilibrium, überprüft an der Kontrollgruppe; Armitage Trend Test durchgeführt für Autismus- und Kontrollgruppe.

<sup>a</sup> Autismusgruppe:  $n = 76$ , Geschwister:  $n = 75$ , Kontrollen:  $n = 73$ .

<sup>b</sup> Autismusgruppe:  $n = 79$ , Geschwister:  $n = 77$ , Kontrollen:  $n = 73$ .

<sup>c</sup> Autismusgruppe:  $n = 78$ , Geschwister:  $n = 77$ , Kontrollen:  $n = 70$ .

<sup>d</sup> Autismusgruppe:  $n = 79$ , Geschwister:  $n = 78$ , Kontrollen:  $n = 72$ .

<sup>e</sup> Autismusgruppe:  $n = 79$ , Geschwister:  $n = 77$ , Kontrollen:  $n = 72$ .

<sup>f</sup> Autismusgruppe:  $n = 78$ , Geschwister:  $n = 78$ , Kontrollen:  $n = 69$ .

<sup>g</sup> Autismusgruppe:  $n = 78$ , Geschwister:  $n = 76$ , Kontrollen:  $n = 70$ .

<sup>h</sup> dominantes Modell: AA und Aa vs. Aa, mit A als Allel mit geringerer Häufigkeit.

<sup>i</sup> rezessives Modell: AA vs. Aa und aa, mit A als Allel mit geringerer Häufigkeit.

<sup>j</sup> Armitage Trend Test.

Tabelle 4.14

Kopplungsungleichgewicht  $r^2$  zwischen SNPs der Gene *OXTR* und *CNTNAP2*

Gen	Variablen	1	2	3	4	5	6
<i>OXTR</i>	1. rs53576	–					
	2. rs2254298	.006	–				
	3. rs2268494	.021	.008	–			
	4. rs2301261	.037	.179	.007	–		
<i>CNTNAP2</i>	5. rs2710102	–	–	–	–	–	
	6. rs7794745	–	–	–	–	.004	–

Tabelle 4.15

Uni- und multivariate Varianzanalysen für die Interaktionseffekte von Genotyp und Umwelteinflüsse gemessen mit der Zürcher Lebensereignisliste für alle Genotypen und neuropsychologischen Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen

SNP	Test	(M)ANOVA			
		<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	$\eta^2$
<i>DAT 1</i>					
rs28363170	Turm von London	6, 193	0.48	.827	.02
rs28363170	MCST	2, 190	2.14	.121	.02
rs28363170	IED	3, 197	0.45	.721	.01
rs28363170	SWM	3, 197	0.89	.449	.01
rs28363170	Zahlen nachsprechen	2, 198	0.66	.517	.01
rs28363170	CEFT	1, 199	0.06	.805	.00
rs28363170	Mosaiktest	1, 195	0.72	.399	.00
rs28363170	SRS	1, 187	0.63	.430	.00
rs28363170	HANES-KJ	2, 124	0.19	.826	.00
rs28363170	KAT II	1, 199	0.38	.536	.00
<i>5-HTTLPR</i>					
rs25531	Turm von London	6, 200	0.92	.480	.03
rs25531	MCST	2, 196	0.49	.611	.01
rs25531	IED	3, 204	2.00	.116	.03
rs25531	SWM	3, 204	0.49	.689	.01
rs25531	Zahlen nachsprechen	2, 205	1.72	.182	.02
rs25531	CEFT	1, 206	5.52	.020	.03
rs25531	Mosaiktest	1, 202	6.52	.011	.03
rs25531	SRS	1, 194	0.01	.925	.00
rs25531	HANES-KJ	2, 131	0.05	.956	.00
rs25531	KAT II	1, 206	0.27	.601	.00
<i>OXTR</i>					
rs53576	Turm von London	6, 198	0.48	.822	.01

rs53576	MCST	2, 194	2.68	.071	.03
rs53576	IED	3, 202	0.11	.955	.00
rs53576	SWM	3, 202	2.12	.099	.03
rs53576	Zahlen nachsprechen	2, 203	1.96	.144	.02
rs53576	CEFT	1, 204	1.57	.211	.01
rs53576	Mosaiktest	1, 200	0.01	.916	.00
rs53576	SRS	1, 192	0.25	.619	.00
rs53576	HANES-KJ	2, 130	0.60	.551	.01
rs53576	KAT II	1, 204	0.29	.589	.00
rs2254298	Turm von London	6, 202	0.73	.630	.02
rs2254298	MCST	2, 198	0.47	.624	.01
rs2254298	IED	3, 206	0.39	.760	.01
rs2254298	SWM	3, 206	0.59	.623	.01
rs2254298	Zahlen nachsprechen	2, 207	0.06	.943	.00
rs2254298	CEFT	1, 208	0.42	.520	.00
rs2254298	Mosaiktest	1, 204	0.07	.799	.00
rs2254298	SRS	1, 196	0.00	.999	.00
rs2254298	HANES-KJ	2, 133	0.54	.584	.01
rs2254298	KAT II	1, 208	0.04	.842	.00
rs2268494	Turm von London	6, 201	1.23	.293	.04
rs2268494	MCST	2, 197	0.32	.728	.00
rs2268494	IED	3, 205	0.64	.593	.01
rs2268494	SWM	3, 205	1.16	.328	.02
rs2268494	Zahlen nachsprechen	2, 206	1.04	.355	.01
rs2268494	CEFT	1, 207	0.05	.826	.00
rs2268494	Mosaiktest	1, 203	0.33	.566	.00
rs2268494	SRS	1, 195	1.04	.310	.01
rs2268494	HANES-KJ	1, 132	2.55	.082	.04
rs2268494	KAT II	1, 207	2.55	.112	.01
rs2301261	Turm von London	6, 202	0.27	.951	.01
rs2301261	MCST	2, 198	1.23	.294	.01
rs2301261	IED	3, 206	1.25	.293	.02
rs2301261	SWM	3, 206	0.58	.626	.01
rs2301261	Zahlen nachsprechen	2, 207	1.52	.221	.01

rs2301261	CEFT	1, 208	0.04	.847	.00
rs2301261	Mosaiktest	1, 204	0.00	.947	.00
rs2301261	SRS	1, 196	0.63	.429	.00
rs2301261	HANES-KJ	2, 133	0.53	.590	.01
rs2301261	KAT II	1, 208	0.40	.528	.00
<i>CNTNAP2</i>					
rs2710102	Turm von London	6, 198	0.61	.723	.02
rs2710102	MCST	2, 194	0.32	.724	.00
rs2710102	IED	3, 202	0.52	.668	.01
rs2710102	SWM	3, 202	1.36	.258	.02
rs2710102	Zahlen nachsprechen	2, 203	2.23	.110	.02
rs2710102	CEFT	1, 204	0.27	.603	.00
rs2710102	Mosaiktest	1, 200	0.00	.950	.00
rs2710102	SRS	1, 192	0.30	.585	.00
rs2710102	HANES-KJ	2, 130	0.47	.625	.01
rs2710102	KAT II	1, 204	4.10	.044	.02
rs7794745	Turm von London	6, 198	0.98	.441	.03
rs7794745	MCST	2, 193	2.12	.122	.02
rs7794745	IED	3, 201	3.81	.011	.05
rs7794745	SWM	3, 201	0.79	.501	.01
rs7794745	Zahlen nachsprechen	2, 202	1.11	.333	.01
rs7794745	CEFT	1, 203	0.04	.835	.00
rs7794745	Mosaiktest	1, 199	0.03	.868	.00
rs7794745	SRS	1, 191	0.12	.729	.00
rs7794745	HANES-KJ	2, 129	1.00	.373	.02
rs7794745	KAT II	1, 203	0.78	.601	.00

*Anmerkungen.* Haupteffekte werden nicht berichtet. G: Genotyp; U: Umwelt; MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala, KAT II: Kinder Angst Test II.

Tabelle 4.16

Signifikante Genotyp  $\times$  Genotyp-Interaktionen für neuropsychologische Tests, Persönlichkeits- und Verhaltensfragebögen (uni- und multivariate Varianzanalysen)

Test	SNP1 $\times$ SNP2	(M)ANOVA			
		<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	$\eta^2$
Turm von London	<i>DAT 1</i> rs28363170 $\times$ <i>CNTNAP2</i> rs7794745	6, 201	2.73	.014	.08
	<i>5-HTTLPR</i> rs25531 $\times$ <i>CNTNAP2</i> rs2710102	6, 208	5.37	.000	.13
MCST	<i>DAT 1</i> rs28363170 $\times$ <i>5-HTTLPR</i> rs25531	2, 207	4.10	.018	.04
	<i>5-HTTLPR</i> rs25531 $\times$ <i>OXTR</i> rs2301261	2, 213	4.10	.018	.04
IED	<i>OXTR</i> rs2254298 $\times$ <i>OXTR</i> rs53576	3, 218	2.81	.041	.04
	<i>OXTR</i> rs53576 $\times$ <i>CNTNAP2</i> rs2710102	3, 217	2.77	.043	.04
SWM	-				
Zahlen nachsprechen	-				
CEFT	<i>OXTR</i> rs2254298 $\times$ <i>CNTNAP2</i> rs7794745	1, 220	6.61	.011	.03
Mosaiktest	<i>DAT 1</i> rs28363170 $\times$ <i>OXTR</i> rs2254298	1, 211	3.15	.077	.02
	<i>5-HTTLPR</i> rs25531 $\times$ <i>CNTNAP2</i> rs2710102	1, 215	4.24	.041	.02
SRS	-				
HANES-KJ	-				
KAT II	<i>DAT 1</i> rs28363170 $\times$ <i>CNTNAP2</i> rs7794745	1, 203	4.51	.035	.02

Anmerkungen. Haupteffekte werden nicht berichtet. G: Genotyp; MCST: Modified Card Sorting Test, IED: Intra/Extradimensional Set Shift, SWM: Spatial Working Memory, CEFT: Children's Embedded Figures Test, SRS: Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität, HANES-KJ: Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala, KAT II: Kinder Angst Test II.





## 5 DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es, Endophänotypen für den Autismus zu finden. Dazu wurden neuropsychologische Testleistungen, Persönlichkeitseigenschaften und Verhaltensdaten von Kindern und Jugendlichen mit Autismus, deren Geschwistern und gesunden Kontrollen miteinander verglichen. Assoziationen zwischen den Kandidatengen *DAT1*, *5-HTTLPR*, *OXTR* und *CNTNAP2* und den Testleistungen, Persönlichkeitseigenschaften und Verhaltensdaten wurden untersucht. Untergeordnete Fragestellungen waren zudem der Entwicklungsverlauf kognitiver Fähigkeiten, die Korrelation der Symptomschwere mit den kognitiven Beeinträchtigungen, die Assoziation zwischen den Kandidatengen und dem autistischen Phänotyp, Interaktionseffekte von Genen und Gruppenzugehörigkeit, epigenetische und epistatische Effekte.

### 5.1 NEUROPSYCHOLOGIE

Im Turm von London ergaben sich signifikante Unterschiede in der Anzahl gelöster 3- und 5-Zug-Aufgaben, gelöster Aufgaben insgesamt und in der durchschnittlichen Lösungszeit für 3-Zug-Aufgaben. Dabei war die Autismusgruppe mal signifikant schlechter als die Geschwister- und Kontrollgruppe (Anzahl gelöster 3-Zug-Aufgaben und insgesamt), mal lag die Leistung der Geschwistergruppe zwischen der der anderen Gruppen (Anzahl gelöster 5-Zug-Aufgaben). Post hoc zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied in der durchschnittlichen Lösungszeit bei 3-Zug-Aufgaben. In den oben genannten Variablen, außer der durchschnittlichen Lösungszeit bei 3-Zug-Aufgaben, war die Leistung der Autismusgruppe im Trend am schlechtesten, gefolgt von der Geschwister- und dann der Kontrollgruppe. Möglicherweise waren die Unterschiede zwischen Geschwister- und Kontrollgruppe in der Anzahl gelöster 3- und 5-Zug-Aufgaben nicht groß genug, um signifikant zu werden. Bei der Anzahl gelöster 3- und 5-Zug-Aufgaben und Aufgaben insgesamt ergaben sich signifikante Interaktionseffekte mit dem Alter. Die Entwicklung der Planungs- und Problemlösefähigkeit der Autismus- und Geschwistergruppe verlief hier steiler als die der Kontrollgruppe. Während bei der Kontrollgruppe bei den 3-Zug-Aufgaben Deckeneffekte zu beobachten waren, schien sich ihre Leistung bei den schwierigeren Aufgaben bereits im jungen Alter auf einem hohen Niveau zu befinden. Die anderen Gruppen dagegen brauchten scheinbar länger, um eine hohe Leistung zu erreichen. Insgesamt beruhten die Unterschiede in der Planungs- und Problemlösefähigkeit auf der Anzahl richtig gelöster Aufgaben und nicht in der Durchführungszeit, die Hinweise auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und das Ausmaß an Impulsivität geben kann.

Signifikante Unterschiede ergaben sich auch im MCST in der Anzahl an Fehler und der Anzahl an Perseverationen. Post hoc zeigten sich in der Anzahl an Fehlern keine

signifikanten Gruppenunterschiede, während bei der Anzahl an Perseverationen die Autismusgruppe signifikant schlechter war als die anderen Gruppen. Auch hier zeigte sich bei den Perseverationen ein Trend, bei der die Autismusgruppe die schlechtesten Leistungen erbrachte, gefolgt von der Geschwister- und dann der Kontrollgruppe. Möglicherweise war hier der Unterschied zwischen Geschwister- und Kontrollgruppe wieder zu gering, um aufgedeckt zu werden. Bei beiden Variablen des MCST ergaben sich signifikante Interaktionseffekte mit dem Alter. Die Leistung der Kontrollgruppe befand sich wieder bereits im jungen Alter auf hohem Niveau, während die anderen Gruppen länger brauchten um dieses zu erreichen. Zu beachten ist, dass in der Autismusgruppe die Variabilität der Perseverationen im jungen Alter deutlich größer war als in den beiden anderen Gruppen.

Im CEFT war die Leistung der Autismusgruppe signifikant schlechter als die der anderen Gruppen, wobei hier im Trend die Leistung der Geschwistergruppe in der Mitte lag. Auch hier waren die Unterschiede zwischen Geschwister- und Kontrollgruppe zu gering, um aufgedeckt zu werden. Zudem ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt mit dem Alter. Autismus- und Geschwistergruppe schienen im jungen Alter schlechtere Leistungen zu haben und sich dann mit zunehmendem Alter schneller zu verbessern als die Kontrollgruppe.

Signifikant schlechter waren Autismus- und Geschwistergruppe auch im Mosaiktest. Es ergaben sich dazu signifikante Interaktionseffekte mit dem Alter. Graphisch zeigte die Geschwistergruppe einen schnelleren Entwicklungsverlauf als die Autismus- und Kontrollgruppe, wobei sowohl die Autismus- als auch die Geschwistergruppe die Leistung der Kontrollgruppe im höheren Alter einholten.

Im SRS hatte die Autismusgruppe signifikant höhere Werte als die anderen Gruppen im Sinne einer beeinträchtigten sozialen Reaktivität. Letztere unterschieden sich post hoc nicht signifikant voneinander.

Bei den Persönlichkeitseigenschaften Extraversion und Neurotizismus, gemessen mit dem HANES-KJ unterschieden sich Autismus- und Geschwistergruppe signifikant von der Kontrollgruppe bzw. lag die Geschwistergruppe zwischen den beiden anderen Gruppen. Dabei war die Autismusgruppe weniger extrovertiert und neurotischer als die Kontrollgruppe.

Im KAT II erwies sich die Autismusgruppe als signifikant ängstlicher als die Kontrollgruppe, wobei die Geschwistergruppe zwischen den anderen Gruppen lag. Keine signifikanten Gruppenunterschiede ergaben sich im Zahlen nachsprechen, SWM und IED.

Die Hypothese, dass die Autismus- und Geschwistergruppe in ihren exekutiven Funktionen schlechtere Leistungen zeigen als die Kontrollgruppe und sich im Entwicklungsverlauf von dieser unterscheiden, kann teilweise angenommen werden. Die

Defizite der Autismusgruppe betreffen die Planungs- und Problemlösefähigkeit (Turm von London) sowie die kognitive Flexibilität (MCST), welche Komponenten der exekutiven Funktionen sind. Diese Ergebnisse bestätigen die Befunde vorangegangener Studien, die die Leistung im Planen und Problemlösen von Kindern und Jugendlichen mit Autismus und deren Verwandten ersten Grades untersucht haben (z. B. Delorme et al., 2007; Hughes et al., 1994; Nyden et al., 2011; Ozonoff & McEvoy, 1994). Ebenso stimmen sie mit Befunden vorangegangener Studien zur mentalen Flexibilität (z. B. Bennetto et al., 1996; Ozonoff & McEvoy, 1994; Ozonoff et al., 1993) überein. Defizite des phonologischen und räumlichen Arbeitsgedächtnisses (erhoben mit dem Zahlen nachsprechen und dem SWM) können dafür nicht verantwortlich gemacht werden. Allerdings ergaben sich nicht in allen Variablen der betreffenden Tests signifikante Unterschiede. Schlechtere Leistungen im IED, der wie der MCST die kognitive Flexibilität erfasst, konnten ebenfalls nicht gezeigt werden. Eine Ursache dafür könnte sein, dass diese Aufgabe deutlich schwieriger war als der MCST und wegen Bodeneffekten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden konnten. Möglich wäre auch, dass der IED eher die Fähigkeit erfasst, zwischen Dimensionen zu wechseln als das Haftenbleiben an einem Antwortmuster. Dafür spricht auch, dass hier die Variablen von MCST und IED in keiner der drei Gruppen signifikant miteinander korrelierten. Das Defizit der Probanden mit Autismus und deren Geschwister im IED (Hughes et al., 1997; Hughes et al., 1999; Hughes et al., 1994; Landa & Goldberg, 2005; Ozonoff et al., 2004; Wong et al., 2006) konnte somit nicht repliziert werden und entspricht den Befunden von Corbett et al., 2009, Edgin & Pennington, 2005, Goldberg et al., 2005, Happé et al., 2006 und Sinzig et al., 2008. Mögliche Gründe für die fehlende Replikation sind eine Konfundierung durch einen niedrigen IQ der Probanden mit Autismus bei Hughes et al., 1994 bzw. nicht erhobenen IQ der Geschwister bei Hughes et al., 1999 und eine größere Altersspanne der Probanden bei Ozonoff et al., 2004 bzw. das höhere Alter der Eltern von Kindern mit Autismus bei Hughes et al., 1997. Zusammenfassend waren einige Leistungen der Geschwister hier in den Exekutivfunktionen denen der Autismusgruppe ähnlich (z. T. in der Tendenz). Störungen der Exekutivfunktionen sind jedoch nicht spezifisch für ASS. Defizite im Planen und Problemlösen, wie sie mit dem Turm von London erfasst werden, finden sich auch bei Patienten mit Zwangsstörungen (van den Heuvel, Veltman, Groenewegen, Cath, van Balkom, van Hartkamp et al., 2005), mit Parkinson (Robbins, James, Owen, Lange, Lees, & Leigh, 1994) und ADHS (Geurts, Verté, Oosterlaan, Roeyers, & Sergeant, 2004). Defizite in der kognitiven Flexibilität haben auch Patienten mit Schizophrenie (vgl. Shad, Tamminga, Cullum, Haas, & Keshavan, 2006) oder bipolarer Depression (Meyer, Carlson, Wiggs, Martinez, Ronsaville, Klimes-Dougan et al., 2004), die im Wisconsin Card Sorting Test eine höhere Anzahl an Perseverationen zeigen.

Ebenso ergaben sich in den visuell-räumlichen Funktionen zwar Gruppenunterschiede zwischen der Autismusgruppe und den beiden anderen Gruppen im CEFT bzw. zwischen der Kontrollgruppe und den beiden anderen Gruppen im Mosaiktest, jedoch war die Richtung entgegengesetzt zur Hypothese und zu Vorbefunden (z. B. Happé, 1994b; Joliffe & Baron-Cohen, 1997; Shah & Frith, 1993). Die Hypothese über einen unterschiedlichen Entwicklungsverlauf kann dagegen angenommen werden. Die Autismus- und Geschwistergruppe zeigten hier keine Tendenz zur lokalen, einzelheitlichen Verarbeitung von Stimuli, sondern eine allgemeine Schwäche in visuell-räumlichen Funktionen. Betrachtet man die Ergebnisse vorangegangener Studien, so sind diese bei weitem nicht einheitlich, obwohl sich die Theorie der schwachen zentralen Kohärenz durchgesetzt hat. Mehrere Studien konnten keine überlegenen Leistungen im Sinne der Theorie zeigen (z. B. Kaland et al., 2007; Mayes & Calhoun, 2003; Ozonoff et al., 1991). Zudem konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass die einzelheitliche Reizverarbeitung mit einer eingeschränkten holistischen Reizverarbeitung verbunden ist (Mottron, Burack, Iarocci, Belleville, & Enns, 2003; Plaisted, Saksida, Alcántara, & Weisblatt, 2003). Damit konnte die Validität der Theorie der schwachen zentralen Kohärenz bislang nicht zweifelsfrei bestätigt werden. In Anbetracht dessen wäre die Annahme, dass mit dem Autismus vor allem Defizite in verschiedenen Bereichen einhergehen, nicht abwegig. Allerdings wurde hier der Präsegmentierungseffekt nicht untersucht, was die Leistungen vielleicht besser hätte differenzieren können. Dennoch konnte die häufig berichtete Leistungsspitze im Mosaiktest (verglichen mit dem Gesamt-IQ) nicht beobachtet werden. Das Konzept der schwachen zentralen Kohärenz wurde allerdings bisher kaum bei anderen Störungsbildern untersucht, sodass es fast keine Vergleichsmöglichkeiten gibt. Es gibt aber einige Hinweise, dass Patienten mit Essstörungen schwächer in der globalen Informationsverarbeitung sind als gesunde Kontrollpersonen (Lopez, Tchanturia, Stahl, & Treasure, 2008). Der Entwicklungsverlauf von Autismus- und Geschwistergruppe in den exekutiven und den visuell-räumlichen Funktionen war langsamer als der der Kontrollgruppe. Die kognitiven Leistungen scheinen sich demnach später und dann schneller zu entwickeln.

Im Sozialverhalten (SRS), den Persönlichkeitseigenschaften Extraversion, Neurotizismus und Ängstlichkeit unterschieden sich die Kinder und Jugendlichen mit Autismus deutlich von der Kontrollgruppe. Das erscheint durchaus plausibel, da ein großer Teil dieser Eigenschaften den autistischen Phänotyp definieren. Dabei ähneln sich die Geschwister in den Persönlichkeitseigenschaften, was für das Konzept des erweiterten autistischen Phänotyps spricht. Entgegengesetzt dazu ist jedoch der fehlende Unterschied bei den Geschwistern zu den gesunden Kindern und Jugendlichen im SRS, der Befunden zu einer beeinträchtigten sozialen Interaktion bei Verwandten von Personen mit ASS

widerspricht (z. B. Bolton et al., 1994). Möglicherweise kann dieses Instrument aber nur rein diagnostischen Zwecken dienen und bildet die Variabilität der sozialen Kompetenzen im Normbereich ungenügend ab. Dafür spricht, dass die Variabilität in der Geschwister- und der Kontrollgruppe deutlich geringer war als in der Autismusgruppe. So kann die Hypothese, dass Kinder mit Autismus und ihre Geschwister Defizite in ihrem Sozialverhalten aufweisen und sich in ihren Persönlichkeitseigenschaften unterscheiden nur teilweise angenommen werden.

Die Effektstärken waren klein bis mittelgroß. Nur für den HANES-KJ und den SRS waren diese mittelgroß bis groß. Das heißt, dass große Stichproben notwendig sind, um Unterschiede zwischen Geschwistern und Kontrollen zu entdecken. Die Effekte sind zudem nicht klinisch relevant, sodass bei den Geschwistern keine Beeinträchtigungen vorliegen, sondern lediglich signifikante Normvarianten. Daher wäre es vermutlich kaum möglich, diese Abweichungen bei einzelnen Geschwistern zu erfassen, um damit ein Risiko für die Übertragung dieser Merkmale als Endophänotypen an die Nachkommen zu ermitteln.

## 5.2 GENETIK

### 5.2.1 DOPAMINTRANSPORTER-GEN

Es zeigte sich hier kein signifikanter Einfluss von *DAT1* auf kognitive Fähigkeiten, Verhalten oder Persönlichkeit, ebenso wenig ergaben sich Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit. Des Weiteren ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen dem *DAT1*-Genotyp und Autismus. Hier war die Teststärke jedoch zu gering, um eine Assoziation aufzudecken. Die Hypothese, dass dieses Gen das Arbeitsgedächtnis und die exekutiven Funktionen beeinflusst, kann daher nicht angenommen werden.

Auch Fossella et al., 2002 und Szekeres et al., 2004 fanden keinen Einfluss von *DAT1* auf Aufmerksamkeitsleistungen bzw. die kognitive Flexibilität. Die Effekte könnten in allen Studien inklusive dieser zu klein gewesen sein, um sie aufzudecken. Loo et al., 2003 und Cornish et al., 2005 dagegen konnten zeigen, dass Träger des 10/10-Genotyps schlechtere Inhibitionsleistungen im Continuous Performance Task hatten. Die Stichprobe war zwar kleiner, dafür wurden Kinder mit ADHS und nicht mit Autismus untersucht. *DAT1* scheint die Hirnaktivität im Frontallappen während kognitiver Aufgaben zu beeinflussen (Bertolino et al., 2006; Garcia-Garcia et al., 2010). Allerdings fanden Caldú et al., 2007 diesen Effekt nur in der Interaktion mit dem *COMT*-Gen. Möglicherweise müssen Interaktionseffekte stärker berücksichtigt werden. Es ist auch denkbar, dass sich im Autismus Auswirkungen von *DAT1* nur auf hirnphysiologischer Ebene nachweisen lassen oder dass dieses Gen die deutlichste Auswirkung auf stereotype Verhaltensweisen hat, wie Korrelationen zwischen dem Dopamin-Spiegel und stereotypem Verhalten vermuten lassen (Gillberg & Svennerholm, 1987; Volkmar, 2001; Young et al., 1982). Eine andere Erklärung für die Nullergebnisse hier könnte das herangezogene genetische Modell sein. Möglicherweise ist das dominant-rezessive Modell falsch und es liegt ein Heterosis-Effekt vor. Demnach wären die heterozygoten 9/10-Träger leistungsfähiger als die homozygoten Individuen. Hinweise dafür gibt es bei anderen Genen, wie z. B. *DRD2* und dessen Assoziation mit Störungen des Sozialverhaltens, Spielsucht und Alkohol-Abhängigkeit (vgl. Diskussion von Lee et al., 2007). Dies wäre im Einklang mit der Hypothese der umgekehrt-U-förmigen Effekte von präfrontalem und striatalem Dopamin auf die Hirnaktivität, das Arbeitsgedächtnis und die kognitive Kontrolle (Cools & D'Esposito, 2011). Dieser Hypothese zufolge gibt es für verschiedene Hirnaktivitäten und kognitive Funktionen einen optimalen Dopamin-Spiegel. Wird dieser über- oder unterschritten, verschlechtert sich die Leistung. So könnten die Träger des 10/10-Genotyps zu geringe Mengen an Dopamin im synaptischen Spalt haben, während bei Trägern des 9/9-Genotyps für eine optimale Leistung zu viel davon vorhanden ist. Bei den heterozygoten Trägern des 9/10-

Genotyps dagegen könnte die Menge optimal sein, wobei sich dies für verschiedene Funktionen unterschiedlich verhalten könnte.

### 5.2.2 *SEROTONINTRANSPORTER-GEN*

Der Genotyp hatte einen signifikanten Effekt auf die Anzahl der Perseverationen im MCST, nicht aber auf die Anzahl der Fehler. Dabei hatte die Gruppe s- (homozygote l-Allel-Träger) mehr Perseverationen und zeigte im CEFT ebenfalls schlechtere Leistungen. Keine signifikanten Effekte hatte der Genotyp auf den Turm von London, IED, SWM, das Zahlen nachsprechen, den Mosaiktest, den SRS, den HANES-KJ und den KAT II. Damit waren Aspekte der exekutiven Funktionen und visuell-räumlicher Funktionen beeinträchtigt, nicht aber das Arbeitsgedächtnis, das Sozialverhalten und die Persönlichkeitseigenschaften Extraversion, Neurotizismus und Ängstlichkeit. Die Hypothese, dass die exekutiven Funktionen beeinflusst werden, kann teilweise angenommen werden. Allerdings zeigten nicht alle Variablen im MCST signifikante Unterschiede. Im Widerspruch zur Hypothese steht der fehlende Einfluss auf das Sozialverhalten und die hier untersuchten Persönlichkeitseigenschaften. Auch die Hypothese über Genotyp-Gruppe-Interaktionseffekte konnte nicht angenommen werden. Im Widerspruch stehen ferner die intakten Leistungen im IED und Mosaiktest, die ähnliche Konstrukte erfassen wie der MCST und der CEFT. Eine mögliche Ursache dafür wäre, dass die Teststärke zu gering war, um hier Unterschiede aufzudecken. Andererseits könnte die Dissoziation zwischen diesen Tests daher rühren, dass der Schwerpunkt auf leicht unterschiedlichen Funktionen liegt. Eine Diskussion möglicher Unterschiede für den MCST und IED findet sich unter Kapitel 5.1. Beim Mosaiktest spielen im Vergleich zum CEFT zusätzlich visuo-konstruktive Funktionen eine wichtige Rolle, während beim CEFT der Schwerpunkt auf der visuellen Suche liegt. Für die Dissoziation im MCST und IED spricht, dass hier beide Tests in keiner der drei Gruppen signifikant miteinander korrelieren. CEFT und Mosaiktest dagegen korrelieren in der Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe signifikant mittelstark bis stark miteinander (Autismusgruppe:  $r = .72$ ,  $p < .001$ ; Geschwistergruppe:  $r = .79$ ,  $p < .001$ ; Kontrollgruppe:  $r = .68$ ,  $p < .001$ ). Ein weiterer Befund ist die fehlende Interaktion zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit. Das heißt, dass alle l/l-homozygoten Träger im MCST und CEFT beeinträchtigt sind, unabhängig davon, ob sie zur Autismus-, Geschwister- oder Kontrollgruppe gehören. Die Ergebnisse und die Odds Ratio sprechen für ein rezessives Modell mit dem l-Allel als Risikoallel für Autismus, wenn auch der *5-HTTLPR*-Genotyp hier nicht signifikant mit Autismus assoziiert war. Allerdings war die Teststärke zu gering, um eine Assoziation aufzudecken.

Die Ergebnisse stimmen teilweise mit denen von Ball et al., 1997, Borg et al., 2009, Bosia et al., 2010, da Rocha et al., 2008, Jorm et al., 1998, Roiser et al., 2006, Willis-Owen et al., 2005 überein, die einen Einfluss auf die kognitive Flexibilität, Planen und Problemlösen zeigen konnten, nicht aber auf Persönlichkeitseigenschaften wie Neurotizismus und Ängstlichkeit. Allerdings hatten bei Bosia et al., 2010 und da Rocha et al., 2008 die s-Allel-Träger die schlechteren Leistungen. In einer Reihe von Studien wiederum fand sich eine Assoziation zwischen 5-HTTLPR und Neurotizismus bzw. Ängstlichkeit (z. B. Greenberg et al., 2000; Lesch et al., 1996; Mazzanti et al., 1998). Dort waren die Stichproben jedoch bis zu doppelt so groß wie diese hier. Dass das l-Allel schlechtere kognitive Leistungen bewirkt, ist plausibel, da das s-Allel eine geringere Transkriptionsrate aufweist und daher eine geringere Wirkung von SERT nach sich zieht (Lesch et al., 1996). Dadurch ist das Serotonin länger an der Synapse verfügbar. In dieser Studie gibt es einen Hinweis darauf, dass das l-Allel mit Autismus in Zusammenhang steht und würde mit den Ergebnissen von Klauck et al., 1997 übereinstimmen. Bei Personen mit Autismus wurden jedoch erhöhte Serotoninkonzentrationen festgestellt (z. B. Cook, 1990), was dazu zunächst im Widerspruch steht. Welche Mechanismen aber zu den erhöhten Serotoninkonzentrationen führen, ist nicht geklärt.

### 5.2.3 OXYTOCINREZEPTOR-GEN

*Rs53576:* Für die durchschnittliche Lösungszeit im Turm von London findet sich ein signifikanter Interaktionseffekt für den Genotyp und die Gruppenzugehörigkeit. In der Gruppe A- hatten die Geschwister eine längere durchschnittliche Lösungszeit als in der Gruppe A+ (homozygote A-Allel-Träger). In der Autismusgruppe war dieser Effekt umgekehrt, während dieser in der Kontrollgruppe kaum vorhanden war. Bei Geschwistern und Kontrollen wirkt sich das Risikoallel A also nicht negativ auf die Leistung aus (dem Odds Ratio nach ist das A-Allel das Risikoallel; längere Lösungszeiten waren mit weniger richtigen Lösungen assoziiert, vgl. Tabelle 4.5). Anzumerken ist jedoch, dass es hier keine signifikante Assoziation zwischen Genotyp und Autismus gab. Die Teststärke war aber zu gering, um diese aufzudecken. Möglicherweise wirken zusätzliche protektive Faktoren bei den Nicht-Betroffenen. Denkbar wären ebenso Interaktionseffekte mit anderen Genen, sodass sich eine Beeinträchtigung erst im Zusammenspiel mit anderen Risikogenen ergibt. Es gab keine signifikanten Effekte des Genotyps und keine Interaktionseffekte auf die anderen neuropsychologischen Tests und Fragebögen. Eine Aussage darüber, ob ein dominantes Modell mit A als Risikoallel zutrifft, kann daher nicht sicher getroffen werden.

*Rs2254298:* Für den SRS findet sich ein signifikanter Interaktionseffekt für den Genotyp und die Gruppenzugehörigkeit. Unter den heterozygoten Trägern hatten die Geschwister einen höheren Wert im Sinne einer Beeinträchtigung der sozialen Reaktivität als bei den



homozygoten G-Allel-Trägern. In der Autismusgruppe war dieser Effekt umgekehrt, während dieser in der Kontrollgruppe kaum vorhanden war. Bei Geschwistern und Kontrollen wirkt sich das Risikoallel G also nicht negativ auf die soziale Reaktivität aus. Möglicherweise wirken auch hier zusätzliche protektive Faktoren bei den Nicht-Betroffenen. Denkbar wären ebenso Interaktionseffekte mit anderen Genen, sodass sich eine Beeinträchtigung erst im Zusammenspiel mit anderen Risikogenen ergibt. Hier ist das Risikoallel G das häufigere, was untypisch ist. Es gab keine signifikanten Effekte des Genotyps und keine Interaktionseffekte auf die anderen neuropsychologischen Tests und Fragebögen. Ebenso war die Assoziation zwischen Genotyp und Autismus bei einer sehr geringen Teststärke nicht signifikant.

*Rs2268494:* Es zeigte sich hier kein signifikanter Einfluss auf kognitive Fähigkeiten, Verhalten oder Persönlichkeit, ebenso wenig ergaben sich Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit. Die Assoziation zwischen Genotyp und Autismus war gleichfalls nicht signifikant, wobei die Teststärke sehr gering war.

*Rs2301261:* Der Genotyp hatte auf das Zahlen nachsprechen vorwärts einen signifikanten Effekt, aber nicht auf das Zahlen nachsprechen rückwärts. Dabei war die Leistung der heterozygoten Träger schlechter als die der homozygoten C-Allel-Träger. Zugleich brachte das T-Allel ein leicht erhöhtes Risiko für Autismus mit sich. Dies stimmt auch mit der schlechteren Leistung der Autismusgruppe im Zahlen nachsprechen überein. Allerdings ergab sich keine signifikante Assoziation des T-Allels mit Autismus, sodass dieses als Risikoallel nicht bestätigt wurde. Es gab außerdem keine signifikanten Effekte des Genotyps und keine Interaktionseffekte auf die anderen neuropsychologischen Tests und Fragebögen.

*OXTR* hatte einen Einfluss auf das phonologische Arbeitsgedächtnis, das Planen und Problemlösen und das Sozialverhalten. Allerdings ergaben sich nicht bei allen Variablen der betreffenden Tests signifikante Unterschiede. Auf die kognitive Flexibilität, das räumliche Arbeitsgedächtnis, die visuell-räumlichen Funktionen und die Persönlichkeit konnte kein Effekt gezeigt werden. Die Hypothese, dass *OXTR* die kognitive Flexibilität und das Sozialverhalten beeinflusst, kann nur teilweise angenommen werden. Allerdings hatte jedes SNP eine Assoziation mit einem anderen Verhaltensaspekt. Möglicherweise sind diese unterschiedlich stark mit dem funktionellen Polymorphismus des *OXTR*-Gens gekoppelt oder es gibt mehrere funktionelle Polymorphismen, mit denen sie gekoppelt sind. Dies wäre plausibel, da die SNPs nur schwach bis sehr schwach miteinander gekoppelt sind. Weiterhin wäre es möglich, dass alle oder ein Teil der SNPs selber funktionelle Polymorphismen darstellen. Denkbar wären auch falsch-positive Ergebnisse, die als solche nicht erkannt werden.

Die positiven Ergebnisse im SRS stimmen mit Befunden zu einem Einfluss von *OXTR* auf soziale Verhaltensweisen überein. So wirkte *OXTR* auf die Empathiefähigkeit (Bartz et al., 2010), das Ausmaß elterlicher Feinfühligkeit (Bakermans-Kranenburg & van Ijzendoorn, 2008; Riem et al., 2011) und beeinflusste altruistisches Verhalten und prosoziale Entscheidungen bei Gesunden (Israel et al., 2009). Aspekte des abnormen Sozialverhaltens können auch in einer Amygdala-Dysfunktion begründet sein, wie z. B. ein abweichender Blickkontakt (Baron-Cohen et al., 2000). Ein Zusammenhang könnte zwischen einem abnormen Sozialverhalten und dem Oxytocin-System bestehen, da sich zum einen eine große Zahl an Oxytocin-Rezeptoren in der Amygdala befinden (Lee et al., 2009) und zum anderen exogene Oxytocin-Gaben die Angstreaktion in der Amygdala verringern (z. B. Kirsch et al., 2005). Assoziationen mit rein kognitiven Aufgaben wurden bislang nicht untersucht.

#### 5.2.4 *CONTACTIN-ASSOCIATED-PROTEIN-LIKE-2-GEN*

*Rs2710102*: Der Genotyp hatte im Turm von London einen signifikanten Effekt auf die Anzahl gelöster 3-Zug-Probleme. Dabei zeigten die heterozygoten Träger schlechtere Leistungen. Das G-Allel brachte hier dem Odds Ratio nach ein erhöhtes Risiko für Autismus mit sich, was mit den schlechteren Leistungen im Turm von London übereinstimmte. Allerdings ergab sich keine signifikante Assoziation des G-Allels mit Autismus, sodass dieses als Risikoallel nicht bestätigt wurde. Es gab zudem keine signifikanten Effekte des Genotyps und keine Interaktionseffekte auf die anderen neuropsychologischen Tests und Fragebögen.

*Rs7794745*: Der Genotyp hatte im CEFT einen signifikanten Effekt auf die Anzahl richtig gelöster Aufgaben. Dabei hatten die homozygoten A-Allel Träger die schlechteren Leistungen, obwohl das T-Allel hier signifikant mit Autismus assoziiert war. Dies steht auch im Widerspruch dazu, dass die Autismusgruppe schlechtere Leistungen im CEFT zeigte. Es gab keine signifikanten Effekte des Genotyps und keine Interaktionseffekte auf die anderen neuropsychologischen Tests und Fragebögen. Die Ergebnisse für den CEFT sprechen hier für ein rezessives Modell mit dem T-Allel als Risikoallel.

*CNTNAP2* hatte einen Einfluss auf das Planen und Problemlösen und visuell-räumliche Leistungen. Allerdings ergaben sich nur bei einer Variable des Turm von London signifikante Unterschiede. Auf die kognitive Flexibilität, das Arbeitsgedächtnis, das Sozialverhalten und die Persönlichkeit konnte kein Effekt gezeigt werden. Damit kann die Hypothese, dass *CNTNAP2* visuell-räumliche Leistungen beeinflusst, teilweise angenommen werden. Die Hypothese über Interaktionseffekte zwischen Genotyp und Gruppenzugehörigkeit kann dagegen nicht angenommen werden. Allerdings hatte jedes SNP eine Assoziation mit einem anderen Verhaltensaspekt. Möglicherweise sind diese, wie

bei *OXTR*, unterschiedlich stark mit dem funktionellen Polymorphismus des *CNTNAP2*-Gens gekoppelt oder es gibt mehrere funktionelle Polymorphismen, mit denen sie gekoppelt sind. Dies wäre plausibel, da die SNPs nur schwach bis sehr schwach miteinander gekoppelt sind. Weiterhin wäre es möglich, dass alle oder ein Teil der SNPs selber funktionelle Polymorphismen darstellen. Denkbar wären auch falsch-positive Ergebnisse, die als solche nicht erkannt werden. Außerdem bestand hier eine Dissoziation zwischen CEFT und Mosaiktest, die beide ein ähnliches Konstrukt erfassen. Eine Diskussion möglicher Ursachen findet sich unter Kapitel 5.2.2.

Die Ergebnisse sind plausibel, da bestimmte Polymorphismen die Genexprimierung im frontalen und temporalen Kortex erhöhen (Abrahams et al., 2007) und *CNTNAP2* die Volumina der grauen und weißen Substanz im präfrontalen Kortex, dem fusiformen Gyrus, dem Okzipitallappen und Cerebellum variiert (Tan et al., 2010). Diese Hirnbereiche spielen für den Autismus eine Rolle und sind in verschiedenen kognitiven Funktionen involviert. Zudem ist *CNTNAP2* mit abnormer Konnektivität in der weißen Substanz assoziiert (Scott-Van Zeeland et al., 2010), welche bei autistischen Personen nachgewiesen werden konnte (Haznedar et al., 2006; Just et al., 2007).

Die Leistung im Turm von London wird sowohl von *OXTR* als auch von *CNTNAP2* beeinflusst. Da das eine Gen einen Effekt auf die durchschnittliche Lösungszeit und das andere auf die Anzahl gelöster Probleme hatte, beeinflussen sie vermutlich unterschiedliche Komponenten. So könnte *OXTR* eher Impulsivität und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beeinflussen, während *CNTNAP2* die Genauigkeit des Problemlösens beeinflusst. Allerdings wies jeweils nur eine von sechs Variablen signifikante Unterschiede auf. Auch der CEFT wird von zwei Genen beeinflusst – *5-HTTLPR* und *CNTNAP2*. Auch hier wäre es denkbar, dass die Gene auf unterschiedliche Komponenten wirken. Auf welche, kann nur spekuliert werden. Assoziationen zwischen den hier untersuchten Genen und den Testleistungen im IED, SWM bzw. den mit HANES-KJ und KAT II erfassten Persönlichkeitseigenschaften konnten nicht gezeigt werden. Da aber bei den Persönlichkeitseigenschaften Gruppenunterschiede bestehen, werden diese möglicherweise durch andere, hier nicht untersuchte Gene beeinflusst.

Die Effektstärken sind allesamt klein, sodass für die Träger der Risikoallele keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen bestehen. Es sind aus diesem Grund große Stichproben notwendig, um die genetischen Einflüsse auf Verhaltensmerkmale zu entdecken.

### 5.2.5 EPIGENETIK UND EPISTASE

Auf den CEFT und den Mosaiktest bestanden Interaktionseffekte zwischen Umwelteinflüssen und *5-HTTLPR*. Auf den KAT II und den IED bestanden ebenfalls

Interaktionseffekte zwischen Umwelteinflüssen und *CNTNAP2*. Da sowohl in Tiermodellen als auch bei Menschen gezeigt werden konnte, dass starker Stress mit kognitiven Defiziten assoziiert sein kann (Aisa, Tordera, Lasheras, Del Río, & Ramírez, 2007; Aisa, Elizalde, Tordera, Lasheras, Del Río, & Ramírez, 2009; Chugani, Behen, Muzik, Juhász, Nagy, & Chugani, 2001; de Bellis, Hooper, Spratt, & Woolley, 2009), sind Interaktionen zwischen stressauslösenden Lebensereignissen und bestimmten Genen auf kognitive Leistungen plausibel. Stressassoziierte kognitive Defizite betreffen beim Menschen die Aufmerksamkeit, das Gedächtnis und die exekutiven Funktionen (Chugani et al., 2001; de Bellis et al., 2009), wobei dieser Zusammenhang bisher sehr wenig untersucht wurde. Es fanden sich ansonsten keine signifikanten Gen-Umwelt-Interaktionen. Entweder sind diese nicht vorhanden oder es bestehen Interaktionen mit anderen, nicht erhobenen Umwelteinflüssen.

Signifikante Gen-Gen-Interaktionen bestanden auf den Turm von London, den MCST, den IED, CEFT, Mosaiktest und KAT II. Das Muster dieser Interaktionen sollte genauer untersucht werden, da signifikante Assoziationen zwischen Genen und Verhaltensmerkmalen unter Umständen erst sichtbar werden, wenn die Interaktionen berücksichtigt werden. So fanden Caldú et al., 2007 einen additiven Effekt des Catechol-O-Methyltransferase-Gens und *DAT1* auf die Hirnaktivität während einer N-back-Aufgabe, während ein alleiniger Effekt von *DAT1* nicht vorhanden war. Einen additiven Effekt auf das Tourette Syndrom und Begleitsymptome bzw. -störungen von Genen, die das Dopaminsystem beeinflussen, fanden auch Comings et al., 1996. Sen et al., 2004 fanden einen nicht-signifikanten Interaktionseffekt zwischen *5-HTTLPR* und einem Polymorphismus des Gens für die GABA A alpha-6-Rezeptor-Untereinheit für die Persönlichkeitseigenschaft Neurotizismus. Über die Wirkungsweise der Interaktionen kann meist nur spekuliert werden, da die angenommenen Effekte der einzelnen Gene auf bestimmte kognitive Funktionen z.T. nicht bestätigt werden konnten oder die Kombination der Gene auf den ersten Blick nicht plausibel erscheint. Die Interaktionseffekte auf den Turm von London, den MCST, den IED, CEFT und den Mosaiktest lassen sich gut erklären, da ein Einfluss der jeweiligen Gene (*DAT1*, *5-HTTLPR*, *OXTR*, *CNTNAP2*) auf kognitive Leistungen angenommen wird. Der Interaktionseffekt zwischen *DAT 1* und *CNTNAP2* auf den KAT II ist dagegen weniger plausibel. Hier würde eher eine Interaktion mit *5-HTTLPR* erwartet werden, von dem ein Einfluss auf Persönlichkeitseigenschaften angenommen wird. Allerdings bestätigen die Interaktionseffekte die Annahme einer polygenetischen Vererbung psychiatrischer Störungen bzw. des Einflusses mehrerer Gene auf Endophänotypen.

Die Effektstärken sind klein bis mittelgroß, sodass große Stichproben notwendig sind, um Interaktionen aufzudecken. Allerdings sind die Effekte etwas größer als die der einzelnen Gene und scheinen sich daher gegenseitig zu verstärken.

### 5.3 BEWERTUNG DER KOGNITIVEN UND VERHALTENSMERKMALE ALS ENDOPHÄNOTYPEN

Um als Endophänotyp zu gelten, müssen die in Frage kommenden Merkmale einige Kriterien erfüllen. Sie müssen 1) mit der Krankheit verbunden, 2) erblich und 3) state-unabhängig sein, 4) innerhalb einer Familie mit der Krankheit mendeln und 5) bei Verwandten häufiger vorkommen als in der Gesamtbevölkerung (Hasler et al., 2006). Kriterium 3 der state-Unabhängigkeit spielt im Autismus keine Rolle, da diese Störung als angeboren und lebenslang gilt. Das gemeinsame Mendeln der Störung mit einem Endophänotypen (4) konnte mit diesem Design nicht überprüft werden. Die Kriterien 1, 2 und 5 werden von den Testleistungen im Turm von London, MCST und CEFT erfüllt (beim MCST wird Kriterium 5 nur in der Tendenz erfüllt). Bei allen drei Tests waren die Probanden mit Autismus signifikant schlechter als die Kontrollgruppe, sodass diese mit der Störung verbunden sind. Sie sind zudem erblich, da der Einfluss von Genen gezeigt werden konnte (*5-HTTLPR*, *OXTR* und *CNTNAP2*). Außerdem finden sich bei Verwandten ersten Grades schlechtere Leistungen in diesen Tests. Aber auch beim Mosaiktest, dem HANES-KJ und dem KAT II waren die Leistungen bzw. Merkmale mit der Krankheit verbunden und bei Verwandten ersten Grades stärker vorhanden als in der Gesamtbevölkerung. Letzteres ist auch ein Hinweis darauf, dass diese Merkmale erblich sind, auch wenn keine Assoziation mit den hier untersuchten Kandidatengenen vorhanden waren. Dies bedeutet jedoch nicht, dass andere nicht untersuchte Kandidatengene, diese Merkmale beeinflussen. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie gibt es Hinweise darauf, dass diese Leistungen Endophänotypen für den Autismus darstellen könnten. Allerdings waren die Ergebnisse sowohl in den einzelnen Tests als auch über die Konstrukte hinweg gemischt, sodass der Wert der hier erfassten kognitiven Leistungen als Endophänotypen nicht klar belegt werden konnte. Aus Zwillingsstudien gibt es Hinweise auf die Erblichkeit von exekutiven Funktionen und Persönlichkeitseigenschaften. Exekutive Funktionen weisen eine Erblichkeit von ca. 50 % auf (Ando, Ono, & Wright, 2001; Doyle, Faraone, Seidman, Willcutt, Nigg, Waldman et al., 2005; Luciano, Wright, Smith, Geffen, Geffen, & Martin, 2001), während die Erblichkeit von Persönlichkeitseigenschaften bei bis zu 60 % liegt (Jang, Livesley, & Vernon, 1996; Saudino, 2005). Die hier erfassten Persönlichkeitseigenschaften könnten daher geeignete Endophänotypen sein, wobei der genetische Einfluss noch weiter untersucht werden müsste. Persönlichkeitseigenschaften mögen streng genommen nicht in die engere Definition von Endophänotypen passen, da sie eher beobachtbare Merkmale sind, die auf einer ähnlichen Stufe stehen wie die klinischen Phänotypen. Zudem sind deren hirnanatomischen Grundlagen relativ unbekannt. Dennoch ist ihr Wert als mögliche Endophänotypen nicht zu unterschätzen, da die Persönlichkeit als Phänotyp homogener ist als ein klinischer Phänotyp einer

psychischen Störung, sie eine hohe Erbllichkeit hat, sich früh und überdauernd manifestiert und normal verteilt ist, was die statistische Power erhöht (Rommelse, Geurts, Franke, Buitelaar, & Hartman, 2011). Die soziale Reaktivität, erhoben mit dem SRS, erwies sich als mit der Krankheit verbunden und vom Kandidatengen *OXTR* beeinflusst, war jedoch in der Geschwistergruppe nicht schwächer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Dies verwundert, da beeinträchtigte soziale Interaktionen bei erstgradigen Verwandten in früheren Studien gefunden wurden (z. B. Bolton et al., 1994). Möglicherweise war der SRS nicht das geeignete Maß, aber das Sozialverhalten sollte als Endophänotyp nicht verworfen werden. Es konnte zwar gezeigt werden, dass die Leistung im Zahlen nachsprechen erblich ist (beeinflusst vom *OXTR*), aber nicht, dass sie mit dem Autismus verbunden ist. Daher ist dieses Merkmal eventuell eher ein geeigneter Endophänotyp für andere Störungen als den Autismus. Für die Leistungen im IED und SWM dagegen konnte kein genetischer Einfluss gezeigt werden, auch keine Verbindung mit dem Autismus oder eine größere Häufigkeit bei Verwandten. Diese Merkmale scheinen als Endophänotypen für den Autismus keine große Rolle zu spielen. Defizite in den Exekutivfunktionen und im Sozialverhalten haben sich als nicht spezifisch für den Autismus erwiesen. Zudem waren die Unterschiede zwischen Geschwistern und Kontrollen relativ klein. Die Sensitivität und Spezifität von Endophänotypen spielen jedoch im Vergleich zum Konzept der Marker für psychische Störungen eine geringere Rolle. Vielmehr deuten sie bei einer gemeinsamen Assoziation mit anderen Störungen auf gemeinsame Suszeptibilitätsgene hin (Zobel & Maier, 2004).

Ob die hier gefundenen Endophänotypen besser in ein liability oder ein mediational model passen (Kendler & Neale, 2010), lässt sich anhand der gewonnenen Daten nicht beurteilen. Beide Modelle erfüllen die meisten Kriterien für Endophänotypen, wie z. B. dass sie häufiger bei nicht betroffenen Familienmitgliedern vorkommen und mit einem höheren Erkrankungsrisiko einhergehen. Allerdings müssen für das liability model die kausalen Prozesse für den Endophänotyp und die psychische Störung nicht die gleichen sein. Hier z. B. beeinflusste *5-HTTLPR* den MCST und CEFT, zwei kognitive Leistungen. Gleichzeitig verbesserte eine höhere Serotoninverfügbarkeit das Sozialverhalten und verringerte aggressives und stereotypes Verhalten bei autistischen Personen (Baghdadli et al., 2002; Hazell, 2007) – zwei Kernsymptome des Autismus. *OXTR* beeinflusste die Leistungen im Turm von London und im Zahlen nachsprechen. Gleichzeitig hatte es hier Einfluss auf die soziale Reaktivität und wurde mit prosozialem Verhalten in Verbindung gebracht (Israel et al., 2009). *CNTNAP2* beeinflusste hier ebenfalls die Leistungen im Turm von London und zusätzlich die im CEFT. Der kausale Prozess könnte hier über eine abnorme frontale Konnektivität bei Trägern des Risikoallels führen (Scott-Van Zeeland et al., 2010). Zugleich ist dieses Gen aber mit Sprachstörungen, die Teil des ASS-Phänotyps

sein können, in Verbindung gebracht worden (Vernes et al., 2008). Der Grund dafür ist möglicherweise die Genexpressierung in sprachrelevanten Hirnarealen (Abrahams et al., 2007). Dass ein Kandidatengen über verschiedene Mechanismen zum Endophänotyp und zur psychischen Störung führen, spricht für das liability model dieser Endophänotypen. Ob dagegen das mediation model zutreffen könnte, lässt sich mit dieser Studie nicht beurteilen. Dazu müsste gezeigt werden können, dass das Erkrankungsrisiko verringert wird, wenn der Endophänotyp beeinflusst wird, z. B. pharmakologisch. Die experimentelle Unterscheidung zwischen beiden Modellen ist nur schwer möglich.



## 5.4 METHODISCHE KRITIK

Die Alpha-Fehler-Kumulierung bei den Hauptfragestellungen wurde durch mehrfaches Hypothesentesten mithilfe der multivariaten Varianzanalysen korrigiert. Die Alpha-Fehler der Nebenhypothesen wurden dagegen nicht korrigiert, da es sich um explorative Hypothesen handelte. Dadurch könnte es zu einem Anstieg falsch-positiver Ergebnisse gekommen sein. Dies ist aber durch den Hypothesen generierenden Charakter dieser Fragestellungen gerechtfertigt. Aufgrund des quasi-experimentellen Designs ist die interne Validität im Vergleich zu randomisierten Designs abgeschwächt. Dies bedeutet, dass Schlüsse über die Richtung der Kausalität nur vorsichtig getroffen werden dürfen und zusätzlich abgesichert werden müssen.

Die Reihenfolge der Testdarbietung war grundsätzlich für alle Probanden gleich. Aufgrund von Paralleltestungen von Geschwistern war es jedoch in manchen Fällen nicht möglich, die Reihenfolge konstant zu halten. Dies betraf aber nur die gesunden Geschwister, bei denen Motivations- und Ermüdungseffekte eine kleinere Rolle spielten als bei den Kindern und Jugendlichen mit Autismus.

Die Gütekriterien der meisten hier verwendeten Verfahren sind gut bis sehr gut. IED und SWM weisen etwas niedrigere Retestrelisibilitäten auf, ebenso die Skala Extraversion gerade für jüngere Kinder. Für den MCST liegen keine Gütekriterien vor. Der IED als Ersatz bzw. Alternative kommt jedoch nicht in Frage, da beide Verfahren nicht miteinander korrelieren und scheinbar verschiedene Aspekte kognitiver Flexibilität erfassen. Dies rechtfertigt die hier getroffene Auswahl der Tests.

Bei nicht-familienbasierten Assoziationsstudien besteht die Gefahr der ethnischen Stichproben-Schichtung und verborgenen Verwandtschaft. Diese können den Alpha-Fehler erhöhen (McCarthy, Abecasis, Cardon, Goldstein, Little, Ioannidis et al., 2008). Um dies zu vermeiden, wurden nicht-kaukasische Probanden aus den genetischen Analysen ausgeschlossen. Eine sicherere Methode wäre die Überprüfung der Gleichverteilung von Null-Markern gewesen (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). Bei der Genotypisierung können ebenfalls Fehler auftreten, was hier durch wiederholtes Genotypisieren weitestgehend reduziert wurde.

Die Ergebnisse der kognitiven und Verhaltensmerkmale sind gut auf Personen mit ASS im high-functioning Bereich generalisierbar. Der durchschnittliche nonverbale IQ lag mit 107.1 im normalen Bereich, das Geschlechterverhältnis von ca. 6:1 (70m:12w) entsprach sehr genau bisherigen epidemiologischen Befunden (Bölte, 2009). Ein ADHS als komorbide Störung dagegen war mit 25.3 % unterrepräsentiert im Vergleich zu den berichteten 50-80 % (Goldstein & Schwebebach, 2004; Lee & Ousley, 2006). Vermutlich wurde ein ADHS in dieser Stichprobe eher unterdiagnostiziert, als dass es sich hier um eine selektive Auswahl von Probanden handelte. So könnte ein ADHS vom

unaufmerksamen Typ seltener diagnostiziert worden sein, da Aufmerksamkeitsstörungen als Teil der ASS-Symptomatik betrachtet wurde. Auch die Geschwister der Autismusgruppe können mit einem durchschnittlichen nonverbalen IQ von 109.8 und einem Geschlechterverhältnis von ca. 1:1.4 (33m:45w) als repräsentativ gelten.

Die Allelfrequenzen der hypernormalen Kontrollgruppe entsprechen zum großen Teil epidemiologischen Befunden. Die Häufigkeit des *DAT1-9*-Allels wird für Kaukasier mit 35.0 % angegeben (Vandenbergh et al., 1992). Die Häufigkeit des 9-Allels beträgt hier 32.2 % und entspricht der von Vandenbergh et al., 1992 angegebenen Zahl gut. Für 5-*HTTLPR* wird das Verhältnis der Allele  $s:l_A:l_G$  mit 4:5:1 angegeben (Hu et al., 2006). Hier hat das aus  $s$  und  $l_G$  zusammengefasste funktionale  $s$ -Allel eine Häufigkeit von 50.0 % und entspricht genau der berichteten Häufigkeitsangabe. In der National Center for Biotechnology Information (NCBI) SNP Datenbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP> [Stand: 2012-11-16]) werden für die *OXTR*- und *CNTNAP2*-SNPs folgende Häufigkeiten angegeben: a) rs53576 (*OXTR*), A = 40.9 (hier: 29.3 %), b) rs2254298 (*OXTR*), A = 21.4 % (hier: 9.7 %), c) rs2268494 (*OXTR*), A = 5.5 % (hier: 9.0 %), d) rs2301261 (*OXTR*), T = 11.8 % (hier: 7.6 %), e) rs2710102 (*CNTNAP2*), A = 40.0 % (hier: 66.7 %), f) rs7794745 (*CNTNAP2*), T = 47.9 % (hier: 29.3 %). In dieser Stichprobe weichen die Allelfrequenzen der *CNTNAP2*-SNPs in der hypernormalen Kontrollgruppe deutlich ab. Auch die Allelfrequenzen der gesamten Kontrollgruppe weichen noch stark davon ab (A = 63.7 % für rs2710102, T = 32.7 % für rs7794745). Dies ist jedoch kein Effekt der hypernormalen Kontrollgruppe, da sich die Allelfrequenzen für die gesamte Kontrollgruppe nicht stark von jener unterscheiden.

Komorbide Störungen, Art und Schwere der ASS-Symptome und Medikation kommen hier als Moderatorvariablen in Betracht. Ein ADHS als häufigste komorbide Störung könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Sinzig et al., 2008 z. B. fanden bei Probanden mit ASS und komorbidem ADHS stärkere Defizite in der Inhibitionsleistung im Vergleich zu ASS-Probanden ohne komorbides ADHS. Andererseits unterschied sich bei Nyden et al., 2011 die ASS-Gruppe mit komorbidem ADHS in den untersuchten Bereichen Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Theory of Mind nicht von der ASS-Gruppe ohne ADHS.

Daneben könnten der Schweregrad und die Art der Symptome die kognitiven Leistungen und Verhaltens- und Persönlichkeitsmerkmale beeinflussen. Hier korrelierte allerdings nur die Anzahl der Pausen im Turm von London und der Neurotizismus-Rohwert schwach (-0.33 und 0.28) mit dem Schweregrad der Symptome. In Bezug auf die Art der Symptome fanden Geurts, Corbett, & Solomon, 2008 in ihrem Übersichtsartikel keine konsistenteren Ergebnisse über Studien hinweg, nachdem sie diese nach den untersuchten Autismus-Subtypen sortiert hatten. Sie schlossen daraus, dass die

Autismusform (z. B. mit oder ohne Sprachstörung) nicht ausreichte, um Befunde zur kognitiven Flexibilität zu erklären.

In dieser Studie setzten die Probanden mit Autismus ihre Medikation vor Durchführung der neuropsychologischen Tests nicht ab. Es hat sich gezeigt, dass Methylphenidat kognitive Leistungen bei Kindern mit ADHS verbessern (Strand, Hawk, Jr., Bubnik, Shiels, Pelham, Jr., & Waxmonsky, 2012) und die Aktivität in präfrontalen Regionen gesunder Probanden erhöhen kann (Pauls, O'Daly, Rubia, Riedel, Williams, & Mehta, 2012). Dies könnte dazu führen, dass Unterschiede zwischen den Patienten und den Geschwistern bzw. Kontrollen verringert oder aufgehoben wurden. Auf der anderen Seite sind die Ergebnisse so konservativer und dadurch weniger anfällig für falsch-positive Ergebnisse.

## 5.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

In dieser Untersuchung fanden sich Hinweise auf mögliche Endophänotypen im Autismus, die durch weitere Studien genauer untersucht und repliziert werden sollten. So kommen Leistungen der exekutiven Funktionen, v. a. im Planen und Problemlösen und der kognitiven Flexibilität, sowie visuell-räumliche Leistungen als Endophänotypen in Frage, da sich Gruppenunterschiede zwischen Autismus-, Geschwister- und Kontrollgruppe finden ließen und sie zudem mit Kandidatengenen assoziiert waren. Da *5-HTTLPR*, *OXTR* und *CNTNAP2* verschiedene Testleistungen beeinflussen, die mit dem Autismus verbunden sind, spielen sie in diesem Störungsbild vermutlich tatsächlich eine Rolle. Mit *CNTNAP2* konnte sogar eine direkte Assoziation mit Autismus gezeigt werden. Dagegen konnte ein Einfluss von *DAT1* hier nicht gezeigt werden. Ferner könnten die Persönlichkeitseigenschaften Neurotizismus, Extraversion und Ängstlichkeit geeignete Endophänotypen darstellen, da hier ebenfalls Unterschiede zwischen den drei Gruppen gefunden wurden. Allerdings sind die mit diesen Eigenschaften verbundenen Kandidatengene vermutlich andere als die hier untersuchten. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen waren jedoch sowohl in den einzelnen Tests als auch über die Konstrukte hinweg überwiegend inkonsistent, sodass der Nutzen der hier untersuchten kognitiven Leistungen und Verhaltensaspekte als Endophänotypen aus dieser Arbeit nicht klar hervorgeht. Dazu sind weitere Studien mit größeren Stichproben nötig.

Darüberhinaus wären mögliche Geschlechtereffekte von Interesse, deren Untersuchung allerdings einer größeren Stichprobe bedarf als hier. Beim *5-HTTLPR* könnten diese Effekte möglicherweise eine Rolle spielen (z. B. Murphy et al., 2002). Ebenso wären Interaktionseffekte mit dem Geschlecht beim *OXTR* möglich, da die Wirkung von Oxytocin bei Frauen mit ASS stärker sein könnte als bei Männern mit ASS (Carter, 2007).

Da auch in dieser Stichprobe ein erheblicher Teil an Probanden aus der Autismusgruppe ein komorbides ADHS hatte, stellt sich die Frage, ob sich jene von Probanden mit reinem ASS unterscheiden. Erhöhte Inzidenzraten von ADHS in Familien mit ASS-Betroffenen (Kanne, Abbacchi, & Constantino, 2009; Mulligan, Anney, O'Regan, Chen, Butler, Fitzgerald et al., 2009; Nijmeijer, Hoekstra, Minderaa, Buitelaar, Altink, Buschgens et al., 2009; Ronald et al., 2008) lassen eine ätiologische Verbindung von ASS und ADHS vermuten. Dabei könnten ASS mit komorbidem ADHS eine separate nosologische Entität bilden oder ASS und ADHS könnten unterschiedliche Manifestationen derselben übergeordneten Störung darstellen (Rommelse et al., 2011). Um das zu untersuchen, sollten Gruppen von Probanden mit ASS, ADHS und ASS mit komorbidem ADHS verglichen werden. Gemeinsame und unterschiedliche Endophänotypen könnten gefunden werden, sowie gemeinsame und unterschiedliche Kandidatengene. So könnte auch gezeigt werden, ob die Endophänotypen tatsächlich in der Kausalkette liegen

(mediator model) oder Epiphänomene der Störung sind (liability model). Dies wäre z. B. der Fall, wenn verschiedene Gene mit demselben Endophänotypen, aber mit einem jeweils anderen Störungsbild assoziiert sind (vgl. Rommelse et al., 2011).



## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Endophänotypen sind erbliche Merkmale, die mit Messverfahren sichtbar gemacht werden müssen. Dabei können sie durch ihre größere Nähe zu den Genen bei der Suche nach Risikogenen behilflich sein. Bei Personen mit Autismus und ihren Verwandten sind Defizite in den exekutiven Funktionen, Stärken in visuell-räumlichen Leistungen und Störungen der sozialen Interaktionen gefunden worden. Zudem stehen diese Merkmale mit Genen des Serotonin-, Dopamin- und Oxytocinsystems sowie für Zelladhäsionsmoleküle im Zusammenhang. Das Serotoninsystem beeinflusst zudem bestimmte Persönlichkeitseigenschaften. In dieser Studie sollte daher untersucht werden, ob Patienten mit Autismus-Spektrum-Störungen und ihre Verwandten sich in diesen Bereichen ähneln und sich Assoziationen mit Kandidatengenomen der genannten Transmittersysteme bzw. für Zelladhäsionsmoleküle finden lassen.

Dazu wurden 82 Patienten mit ASS im high-functioning-Bereich, 78 Geschwister von Patienten und 86 (davon 70 *hypernormale*) Kontrollpersonen zwischen 6 und 17 Jahren hinsichtlich der exekutiven Funktionen (Turm von London, Modified Card Sorting Test nach Nelson, Intra-Extradimensional-Shift), des Arbeitsgedächtnisses (Zahlen nachsprechen, Spatial Working Memory), der visuell-räumlichen Fähigkeiten (Mosaiktest, Children's Embedded Figures Test), des Sozialverhaltens (Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität) und der Persönlichkeit (Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche, Kinder-Angst-Test II) untersucht. Zudem wurden Polymorphismen des Serotonintransporter-Promotors (*5-HTTLPR*) und Dopamintransporter-Gens (*DAT1*), des Oxytocinrezeptor-Gens (*OXTR*) und des Contactin-associated-protein-like2-Gens (*CNTNAP2*) analysiert.

Die Autismus- und Geschwistergruppe unterschieden sich signifikant im Turm von London, Modified Card Sorting Test, Mosaiktest, Children's Embedded Figures Test, Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala und Kinder-Angst-Test II von der Kontrollgruppe. Polymorphismen von *5-HTTLPR*, *OXTR* und *CNTNAP2*, nicht aber von *DAT1*, hatten einen signifikanten Einfluss auf den Turm von London, Modified Card Sorting Test, Zahlen nachsprechen, Children's Embedded Figures Test und der Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität.

In Übereinstimmung mit früheren Studien zeigten die Patienten mit ASS und ihre Geschwister eine Schwäche in den exekutiven Funktionen, aber unerwarteterweise auch in den visuell-räumlichen Leistungen. Der Zusammenhang zwischen den Kandidatengenomen und den kognitiven Leistungen und das Sozialverhalten, aber nicht mit Persönlichkeitseigenschaften, konnte bestätigt werden. Die Ergebnisse weisen darauf hin,

dass Komponenten der exekutiven Funktionen, visuell-räumlichen Leistungen und Persönlichkeitseigenschaften geeignete Endophänotypen für den Autismus zu sein scheinen. Allerdings sind bei den kognitiven Leistungen die Gruppenunterschiede in den einzelnen Tests und über die Konstrukte hinweg inkonsistent, sodass deren Nutzen als Endophänotypen aus dieser Arbeit nicht eindeutig hervorgeht.



# ANHANG

## A. LEBENSEREIGNISLISTE

Dritte Seite exemplarisch

# LEBENSEREIGNISLISTE

Name des Kindes: \_\_\_\_\_ ID-Nr.: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum des Kindes: \_\_\_\_\_ männlich  weiblich

Datum: \_\_\_\_\_ Ausgefüllt von: \_\_\_\_\_

In diesem Fragebogen werden Ereignisse oder Erlebnisse angesprochen, die seit der Geburt Ihres Kindes passiert sind. Bitte beantworten Sie zuerst die Fragen auf den ersten beiden Seiten. (Falls Ihr Kind Vorschulkind oder bis zu 10 Jahre alt ist, sind es weniger Fragen.) Zu denjenigen, die Sie mit „ja“ beantwortet haben, kreuzen Sie bitte auf den folgenden Seiten die ergänzenden Fragen an.

1.	Hat Ihr Kind die Schule oder den Kindergarten gewechselt?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
2.1	Hat sich die Zahl der Menschen im Haushalt, in dem das Kind lebt, verändert? Ist jemand weggegangen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
2.2	Hat sich die Zahl der Menschen im Haushalt, in dem das Kind lebt, verändert? Ist jemand dazugekommen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
3.	Ist Ihr Kind mit der Familie (Teil der Familie) umgezogen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
4.	Hat es im zu Hause Ihres Kindes irgendwelche Katastrophen, wie Feuer, Überschwemmung oder Einbruch gegeben?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
5.	Hat Ihr Kind oder jemand aus der Familie oder den engen Freunden Ihres Kindes eine schwere Krankheit oder einen Unfall gehabt? Wer war das? <input type="checkbox"/> Ihr Kind selbst <input type="checkbox"/> dessen Mutter, Vater <input type="checkbox"/> dessen Geschwister <input type="checkbox"/> nahestehender Verwandter <input type="checkbox"/> enger Freund/enge Freundin Ihres Kindes	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
6.	War Ihr Kind oder jemand aus der Familie oder den engen Freunden ihres Kindes im Krankenhaus? Wer war das? <input type="checkbox"/> Ihr Kind selbst <input type="checkbox"/> dessen Mutter, Vater <input type="checkbox"/> dessen Geschwister <input type="checkbox"/> nahestehender Verwandter <input type="checkbox"/> enger Freund/enge Freundin Ihres Kindes	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
7.	Ist irgendjemand aus der Familie oder den engen Freunden Ihres Kindes gestorben? Wer war das? <input type="checkbox"/> dessen Mutter, Vater <input type="checkbox"/> dessen Geschwister <input type="checkbox"/> nahestehender Verwandter <input type="checkbox"/> enger Freund/enge Freundin Ihres Kindes	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
8.	Hat Ihr Kind ein Haustier verloren?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
9.	Hat sich Ihr Kind von Freunden unter Druck gesetzt gefühlt?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
10.	Hatte Ihr Kind Streit oder Probleme mit einem Freund/Freundin?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
11.	Wurde ein Familienmitglied inhaftiert?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
12.	Hatte Ihr Kind Ärger, Streit oder Kämpfe mit Gleichaltrigen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
13.	Gab es in der Familie finanzielle Schwierigkeiten oder Geldsorgen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
14.	Hat ein Elternteil Ihres Kindes erneut geheiratet, oder ist ein neuer Partner/eine neue Partnerin in die Familie gekommen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
15.	Gab es Streitigkeiten oder Kämpfe zwischen den Eltern?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
16.	Hatte ein Familienmitglied oder Verwandter Sorgen oder Probleme?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
17.	Ist eine schulische oder berufliche Veränderung bei einem Familienmitglied eingetreten (z. B. Verweis von der Schule, eine Berufsanstellung, Wechsel der Arbeitsstelle)?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
18.	Hatte Ihr Kind Problem oder Streitigkeiten mit Lehrern/Erziehern?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
19.	Hatte Ihr Kind gesundheitliche Probleme?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

20.	Gab es bei einem Familienmitglied/Verwandten Alkohol- oder Drogenprobleme?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
21.	Hat ein Elternteil seinen Arbeitsplatz verloren?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
22.	Haben sich die Eltern getrennt oder scheiden lassen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
23.	Ist ein guter Freund/eine gute Freundin Ihres Kindes weggezogen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
24.	Haben Sie (Mutter) (wieder) angefangen zu arbeiten?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
25.	Wurde Ihr Kind von anderen Kindern oder Schulkameraden körperlich bedroht?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
26.	Ist Ihr Kind oder jemand aus der Familie oder der Verwandtschaft oder den engen Freunden ihres Kindes körperlich schwer erkrankt? Wer war das? <input type="checkbox"/> Ihr Kind selbst <input type="checkbox"/> dessen Mutter, Vater <input type="checkbox"/> dessen Geschwister <input type="checkbox"/> nahestehender Verwandter <input type="checkbox"/> enger Freund/enge Freundin Ihres Kindes	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
27.	Ist Ihr Kind oder jemand aus der Familie oder der Verwandtschaft oder den engen Freunden psychisch erkrankt (z. B. an Depressionen)? Wer war das? <input type="checkbox"/> dessen Mutter, Vater <input type="checkbox"/> dessen Geschwister <input type="checkbox"/> nahestehender Verwandter <input type="checkbox"/> enger Freund/enge Freundin Ihres Kindes	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
28.	Ist Ihr Kind jemals sexuell mißbraucht worden?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
29.	Leidet Ihr Kind unter seinen Verhaltensweisen, wegen derer Sie kinderpsychiatrische Hilfe gesucht haben?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
30.	Ist Ihr Kind für längere Zeit von Ihnen bzw. der wichtigsten Bezugsperson getrennt gewesen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
31.	Hat Ihr Kind eine Verschlechterung der Beziehung zwischen den Familienmitgliedern oder Freunden erlebt?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
32.	Hatte Ihr Kind Pläne, die verworfen werden mussten (z. B. eine Reise nicht machen)?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
33.	Hatte Ihr Kind Probleme oder Streitigkeiten mit Eltern, Geschwistern oder anderen Familienmitgliedern?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

Hier Stop für Kinder bis Vorschulalter

34.	Hat Ihr Kind eine schlechte Prüfung gemacht oder eine schlechte Klassenarbeit geschrieben?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
35.	Ist Ihr Kind in der Schule in Schwierigkeiten gekommen oder von der Schule verwiesen worden?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
36.	Hat Ihr Kind schlechte Zensuren oder Beurteilungen bekommen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
37.	Ist Ihr Kind in der Schule sitzen geblieben?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
38.	Hat Ihr Kind einen Verweis von der Schule bekommen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

Hier Stopp für Schulkinder bis 10 Jahre

39.	Hat sich Ihr Kind verliebt oder eine Beziehung zu einem Freund/einer Freundin begonnen?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
40.	Gab es eine Veränderung in der Beziehung zum Mädchen/Jungen, mit dem Ihr Kind eine Beziehung hat/hatte?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
41.	Hatte Ihr Kind Streitigkeiten oder Probleme mit dem Jungen/Mädchen, mit dem es eine Beziehung hat/hatte?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
42.	Hat Ihr Kind eine Partnerschaft/Freundschaft beendet, oder ist von einem Partner/Freund bzw. von einer Partnerin/Freundin zurückgewiesen worden?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

Ende des ersten Teils

1. Hat Ihr Kind die Schule oder den Kindergarten gewechselt?					ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Wie angenehm bzw. unangenehm, glauben Sie, war dieses Ereignis für Ihr Kind?	sehr unangenehm <input type="checkbox"/> -2	unangenehm <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	angenehm <input type="checkbox"/> +1	sehr angenehm <input type="checkbox"/> +2	
War Ihr Kind/Hat Ihr Kind nach diesem Ereignis...						
...trauriger oder heiterer als sonst?	viel trauriger <input type="checkbox"/> -2	trauriger <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	heiterer <input type="checkbox"/> +1	viel heiterer <input type="checkbox"/> +2	
...müder oder weniger müde als sonst?	viel müder <input type="checkbox"/> -2	müder <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	weniger müde <input type="checkbox"/> +1	viel weniger müde <input type="checkbox"/> +2	
...reizbarer als sonst/hatte mehr Wutausbrüche bzw. war weniger reizbar/hatte weniger Wutausbrüche?	viel reizbarer <input type="checkbox"/> -2	reizbarer <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	weniger reizbar <input type="checkbox"/> +1	viel weniger reizbar <input type="checkbox"/> +2	
...ängstlicher oder weniger ängstlich als sonst?	viel ängstlicher <input type="checkbox"/> -2	ängstlicher <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	weniger ängstlich <input type="checkbox"/> +1	viel weniger ängstlich <input type="checkbox"/> +2	
...schlechter bzw. besser geschlafen?	viel schlechter <input type="checkbox"/> -2	schlechter <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	besser <input type="checkbox"/> +1	viel besser <input type="checkbox"/> +2	
...weniger bzw. mehr an seinen sonstigen Freizeitbeschäftigungen interessiert?	viel weniger interessiert <input type="checkbox"/> -2	weniger interessiert <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	mehr interessiert <input type="checkbox"/> +1	viel mehr interessiert <input type="checkbox"/> +2	
...sich schlechter oder besser konzentrieren können als sonst?	viel schlechter <input type="checkbox"/> -2	schlechter <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	besser <input type="checkbox"/> +1	viel besser <input type="checkbox"/> +2	
...über mehr bzw. weniger körperliche Beschwerden geklagt (z. B. Kopf- oder Bauchschmerzen)?	viel mehr Beschwerden <input type="checkbox"/> -2	mehr Beschwerden <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	weniger Beschwerden <input type="checkbox"/> +1	viel weniger Beschwerden <input type="checkbox"/> +2	
...sich mehr bzw. weniger als sonst von Familie/Freunden zurückgezogen?	viel mehr zurückgezogen <input type="checkbox"/> -2	mehr zurückgezogen <input type="checkbox"/> -1	weder noch <input type="checkbox"/> 0	weniger zurückgezogen <input type="checkbox"/> +1	viel weniger zurückgezogen <input type="checkbox"/> +2	
...wieder eingenässt oder eingekotet, nachdem es sauber war?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>				
...andere Reaktionen gezeigt?	_____					

B. REIHENFOLGE DER VERWENDETEN VERFAHREN

1. Snijders-Oomen non-verbaler Intelligenztest 5 ½ - 17
2. Wortschatztest
3. Zahlen nachsprechen
4. Turm von London
5. Hamburger Neurotizismus- und Extraversionsskala für Kinder und Jugendliche
6. Children's Embedded Figures Test
7. Mosaiktest
8. Motor Screening (CANTAB)
9. Big Little Circle (CANTAB)
10. Intra/Extradimensional Set Shift
11. Kinder-Angst-Test II
12. Spatial Working Memory (CANTAB)
13. Modified Card Sorting Test
14. Zürcher Lebensereignisliste
15. Abnahme der Speichelprobe

## C. KORRELATIONEN ZWISCHEN ABHÄNGIGEN VARIABLEN

Tabelle C-1

*Korrelationskoeffizienten zwischen Variablen aus dem Turm von London*

Variablen	1	2	3	4	5	6
1. 3-Zug – gelöst	–					
2. 4-Zug – gelöst	.33***	–				
3. 5-Zug – gelöst	.29***	-.23***	–			
4. Gelöste Probleme insgesamt	.64***	.69***	.65***	–		
5. Durchschnittliche Lösungszeit	.21***	.29***	.24***	.47***	–	
6. Pausen insgesamt	-.03***	-.04	-.02	-.08	.01	–

\*\*\* $p < .001$ .

Tabelle C-2

*Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Variablen aus dem Modified Card Sorting Test*

Variablen	1	2
1. Fehler	–	
2. Perseverationen	.43***	–

\*\*\* $p < .001$ .

Tabelle C-3

*Korrelationskoeffizienten zwischen Variablen aus dem Intra/Extradimensional Set Shift*

Variablen	1	2	3
1. Fehler vor dem Dimensionenwechsel	–		
2. Fehler nach dem Dimensionenwechsel	-.05	–	
3. Fehler insgesamt	.51***	.60***	–

\*\*\* $p < .001$ .

Tabelle C-4

*Korrelationskoeffizienten zwischen Variablen aus dem Spatial Working Memory*

Variablen	1	2	3
1. Fehler zwischen Suchdurchgängen	–		
2. Fehler innerhalb eines Suchdurchgangs	.35***	–	
3. Strategie	.70***	.20**	–

\*\* $p < .01$ . \*\*\* $p < .001$ .

Tabelle C-5

*Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Variablen aus dem Zahlen nachsprechen*

Variablen	1	2
1. Zahlen nachsprechen vorwärts	–	
2. Zahlen nachsprechen rückwärts	.52***	–

\*\*\* $p < .001$ .

Tabelle C-6

*Korrelationskoeffizienten zwischen zwei Variablen aus dem HANES-KJ*

Variablen	1	2
1. Neurotizismus	–	
2. Extraversion	.34***	–

\*\*\* $p < .001$ .





# LITERATURVERZEICHNIS

- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9, 341–355.
- Abrahams, B. S., Tentler, D., Perederiy, J. V., Oldham, M. C., Coppola, G., & Geschwind, D. H. (2007). Genome-wide analyses of human perisylvian cerebral cortical patterning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(45), 17849–17854.
- Abramson, R. K., Wright, H. H., Carpenter, R., Brennan, W., Lumpuy, O., Cole, E., et al. (1989). Elevated blood serotonin in autistic probands and their first-degree relatives. *Journal of autism and developmental disorders*, 19(3), 397–407.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 4, 165–178.
- Aisa, B., Elizalde, N., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M. J. (2009). Effects of neonatal stress on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: implications for spatial memory. *Hippocampus*, 19(12), 1222–1231.
- Aisa, B., Tordera, R., Lasheras, B., Del Río, J., & Ramírez, M. J. (2007). Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 256–266.
- Alarcón, M., Abrahams, B. S., Stone, J. L., Duvall, J. A., Perederiy, J. V., Bomar, J. M., et al. (2008). Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *American Journal of Human Genetics*, 82, 150–159.
- Andari, E., Duhamel, J.-R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., & Sirigu, A. (2010). Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(9), 4389–4394.
- Ando, J., Ono, Y., & Wright, M. J. (2001). Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior genetics*, 31(6), 615–624.
- APA - American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM-IV-TR (4th edition, text revision)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998). *Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen* (2nd ed.). Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.
- Arking, D. E., Cutler, D. J., Brune, C. W., Teslovich, T. M., West, K., Ikeda, M., et al. (2008). A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. *American journal of human genetics*, 82(1), 160–164.
- Arnsten, A. F., Cai, J. X., Murphy, B. L., & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology*, 116, 143–151.
- August, G. J., Stewart, M. A., & Tsai, L. (1981). The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *British Journal of Psychiatry*, 138, 416–422.
- Auranen, M., Vanhala, R., Varilo, T., Ayers, K., Kempas, E., Ylisaukko-oja, T., et al. (2002). A genomewide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *American journal of human genetics*, 71(4), 777–790.
- Aylward, E. H., Minshew, N. J., Field, K., Sparks, B. F., & Singh, N. (2002). Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*, 59(2), 175–183.
- Baghdadli, A., Gonnier, V., & Aussilloux, C. (2002). [Review of psychopharmacological treatments in adolescents and adults with autistic disorders]. *Encephale*, 28, 248–254.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., & Simonoff, E. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25, 63–77.
- Bailey, A., Luthert, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M., et al. (1998). A clinicopathological study of autism. *Brain*, 121, 889–905.
- Bailey, A., Palferman, S., Heavey, L., & Le Couteur, A. (1998). Autism: The phenotype in relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 369–392.

- Bailey, D., Hatton, D., Mesibov, G., Ament, N., & Skinner, M. (2000). Early development, temperament, and functional impairment in autism and fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 30*, 557–567.
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van Ijzendoorn, M. H. (2008). Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Social cognitive and affective neuroscience, 3*(2), 128–134.
- Bakkaloglu, B., O'Roak, B. J., Louvi, A., Gupta, A. R., Abelson, J. F., Morgan, T. M., et al. (2008). Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. *American journal of human genetics, 82*(1), 165–173.
- Bakker, S. C., van der Meulen, E. M., Oteman, N., Schelleman, H., Pearson, P. L., Buitelaar, J. K., et al. (2005). DAT1, DRD4, and DRD5 polymorphisms are not associated with ADHD in Dutch families. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics), 132B*, 50–52.
- Ball, D., Hill, L., Freeman, B., Eley, T. C., Strelau, J., Riemann, R., et al. (1997). The serotonin transporter gene and peer-rated neuroticism. *Neuroreport, 8*(5), 1301–1304.
- Barnes, J. M., Costall, B., Coughlan, J., Domeney, A. M., Gerrard, P. A., Kelly, M. E., et al. (1990). The effects of ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, on cognition in rodents and primates. *Pharmacology, biochemistry, and behavior, 35*(4), 955–962.
- Baron-Cohen, S., & Hammer, J. (1997). Parents of children with Asperger syndrome: what is the cognitive phenotype? *Journal of Cognitive Neuroscience, 9*, 548–554.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Bullmore, E. T., Wheelwright, S., Ashwin, C., & Williams, S. C. (2000). The amygdala theory of autism. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 24*(3), 355–364.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., et al. (1999). Social intelligence in normal and autistic brain: an fMRI study. *The European Journal of Neuroscience, 11*, 1897–1898.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Hill, J. (2001). The “Reading the Mind in the Eyes” test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42*, 241–252.
- Barrett, S., Beck, J. C., Bernier, R., Bisson, E., Braun, T. A., Casavant, T. L., et al. (1999). An autosomal genomic screen for autism. Collaborative linkage study of autism. *American journal of medical genetics, 88*(6), 609–615.
- Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., Hollander, E., Ludwig, N. N., Kolevzon, A., et al. (2010). Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychological science, 21*(10), 1426–1428.
- Bauman, M. L., & Kemper, T. L. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience, 23*(2-3), 183–187.
- Baykara, B., Gencer, O., Ilkin, Z., & Miral, S. (2008). [Neurocognitive features of the frontal lobe in parents of autistic children]. *Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry, 19*(3), 225–234.
- Bellis, M. D. de, Hooper, S. R., Spratt, E. G., & Woolley, D. P. (2009). Neuropsychological findings in childhood neglect and their relationships to pediatric PTSD. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 15*(6), 868–878.
- Bengel, D., Murphy, D. L., Andrews, A. M., Wicherns, C. H., Feltner, D., Heils, A., et al. (1998). Altered brain serotonin homeostasis and locomotor insensitivity to 3, 4-methylenedioxyamphetamine (“ecstasy”) in serotonin transporter-deficient mice. *Molecular Pharmacology, 53*, 649–655.
- Bennetto, L., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1996). Intact and impaired memory functions in autism. *Child Development, 67*(4), 1816–1835.
- Bernabei, P., Cerquiglini, A., Cortesi, F., & D'Ardia, C. (2007). Regression versus no regression in the autistic disorder: developmental trajectories. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*, 580–588.
- Berrettini, W. H. (2005). Genetic bases for endophenotypes in psychiatric disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 7*(2), 95–101.
- Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L., et al. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *Journal of Neuroscience, 26*, 3918–3922.

- Bölte, S. (2009). Epidemiologie. In S. Bölte (Ed.), *Autismus. Spektrum, Ursachen, Diagnostik, Intervention, Perspektiven* (pp. 65–74). Bern: Verlag Hans Huber.
- Bölte, S., & Poustka, F. (2006a). *Fragebogen zur Sozialen Kommunikation - Autismus Screening (FSK)*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Bölte, S., & Poustka, F. (2006b). The broader cognitive phenotype of autism in parents: how specific is the tendency for local processing and executive dysfunction? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*, 639–645.
- Bölte, S., & Poustka, F. (2007). *SRS. Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität. Dimensionale Autismus-Diagnostik*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Bölte, S., Rühl, D., Schmötzer, G., & Poustka, F. (2006). *ADI-R. Diagnostisches Interview für Autismus - Revidiert. Deutsche Fassung des Autism Diagnostic Interview - Revised von Michael Rutter, Ann Le Couteur und Catherine Lord* (1st ed.). Göttingen: Hogrefe.
- Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goode, S., Crowson, M., et al. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *35*(5), 877–900.
- Borg, J., Henningsson, S., Saijo, T., Inoue, M., Bah, J., Westberg, L., et al. (2009). Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT1A receptor binding in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*, 783–792.
- Bosia, M., Anselmetti, S., Pirovano, A., Ermoli, E., Marino, E., Bramanti, P., et al. (2010). HTTLPR functional polymorphism in schizophrenia: Executive functions vs. sustained attention dissociation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*, 81–85.
- Bradley, S. L., Dodelzon, K., Sandhu, H. K., & Philibert, R. A. (2005). Relationship of serotonin transporter gene polymorphisms and haplotypes to mRNA transcription. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *136B*(1), 58–61.
- Brigman, J. L., Mathur, P., Harvey-White, J., Izquierdo, A., Saksida, L. M., Bussey, T. J., et al. (2010). Pharmacological or genetic inactivation of the serotonin transporter improves reversal learning in mice. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *20*(8), 1955–1963.
- Brookes, K. J., Neale, B. M., Sugden, K., Khan, N., Asherson, P., & D'Souza, U. M. (2007). Relationship between VNTR polymorphisms of the human dopamine transporter gene and expression in post-mortem midbrain tissue. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *144B*, 1070–1078.
- Brozoski, T. J., Brown, R. M., Rosvold, H. E., & Goldman, P. S. (1979). Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science (New York, N.Y.)*, *205*(4409), 929–932.
- Brune, C. W., Kim, S. J., Salt, J., Leventhal, B. L., Lord, C., & Cook, E. H. (2006). 5-HTTLPR genotype-specific phenotype in children and adolescents with autism. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 2148–2156.
- Buggle, F., & Baumgärtel, F. (1972). *Hamburger Neurotizismus- und Extraversionskala für Kinder und Jugendliche (HANES, KJ)*. Göttingen: Hogrefe.
- Caldú, X., Vendrell, P., Bartres-Faz, D., Clemente, I., Bargallo, N., Jurado, M. A., et al. (2007). Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *NeuroImage*, *37*, 1437–1444.
- Cambridge Cognition Limited. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) 3.0.0*: <http://www.cantab.com>.
- Canli, T., Omura, K., Haas, B. W., Fallgatter, A., Constable, R. T., & Lesch, K. P. (2005). Beyond affect: A role for genetic variation of the serotonin transporter in neural activation during a cognitive attention task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 12224–12229.
- Caron, M.-J., Mottron, L., Berthiaume, C., & Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain : a journal of neurology*, *129*(Pt 7), 1789–1802.
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2000). Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain & Development*, *123*, 836–844.

- Carper, R. A., Moses, P., Tigue, Z. D., & Courchesne, E. (2002). Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *NeuroImage*, *16*(4), 1038–1051.
- Carter, C. S. (2007). Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behavioural brain research*, *176*(1), 170–186.
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002a). Asperger's syndrome and cortical neuropathology. *Journal of Child Neurology*, *17*(2), 142–145.
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002b). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*, *58*(3), 428–432.
- Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2005). Pervasive developmental disorder in preschool children: confirmation of high prevalence. *American Journal of Psychiatry*, *162*, 1133–1141.
- Cho, I. H., Yoo, H. J., Park, M., Lee, Y. S., & Kim, S. A. (2007). Family-based association study of 5-HTTLPR and the 5-HT2A receptor gene polymorphisms with autism spectrum disorder in Korean trios. *Brain Research*, *1139*, 34–41.
- Chugani, H. T., Behen, M. E., Muzik, O., Juhász, C., Nagy, F., & Chugani, D. C. (2001). Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *NeuroImage*, *14*(6), 1290–1301.
- Clark, L., Roiser, J. P., Cools, R., Rubinsztein, D. C., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Stop signal response inhibition is not modulated by tryptophan depletion or the serotonin transporter polymorphism in healthy volunteers: implications for the 5-HT theory of impulsivity. *Psychopharmacology*, *182*(4), 570–578.
- Clarke, H. F., Walker, S. C., Crofts, H. S., Dalley, J. W., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (2005). Prefrontal serotonin depletion affects reversal learning but not attentional set shifting. *Journal of Neuroscience*, *25*, 532–538.
- Cohen, D., Pichard, N., Tadjman, S., Baumann, C., Burglen, L., Excoffier, E., et al. (2005). Specific genetic disorders and autism: clinical contribution toward their identification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *35*, 103–116.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Comings, D. E., Wu, S., Chiu, C., Ring, R. H., Gade, R., Ahn, C., et al. (1996). Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *67B*, 264–288.
- Connell, S., Karikari, C., & Hohmann, C. F. (2004). Sex-specific development of cortical monoamine levels in mouse. *Brain Research*, *151*, 187–191.
- Conners, C. (1997). *Conner's Rating Scales-Revised. Technical Manual*. North Tonawand (NY): Multi-Health System.
- Conners, C. K., Sitarenios, G., Parker, J. D. A., & Epstein, J. N. (1999). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *26*(4), 257–268.
- Conroy, J., Meally, E., Kearney, G., Fitzgerald, M., Gill, M., & Gallagher, L. (2004). Serotonin transporter gene and autism: a haplotype analysis in an Irish population. *Molecular psychiatry*, *9*, 587–593.
- Cook, E. H. (1990). Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse*, *6*, 292–308.
- Cook, E. H., Arora, R. C., Anderson, G. M., Berry-Kravis, E. M., Yan, S. Y., Yeoh, H. C., et al. (1993). Platelet serotonin studies in hyperserotonemic relatives of children with autistic disorder. *Life Sciences*, *52*, 2005–2015.
- Cook, E. H., & Leventhal, B. L. (1996). The serotonin system in autism. *Current Opinions in Pediatrics*, *8*, 348–354.
- Cook, E. H., junior, Courchesne, R., Lord, C., Cox, N. J., Yan, S., Lincoln, A., et al. (1997). Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Molecular Psychiatry*, *2*, 247–250.
- Cools, R., & D'Esposito, M. (2011). Inverted-U–Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control. *Biological Psychiatry*, *69*, e113–e125.
- Corbett, B. A., Constantine, L. J., Hendren, R., Rocke, D., & Ozonoff, S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Research*, *166*(2-3), 210–222.

- Cornish, K. M., Manly, T., Savage, R., Swanson, J., Morisano, D., Butler, N., et al. (2005). Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10- repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Molecular Psychiatry*, *10*, 686–698.
- Corvin, A. P. (2010). Neuronal cell adhesion genes: Key players in risk for schizophrenia, bipolar disorder and other neurodevelopmental brain disorders? *Cell adhesion & migration*, *4*(4), 511–514.
- da Rocha, F. F., Malloy-Diniz, L., Lage, N. V., Romano-Silva, M. A., Marco, L. A. de, & Correa, H. (2008). Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter polymorphism in a sample of patients with obsessive–compulsive disorder. *Behavioural brain research*, *195*, 159–163.
- Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., Gernsbacher, M. A., Goldsmith, H. H., et al. (2005). Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature Neuroscience*, *8*, 519–526.
- Dawson, G., Webb, S. J., Wijsman, E., Schellenberg, G., Estes, A., Munson, J., et al. (2005). Neurocognitive and electrophysiological evidence of altered face processing in parents of children with autism: Implications for a model of abnormal development of social brain circuitry in autism. *Development and Psychopathology*, *17*, 679–697.
- Delorme, R., Goussé, V., Roy, I., Trandafir, A., Mathieu, F., Mouren-Siméoni, M. C., et al. (2007). Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry*, *22*(1), 32–38.
- Dennis, M., Lockyer, L., Lazenby, A. L., Donnelly, R. E., Wilkinson, M., & Schoonheydt, W. (1999). Intelligence patterns among children with high-functioning autism, phenylketonuria, and childhood head injury. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *29*, 5–15.
- Devlin, B., Cook, E. H., Jr., Coon, H., Dawson, G., Grigorenko, E. L., McMahon, W., et al. (2005). Autism and the serotonin transporter: the long and short of it. *Molecular psychiatry*, *10*, 1110–1116.
- Di Simplicio, M., Massey-Chase, R., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2009). Oxytocin enhances processing of positive versus negative emotional information in healthy male volunteers. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *23*(3), 241–248.
- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. (Eds.) (2004). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern: Huber.
- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves 'mindreading' in humans. *Biological psychiatry*, *61*, 731–733.
- Domes, G., Kumbier, E., Herpertz-Dahlmann, B., & Herpertz, S. C. (2008). Social cognition in autism. A survey of functional imaging studies. *Nervenarzt*, *79*, 261–274.
- Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2000). *DISYPS-KJ. Das Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV*. Bern: Verlag Hans Huber.
- Downes, J. J., Roberts, A. C., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Morris, R. G., & Robbins, T. W. (1989). Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia*, *27*, 1329–1349.
- Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., et al. (2005). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *46*(7), 774–803.
- Duvall, J. A., Lu, A., Cantor, R. M. T. R. D., & Constantino, J. N. (2007). A quantitative trait locus analysis of social responsiveness in multiplex autism families. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 656–662.
- Ebstein, R. P., Israel, S., Lerer, E., Uzefovsky, F., Shalev, I., Gritsenko, I., et al. (2009). Arginine vasopressin and oxytocin modulate human social behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1167*, 87–102.
- Edgin, J. O., & Pennington, B. F. (2005). Spatial cognition in autism spectrum disorders: superior, impaired, or just intact? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *35*(6), 729–745.
- Ehlers, S., Nydén, A., Gillberg, C., Sandberg, A. D., Dahlgren, S. O., Hjelmqvist, E., et al. (1997). Asperger syndrome, autism and attention disorders: a comparative study of the cognitive profiles of 120 children. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *38*(2), 207–217.
- Elliott, R., Sahakian, B. J., Matthews, K., Bannerjea, A., Rimmer, J., & Robbins, T. W. (1997). Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology*, *131*(2), 196–206.

- Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., Pascualvaca, D., & Cohen, R. M. (1997). Low medial pre-frontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet*, *350*, 638–639.
- Eskes, G. A., Bryson, S. E., & McCormick, T. A. (1990). Comprehension of concrete and abstract words in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *20*, 61–73.
- Evers, E. A. T., Cools, R., Clark, L., van der Veen, F. M., Jolles, J., Sahakian, B. J., et al. (2005). Serotonergic modulation of prefrontal cortex during negative feedback in probabilistic reversal learning. *Neuropsychopharmacology*, *30*(6), 1138–1147.
- Eysenck, H. J., & Eysenck, S. B. G. (1969). *Personality structure and measurement*. London: Routledge & Kegan Paul PLC.
- Fallgatter, A. J., Jatzke, S., Bartsch, A. J., Hamelbeck, B., & Lesch, K. P. (1999). Serotonin transporter promoter polymorphism influences topography of inhibitory motor control. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, *2*(2), 115–120.
- Fatemi, S. H., Halt, A. R., Realmuto, G., Earle, J., Kist, D. A., Thuras, P., et al. (2005). Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *11*, 417–440.
- Ferguson, J. N., Young, L. J., Hearn, E. F., Matzuk, M. M., Insel, T. R., & Winslow, J. T. (2000). Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nature genetics*, *25*(3), 284–288.
- Fidler, D. J., Bailey, J. N., & Smalley, S. L. (2000). Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *42*, 737–740.
- First, M. B., Pincus, H. A., Levine, J. B., Williams, J. B., Ustun, B., & Peele, R. (2004). Clinical utility as a criterion for revising psychiatric diagnoses. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 946–954.
- Fombonne, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*, 365–382.
- Fombonne, E., Bolton, P., Prior, J., Jordan, H., & Rutter, M. (1997). A family study of autism: cognitive patterns and levels in parents and siblings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *38*, 667–683.
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W., et al. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BioMed Central Neuroscience*, *3*, 14–24.
- Freeman, B. J., Ritvo, E. R., Needleman, R., & Yokota, A. (1985). The stability of cognitive and linguistic parameters in autism: a five-year prospective study. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, *24*(4), 459–464.
- Freitag, C. M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular Psychiatry*, *12*, 2–22.
- Freitag, C. M., Staal, W. G., Klauck, S. M., Duketis, E., & Waltes, R. (2010). Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *19*, 169–178.
- Frith, U. (2003). *Autism. Explaining the enigma* (2nd ed.). Oxford: Blackwell.
- Fuke, S., Suo, S., Takahashi, N., Koike, H., Sasagawa, N., & Ishiura, S. (2001). The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics Journal*, *1*, 152–156.
- Fusar-Poli, P., Allen, P., McGuire, P., Placentino, A., Cortesi, M., & Perez, J. (2006). Neuroimaging and electrophysiological studies of the effects of acute tryptophan depletion: a systematic review of the literature. *Psychopharmacology*, *188*(2), 131–143.
- Gainer, H., Yamashita, M., Fields, R. L., House, S. B., & Rusnak, M. (2002). The magnocellular neuronal phenotype: cell-specific gene expression in the hypothalamo-neurohypophysial system. *Progress in brain research*, *139*, 1–14.
- Gainetdinov, R. R., Jones, S. R., & Caron, M. G. (1999). Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. *Biological psychiatry*, *46*(3), 303–311.
- Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Levin, E. D., Jaber, M., & Caron, M. G. (1999). Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science (New York, N.Y.)*, *283*(5400), 397–401.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain & Development*, *119*(Pt 2), 593–609.
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*, 396–403.

- Garcia-Garcia, M., Barceló, F., Clemente, I. C., & Escera, C. (2010). The role of the dopamine transporter DAT1 genotype on the neural correlates of cognitive flexibility. *European Journal of Neuroscience*, *31*, 754–760.
- Geurts, H. M., Corbett, B., & Solomon, M. (2008). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(2), 74–82.
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *45*(4), 836–854.
- Ghanizadeh, A. (2008). A preliminary study on screening prevalence of pervasive developmental disorder in schoolchildren in Iran. *Journal of autism and developmental disorders*, *38*(4), 759–763.
- Gilchrist, A., Green, J., Cox, A., Burton, D., Rutter, M., & Le Couteur, A. (2001). Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: a comparative study. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *42*(2), 227–240.
- Gillberg, C., & Souza, L. de (2002). Head circumference in autism, Asperger syndrome, and ADHD: a comparative study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *44*, 296–300.
- Gillberg, C., & Svennerholm, L. (1987). CSF monoamines in autistic syndromes and other pervasive developmental disorders of early childhood. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *151*, 89–94.
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, *81*(2), 629–683.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S. R., Wightman, R. M., & Caron, M. G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, *379*(6566), 606–612.
- Goldberg, M. C., Mostofsky, S. H., Cutting, L. E., Mahone, E. M., Astor, B. C., Denckla, M. B., et al. (2005). Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *35*(3), 279–293.
- Goldstein, G., Beers, S. R., Siegel, D. J., & Minshew, N. J. (2001). A comparison of WAIS-R profiles in adults with high-functioning autism or differing subtypes of learning disability. *Applied neuropsychology*, *8*(3), 148–154.
- Goldstein, S., & Schwabach, A. (2004). The comorbidity of pervasive developmental disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: results of a retrospective review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *34*, 329–339.
- Goodenough, D., & Karp, S. A. (1961). Field dependence and intellectual functioning. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, *63*, 241–246.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636–645.
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *58*, 199–205.
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1973). Genetic theorizing and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *122*, 15–30.
- Green, L., Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L., & Morris, M. (2001). Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biological psychiatry*, *50*(8), 609–613.
- Greenberg, B. D., Li, Q., Lucas, F. R., Hu, S., Sirota, L. A., Benjamin, J., et al. (2000). Association Between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism and Personality Traits in a Primarily Female Population Sample. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, *96*, 202–216.
- Gregory, S. G., Connelly, J. J., Towers, A. J., Johnson, J., Biscocho, D., Markunas, C. A., et al. (2009). Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC medicine*, *7*, 62.
- Griffith, E. M., Pennington, B. F., Wehner, E. A., & Rogers, S. J. (1999). Executive functions in young children with autism. *Child Development*, *70*, 817–832.
- Guastella, A. J., Einfeld, S. L., Gray, K. M., Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Lambert, T. J., et al. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological psychiatry*, *67*(7), 692–694.

- Guastella, A. J., Mitchell, P. B., & Dadds, M. R. (2008). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological psychiatry*, *63*(1), 3–5.
- Guastella, A. J., Mitchell, P. B., & Mathews, F. (2008). Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biological psychiatry*, *64*(3), 256–258.
- Happé, F. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends in Cognitive Sciences*, *3*, 216–222.
- Happé, F., Booth, R., Charlton, R., & Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages. *Brain and Cognition*, *61*(1), 25–39.
- Happé, F., Briskman, J., & Frith, U. (2001). Exploring the Cognitive Phenotype of Autism: Weak "Central Coherence" in Parents and Siblings of Children with Autism: I. Experimental Tests. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *42*(3), 299–307.
- Happé, F. G. (1994a). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *24*, 129–154.
- Happé, F. G. (1994b). Wechsler IQ profile and theory of mind in autism: a research note. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *35*(8), 1461–1471.
- Harrison, A. A., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Central serotonin depletion impairs both the acquisition and performance of a symmetrically reinforced go/no-go conditional visual discrimination. *Behavioural brain research*, *100*(1-2), 99–112.
- Hasler, G., Drevets, W. C., Gould, T. D., Gottesman, I. I., & Manji, H. K. (2006). Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry*, *60*, 93–105.
- Hattersley, A. T., & McCarthy, M. I. (2005). Genetic Epidemiology 5. What makes a good genetic association study? *Lancet*, *366*, 1315–1323.
- Hazell, P. (2007). Drug therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder-like symptoms in autistic disorder. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *43*, 19–24.
- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., LiCalzi, E. M., Cartwright, C., & Hollander, E. (2006). Volumetric analysis and three-dimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1252–1263.
- Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., et al. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*, *66*(6), 2621–2624.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., O'Brien, L. M., Lange, N., Bakardjiev, A., et al. (2003). Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain*, *126*, 1182–1192.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., et al. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of Neurology*, *55*, 530–540.
- Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C. M., Aronowitz, B. R., et al. (2003). Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology*, *28*, 193–198.
- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., et al. (2007). Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological psychiatry*, *61*(4), 498–503.
- Holmes, A. J., Bogdan, R., & Pizzagalli, D. A. (2010). Serotonin transporter genotype and action monitoring dysfunction: a possible substrate underlying increased vulnerability to depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *35*(5), 1186–1197.
- Homberg, J. R., Bos, R. van den, Den, H. E., Suer, R., & Cuppen, E. (2008). Serotonin transporter dosage modulates long-term decision-making in rat and human. *Neuropharmacology*, *55*, 80–84.
- Homberg, J. R., Olivier, J. D., Smits, B. M., Mul, J. D., Mudde, J., Verheul, M., et al. (2007). Characterization of the serotonin transporter knockout rat: a selective change in the functioning of the serotonergic system. *Neuroscience*, *146*, 1662–1676.
- Homberg, J. R., Pattij, T., Janssen, M. C., Ronken, E., Boer, S. F. de, Schoffelmeer, A. N., et al. (2007). Serotonin transporter deficiency in rats improves inhibitory control but not behavioural flexibility. *European Journal of Neuroscience*, *26*, 2066–2073.



- Hranilovic, D., Stefulj, J., Schwab, S., Borrmann-Hassenbach, M., Albus, M., Jernej, B., et al. (2004). Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biological psychiatry*, *55*(11), 1090–1094.
- Hu, X., Oroszi, G., Chun, J., Smith, T. L., Goldman, D., & Schuckit, M. A. (2005). An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of responses to alcohol and the alcoholism risk. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *29*, 8–16.
- Hu, X.-Z., Lipsky, R. H., Zhu, G., Akhtar, L. A., Taubman, J., Greenberg, B. D., et al. (2006). Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *American journal of human genetics*, *78*(5), 815–826.
- Hubl, D., Bölte, S., Feineis-Matthews, S., Lanfermann, H., Federspiel, A., Strik, W., et al. (2003). Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology*, *61*(9), 1232–1237.
- Hughes, C., Leboyer, M., & Bouvard, M. (1997). Executive function in parents of children with autism. *Psychological Medicine*, *27*(209-220).
- Hughes, C., Plumet, M. H., & Leboyer, M. (1999). Towards a cognitive phenotype for autism: increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *40*, 705–718.
- Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, *32*(4), 477–492.
- Inoue, T., Kimura, T., Azuma, C., Inazawa, J., Takemura, M., Kikuchi, T., et al. (1994). Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *The Journal of biological chemistry*, *269*(51), 32451–32456.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC) (1998). A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. *Human molecular genetics*, *7*(3), 571–578.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC) (2001). A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *American journal of human genetics*, *69*(3), 570–581.
- Israel, S., Lerer, E., Shalev, I., Uzefovsky, F., Riebold, M., Laiba, E., et al. (2009). The oxytocin receptor (OXTR) contributes to prosocial fund allocations in the dictator game and the social value orientations task. *PloS one*, *4*(5), e5535.
- Jackman, C., Horn, N. D., Molleston, J. P., & Sokol, D. K. (2009). Gene associated with seizures, autism, and hepatomegaly in an Amish girl. *Pediatric neurology*, *40*(4), 310–313.
- Jacob, S., Brune, C. W., Carter, C. S., Leventhal, B. L., Lord, C., & Cook, E. H. (2007). Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. *Neuroscience letters*, *417*(1), 6–9, from doi:10.1016/j.neulet.2007.02.001.
- Jang, K. L., Livesley, W. J., & Vernon, P. A. (1996). Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study. *Journal of personality*, *64*(3), 577–591.
- Jansen, L. M. C., Gispen-de Wied, C. C., Wiegant, V. M., Westenberg, H. G. M., Lahuis, B. E., & van Engeland, H. (2006). Autonomic and neuroendocrine responses to a psychosocial stressor in adults with autistic spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, *36*(7), 891–899.
- John, B., & Lewis, K. R. (1966). Chromosome variability and geographic distribution in insects. *Science*, *152*, 711–721.
- Joliffe, T., & Baron-Cohen, S. (1997). Are people with autism or Asperger's Syndrome faster than normal on the Embedded Figures Task? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *38*, 527–534.
- Jonge, M. de, Kemner, C., Naber, F., & van Engeland, H. (2009). Block design reconstruction skills: not a good candidate for an endophenotypic marker in autism research. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *18*, 197–205.
- Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P. A., Christensen, H., Korten, A. E., Rodgers, B., et al. (1998). An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Molecular psychiatry*, *3*(5), 449–451.

- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex*, *17*(4), 951–961.
- Kaland, N., Mortensen, E. L., & Smith, L. (2007). Disembedding performance in children and adolescents with asperger syndrome or high-functioning autism. *Autism*, *11*, 81–92.
- Kaland, N., Smith, L., & Mortensen, E. L. (2008). Brief report: cognitive flexibility and focused attention in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism as measured on the computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*(6), 1161–1165.
- Kalueff, A. V., Olivier, J. D. A., Nonkes, L. J. P., & Homberg, J. R. (2009). Conserved role for the serotonin transporter gene in rat and mouse neurobehavioral endophenotypes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *34*, 373–386.
- Kanne, S. M., Abbacchi, A. M., & Constantino, J. N. (2009). Multi-informant ratings of psychiatric symptom severity in children with autism spectrum disorders: the importance of environmental context. *Journal of autism and developmental disorders*, *39*(6), 856–864.
- Kavaliers, M., Colwell, D. D., Choleris, E., Agmo, A., Muglia, L. J., Ogawa, S., et al. (2003). Impaired discrimination of and aversion to parasitized male odors by female oxytocin knockout mice. *Genes, brain, and behavior*, *2*(4), 220–230.
- Kemper, T. L., & Bauman, M. (1998). Neuropathology of infantile autism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *57*, 645–652.
- Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2010). Endophenotype: a conceptual analysis. *Molecular psychiatry*, *15*(8), 789–797.
- Kimberg, D. Y., D'Esposito, M., & Farah, M. J. (1997). Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport*, *8*(16), 3581–3585.
- Kimberg, D. Y., & D'Esposito, M. (2003). Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide. *Neuropsychologia*, *41*(8), 1020–1027.
- Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., et al. (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *25*(49), 11489–11493.
- Klauck, S. (2009). Verhaltensgenetik, Molekulargenetik und Tiermodelle. In S. Bölte (Ed.), *Autismus. Spektrum, Ursachen, Diagnostik, Intervention, Perspektiven* (pp. 87–107). Bern: Verlag Hans Huber.
- Klauck, S. M., Poustka, F., Benner, A., Lesch, K. P., & Poustka, A. (1997). Serotonin transporter (5-HTT) variants associated with autism? *Human molecular genetics*, *13*(6), 2233–2238.
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science (New York, N.Y.)*, *273*(5280), 1399–1402.
- Kubinger, K. D., & Wurst, E. (1991). *Adaptives Intelligenz-Diagnostikum. AID* (3rd ed.). Weinheim: Beltz.
- Landa, R. J., & Goldberg, M. C. (2005). Language, social, and executive functions in high functioning autism: a continuum of performance. *Journal of autism and developmental disorders*, *35*(5), 557–573.
- Lander, E. S., & Schork, N. J. (1994). Genetic dissection of complex traits. *Science*, *265*, 2037–2048.
- Lange, K., Cantor, R., Horvath, S., Perola, M., Sabatti, C., Sinsheimer, J., et al. (2001). MENDEL version 4.0: A complete package for the exact genetic analysis of discrete traits in pedigree and population data sets. *American Journal of Human Genetics*, *69* (supplement), 504.
- Lange, K., Sinsheimer, J. S., & Sobel, E. (2005). Association testing with Mendel. *Genetic Epidemiology*, *29*, 36–50.
- Langley, K., Turic, D., Peirce, T. R., Mills, S., van Den Bree, M. B., Owen, M. J., et al. (2005). No support for association between the dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *139B*(1), 7–10.
- Le Couteur, A., Bailey, A., Goode, S., Pickles, A., Robertson, S., Gottesman, I., et al. (1996). A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *37*(7), 785–801.

- Lee, D., & Ousley, O. (2006). Attention-deficit hyperactivity symptoms in a sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *16*, 737–746.
- Lee, H.-J., Caldwell, H. K., Macbeth, A. H., & Young, W. S. (2008). Behavioural studies using temporal and spatial inactivation of the oxytocin receptor. *Progress in brain research*, *170*, 73–77.
- Lee, H.-J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young, W. S. (2009). Oxytocin: the great facilitator of life. *Progress in neurobiology*, *88*(2), 127–151.
- Lee, P. S., Foss-Feig, J., Henderson, J. G., Kenworthy, L. E., Gilotty, L., Gaillard, W. D., et al. (2007). Atypical neural substrates of Embedded Figures Task performance in children with Autism Spectrum Disorder. *NeuroImage*, *38*(1), 184–193.
- Lee, S. S., Lahey, B. B., Waldman, I., van Hulle, C. A., Rathouz, P., Pelham, W. E., et al. (2007). Association of dopamine transporter genotype with disruptive behavior disorders in an eight-year longitudinal study of children and adolescents. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *144B*(3), 310–317.
- Lerer, E., Levi, S., Salomon, S., Darvasi, A., Yirmiya, N., & Ebstein, R. P. (2008). Association between the oxytocin receptor (OXTR) gene and autism: relationship to Vineland Adaptive Behavior Scales and cognition. *Molecular psychiatry*, *13*(10), 980–988.
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., et al. (1996). Association of anxiety related traits with polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, *274*, 1527–1530.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience*, *23*, 6351–6356.
- Leyfer, O., Folstein, S., Bacalman, S., Davis, O., Dinh, E., Morgan, J., et al. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*, 849–861.
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Metaanalysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder. *Human Molecular Genetics*, *15*, 2276–2284.
- Liu, X., Kawamura, Y., Shimada, T., Otowa, T., Koishi, S., Sugiyama, T., et al. (2010). Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. *Journal of human genetics*, *55*(3), 137–141.
- Lockyer, L., & Rutter, M. (1969). A five- to fifteen-year follow-up study of infantile psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, *115*(525), 865–882.
- Loo, S. K., Specter, E., Smolen, A., Hopfer, C., Teale, P. D., & Reite, M. L. (2003). Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *42*(8), 986–993.
- Lopez, C., Tchanturia, K., Stahl, D., & Treasure, J. (2008). Central coherence in eating disorders: a systematic review. *Psychological medicine*, *38*(10), 1393–1404.
- Lowe, C., & Rabbitt, P. (1998). Test re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: theoretical and practical issues. *Neuropsychologia*, *36*, 915–923.
- Luciana, M. (2003). Practitioner review: computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*(5), 649–663.
- Luciana, M., & Collins, P. (1997). Dopaminergic modulation of working memory for spatial but not object cues in normal volunteers. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*, 330–347.
- Luciana, M., Depue, R. A., Arbisi, P., & Leon, A. (1992). Facilitation of working memory in humans by a D2 dopamine receptor agonist. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*, 58–68.
- Luciano, M., Wright, M., Smith, G. A., Geffen, G. M., Geffen, L. B., & Martin, N. G. (2001). Genetic covariance among measures of information processing speed, working memory, and IQ. *Behavior genetics*, *31*(6), 581–592.

- Ma, D. Q., Cuccaro, M. L., Jaworski, J. M., Haynes, C. S., & Stephan, D. A. (2007). Dissecting the locus heterogeneity of autism: significant linkage to chromosome 12q14. *Molecular Psychiatry*, *12*, 376–384.
- Manjaly, Z. M., Bruning, N., Neufang, S., Stephan, K. E., Brieber, S., Marshall, J. C., et al. (2007). Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. *NeuroImage*, *35*(1), 283–291.
- Mayes, S. D., & Calhoun, S. L. (2003). Analysis of wisc-iii, stanford-binet:lv, and academic achievement test scores in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*, 329–341.
- Mazer, C., Muneyyirci, J., Taheny, K., Raio, N., Borella, A., & Whitaker-Azmitia, P. (1997). Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: a possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits. *Brain Research*, *760*, 68–73.
- Mazzanti, C. M., Lappalainen, J., Long, J. C., Bengel, D., Naukkarinen, H., Eggert, M., et al. (1998). Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Archives of general psychiatry*, *55*(10), 936–940.
- McCarthy, M. I., Abecasis, G. R., Cardon, L. R., Goldstein, D. B., Little, J., Ioannidis, J. P. A., et al. (2008). Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature Reviews Genetics*, *9*, 356–369.
- McCauley, J. L., Olson, L. M., Dowd, M., Amin, T., Steele, A., Blakely, R. D., et al. (2004). Linkage and association analysis at the serotonin transporter (SLC6A4) locus in a rigid-compulsive subset of autism. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *127B*, 104–112.
- McDougle, C. J., Naylor, S. T., Cohen, D. J., Aghajanian, G. K., Heninger, G. R., & Price, L. H. (1996). Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*, *53*, 993–1000.
- McDougle, C. J., Scahill, L., Aman, M. G., McCracken, J. T., Tierney, E., Davies, M., et al. (2005). Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *The American journal of psychiatry*, *162*(6), 1142–1148.
- McNealy, K., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2006). Cracking the language code: neural mechanisms underlying speech parsing. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(29), 7629–7639.
- Mehta, M. A., Swainson, R., Ogilvie, A. D., Sahakian, J., & Robbins, T. W. (2001). Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D(2) agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology*, *159*(1), 10–20.
- Meneses, A. (1999). 5-HT system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *23*, 1111–1125.
- Meyer, S. E., Carlson, G. A., Wiggs, E. A., Martinez, P. E., Ronsaville, D. S., Klimes-Dougan, B., et al. (2004). A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Development and psychopathology*, *16*(2), 461–476.
- Meyer-Lindenberg, A. (2008). Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. *Progress in brain research*, *170*, 463–470.
- Minshew, N., & Goldstein, G. (2001). The pattern of intact and impaired memory functions in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *42*, 1095–1101.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., Muenz, L. R., & Payton, J. B. (1992). Neuropsychological functioning in nonmentally retarded autistic individuals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*(5), 749–761.
- Minshew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism. *Archives of Neurology*, *64*(7), 945–950.
- Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., et al. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological psychiatry*, *43*(4), 270–277.
- Montiel-Nava, C., & Pena, J. A. (2008). Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism*, *12*, 191–202.

- Morice, E., Billard, J. M., Denis, C., Mathieu, F., Betancur, C., Epelbaum, J., et al. (2007). Parallel loss of hippocampal LTD and cognitive flexibility in a genetic model of hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacology*, *32*, 2108–2116.
- Mottron, L., Burack, J. A., Iarocci, G., Belleville, S., & Enns, J. T. (2003). Locally oriented perception with intact global processing among adolescents with high-functioning autism: Evidence from multiple paradigms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*, 904–913.
- Mount, R., Hastings, R., Reilly, S., Cass, H., & Charman, T. (2003). Towards a behavioural phenotype for Rett syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, *108*, 1–12.
- Mulder, E. J., Anderson, G. M., Kema, I. P., Brugman, A. M., Ketelaars, C. E., Bildt, A. de, et al. (2005). Serotonin transporter intron 2 polymorphism associated with rigid-compulsive behaviors in Dutch individuals with pervasive developmental disorder. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, *133*(93-96).
- Müller, U., Cramon, D. Y. von, & Pollmann, S. (1998). D1- versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *18*(7), 2720–2728.
- Mulligan, A., Anney, R. J. L., O'Regan, M., Chen, W., Butler, L., Fitzgerald, M., et al. (2009). Autism symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder: a familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*, 210–211.
- Munesue, T., Ono, Y., Mutoh, K., Shimoda, K., Nakatani, H., & Kikuchi, M. (2008). High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *Journal of Affective Disorders*, *111*, 170–175.
- Murphy, F. C., Smith, K. A., Cowen, P. J., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2002). The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, *163*(1), 42–53.
- Murphy, M., Bolton, P. F., Pickles, A., Fombonne, E., Piven, J., & Rutter, M. (2000). Personality traits of the relatives of autistic probands. *Psychological medicine*, *30*(6), 1411–1424.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, *12*, 313–324.
- Nicholas, J. S., Charles, J. M., Carpenter, L. A., King, L. B., Jenner, W., & Spratt, E. G. (2008). Prevalence and characteristics of children with autism-spectrum disorders. *Annals of epidemiology*, *18*(2), 130–136.
- Nieoullon, A. (2002). Dopamin and the regulation of cognition and attention. *Progress in Neurobiology*, *67*, 53–83.
- Nijmeijer, J. S., Hoekstra, P. J., Minderaa, R. B., Buitelaar, J. K., Altink, M. E., Buschgens, C. J. M., et al. (2009). PDD symptoms in ADHD, an independent familial trait? *Journal of abnormal child psychology*, *37*(3), 443–453.
- Nijmeijer, J. S., Arias-Vásquez, A., Rommelse, N. N. J., Altink, M. E., Anney, R. J. L., Asherson, P., et al. (2010). Identifying loci for the overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder using a genome-wide QTL linkage approach. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(7), 675–685.
- Nyden, A., Hagberg, B., Goussé, V., & Rastam, M. (2011). A cognitive endopheno-type of autism in families with multiple incidence. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *5*, 191–200.
- Nydén, A., Gillberg, C., Hjelmquist, E., & Heiman, M. (1999). Executive function/attention deficits in boys with Asperger syndrome, attention disorder and reading/writing disorder. *Autism*, *3*(3), 213–228.
- Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., Altschuler, E. L., Ramachandran, V. S., & Pineda, J. A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive Brain Research*, *24*, 190–198.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *2*, 97–116.
- Osterheld-Haas, M. C., & Hornung, J. P. (1996). Laminar development of the mouse barrel cortex: effects of neurotoxins against monoamines. *Experimental Brain Research*, *110*, 183–195.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Charles, E. P., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesion in man. *Neuropsychologia*, *28*, 1021–1034.

- Ozonoff, S., Cook, I., Coon, H., Dawson, G., Joseph, R. M., Klin, A., et al. (2004). Performance on Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery subtests sensitive to frontal lobe function in people with autistic disorder: evidence from the Collaborative Programs of Excellence in Autism network. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *34*(2), 139–150.
- Ozonoff, S., & Jensen, J. (1999). Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *29*(2), 171–177.
- Ozonoff, S., & McEvoy, R. E. (1994). A longitudinal study of executive function and theory of mind development in autism. *Development and Psychopathology*, *6*, 415–432.
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *32*(7), 1081–1105.
- Ozonoff, S., Rogers, S. J., Farnham, J. M., & Pennington, B. F. (1993). Can standard measures identify subclinical markers of autism? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *23*(3), 429–441.
- Ozonoff, S., & Strayer, D. L. (1997). Inhibitory function in nonretarded autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *27*, 59–76.
- Ozonoff, S., & Strayer, D. L. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*, 257–263.
- Ozonoff, S., Strayer, D. L., McMahon, W. M., & Filloux, F. (1994). Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *35*(6), 1015–1032.
- Palit, G., Kumar, R., Gupta, M. B., Saxena, R. C., Patnaik, G. K., & Dhawan, B. N. (1997). Quantification of behaviour in social colonies of rhesus monkey. *Indian journal of physiology and pharmacology*, *41*(3), 219–226.
- Park, S. B., Coull, J. T., McShane, R. H., Young, A. H., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., et al. (1994). Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology*, *33*(3-4), 575–588.
- Parsey, R. V., Hastings, R. S., Oquendo, M. A., Hu, X., Goldman, D., Huang, Y.-y., et al. (2006). Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *The American journal of psychiatry*, *163*(1), 48–51.
- (1993-2007). PASW Statistics 18 (Version 18.0.0): Polar Engineering and Consulting, from <http://www.winwrap.com>.
- Pauls, A. M., O'Daly, O. G., Rubia, K., Riedel, W. J., Williams, S. C., & Mehta, M. A. (2012). Methylphenidate effects on prefrontal functioning during attentional capture and response inhibition. *Biological psychiatry, Epub ahead of print*.
- Pedersen, C. A., Vadlamudi, S. V., Boccia, M. L., & Amico, J. A. (2006). Maternal behavior deficits in nulliparous oxytocin knockout mice. *Genes, brain, and behavior*, *5*(3), 274–281.
- Pellicano, E., Maybery, M., Durkin, K., & Maley, A. (2006). Multiple cognitive capabilities/deficits in children with an autism spectrum disorder: “weak” central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Development and Psychopathology*, *18*, 77–98.
- Peñagarikano, O., Abrahams, B. S., Herman, E. I., Winden, K. D., Gdalyahu, A., Dong, H., et al. (2011). Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell*, *147*(1), 235–246.
- Pennington, B., Rogers, S., & Bennetto, L. (1997). Validity test of the executive dysfunction hypothesis in autism. In J. Russell (Ed.), *Executive functioning in autism*. Oxford: Oxford University Press.
- Petermann, F., & Petermann, U. (2007). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - IV. Übersetzung und Adaptation der WISC-IV von David Wechsler*. Göttingen: Hogrefe.
- Petrovic, P., Kalisch, R., Singer, T., & Dolan, R. J. (2008). Oxytocin attenuates affective evaluations of conditioned faces and amygdala activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(26), 6607–6615.
- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., et al. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature neuroscience*, *8*(6), 828–834.

- Philippe, A., Martinez, M., Guilloud-Bataille, M., Gillberg, C., Råstam, M., Sponheim, E., et al. (1999). Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Human molecular genetics*, 8(5), 805–812.
- Pickles, A., Bolton, P., Macdonald, H., Bailey, A., Le Couteur, A., Sim, C. H., et al. (1995). Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *American Journal of Human Genetics*, 57, 717–726.
- Pierce, K., Muller, R. A., Ambrose, J., Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: evidence from functional MRI. *Brain : a journal of neurology*, 124, 2059–2073.
- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J., & Andreasen, N. (1996). Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(4), 530–536.
- Piven, J., & Palmer, P. (1997). Cognitive Deficits in Parents of Multiple-incidence Autism Families. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 1011–1021.
- Piven, J., Palmer, P., Jacobi, D., Childress, D., & Arndt, S. (1997). Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *American Journal of Psychiatry*, 154, 185–190.
- Piven, J., Tsai, G. C., Nehme, E., Coyle, J. T., Chase, G. A., & Folstein, S. E. (1991). Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 21(1), 51–59.
- Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Lainhart, J., Bolton, P., Chase, G. A., et al. (1994). Personality characteristics of the parents of autistic individuals. *Psychological medicine*, 24(3), 783–795.
- Plaisted, K., Saksida, L., Alcántara, J., & Weisblatt, E. (2003). Towards an understanding of the mechanisms of weak central coherence effects: Experiments in visual configural learning and auditory perception. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 358, 375–386.
- Pogorelov, V. M., Rodriguiz, R. M., Insko, M. L., Caron, M. G., & Wetsel, W. C. (2005). Novelty seeking and stereotypic activation of behavior in mice with disruption of the *Dat1* gene. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1818–1831.
- Poldrack, R. A., Prabhakaran, V., Seger, C. A., & Gabrieli, J. D. (1999). Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. *Neuropsychology*, 13(4), 564–574.
- Poliak, S., Salomon, D., Elhanany, H., Sabanay, H., Kiernan, B., Pevny, L., et al. (2003). Juxta paranodal clustering of Shaker-like K<sup>+</sup> channels in myelinated axons depends on *Caspr2* and *TAG-1J*. *Journal of Cell Biology*, 162(6), 1149–1160.
- Poot, M., Beyer, V., Schwaab, I., Damatova, N., Van't Slot, R., Prothero, J., et al. (2010). Disruption of *CNTNAP2* and additional structural genome changes in a boy with speech delay and autism spectrum disorder. *Neurogenetics*, 11(1), 81–89.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science*, 202(4367), 532–535.
- Previc, F. H. (2007). Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical Hypotheses*, 68, 46–60.
- Prior, M., & Hoffmann, W. (1990). Brief report: neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *Journal of autism and developmental disorders*, 20(4), 581–590.
- Purcell, S. PLINK (Version 1.07). Retrieved March 12, 2012, from <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., & Ferreira, M. A. R. (2007). PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81, 559–575.
- Reiersen, A. M., Constantino, J. N., Grimmer, M., Martin, N. G., & Todd, R. D. (2008). Evidence for shared genetic influences on self-reported ADHD and autistic symptoms in young adult Australian twins. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 11(6), 579–585.

- Remschmidt, H. (2008). Autismus. In B. Herpertz-Dahlmann, F. Resch, M. Schulte-Markwort, & A. Warnke (Eds.), *Entwicklungspsychiatrie. Biologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen* (2nd ed., pp. 600–625). Stuttgart: Schattauer.
- Reneman, L., Schilt, T., Win, M. M. de, Booij, J., Schmand, B., van den Brink, W., et al. (2006). Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *20*(3), 389–399.
- Ridley, R. M. (1994). The psychology of perseverative and stereotyped behaviour. *Progress in Neurobiology*, *44*, 221–231.
- Ridley, R. M., & Baker, H. F. (1982). Stereotypy in monkeys and humans. *Psychological Medicine*, *12*, 61–72.
- Riem, M. M. E., Pieper, S., Out, D., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van Ijzendoorn, M. H. (2011). Oxytocin receptor gene and depressive symptoms associated with physiological reactivity to infant crying. *Social cognitive and affective neuroscience*, *6*(3), 294–300.
- Ring, H. A. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, *122*, 1305–1315.
- Risch, N., Spiker, D., Lotspeich, L., Nouri, N., Hinds, D., Hallmayer, J., et al. (1999). A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *American journal of human genetics*, *65*(2), 493–507.
- Ritvo, E. R., Ritvo, R., & Freeman, B. J. (1991). Debate and argument. Concordance for the syndrome of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *32*, 1031–1034.
- Robbins, T. W. (1997). Arousal systems and attentional processes. *Biological psychology*, *45*(1-3), 57–71.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Lange, K. W., Lees, A. J., & Leigh, P. N. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*, 79–88.
- Rodrigues, S. M., Saslow, L. R., Garcia, N., John, O. P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(50), 21437–21441.
- Rogers, R. D., Tunbridge, E. M., Bhagwagar, Z., Drevets, W. C., Sahakian, B. J., & Carter, C. S. (2003). Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *28*(1), 153–162.
- Roiser, J. P., Rogers, R. D., Cook, L. J., & Sahakian, B. J. (2006). The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology*, *188*(2), 213–227.
- Roiser, J. P., Müller, U., Clark, L., & Sahakian, B. J. (2007). The effects of acute tryptophan depletion and serotonin transporter polymorphism on emotional processing in memory and attention. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, *10*(4), 449–461.
- Rommelse, N. N. J., Geurts, H. M., Franke, B., Buitelaar, J. K., & Hartman, C. A. (2011). A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *35*(6), 1363–1396.
- Ronald, A., Edelson, L. R., Asherson, P., & Saudino, K. J. (2010). Exploring the relationship between autistic-like traits and ADHD behaviors in early childhood: findings from a community twin study of 2-year-olds. *Journal of abnormal child psychology*, *38*(2), 185–196.
- Ronald, A., Simonoff, E., Kuntsi, J., Asherson, P., & Plomin, R. (2008). Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *49*, 535–542.
- Ropar, D., & Mitchell, P. (2001). Susceptibility to illusions and performance on visuospatial tasks in individuals with autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *42*(4), 539–549.
- Rossi, E., Verri, A. P., Patricelli, M. G., Destefani, V., Ricca, I., Vetro, A., et al. (2008). A 12Mb deletion at 7q33-q35 associated with autism spectrum disorders and primary amenorrhea. *European journal of medical genetics*, *51*(6), 631–638.



- Rowe, D. C., Stever, C., Gard, J. M., Cleveland, H. H., Sanders, M. L., Abramowitz, A., et al. (1998). The relation of the dopamine transporter gene (DAT1) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behavior genetics*, *28*(3), 215–225.
- Rühl, D., Bölte, S., Feineis-Matthews, S., & Poustka, F. (2004). *ADOS. Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen. Deutsche Fassung der Autism Diagnostic Observation Schedule*. Göttingen: Hogrefe.
- Rühl, D., Werner, K., & Poustka, F. (1995). Die Intelligenzstruktur autistischer Personen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, *23*, 95–103.
- Rutherford, M. D., Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2002). Reading the mind in the voice: a study with normal adults and adults with Asperger syndrome and high functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *32*, 189–194.
- Rutter, M., Silberg, J., O'Connor, T., & Simonoff, E. (1999). Genetics and child psychiatry: II. Empirical research findings. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *40*, 19–55.
- Rybakowski, J. K., Borkowska, A., Czerski, P. M., Dmitrzak-Weglarz, M., Skibinska, M., Kapelski, P., et al. (2006). Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Research*, *143*, 13–19.
- Sala, M., Braidà, D., Lentini, D., Busnelli, M., Bulgheroni, E., Capurro, V., et al. (2011). Pharmacologic rescue of impaired cognitive flexibility, social deficits, increased aggression, and seizure susceptibility in oxytocin receptor null mice: a neurobehavioral model of autism. *Biological psychiatry*, *69*(9), 875–882.
- Sarfati, Y., & Hardy-Balyé, M. C. (1999). How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychological medicine*, *29*, 613–620.
- Saudino, K. J. (2005). Behavioral genetics and child temperament. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, *26*(3), 214–223.
- Scheeren, A. M., & Stauder, J. E. A. (2008). Broader Autism Phenotype in Parents of Autistic Children: Reality or Myth? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*, 276–287.
- Schellenberg, G. D., Dawson, G., Sung, Y. J., Estes, A., & Munson, J. (2006). Evidence for multiple loci from a genome scan of autism kindreds. *Molecular Psychiatry*, *11*, 1049–1060.
- Schlemmer, R. F., jr, Narasimhachari, N., & Davis, J. M. (1980). Dosedependent behavioural changes induced by apomorphine in selected members of a primate social colony. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *32*, 285–289.
- Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain & Development*, *121*, 561–579.
- Schmitt, J. A., Jorissen, B. L., Sobczak, S., van Boxtel, M. P., Hogervorst, E., Deutz, N. E., et al. (2000). Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *14*(1), 21–29.
- Schulkin, J. (2007). Autism and the amygdala: an endocrine hypothesis. *Brain and Cognition*, *65*, 87–99.
- Scott-Van Zeeland, A. A., Abrahams, B. S., Alvarez-Retuerto, A. I., Sonnenblick, L. I., Rudie, J. D., Ghahremani, D., et al. (2010). Altered functional connectivity in frontal lobe circuits is associated with variation in the autism risk gene CNTNAP2. *Science translational medicine*, *2*(56), 56ra80.
- Sen, S., Villafuerte, S., Nesse, R., Stoltenberg, S. F., Hopcian, J., & Gleiberman, L. (2004). Serotonin transporter and GABAA alpha 6 receptor variants are associated with neuroticism. *Biological Psychiatry*, *55*, 244–249.
- Shad, M. U., Tamminga, C. A., Cullum, M., Haas, G. L., & Keshavan, M. S. (2006). Insight and frontal cortical function in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Research*, *86*, 54–70.
- Shah, A., & Frith, U. (1983). An islet of ability in autistic children: a research note. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *24*(4), 613–620.
- Shah, A., & Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *34*(8), 1351–1364.
- Shu, B. C., Lung, F. W., Tien, A. Y., & Chen, B. C. (2001). Executive function deficits in non-retarded autistic children. *Autism*, *5*(2), 165–174.

- Sinzig, J., Morsch, D., Bruning, N., Schmidt, M. H., & Lehmkuhl, G. (2008). Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 31*, 4.
- Slager, S. L., & Schaid, D. J. (2001). Case-Control Studies of Genetic Markers: Power and Sample Size Approximations for Armitage's Test for Trend. *Human Heredity, 52*, 149–153.
- Smalley, S. L., & Asarnow, R. R. (1990). Brief Report: Cognitive Subclinical Markers in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 20*(2), 271–278.
- Smalley, S. L., Loo, S. K., Yang, M. H., & Cantor, R. M. (2005). Toward localizing genes underlying cerebral asymmetry and mental health. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics, 135B*(1), 79–84.
- Smoller, J. W., & Tsuang, M. T. (1998). Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *American Journal of Psychiatry, 155*, 1152–1162.
- Sodian, B., Hülken, C., & Thoermer, C. (2003). The self and action in theory of mind research. *Consciousness and Cognition, 12*(777-782).
- Solomon, M., Ozonoff, S. J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., et al. (2009). The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia, 47*(12), 2515–2526.
- Sparks, B. F., Friedman, S. D., Shaw, D. W., Aylward, E. H., Echelard, D., Artru, A. A., et al. (2002). Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology, 59*(2), 184–192.
- Steer, C. D., Golding, J., & Bolton, P. F. (2010). Traits contributing to the autistic spectrum. *PloS one, 5*(9), e12633.
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Anderson, L., Gillberg, I. C., Jakobsson, G., et al. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 30*, 405–416.
- Stein, M. B., Yang, B.-Z., Chavira, D. A., Hitchcock, C. A., Sung, S. C., Shipon-Blum, E., et al. (2011). A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 is associated with increased risk for selective mutism and social anxiety-related traits. *Biological psychiatry, 69*(9), 825–831.
- Steinhausen, H. C. (2010). *Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie* (7th ed.). o. O.: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Steinhausen, H. C., & Winkler Metzke, C. (2001). Die Zürcher Lebensereignis-Liste (ZLEL): Ergebnisse einer Schweizer epidemiologischen Untersuchung. *Kindheit und Entwicklung, 10*(1), 47–55.
- Strand, M. T., Hawk, L. W., Jr., Bubnik, M., Shiels, K., Pelham, W. E., Jr., & Waxmonsky, J. G. (2012). Improving working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the separate and combined effects of incentives and stimulant medication. *Journal of Abnormal Child Psychology, Epub ahead of print*.
- Strauss, K. A., Puffenberger, E. G., Huentelman, M. J., Gottlieb, S., Dobrin, S. E., Parod, J. M., et al. (2006). Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *The New England journal of medicine, 354*(13), 1370–1377.
- Sugie, Y., Sugie, H., Fukuda, T., Ito, M., Sasada, Y., Nakabayashi, M., et al. (2005). Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 35*(3), 377–385.
- Szatmari, P., Jones, M. B., Tuff, L., Bartolucci, G., Fisman, S., & Mahoney, W. (1993). Lack of cognitive impairment in first-degree relatives of children with pervasive developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 32*, 1264–1273.
- Szatmari, P., Tuff, L., Finlayson, M. A., & Bartolucci, G. (1990). Asperger's syndrome and autism: neurocognitive aspects. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 29*, 130–136.
- Szatmari, P., Paterson, A. D., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Brian, J., Liu, X.-Q., et al. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature genetics, 39*(3), 319–328.
- Szekeres, G., Keri, S., Juhasz, A., Rimanoczy, A., Szendi, I., Czimmer, C., et al. (2004). Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and

- therapeutic response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 124B, 1–5.
- Takayanagi, Y., Yoshida, M., Bielsky, I. F., Ross, H. E., Kawamata, M., Onaka, T., et al. (2005). Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 16096–16101.
- Tan, G. C. Y., Doke, T. F., Ashburner, J., Wood, N. W., & Frackowiak, R. S. J. (2010). Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of CNTNAP2. *NeuroImage*, 53(3), 1030–1042.
- Tansey, K. E., Brookes, K. J., Hill, M. J., Cochrane, L. E., Gill, M., Skuse, D., et al. (2010). Oxytocin receptor (OXTR) does not play a major role in the aetiology of autism: genetic and molecular studies. *Neuroscience letters*, 474, 163–167.
- Tellegen, P. J., & Laros, J. A. (2005). *Snijders-Oomen Nonverbaler Intelligenztest SON-R 5 ½ - 17* (3. korrigierte Auflage). Bern: Verlag Hans Huber.
- Theodoridou, A., Rowe, A. C., Penton-Voak, I. S., & Rogers, P. J. (2009). Oxytocin and social perception: oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness. *Hormones and behavior*, 56(1), 128–132.
- Thurner, F., & Tewes, U. (2000). *Kinder-Angst-Test II (KAT II)*. Göttingen: Hogrefe.
- Toda, Y., Mori, K., Hashimoto, T., Miyazaki, M., Nozaki, S., Watanabe, Y., et al. (2006). Administration of secretin for autism alters dopamine metabolism in the central nervous system. *Brain & Development*, 28, 99–103.
- Todd, R. D., Huang, H., Smalley, S. L., Nelson, S. F., Willcutt, E. G., Pennington, B. F., et al. (2005). Collaborative analysis of DRD4 and DAT genotypes in population-defined ADHD subtypes. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 46(10), 1067–1073.
- Tordjman, S., Gutnecht, L., Carlier, M., Spitz, E., Antoine, C., Slama, F., et al. (2001). Role of the serotonin transporter in the behavioral expression of autism. *Molecular Psychiatry*, 6, 434–439.
- Trikalinos, T. A., Karvouni, A., Zintzaras, E., Ylisaukko-oja, T., Peltonen, L., Järvelä, I., et al. (2006). A heterogeneity-based genome search meta-analysis for autism-spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, 11(1), 29–36.
- Trillingsgaard, A., & Ostergaard, J. R. (2004). Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity. *Autism*, 8, 163–174.
- Tucha, O., & Lange, K. W. (2004). *Turm von London - Deutsche Version*. Göttingen: Hogrefe.
- van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J. L. M., van Hartkamp, J., et al. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 301–309.
- Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Jabs, E. W., et al. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14, 1104–1106.
- Vernes, S. C., Newbury, D. F., Abrahams, B. S., Winchester, L., Nicod, J., Groszer, M., et al. (2008). A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *The New England journal of medicine*, 359(22), 2337–2345.
- Volkmar, F. R. (2001). Pharmacological interventions in autism: theoretical and practical issues. *Journal of clinical child psychology*, 30(1), 80–87.
- Weiß, R. H. (2006). *Grundintelligenztest Skala 2 - Revision - (CFT 20-R)*. Göttingen: Hogrefe.
- Weiß, R. H. (2007). *Wortschatztest und Zahlenfolgentest - Revision - Ergänzungstests zum CFT 20-R*. Göttingen: Hogrefe.
- Wellcome Trust Case Control Consortium (2007). Genomewide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447, 661–678.
- Whalley, H. C., O'Connell, G., Sussmann, J. E., Peel, A., Stanfield, A. C., Hayiou-Thomas, M. E., et al. (2011). Genetic variation in CNTNAP2 alters brain function during linguistic processing in healthy individuals. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 156B(8), 941–948.
- Williams, J. G., Higgins, J. P. T., & Brayne, C. E. G. (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of disease in childhood*, 91(1), 8–15.

- Williams, R. B., Marchuk, D. A., Gadde, K. M., Barefoot, J. C., Grichnik, K., Helms, M. J., et al. (2003). Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology*, *28*(3), 533–541.
- Willis-Owen, S. A. G., Turri, M. G., Munafò, M. R., Surtees, P. G., Wainwright, N. W. J., Brixey, R. D., et al. (2005). The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: a comprehensive assessment of association. *Biological psychiatry*, *58*(6), 451–456.
- Winslow, J. T., & Insel, T. R. (2002). The social deficits of the oxytocin knockout mouse. *Neuropeptides*, *36*(2-3), 221–229.
- Witkin, H. A., Ottman, P. K., Raskin, E., & Karp, S. A. (1971). *Children's Embedded Figures Test*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Wong, D., Maybery, M., Bishop, D. V. M., Maley, A., & Hallmayer, J. (2006). Profiles of executive function in parents and siblings of individuals with autism spectrum disorders. *Genes, brain, and behavior*, *5*(8), 561–576.
- Wu, S., Jia, M., Ruan, Y., Liu, J., Guo, Y., Shuang, M., et al. (2005). Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biological psychiatry*, *58*(1), 74–77.
- Yan, W., Wilson, C. C., & Harin, J. H. (1997). 5-HT<sub>1a</sub> receptors mediate the neurotrophic effect of serotonin on developing dentate granule cells. *Brain Research*, *98*, 185–190.
- Yang, B., Chan, R. C. K., Jing, J., Li, T., Sham, P., & Chen, R. Y. L. (2007). A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *144B*.
- Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., & Murphy, C. (2003). Prevalence of autism in a U.S. metropolitan area. *The Journal of the American Medical Association*, *289*, 49–55.
- Yirmiya, N., Pilowsky, T., Nemanov, L., Arbelle, S., Feinsilver, T., Fried, I., et al. (2001). Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, *105*, 381–386.
- Ylisaukko-oja, T., Alarcón, M., Cantor, R. M., Auranen, M., Vanhala, R., Kempas, E., et al. (2006). Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange and Finnish families. *Annals of neurology*, *59*(1), 145–155.
- Young, J. G., Kavanagh, M. E., Anderson, G. M., Shaywitz, B. A., & Cohen, D. J. (1982). Clinical neurochemistry of autism and associated disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, *12*(2), 147–165.
- Young, S. E., Smolen, A., Corley, R. P., Krauter, K. S., DeFries, J. C., Crowley, T. J., et al. (2002). Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children. *American journal of medical genetics*, *114*(2), 144–149.
- Yrigollen, C. M., Han, S. S., Kochetkova, A., Babitz, T., Chang, J. T., Volkmar, F. R., et al. (2008). Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. *Biological psychiatry*, *63*(10), 911–916.
- Zobel, A., & Maier, W. (2004). Endophänotypen - ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt*, *75*, 205–214.
- Zweier, C., Jong, E. K. de, Zweier, M., Orrico, A., Ousager, L. B., Collins, A. L., et al. (2009). CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in Drosophila. *American journal of human genetics*, *85*(5), 655–666.