

UNIVERSITÄT BIELEFELD
Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaften
Abteilung für Psychologie

Neurokognitive Defizite bei Autismus und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des akademischen Grades einer
Dr. rer. nat.
an der Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaft / Abteilung Psychologie der
Universität Bielefeld

eingereicht von
Nicole Bruning aus Bielefeld

Erstgutachter: Prof. Dr. Wolfgang Hartje
Zweitgutachter: Prof. Dr. Kerstin Konrad

Bielefeld, im August 2006

**FÜR EUCH ZWEI,
DAS SCHÖNSTE,
WAS MIR PASSIEREN KONNTE!**

Das Gleiche lässt uns in Ruhe, aber der
Widerspruch ist es, der uns produktiv macht.

Johann Wolfgang von Goethe

IN DIESEM SINNE VIELEN LIEBEN DANK

An **Frau Prof. Herpertz-Dahlmann** für das Möglichmachen dieser Arbeit, sowie die inhaltliche und motivationale Unterstützung. Die Arbeit in Aachen und das nette Kollegium wird mir in guter Erinnerung bleiben.

An **Kerstin Konrad** für die konstruktiven Diskussionen und die emotionale Unterstützung, die sich nicht nur auf unsere gemeinsame Arbeit beschränkt hat.

An **Herrn Prof. Hartje** für die unkomplizierte Unterstützung aus der Ferne, das dreiwöchige Forschungsasyl inklusive der Herbeizauberung eines Zimmers mit Computer und elektrischem Heizofen.

An **Herrn Prof. Fink** und **Zina Manjaly** aus Jülich für Ihre Unterstützung beim Gelingen dieser Arbeit.

Für die freundschaftliche und äußerst kollegiale Arbeitsatmosphäre in der **Aachener Neuropsychologie**, die neben unschlagbar guten Schokoladencroissants auch gute Wissenschaft produziert hat.

An **Lotte** mit der ich immer wieder gerne über ADHS und alles was es mit dem „blauen Buch“ auf sich hat diskutiere und die ich nun endlich wieder als Kollegin habe.

An **Kiki** für ihren „methodischen Sachverstand“ und ohne die ich wohl nie gelernt hätte wie die deutsche Kommasetzung funktioniert. Danke, dass Du immer für mich da warst.

An **meine Familie und meine Freunde**, ohne deren flexible Unterstützung diese Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank Euch allen für das Vorantreiben der unstillbaren Fußballleidenschaft meines kleinen Sohnes Leander während ich gearbeitet habe!

An Dich lieber **Micha**, denn Dir gilt mein größter Dank für Deine Geduld und das Erdulden meiner teilweise stündlich wechselnden Stimmungen. Das war sicher nicht immer ganz einfach. Wie schön, dass es Dich gibt!

An die **Eltern und Kinder**, die an unseren Untersuchungen teilgenommen haben.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Klassifikation und Einteilung tiefgreifender Entwicklungsstörungen	1
1.2 Diagnostische Verfahren	4
1.3 Epidemiologie Autismus.....	7
1.4 Ätiologie Autismus	7
1.4.1 Ätiologie: Genetische Befunde	7
1.4.2 Ätiologie: Psychopharmakologische Befunde.....	9
1.4.3 Ätiologie: Bildgebung (Strukturelle Befunde)	11
1.4.4 Ätiologie: Bildgebung (Funktionelle Befunde)	13
1.5. Neuropsychologische Befunde und Erklärungsansätze zum Autismus ...	17
1.5.1 Allgemeine neuropsychologische Befunde	17
1.5.2 Neuropsychologische Erklärungsansätze.....	18
1.5.2.1 Theory of Mind (ToM).....	19
1.5.2.2 Defizit der Exekutivfunktionen (EF).....	22
1.5.2.3 Theorie der schwachen zentralen Kohärenz (SZK)	23
1.5.2.4 Zusammenhänge zwischen den drei Modellen.....	24
1.6 Klassifikation und Einteilung diagnostischer Subtypen von ADHS	27
1.7 Epidemiologie ADHS	29
1.8 Ätiologie ADHS	29
1.8.1 Ätiologie: Genetische Befunde	30
1.8.2 Ätiologie: Psychopharmakologische Befunde.....	31
1.8.3 Ätiologie: Strukturelle und funktionelle Bildgebung.....	32
1.9 Neuropsychologische Befunde und Aufmerksamkeitsmodelle	33
1.9.1 Allgemeine neuropsychologische Befunde	33
1.9.2 Aufmerksamkeitsmodelle.....	34
1.10 Stand der Forschung zur Komorbidität von Autismus und ADHS.....	36
1.11 Herleitung der Fragestellungen.....	38
2. UNTERSCHIEDE IN NEUROPSYCHOLOGISCHEN LEISTUNGS PROFILIEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT AUTISMUS UND ADHS.....	40
2.1 Einleitung	40
2.1.1 Neuropsychologische Befunde zu den exekutiven Funktionen und zur Theory of Mind (Tom) bei Autismus und ADHS.....	40
2.1.2 Die Frage der Komorbidität: Ätiologischer Subtyp oder Phänokopie?	43
2.1.3 Herleitung der Fragestellung	43
2.2 Material und Methoden.....	45
2.2.1 Probanden.....	45

2.2.2. Material	46
2.2.2.1 Shifting Attentional Set Visual (SS_VIS)	46
2.2.2.2 Identification Facial Emotions (IFE).....	47
2.2.2.3 Sustained Attention Dots (SA_DOTS).....	48
2.2.3 Abhängige Variablen	49
2.2.4 Statistische Analysen.....	49
2.3 Ergebnisse	50
2.3.1 Exekutive Aufmerksamkeit (kognitive Flexibilität, Inhibition): Shifting Attention Set Visual	50
2.3.1.1 Reaktionszeitunterschiede zwischen den einzelnen Parametern	50
2.3.1.2 Vergleich der drei psychiatrischen Gruppen mit der Normstichprobe	52
2.3.2 Theory of Mind: Identification Facial Expressions.....	53
2.3.2.1 Generelle Unterschiede in den Emotionsbedingungen.....	53
2.3.2.2 Unterschiede zwischen den drei klinischen Gruppen bei den einzelnen Emotionen	54
2.3.3 Daueraufmerksamkeit (Sustained Attention Dots).....	57
2.3.3.1 Reaktionszeitunterschiede zwischen den untersuchten Parametern	57
2.3.3.2 Fehleranalyse der drei klinischen Gruppen	58
2.3.3.3 Vergleich der drei psychiatrischen Gruppen mit der Normstichprobe	59
2.3.4 Zusammenfassung aller Ergebnisse.....	61
2.4 Diskussion	62
3. SCHWACHE ZENTRALE KOHÄRENZ: EIN SPEZIFISCHER KOGNITIVER VERARBEITUNGSSTIL FÜR KINDER UND JUGENDLICHE MIT AUTISMUS?.....	67
3.1 Einleitung	67
3.2 Methodik.....	69
3.2.1 Material und Methoden	69
3.2.1.1 Probanden und Einschlusskriterien.....	69
3.2.1.2 Stimuli und experimentelles Design	71
3.2.1.3 Statistische Analysen.....	74
3.3 Ergebnisse	74
3.3.1 Reaktionszeitanalyse.....	75
3.3.2 Fehleranalyse	76
3.4 Diskussion	77
4. NEUROPHYSIOLOGISCHE KORRELATE LOKALER VISUELLER SUCHE BEI GESUNDEN JUGENDLICHEN UND JUGENDLICHEN MIT AUTISMUS.....	82
4.1 Einleitung	82
4.2 Material und Methoden.....	84
4.2.1 Probanden und Einschlusskriterien	84
4.2.1.1 Stimuli und experimentelles Design	86
4.2.1.2 Technische Apparate: MRT	86

4.2.1.3 Auswertung der Bildgebungsdaten	88
4.2.1.4 Statistische Analysen	88
4.3 Ergebnisse	90
4.3.1 Verhaltensdaten.....	90
4.3.2 Bildgebungsdaten	92
4.4 Diskussion	98
5. ÜBERGREIFENDE DISKUSSION	104
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	104
5.2 Störungsbedingte Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Theory of Mind, der schwachen zentralen Kohärenz und den Exekutivfunktionen.....	107
5.2.1 Theory of Mind und schwache zentrale Kohärenz	107
5.2.2 Exekutivfunktionen.....	110
5.3 Klinische Relevanz	112
5.3.1 Untersuchungsmethoden.....	112
5.3.2 Neuropsychologische Leistungs- bzw. Defizitprofile	114
5.3.3 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie	115
5.4 Kritikpunkte.....	116
5.4.1 Stichprobe	116
5.4.2 Alter	118
5.4.3 Medikation	119
5.5 Ausblick.....	120
6. ZUSAMMENFASSUNG	121
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	123
8. TABELLENVERZEICHNIS	125
9. LITERATURVERZEICHNIS	126

ANHANG

1. EINLEITUNG

Im Folgenden wird zunächst auf die klinische Klassifikation tiefgreifender Entwicklungsstörungen eingegangen, im Anschluss erfolgt ein Überblick über aktuelle diagnostische Verfahren, die unterschiedlichen ätiologischen Konzepte sowie eine Darstellung theoretischer Erklärungsansätze. Im zweiten Schritt folgt die Skizzierung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung sowie der dazugehörigen ätiologischen Annahmen und die Darstellung eines Aufmerksamkeitsmodells. Eine Einführung in den aktuellen Stand der Forschung in Bezug auf die Komorbidität sowie beschriebene Gemeinsamkeiten beider Störungsbilder schließt sich an. Daraus ergibt sich dann die Herleitung der Fragestellungen für die vorliegenden Untersuchungen.

1.1 KLASSEIFIKATION UND EINTEILUNG TIEFGREIFENDER ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Im deutschsprachigen Raum gibt es zwei gängige Diagnosesysteme, die sich hinsichtlich ihrer Krankheitsklassifikation bzw. Kategorisierung unterscheiden. Das ICD-10 (International Classification of Diseases) der World Health Organization (WHO, 1994) unterscheidet im Wesentlichen zwischen sechs verschiedenen Krankheitskategorien tiefgreifender Entwicklungsstörungen. Im DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association (1994) hingegen werden für fünf Subgruppen diagnostische Kriterien aufgeführt, wobei das Rett-Syndrom, das Asperger-Syndrom und die Pervasive Developmental Disorders not otherwise specified (PDD-NOS) unter einer Ziffer subsummiert werden (299.80). Beide Klassifikationssysteme führen jedoch für frühkindlichen Autismus, auch unter dem Begriff Kanner Autismus (Leo Kanner, 1943) bekannt, die gleichen drei diagnostischen Kriterien an: Störung der sozialen Interaktion, der Kommunikation sowie stereotype Verhaltensmuster und Interessen. Ferner herrscht Einigkeit darüber, dass sich der frühkindliche Autismus bereits vor dem dritten Lebensjahr manifestiert. Zwar wird dem Asperger-Syndrom (Hans Asperger, 1944) im DSM-IV keine eigene Ziffer zugeordnet, dennoch aber sind die diagnostischen

Kriterien beider Diagnosesysteme nahezu identisch. So fordern beide Klassifikationssysteme für die Diagnose eine qualitative Beeinträchtigung der sozialen Interaktion. Ferner müssen die Kriterien für das Vorliegen ungewöhnlicher Interessen sowie für stereotype und repetitive Verhaltensmuster erfüllt sein. Gleichzeitig darf keine Sprachentwicklungsverzögerung vorliegen, und die Störung darf nicht einer anderen Erkrankung aus dem Bereich der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zuzuordnen sein. Darüber hinaus zeichnen sich die betroffenen Kinder dadurch aus, dass sie in der Regel durchschnittliche bis überdurchschnittliche intellektuelle Fähigkeiten aufweisen und motorisch auffällig ungeschickt sind.

Des Weiteren wird zurzeit eine dritte Gruppe in der Literatur diskutiert, der so genannte „High-functioning Autismus“ (HFA). Obwohl es sich hierbei noch nicht um eine offizielle Krankheitskategorie handelt, ist diese Subgruppe zwischen dem Kanner und dem Asperger Autismus einzuordnen. Diese Patienten erfüllen in der Regel weder die Kriterien für den frühkindlichen Autismus noch die für das Asperger-Syndrom. Zwar zeigen sie eine Reihe der für den Kanner Autismus typischen Symptome, erreichen in der Regel aber ein deutlich höheres intellektuelles Niveau ($IQ > 70$). In der klinischen Praxis werden diese Kinder meistens als „atypische Autisten“ (ICD-10) bzw. „PDD-NOS“ (DSM-IV) klassifiziert. Diese Kategorien sind jedoch kritisch zu betrachten, da sie unzulänglich definiert sind und sehr inkonsistent verwendet werden. Üblicherweise werden darunter autistische Kinder mit besseren kognitiven und kommunikativen Fähigkeiten eingeordnet.

Verschiedene empirische Belege sprechen dafür, dass sich Profilunterschiede zwischen Kindern mit Asperger-Syndrom und HFA insbesondere im frühen Kindesalter (zwischen vier und fünf Jahren), zum Beispiel mit Hilfe des autismusdiagnostischen Interviews (ADI-R: Skala soziale Kommunikation), feststellen lassen. Eine Untersuchung von Howlin (2003) deutet darauf hin, dass die Unterschiede zwischen den beiden autistischen Gruppen jedoch mit zunehmendem Alter an Bedeutung verlieren und mit klassischen diagnostischen Verfahren nicht mehr nachweisbar sind. Es bleibt daher unklar, ob es sich tatsächlich auch um unterschiedliche Krankheitsgruppen handelt. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch in anderen Studien (Gilchrist et al., 2001; Ozonoff et al., 2000; Szatmari et al., 1995). Vor diesem Hintergrund scheint es gerechtfertigt, die Asperger-Autisten und die HFA

in der vorliegenden Arbeit nicht gesondert zu betrachten, sondern sie in einer Untersuchungsgruppe zusammen zu fassen.

Die tiefgreifenden Entwicklungsstörungen haben ihren Ursprung in der frühen Kindheit, bislang besteht jedoch noch kein Konsens darüber, ob es sich bei den beobachteten Auffälligkeiten lediglich um Entwicklungsverzögerungen oder um eine Entwicklungsabweichung handelt. Unabhängig davon stellt sich immer mehr die Frage, ob die bestehenden Klassifikationssysteme, basierend auf einem kategorialen Ansatz, überhaupt ausreichen, um diesen heterogenen Symptomkomplex angemessen abzubilden (siehe auch Wing, 1997). Es wird daher vielfach diskutiert, ob es sich tatsächlich um qualitativ unterschiedliche Subtypen handelt, oder ob es sich bei den autistischen Störungen nicht viel mehr um Spektrumsstörungen handelt, die dimensional zu betrachten und auf einem Kontinuum anzusiedeln sind (Klin et al., 2000; Leekam et al., 2000). Letzteres würde bedeuten, dass sich die einzelnen autistischen Störungsbilder lediglich hinsichtlich Schwere und Variabilität der Symptomatik unterscheiden lassen.

1.2 DIAGNOSTISCHE VERFAHREN

Während Eltern von Kindern mit einer Diagnose frühkindlicher Autismus bereits mit 18 Monaten deutliche Auffälligkeiten schildern, stellen Eltern von Kindern mit Asperger-Syndrom dies erst etwa im Alter von drei Jahren fest. Es zeigt sich jedoch immer wieder, dass obwohl die störungsbedingten Auffälligkeiten in nahezu allen Fällen bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt deutlich ausgeprägt sind, die Zeit bis zur Diagnosestellung zwischen fünf (frühkindlicher Autismus) und elf Jahren (Asperger-Syndrom) variiert (Howlin et al., 1999). Problematisch ist, dass so der Abstand zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und der Einleitung entsprechender Therapie- und Fördermaßnahmen sehr groß ist, was die Erfolgchancen für eine Besserung der Symptomatik verringert. Eine möglichst frühe Förderung sowie das gleichzeitige Implementieren gezielter therapeutischer Maßnahmen setzt eine sorgfältige und vor allem störungsspezifische Diagnostik voraus. Leider gibt es im deutschsprachigen Raum bislang nur wenig gute und ausreichend evaluierte Verfahren, die eine zuverlässige Diagnosestellung bereits im frühen Kindesalter ermöglichen. Tabelle 1 soll einen Überblick über die aktuell in deutscher Sprache verfügbaren Verfahren liefern.

Tabelle 1: Überblick der deutschsprachigen, autismusspezifischen Diagnoseverfahren

Verfahren/Ziel	Alterbereich	Zielgruppe	Psychometrische Studien*
<u>Früherkennung (vor dem 3. Lebensjahr)</u>			
CHAT (Checklist for Autism in Toddlers) Baron-Cohen et al., 1996)	8 Monate – 3 Jahre	AS/ASP	nein
ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Scale – Generic; Lord et al., 2000), Modul 1	ab 2 Jahren	AS/ASP	ja
<u>Fragebogenverfahren</u>			
AF (Autismus-Fragebogen; Kehrer et al., 1995)	nicht definiert	AS	ja
ASAS (Australian Scale for Asperger's Syndrome; Atwood, 1998)	ab 6 Jahren	ASP	nein
Disyps-KJ: FBB-TES (Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV; Döpfner & Lehmkuhl, 1998)	nicht definiert	AS	ja
FSK (Fragebogen zur sozialen Kommunikation; Bölte & Poustka, 2005)	ab 2 Jahren	AS	ja
MBAS (Marburger Beurteilungsskala zum Asperger- Syndrom; Kamp-Becker & Remschmidt, 2006)	6 – 24 Jahre	ASP	ja
<u>Beobachtung-/Ratingskalen</u>			
ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Scale – Generic; Lord et al., 2000)	> 18 Monate	AS	ja
CARS (Childhood Autism Rating Scale; Schopler et al., 1998)	> 36 Monate	AS	nein
AAPEP (Adolescent and Adult Psychoeducational Profile; Mesibov et al., 2000)	7 – 70 Jahre	AS/ASP	nein
PEP-R (Psychoeducational Profile-Revised; Schopler et al., 2004)	0 - 7 Jahre	AS	nein
Disyps-KJ: DCL-TES (Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV; Döpfner & Lehmkuhl, 1998)	nicht definiert	AS/ASP	nein

SEAS-M (Skala zur Erfassung von Autismusspektrumsstörungen bei Minderbegabten; Kraijer & Melchers, 2006)	2-70 Jahre	AS	nein
<u>Diagnostische Interviews</u>			
ADI-R (Autism Diagnostic Interview, Revised; Lord et al., 1994)	nicht definiert	AS	ja
ASDI (Asperger Syndrome and High-Functioning Autism Diagnostic Interview; Gillberg et al., 2001)	nicht definiert	ASP/HFA	nein

* Psychometrische Studien nur zur deutschsprachigen Fassung; AS: Autismus; ASP: Asperger-Syndrom; HFA: High-functioning Autismus.

1.3 EPIDEMIOLOGIE AUTISMUS

In der Literatur finden sich nur wenige zuverlässige epidemiologische Studien zum Thema Autismus. Das liegt sicherlich unter anderem daran, dass epidemiologische Studien grundsätzlich verschiedene Schwierigkeiten bergen, wie zum Beispiel Unterschiede in der verwendeten Methodik, die untersuchte Stichprobengröße, zunehmendes Krankheitsbewusstsein in der Bevölkerung sowie veränderte diagnostische Kriterien. Dennoch lassen einige Studien zum *frühkindlichen Autismus* Prävalenzraten von 2 bis 5 Fällen pro 10.000 Kinder realistisch erscheinen (Bryson et al., 1996). In neueren Studien wurden höhere Raten, bis zu 60 Betroffenen pro 10.000 Kinder, registriert (Wing, 2002). Es ist anzunehmen, dass zumindest eins von 1000 Kindern einige autistische Symptome aufweist, wenn auch nicht alle im ICD-10 bzw. DSM-IV geforderten Kriterien erfüllt sind (Fombonne, 2002). Nahezu alle Untersuchungen machen deutlich, dass Autismus vier bis fünf Mal häufiger bei Jungen auftritt als bei Mädchen. Eine plausible Erklärung gibt es dafür noch nicht. Zum *Asperger-Syndrom* gibt es erheblich weniger epidemiologische Studien. Bedingt durch die unterschiedlichen Krankheitsdefinitionen sind auch die Angaben zu Prävalenzraten entsprechend uneinheitlich. Ehlers & Gillberg (1993) fanden Raten von 7.1 pro 1.000 Kinder, während Gillberg (2002) deutlich höhere Prävalenzen berichtet. Auch beim Asperger-Syndrom sind Jungen bis zu acht Mal häufiger betroffen als Mädchen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Dunkelziffer beim Asperger-Autismus besonders hoch ist, da die Probleme oftmals nicht im Sinne einer Störung erkannt werden. In der Regel gelten diese Kinder und Jugendlichen als „merkwürdig“ oder „andersartig“.

1.4 ÄTIOLOGIE AUTISMUS

1.4.1 Ätiologie: Genetische Befunde

Bereits Asperger stellte fest, dass bei fast allen von ihm untersuchten Personen mindestens ein Elternteil ähnliche Persönlichkeitsmerkmale aufwies. Mittlerweile gibt es eine ganze Reihe von Untersuchungen, die eine starke genetische Mitverursachung insbesondere beim frühkindlichen Autismus nahe legen. Dabei gibt es drei Hauptansätze zur Identifizierung relevanter Gene: 1.

Untersuchungen von Kandidatengen (Familien- und Zwillingsstudien), 2. Molekulargenetische Untersuchungen (Genom-Screenings) und 3. Zytogenetische Studien, die Chromosomenanomalien bei Betroffenen und deren Familien untersuchen.

Insbesondere beim frühkindlichen Autismus konnten Familien- und Zwillingsstudien eine genetische Mitverursachung bereits nahezu nachweisen. Die Geschwister autistischer Patienten weisen ein Erkrankungsrisiko von rund 3% auf, was ein 60- bis 100-mal häufigeres Vorkommen als in der Durchschnittsbevölkerung bedeutet (Smalley et al., 1998, Bolton et al., 1994). Darüber hinaus zeigte sich, dass nicht unbedingt immer das Vollbild autistischer Störungen bei den Geschwistern auftreten muss. Vielfach finden sich lediglich einzelne Merkmale, wie zum Beispiel kognitive Defizite, Kontaktstörungen oder stereotype Verhaltensweisen. Es scheint daher wahrscheinlich, dass es einen breiten Phänotyp autistischer Störungen gibt. Zwillingsstudien berichten Konkordanzraten von bis zu 60% bei monozygoten Zwillingen (Bailey et al., 1995, Le Couteur et al., 1996). In zytogenetischen Studien wurden bei bis zu 12% der Patienten Chromosomenanomalien festgestellt. Dabei zeigten sich insbesondere in der Region 15q11-13 und im Bereich 16q23, sowie 17q11.2 Auffälligkeiten (Gillberg, 1998a; Lauritzen & Ewald, 2001). Aktuelle molekulargenetische Untersuchungen fanden mehrere Kandidatengenregionen, die mit großer Wahrscheinlichkeit Gene enthalten, die für die Verursachung des frühkindlichen Autismus mitverantwortlich sind. Im Vordergrund stehen dabei die Regionen auf Chromosom 2q13-21 und 11p15.5 (Lauritzen & Ewald, 2001). In den vier großen unabhängigen Genom-Screenings erwiesen sich die Regionen auf Chromosom 7q31-35 und Chromosom 13p21.3 als relevant für die Vererbung von Autismus. Insbesondere die Region auf Chromosom 7 konnte mehrfach repliziert werden (Barret et al., 1999; Santangelo et al., 2005). Während die genetische Basis des Autismus gut untersucht ist, ist noch unklar, wie die genaue genetische Transmission aussieht. Letztlich gibt es auch einige andere genetische Erkrankungen, die mit Autismus assoziiert zu sein scheinen, zum Beispiel die Tuberöse Sklerose, fragiles X-Syndrom oder Neurofibromatose. Möglicherweise können diese Daten wichtige zusätzliche Informationen zum besseren Verständnis der genetischen Ursachen von Autismus liefern. Zwei der für Autismus bedeutsamen Regionen auf den Chromosomen 16 und 17 befinden sich sehr nahe an den für tuberöse Sklerose identifizierten Genorten des Chromosoms 17. Die aktuelle

Datenlage lässt ein **multiplikatives multilocus Modell** für die Entstehung des autistischen Syndroms am plausibelsten erscheinen (Bailey et al., 1995). Eine andere Erklärung dafür, dass bislang noch kein einheitlicher genetischer Schlüssel für Autismus gefunden wurde, könnte möglicherweise auch in dem nicht ausreichend spezifizierten autistischen Phänotyp begründet sein. So ergibt sich bei der Diagnose von Autismus ein sehr heterogenes klinisches Erscheinungsbild, was wiederum die differenzialdiagnostische Abgrenzung erschwert.

Insgesamt ist eine genetische Beteiligung an der Entstehung autistischer Syndrome nahezu belegt. Die Untersuchungen legen nahe, dass nicht ein einzelnes Gen, sondern multiple Gene involviert sind.

1.4.2 Ätiologie: Psychopharmakologische Befunde

Leider gibt es bislang kein Medikament speziell zur Behandlung von Autismus. Das liegt insbesondere daran, dass die Datenlage in diesem Bereich noch äußerst uneinheitlich ist. Der Mangel an konsistenten Ergebnissen ist vor allem in methodisch unterschiedlichen Vorgehensweisen begründet, wie zum Beispiel der Messung des peripheren bzw. zentralen Niveaus von Neurotransmittern, ungenügender Kontrolle des Grades der mentalen Retardierung sowie zu kleinen Stichproben. Tatsächlich gibt es verschiedene Befunde zu den unterschiedlichsten Neurotransmittersystemen und Hormonen, die quantitative Veränderungen aufweisen. Allerdings haben diese Studien bislang einen noch eher vorläufigen Charakter, wodurch sich die Bewertung der einzelnen Befunde schwierig gestaltet. Dennoch können sie möglicherweise wertvolle Hinweise für eine Verbesserung der Psychopharmakotherapie autistischer Störungen liefern.

Zwischen 30 und 50% der autistischen Menschen weisen einen erhöhten **Serotonin-Blutspiegel** auf (Minderaa et al., 1989, Klauck et al., 1997). Als vermutliche Ursachen werden eine erhöhte Aufnahme und Speicherung des Serotonins, ein erhöhtes Volumen der Thrombozyten sowie eine erhöhte Serotoninsynthese bzw. ein reduzierter Serotoninkatabolismus diskutiert. Der genaue Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serotoninspiegel und den klassischen Verhaltenssymptomen bei Autismus ist jedoch noch unklar. Es ist wohl eher wahrscheinlich, dass die beobachtete Hyperserotonomie mit der häufig komorbiden mentalen Retardierung zusammenhängt als mit Autismus per se (Anderson &

Hoshino, 1997). Untersuchungen zum Einsatz selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) zeigen, dass Stereotypien, Rituale und rigides Verhalten positiv beeinflusst werden können. Buitelaar et al. (1998) beobachteten eine Reduktion von affektiver Labilität, Angstzuständen und Schlafproblemen durch die Verabreichung von SSRI's. Bei der medikamentösen Behandlung ist jedoch zu berücksichtigen, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen deutlich empfindlicher auf Nebenwirkungen reagieren.

Aus der Wirksamkeit der Neuroleptika bei Erkrankungen des autistischen Spektrums wurde geschlossen, dass der Dopaminstoffwechsel ebenfalls eine wesentliche Rolle spielt. Dem Neurotransmitter **Dopamin** wird eine zentrale Funktion bei der Entstehung von Stereotypien und repetitivem Verhalten zugeschrieben. Es gibt Befunde, die zeigen, dass bestimmte Tranquilanzien durch die Blockade der Dopaminrezeptoren eine Reduktion stereotyper Verhaltensweisen bei Menschen mit Autismus herbeiführen (Anderson et al., 1989). Der überwiegende Teil der Studien hat sich auf die Untersuchung der Hauptmetaboliten von Dopamin-Homovanillinsäure (HVA) konzentriert. Narayan et al. (1993) fanden ein erhöhtes HVA-Niveau in der Cerebrospinalflüssigkeit bei autistischen Patienten mit großer motorischer Unruhe und ausgeprägten Stereotypien. Allerdings konnte bislang keine Korrelation zwischen der HVA-Konzentration und anderen autistischen Kernsymptomen festgestellt werden. Gleichzeitig gibt es Befunde, die keine Unterschiede bezüglich der HVA-Konzentration zwischen Autisten und anderen psychiatrischen Patienten finden konnten (Leckmann et al., 1980). Es erscheint daher plausibel, dass eine erhöhte Dopaminkonzentration kein spezifischer Indikator für Autismus ist. In diesem Zusammenhang wurden Neuroleptika, wie zum Beispiel Haloperidol, untersucht, die zu einer bedeutsamen Reduktion motorischer Stereotypien, hyperaktiven und negativistischen Verhaltens sowie der Rückzugsproblematik führten. Befunde aus Untersuchungen mit atypischen Neuroleptika (z.B. Risperidon) sprechen für eine Beeinflussung folgender Symptome: Irritabilität, Aggression, repetitives Verhalten und affektive Symptome (Mc Dougle et al., 1998). Auch Stimulanzien, insbesondere Methylphenidat (MPH), haben sich als signifikant wirksam bei der Behandlung eines komorbiden ADHS erwiesen (Handen et al., 2000). Allerdings wird die autistische Kernsymptomatik dadurch nicht beeinflusst.

Dem Neurotransmitter und Hormon **Noradrenalin** kommt im Allgemeinen bei Gesunden eine zentrale Bedeutung im Zusammenhang mit Atmung, Herzfunktion,

Aufmerksamkeit, Erregung, Gedächtnis sowie Angst und Bewegung zu. Das bei Autisten oftmals erhöhte Erregungsniveau sowie die ausgeprägte Angstsymptomatik gaben Anlass für ein vermehrtes Forschungsinteresse. Bislang gibt es aber noch keine konsistenten Befunde, die für ein abnormes Noradrenalin-Niveau bei Menschen mit Autismus sprechen (Gillberg et al., 1983; Young et al., 1981). Hier gibt es vor allem Wirksamkeitsnachweise für Clonidin und den Betablocker Propranolol. Clonidin scheint einen positiven Einfluss auf hyperaktives Verhalten, Impulsivität und Irritierbarkeit zu haben. Die Wirkungen sind aber nur kurzfristig und werden häufig begleitet von unangenehmen Nebenwirkungen. Propranolol scheint aggressive und selbstverletzende Verhaltensweisen sowie Impulsivität signifikant zu beeinflussen. Der Einsatz von Antikonvulsiva ist insbesondere dann erfolgsversprechend, wenn gleichzeitig epileptische Anfälle beschrieben werden (Tuchmann, 2004). Des Weiteren gibt es einige Anhaltspunkte für eine Funktionsstörung im Bereich des **peptidergen Systems** (Buitelaar et al., 2000). So wurde bei einigen betroffenen Patienten eine Erhöhung bestimmter Endorphine in Verbindung mit einer verminderten Schmerzempfindlichkeit beobachtet. Die Datenlage diesbezüglich ist jedoch äußerst dünn und uneinheitlich.

Zusammenfassend wird deutlich, dass es keine spezifische medikamentöse Therapie autistischer Störungen gibt. Die Behandlung richtet sich vor allem nach den Zielsymptomen, die durch eine entsprechende Medikation immer nur mehr oder weniger spezifisch beeinflussbar sind.

1.4.3 Ätiologie: Bildgebung (Strukturelle Befunde)

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) stellt die Methode der Wahl dar, um strukturelle Gehirnveränderungen zu identifizieren. Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass bei 43-67% der Kinder mit Asperger-Syndrom vorgeburtliche oder geburtsbegleitende Komplikationen auftraten (Gillberg, 1989; Rickarby, 1991). Dennoch scheint die Häufigkeit cerebraler Auffälligkeiten nach prä- oder perinatalen Komplikationen bei Kindern mit Asperger-Syndrom niedriger zu sein als bei Kindern mit High-functioning Autismus bzw. atypischem Autismus mit Geburtskomplikationen. Kwon et al. (2004) fanden bei Menschen mit Asperger-Syndrom oder HFA eine verringerte Dichte der grauen Substanz im ventromedialen Bereich des Temporallappens, im inferioren Temporallappen (rechts) sowie im

entorhinalen Cortex und rostral im Gyrus fusiformis. Speziell in der Aspergergruppe fand sich eine reduzierte Dichte der grauen Substanz des Gyrus cinguli. Insgesamt gibt es zum Asperger-Syndrom und zum HFA jedoch nur sehr wenige Untersuchungen mit teilweise sehr widersprüchlichen Ergebnissen. Daher können zum gegenwärtigen Zeitpunkt lediglich Rückschlüsse aus den Erkenntnissen zum frühkindlichen Autismus gezogen werden.

Die MRT-Studien zum frühkindlichen Autismus weisen in verschiedenen Hirnstrukturen auf morphometrische Auffälligkeiten hin. Mehrfach konnte repliziert werden, dass Autisten bedingt durch Abnormalitäten im neuronalen Wachstum und in der Zellmigration ein erhöhtes Gesamtgehirngewicht, ein erhöhtes Volumen im Zerebellum sowie Malformationen im parieto-temporalen Kortex aufweisen (Brambilla et al., 2003). Beeinträchtigungen in der neuronalen Entwicklung zeigen sich in Form einer verringerten Neuronenzahl und einer vergrößerten Neuronendichte (Filipek et al., 1999). Diese Auffälligkeiten könnten mitverantwortlich sein für die Schwierigkeiten autistischer Menschen, soziale Reize angemessen zu interpretieren. Weitere Befunde sprechen für anatomische Auffälligkeiten im Bereich des Frontallappens, der möglicherweise eine zentrale Rolle im Zusammenhang mit den kognitiven Beeinträchtigungen bei Autismus spielt (Horwitz et al., 1988; Zilbovicius et al., 1995). Auch scheinen Strukturen wie der Hippocampus, die Amygdala und das Corpus Callosum strukturelle Veränderungen aufzuweisen. Die aktuellen Befunde legen die Schlussfolgerung nahe, dass das Corpus Callosum kleiner als normal ist, während die Amygdala vergrößert zu sein scheint. Die Datenlage zu morphologischen Veränderungen des Hippocampus ist derzeit noch sehr uneinheitlich. Hippocampus und Amygdala spielen eine besondere Rolle im Zusammenhang mit sozialen Lernprozessen, kognitiven Funktionen und der emotionalen Reizverarbeitung, die bei Menschen mit Autismus in der Regel deutlich beeinträchtigt sind (Adolphs et al., 2002; Critchley et al., 2000). Es wird diskutiert, ob die Auffälligkeiten des Corpus Callosum möglicherweise zu einer Verringerung der interhemisphärischen Konnektivität führen und somit mitverantwortlich für die kognitiven Beeinträchtigungen und damit auch für die klinische Symptomatik sind. Obwohl die aktuelle Datenlage nur wenig robuste Befunde bietet, scheint es dennoch plausibel, dass ein beeinträchtigtes neuronales Netzwerk, bestehend aus temporo-parietalem Kortex, limbischem System, Zerebellum, präfrontalem Kortex und Corpus Callosum einen entscheidenden Beitrag zur Pathophysiologie des Autismus liefert.

Möglicherweise resultieren die strukturellen Veränderungen aus entwicklungsbedingten Auffälligkeiten. Denkbar wäre, dass es bei Kindern mit frühkindlichem Autismus zwischen den ersten drei Lebensjahren und dem Vorschulalter zu einem vermehrten Hirnwachstum (v.a. im Frontal-, Temporal- und Parietallappen sowie im Zerebellum) kommt, gefolgt von einer pathologisch langsamen zerebralen und zerebellären Volumenzunahme vom späten Kindesalter bis hin zur Adoleszenz (Aylward et al., 2002; Carper et al., 2002; Courchesne et al., 2001). Ursächlich hierfür könnten Genmutationen, Neurotransmitterdysfunktionen und beeinträchtigende Umweltfaktoren sein (Brambilla et al., 2003).

Insgesamt betrachtet scheint es bislang hinsichtlich der neuroanatomischen Abweichungen bei Asperger-Autismus und HFA kaum gesicherte Befunde zu geben. Beim frühkindlichen Autismus dagegen gibt es Hinweise, dass es zu Auffälligkeiten bei der Hirnentwicklung kommt (Über- bzw. Unterentwicklung bestimmter Strukturen). Dabei scheint ein beeinträchtigtes neuronales Netzwerk, bestehend aus temporo-parietalem Kortex, limbischem System, Zerebellum, präfrontalem Kortex und Corpus Callosum von entscheidender Bedeutung für die Pathophysiologie zu sein.

1.4.4 Ätiologie: Bildgebung (Funktionelle Befunde)

Die funktionelle Bildgebung mit fMRT hat innerhalb der letzten Jahre enorm an Bedeutung gewonnen. Sie bietet den Vorteil, theoretische Modellvorstellungen durch die Erforschung neuronaler Korrelate zu untermauern. Da es sich nicht um eine invasive Maßnahme handelt und weder Röntgenstrahlen noch radioaktive Strahlen verwendet werden, eignet sie sich besonders gut, um Kinder und Jugendliche aus wissenschaftlichen Zwecken zu untersuchen. Die Anzahl der durchgeführten Studien ist bislang noch relativ gering, weshalb die meisten von ihnen auch noch einen eher explorativen Charakter aufweisen. Dennoch gibt es einige prägnante Befunde, die von besonderer Bedeutung für ein besseres Verständnis autistischer Erkrankungen sind. Die in dem nun folgenden Abschnitt referierten Ergebnisse werden in Anlehnung an die drei gängigen Erklärungsansätze zum Autismus referiert, die im Rahmen dieses Kapitels jedoch nur kurze Erwähnung finden. Eine ausführliche inhaltliche Darstellung dieser Modelle findet sich in Absatz 1.5.2.

Die überwiegende Mehrzahl der funktionellen Bildgebungsstudien beschäftigt sich mit der **Theory of Mind (ToM)**, d.h. die Unfähigkeit der Menschen mit Autismus,

sich in den mentalen Zustand Anderer hinein versetzen zu können (siehe auch Abschnitt 1.5.2). In diesen Untersuchungen wurden insbesondere klassische ToM-Aufgaben und Aufgaben zur Gesichterverarbeitung verwendet. Aufgabe der Probanden war es, Schlussfolgerungen über den mentalen Zustand einer anderen Person zu ziehen. Es zeigte sich mehrfach, dass Menschen mit Autismus im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei diesen Aufgaben signifikant **weniger Aktivierung** im Bereich der **Amygdala** aufweisen (Baron-Cohen et al. 1999a; Critchley et al. 2000; Pierce et al. 2001). Die Amygdala, lokalisiert in der Nachbarschaft des Gyrus medialis temporalis, ist bekannt für die Beteiligung an der Verarbeitung emotionaler Prozesse und für die Verarbeitung von Belohnungsreizen (Aggleton 1992). Funktionelle Bildgebungsuntersuchungen bei gesunden Erwachsenen konnten ferner zeigen, dass die Amygdala eine deutliche Aktivität bei der Darbietung von z.B. ängstlichen Gesichtern zeigt. Gleichzeitig haben Patienten mit einer beidseitigen Amygdalaläsion Schwierigkeiten bei der Erkennung von Gesichtern, die verschiedene Gefühlsqualitäten darbieten (Calder et al. 2002). Die Vermutung, dass die sozialen Defizite von Autisten auf Schädigungen der Amygdala zurück zu führen sind, liegt daher nahe. Allerdings gibt es keinen Konsens darüber, welche Bedeutung der Amygdala im Zusammenhang mit der ToM zukommt. So postulieren einige Forscher, dass sie eine Schlüsselfunktion sowohl für die Entwicklung schlussfolgernden Denkens als auch für die aktiven Prozesse während der Bearbeitung von ToM-Aufgaben (Brothers et al., 1992; Baron-Cohen et al., 2000a) einnimmt. Frith und Frith (1999) hingegen argumentieren, dass die Amygdala die Entwicklung basaler perceptiver Fähigkeiten unterstützt, die Voraussetzung für eine ToM sind.

Weiterhin konnte mehrfach repliziert werden, dass autistische Menschen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen bei der Verarbeitung von Gesichtern signifikant **weniger rechtshemisphärische Aktivierung** im Bereich des **Gyrus fusiformis** aufweisen (Schultz et al. 2000). Dagegen findet sich im Bereich des **Gyrus temporalis inferior** (rechtshemisphärisch) eine **erhöhte neuronale Aktivität**. Diese Struktur ist bekannt für ihre besondere Bedeutung im Zusammenhang mit der Objekterkennung (Schultz et al. 2003; Pierce et al. 2001 & Hubl et al. 2003). Darüber hinaus gibt es einige Hinweise, die dafür sprechen, dass insbesondere der anteriore paracinguläre Kortex eine zentrale Rolle bei schlussfolgernden Prozessen spielt. Gleichzeitig scheint diese Region eng verbunden zu sein mit einem Netzwerk von

Hirnregionen, die im Zusammenhang mit sozialen Kognitionen bedeutsam sind, wie zum Beispiel die Amygdala und der orbitofrontale Kortex (Gallagher et al. 2003). Weitere Befunde sprechen für eine Beteiligung des Frontallappens an den kognitiven und sozio-emotionalen Auffälligkeiten bei Autismus. Insgesamt deuten die funktionellen Bildgebungsbefunde konsistent darauf hin, dass Autisten im Bereich des Gesichtererkennungssystems funktionelle Abweichungen aufweisen. Aufgrund der Datenlage scheint gesichert zu sein, dass es im Bereich des Gyrus fusiformis tatsächlich funktionelle Unterschiede zwischen autistischen und gesunden Menschen gibt (Carper & Courchesne 2000). Es hat den Anschein, dass es sich nicht nur um quantitative Aktivierungsunterschiede in bestimmten Hirnarealen handelt, sondern auch um qualitative Unterschiede durch Aktivierungen in anderen Hirnregionen. Möglicherweise ist die Aktivierung anderer Hirnbereiche dadurch zu erklären, dass Autisten auf der Verhaltensebene völlig andere Strategien zur Gesichtererkennung anwenden, die zur Aktivierung der entsprechenden Regionen führen.

Zur Bedeutung **exekutiver Funktionen (EF)** bei Autismus liegen bislang nur vereinzelt funktionelle Bildgebungsbefunde vor, obgleich unumstritten ist, dass Autisten Defizite im Bereich exekutiver Funktionen aufweisen. Exekutive Funktionen umfassen eine Reihe unterschiedlicher mentaler Prozesse, wie zum Beispiel Planen, Flexibilität, Impulskontrolle, Arbeitsgedächtnis oder Initiierung und Monitoring von Handlungen (vergleiche hierzu Abschnitt 1.5.2). Luna et al. (2002) fanden mittels eines Paradigmas zum räumlichen Arbeitsgedächtnis eine verminderte Aktivität im präfrontalen Kortex und im posterioren cingulären Kreislauf bei Autisten. In einer fMRT-Studie fanden Muller et al. (2001) bei Autisten eine erhöhte neuronale Aktivität in parieto-occipitalen Kortexarealen (bilateral) und im Bereich des präfrontalen Kortex bei einer Aufgabe zur visuell gesteuerten Fingerbewegung. Funktionelle Studien zu Sprachfunktionsstörungen (v.a. rezeptive und expressive Sprachfunktionen) bei Menschen mit Autismus konnten im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFK), im linken Thalamus und im Nucleus dentatus eine verminderte neuronale Aktivität bei Autisten nachweisen (Muller et al., 1998). In einer neueren Bildgebungsstudie (Belmonte et al., 2003) schien die Bearbeitung einer visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsaufgabe mit neuronaler Aktivität im Bereich des ventralen Occipitalkortex sowie mit striatalen Kortexarealen assoziiert zu sein (bezogen auf eine Gruppe mit HFA). Dahingegen aktivierten gesunde Menschen bei der gleichen Aufgabe ein normales neuronales Netzwerk bestehend aus DLPFK,

superiorem Parietalkortex, mediotemporalem Gyrus, mediofrontalem Gyrus und prämotorischen Arealen. Die Autoren diskutieren das Hyperarousal und die beeinträchtigte Selektion relevanter Stimuli als mögliche Ursache für schwache zentrale Kohärenz (siehe folgenden Absatz bzw. Abschnitt 1.5.2).

Neuronale Korrelate der **schwachen zentralen Kohärenz (SZK)** bei Autismus sind nahezu noch nicht erforscht worden. Unter SZK versteht man die Unfähigkeit autistischer Menschen, Informationen holistisch wahrzunehmen und zu verarbeiten. Fink et al. (1997) haben in einer fMRT-Studie an gesunden Individuen die neuronalen Mechanismen von globaler bzw. lokaler visueller Reizverarbeitung mit Hilfe von verschiedenen Varianten der Navon-Aufgabe (Navon, 1977) untersucht. Hierbei handelt es sich um eine Aufgabe zur Verarbeitung komplex hierarchischer Stimuli, bei der gleichzeitig ein Aufmerksamkeitswechsel vom lokalen zum globalen Stimulusniveau (und umgekehrt) erforderlich ist. Die Informationsverarbeitung globaler Stimulusaspekte war assoziiert mit dem Gyrus lingualis (rechts) und die Verarbeitung lokaler Aspekte komplexer visueller Figuren mit Aktivierungen im linken inferioren parietalen Kortex. Die SZK bei Autisten wurde bislang nur in einer Bildgebungsstudie untersucht (Ring et al., 1999). Die Autisten wurden mittels fMRT während der Bearbeitung einer Version des Embedded-Figure Task (Gottschaltdt, 1926), einem visuellen Form-Rekognitions-Task, untersucht. Die Ergebnisse weisen bei Autisten auf eine relativ größere Aktivierung in extrastriatalen Regionen des visuellen Kortex hin, während die gesunden Kontrollpersonen relativ gesehen mehr Aktivität im präfrontalen Kortex zeigen.

Bei den oben aufgeführten Untersuchungen handelt es sich ausschließlich um Grundlagenforschung bei Kindern und Jugendlichen bzw. bei Erwachsenen mit Autismus. Die liegt jedoch Vermutung nahe, dass, obwohl Autismus keine klassisch progressiv verlaufende Krankheit ist, sich das klinische Bild mit zunehmendem Alter verändert. Es erscheint daher durchaus plausibel, dass sich auch die funktionellen Auffälligkeiten im Gehirn autistischer Menschen altersabhängig verändern.

Zusammenfassend deuten die Bildgebungsbefunde darauf hin, dass Autisten über ein beeinträchtigt neuronales System verfügen, welches sowohl Prozesse der Gesichtserkennung als auch mentale Verarbeitungsprozesse und exekutive Funktionen umfasst. Bedingt dadurch kommt es zu einer fehlerhaften Verarbeitung der Umweltreize und somit zu abweichenden neuronalen Aktivierungsmustern. Eine mögliche Ursache dafür können pathologische Prozesse während der Gehirnentwicklung sein.

1.5 NEUROPSYCHOLOGISCHE BEFUNDE UND ERKLÄRUNGSANSÄTZE ZUM AUTISMUS

1.5.1 Allgemeine neuropsychologische Befunde

Auch in der Neuropsychologie gibt es viele Bestrebungen, mehr Klarheit in den heterogenen Symptomkomplex autistischer Erkrankungen zu bringen. Da das Asperger-Syndrom und der HFA für diese Arbeit von besonderer Relevanz sind, beschränkt sich die nachfolgende Darstellung der Befunde auf diese beiden Untergruppen. Eine Möglichkeit zur Differenzierung unterschiedlicher Krankheitsgruppen ist die Erstellung von Leistungsprofilen. Charakteristische Defizite im Leistungsprofil von Patienten mit Asperger-Syndrom finden sich im Bereich der Fein- und Grobmotorik, der visuell-motorischen Koordination, der visuell-räumlichen Wahrnehmung, der nonverbalen Konzeptbildung und im visuellen Gedächtnis (Klin et al., 1995). Die Arbeitsgruppe um Lincoln (1988) untersuchte im Rahmen einer Metaanalyse die IQ-Profile von Personen mit Autismus (N = 157; unterschiedlich definiert) und Asperger-Syndrom (N = 117). Es zeigte sich, dass die Gruppe der Asperger-Autisten einen höheren Verbal-IQ als Handlungs-IQ aufwies, während sich für die Gruppe der high-functioning Autisten der umgekehrte Zusammenhang zeigte. Eine weiterführende Untersuchung an 333 Personen mit HFA fand ein ähnliches Leistungsverhalten. Interessanterweise zeigte sich in der Untersuchung von Klin et al. (1995), dass 18 der 21 untersuchten Patienten mit Asperger-Syndrom ein neuropsychologisches Profil aufwiesen, was vergleichbar war mit dem nonverbaler Lernstörungen. In der HFA-Gruppe hingegen fand sich nur bei einem von 19 Patienten ein solches Profil. Klin et al. (1995) diskutieren die nonverbale Lernstörung

daher als neurokognitives Modell für Asperger-Autismus, nicht aber für Autismus generell. Derzeit ist jedoch noch unklar, in wieweit und ob es überhaupt Überlappungen zwischen dem Asperger-Syndrom und nonverbalen Lernstörungen gibt. Ebenso besteht immer noch kein Konsens darüber, ob es sich beim Asperger-Autismus und HFA überhaupt um zwei unterschiedliche Subgruppen handelt. Die neuropsychologischen Befunde zum Asperger-Syndrom und HFA, zum Beispiel im Bereich der ToM, sind noch sehr widersprüchlich (Ozonoff et al., 1991a; Bowler, 1992; Dahlgren & Trillingsgaard, 1996). Auch die Arbeitsgruppe um Manjiviona und Prior (1999) konnten keine eindeutigen Ergebnisse finden. Sie verglichen das Intelligenzprofil und exekutive Funktionen, fanden jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Asperger-Autisten und den HFA's. Miller et al. (2000) fanden bei Patienten mit Asperger-Syndrom im Vergleich zu einer Gruppe mit HFA einen höheren Verbal- und Gesamt-IQ, eine größere Diskrepanz zwischen Verbal- und Handlungs-IQ sowie bessere Leistungen in der visuellen Wahrnehmung. Im Bereich der visuell-räumlichen Wahrnehmung, der motorischen Störungen und der exekutiven Funktionen zeigten sich hingegen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Gleichzeitig gibt es aber auch Befunde, die bei den Asperger-Autisten schlechtere Leistungen in der räumlichen Wahrnehmung nachweisen konnten (Ehlers et al., 1997; Klin et al., 1995). Obwohl die sozialen Schwierigkeiten unter den diagnostischen Kriterien eine zentrale Rolle spielen, fehlt eine genaue Charakterisierung und Quantifizierung. Ebenso bleibt ihr Zusammenhang zu den neuropsychologischen Ergebnissen unbestimmt. Die Suche nach den wesentlichen Defiziten – zum Beispiel im Bereich der Wahrnehmung oder im Verhalten - ist ausgerichtet auf einen generellen Erklärungsansatz, der nicht spezifisch zu sozialen Prozessen in Beziehung gesetzt wurde. Es ist bis heute unklar, ob es einen proportionalen Zusammenhang zwischen Defiziten beispielsweise im Bereich der Wahrnehmung und dem Ausmaß an sozialen Schwierigkeiten gibt (Kamp-Becker et al., 2004).

1.5.2 Neuropsychologische Erklärungsansätze

Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlichster neuropsychologischer Theorien zur Erklärung von Autismus, die das Forschungsinteresse der vergangenen Jahre geweckt haben. Dabei haben insbesondere drei kognitive Ansätze einen wertvollen Beitrag geliefert: Theory of Mind (ToM), Defizit der Exekutivfunktionen (EF) und die

Theorie der schwachen zentralen Kohärenz (SZK). Insbesondere die beiden zuletzt genannten Erklärungsmodelle versuchen, plausible Erklärungen für das stereotype Verhalten (z.B. restriktives Verhalten, Rigidität und Perseveration) autistischer Menschen zu liefern, da dieses im Verhältnis zu den sozialen Beeinträchtigungen (ToM) weitaus weniger verstanden und untersucht ist. Im folgenden Abschnitt werden die drei Ansätze jedoch zunächst einmal ausführlich erläutert und ihre Annahmen durch neuropsychologische und bildgebende Untersuchungen untermauert. Sie stellen die zentrale Grundlage für die vorliegende Arbeit dar.

1.5.2.1 Theory of Mind (ToM)

Alltagspsychologische Konzepte, die es uns ermöglichen, sich selbst und anderen mentale Zustände zuzuschreiben (wissen, glauben, wollen, fühlen), werden als „**Theory of Mind**“ (auch Mindblindness Theory) bezeichnet (Baron-Cohen, Leslie und Frith 1985). Eine solche Theory of Mind ist für ein Leben in Gemeinschaft erforderlich, um Handlungen anderer Menschen voraus- bzw. abzusehen und in die eigenen Planungen einzubeziehen. Diese ursprünglich in der Primatenforschung entwickelte Theorietradition (Premack und Woodruff 1978) wurde in den 80er Jahren durch Wimmer und Perner (1983) in die Entwicklungspsychologie eingeführt.

Das Konstrukt der Theory of Mind wurde bereits vielfach sowohl bei normal entwickelten Kindern als auch bei Autisten untersucht (Astington, 1995; Baron-Cohen, 1995; Perner, 1991). Normal entwickelte Kinder sind bereits mit zwei Jahren in der Lage, anderen Menschen bestimmte Wünsche zuzuschreiben (Flavell et al., 1999). Die kognitive Voraussetzung für das Verstehen und Erschließen der Überzeugung einer anderen Person entwickelt sich jedoch erst im Alter von vier Jahren, da diese Fähigkeit ein begriffliches Verständnis über die mentalen Zustände einer anderen Person voraussetzt. Zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr findet offensichtlich eine entscheidende Veränderung des mentalen Verständnisses statt. Zweieinhalb- bis dreijährige Kinder hingegen machen den sogenannten „false-belief“- Fehler, d.h. sie antworten so, als wisse der Protagonist über den Zustand der Realität Bescheid (first-order false belief). Kleinkinder in diesem Alter verstehen noch nicht, dass unterschiedliche Menschen unterschiedliche Gedanken über die gleiche Situation oder den gleichen Sachverhalt haben können. Eine klassische Anordnung zur Untersuchung der „Theory of Mind-Fähigkeiten“ ist die der so genannte Sally-Anne-Task (first order false-belief-task, siehe Abbildung 1).

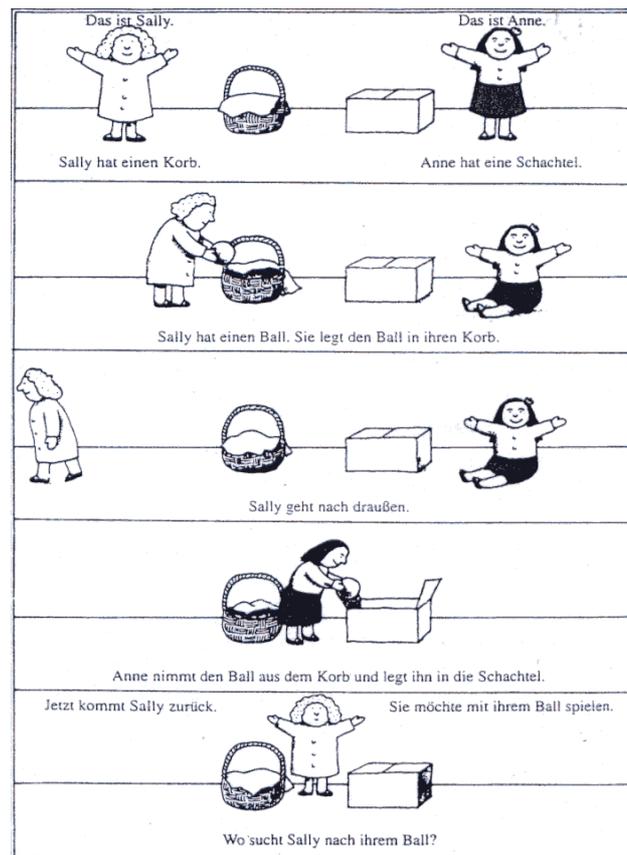


Abbildung 1: Sally-Anne Task (Happe, 1995)

Baron-Cohen geht davon aus, dass autistische Erkrankungen vor allem durch ein primäres kognitives Defizit zu erklären sind (u.a. Baron-Cohen et al., 1999b). Kinder mit Autismus haben Schwierigkeiten, die Perspektive zu wechseln und berichten eher, was sie selbst wissen oder annehmen (Leekam und Perner 1991). Ein Großteil der autistischen Menschen ist auch im Jugend- oder Erwachsenenalter nicht in der Lage, ausreichende Theory of Mind Fähigkeiten zu entwickeln. Andererseits gibt es aber auch eine Gruppe von Menschen mit Asperger-Syndrom oder HFA, die deutlich geringere Defizite in diesem Bereich aufweisen. Die korrekte Lösung von false-belief- tasks erster Ordnung setzt ein verbales mentales Durchschnittsalter von ca. sechs Jahren voraus. Während normal entwickelte Kinder in einem Alter von sechs Jahren second-order false-belief-Aufgaben (Verständnis darüber, dass die Annahme über die Meinung eines Anderen falsch sein kann) lösen können, scheitern autistische Kinder an diesem Test, auch jene, welche die Aufgaben erster Ordnung korrekt lösen können. Nur eine kleine Gruppe erwachsener Autisten ist in der Lage, diese Aufgaben erfolgreich zu lösen. Sie scheitern dann aber

spätestens an der Lösung komplexerer Aufgaben, die das Verständnis von Sarkasmus, Ironie oder Täuschungsmanövern erfordern (Happe 1994a). Es gibt eine große Anzahl an Befunden, welche die mangelnde Fähigkeit autistischer Kinder und Jugendlicher belegen, mentale Zustände anderer Menschen korrekt zu erfassen (z.B. Yirmiya et al. 1998). Der überwiegende Teil bisheriger Untersuchungen hat jedoch intellektuell schwächere Kinder untersucht, so dass bislang vergleichsweise wenige Befunde zu Untersuchungen an autistischen Kindern und Jugendlichen mit einem höheren kognitiven Funktionsniveau vorliegen. Damit ist unklar, ob die Defizite im Bereich des ToM-Verständnisses eher auf allgemeine kognitive Schwierigkeiten oder auf spezifische autistische Defizite zurückzuführen sind. Eine Reihe von Befunden deutet darauf hin, dass autistische Kinder ohne gravierende intellektuelle Einschränkung keine Schwierigkeiten haben, false-belief-tasks erster Ordnung korrekt zu lösen, aber deutlich schlechter bei der Bearbeitung von false-belief-tasks höherer Ordnung abschneiden (Bauminger und Kasari 1999). Entsprechende Defizite fanden sich auch im Zusammenhang mit dem Verstehen der emotionalen Zustände von Anderen (Yirmiya et al. 1992).

Heavey et al. (2000) konnten nachweisen, dass Patienten mit Morbus Asperger auch bei der Verwendung einer sehr lebensnahen Aufgabe typische ToM-Defizite erkennen lassen (z.B. Führen einer Konversation über alltagsrelevante Themen, Anschauen von kurzen Werbefilmen). Ähnlich wie bei den false-belief-tasks zeigen autistische Menschen Defizite, den mentalen Zustand anderer richtig zu interpretieren und die Intentionen einzelner Charaktere korrekt zu erfassen. Andere Studien, die klassische ToM-Aufgaben zweiter Ordnung (z.B. Problemlöseaufgaben: „Ice cream van-Test“ in Anlehnung an Wimmer & Perner 1985) verwendeten, konnten keine Unterschiede zwischen Asperger-Autisten, gesunden Kontrollen und einer psychiatrischen Kontrollgruppe bei ToM-Aufgaben finden (Bowler 1992). Einige autistische Menschen mit guten intellektuellen Fähigkeiten sind in der Lage, „false-belief“-Aufgaben korrekt zu lösen.

Bis heute ist unklar, ob es sich bei den gefundenen Leistungsdefiziten in Bezug auf die Theory of Mind bei autistischen Störungen lediglich um eine **Entwicklungsverzögerung** oder um eine **Entwicklungsabweichung** handelt (Ozonoff und Miller 1995). Die wenigen bislang durchgeführten Längsschnittuntersuchungen lassen hierüber noch keine eindeutige Aussage zu (Ozonoff und Miller 1995; Serra et al. 2002).

1.5.2.2 Defizit der Exekutivfunktionen (EF)

Eine zweite bedeutsame Modellvorstellung ist die Annahme eines Defizits in den Exekutivfunktionen (z.B.: Ozonoff und Jensen, 1999) autistischer Menschen. Unter exekutiven Funktionen versteht man mentale Prozesse höherer Ordnung, die vor allem für die willentliche und zielgerichtete Handlungsplanung notwendig sind. Darunter fallen Aspekte wie Planen, Flexibilität, Arbeitsgedächtnis, Impulskontrolle, Set Shifting, Initiierung und Monitoring von Handlungen und Reaktionsinhibition. Während Pennington und Ozonoff (1996) das Arbeitsgedächtnis den exekutiven Funktionen zuordnen, nehmen andere Autoren andere Einteilungen vor und betrachten das Arbeitsgedächtnis gesondert (Sergeant et al., 2003).

Störungen in den Exekutivfunktionen treten vor allem als Folge von Schädigungen des Frontalhirns auf (Bianchi, 1922; Luria, 1969). Viele der für Kinder und Jugendliche mit Autismus typischen Verhaltensmerkmale, wie zum Beispiel Veränderungsängste, mangelndes vorausschauendes Denken, Impulsivität sowie stereotype und repetitive Verhaltensweisen lassen sich gut durch eine Störung der exekutiven Funktionen erklären (Pennington und Ozonoff, 1996). Erstmals sorgte eine Studie von Rumsey et al. (1985) für ein vermehrtes Interesse an der Erforschung exekutiver Dysfunktionen bei autistischen Störungen. Im Vergleich zu Gesunden und dyslektischen Patienten wiesen Autisten deutlich schlechtere Leistungen im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) auf, einem klassischen Verfahren zur Überprüfung exekutiver Funktionen. Dieser Befund bestätigte sich auch dann, wenn die Leistungen der autistischen Kinder mit denen von hyperaktiven Kindern oder Kindern mit einer Störung des Sozialverhaltens verglichen wurden (Szatmari et al., 1990). Die Schwierigkeiten im WCST sprechen für mangelnde mentale Flexibilität und lassen sich in Beziehung setzen zu den für Autismus typischen stereotypen und rigiden Verhaltensmustern und Gedanken. Auch in einer Untersuchung von Hughes et al. (1994) zeigten autistische Probanden signifikant schlechtere Leistungen bei der Bearbeitung verschiedener Anordnungen zur Erfassung exekutiver Funktionen, zum Beispiel dem Turm von Hanoi. Eine weiterführende Darstellung aktueller Befunde findet sich in Kapitel 2, Abschnitt 2.1.1.

Der Ansatz des Defizits der Exekutivfunktionen hat sich vor allem deshalb als fruchtbar erwiesen, weil er die für Autismus typischen restriktiven, stereotypen Verhaltensweisen und neurologischen Befunde integrieren kann. Letztlich aber erklärt diese Theorie nur einen Teilaspekt autistischer Störungen und liefert somit

keine ausreichende Erklärung für die unterschiedlichen autistischen Phänotypen. Darüber hinaus ist fraglich, ob Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen autismusspezifisch sind, da sie sich auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie zum Beispiel ADHS, Schizophrenie oder Störungen des Sozialverhaltens, finden.

1.5.2.3 Theorie der schwachen zentralen Kohärenz (SZK)

Die Theorie der „schwachen zentralen Kohärenz“ geht auf Frith (1989a) zurück. Zentrale Annahme dabei ist, dass Autisten Informationen eher einzelheitlich als holistisch wahrnehmen und verarbeiten, d.h. sie haben Schwierigkeiten, den Gesamtkontext einer Information zu erfassen und in die jeweilige Situation mit einzubeziehen. Am Beispiel der Gesichtererkennung lässt sich dies gut verdeutlichen: Während gesunde Menschen das Gesicht als Ganzes wahrnehmen, fokussieren Autisten auf Details (z.B.: Nase, Mund oder Augen) und haben Schwierigkeiten, diese zu einem kohärenten Ganzen (Gesicht) zu integrieren. Gesunde Menschen hingegen tendieren zu zentraler Kohärenz, d.h. sie sind in der Lage, Informationen kontextgebunden zu analysieren. Schwache zentrale Kohärenz bzw. eine Präferenz für Details wurde insbesondere mit Hilfe des „Embedded Figure Task“ (EFT) und dem „Block Design Untertest“ der Wechsler Skalen untersucht (Ropar & Mitchell, 2001; Jolliffe & Baron-Cohen, 1997; Shah & Frith, 1983, 1993). Die Untersuchungen zeigten, dass autistische Kinder im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern bessere bzw. gleich gute Leistungen erzielten. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass autistische Individuen die Aufgaben bedingt durch eine schwache zentrale Kohärenz präsegmentiert wahrnehmen und die normalerweise vorherrschende Gestaltdominanz nicht realisieren. Jolliffe und Baron-Cohen (1999) fanden heraus, dass Autisten auch bei der Verarbeitung sprachlicher Informationen Schwierigkeiten dabei aufweisen, den Satzkontext bei der Interpretation sprachlicher Reize mit einzubeziehen bzw. kohärente Schlussfolgerungen daraus abzuleiten.

Der Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass er nicht nur autistypische Defizite, sondern auch autistypische Stärken zu erklären vermag. Aufgrund der Tatsache, dass auch bei geistig behinderten autistischen Patienten gute Leistungen im EFT nachgewiesen werden konnten, ist davon auszugehen, dass die schwache zentrale Kohärenz nicht mit Intelligenzleistungen konfundiert ist. Dennoch ist diese Theorie in den letzten Jahren zunehmend kritischer betrachtet worden. Insbesondere

deshalb, weil sich in verschiedenen Studien zeigte, dass Autisten zwar tatsächlich einen lokalen Verarbeitungsvorteil zeigen, aber kein Defizit bei der Bearbeitung globaler Stimuli. Die zentrale Idee dieses Ansatzes, dass der lokale Verarbeitungsvorteil autistischer Menschen aus einem Defizit globaler Verarbeitungsprozesse resultiert, wird somit in Frage gestellt. Möglicherweise basiert der vielfach beschriebene lokale Leistungsvorteil der Autisten vielmehr auf beeinträchtigten Wahrnehmungsprozessen, die sich in Form einer erhöhten Aufmerksamkeit für die Wahrnehmung von Details äußert, aber nicht zwingend einen negativen Einfluss auf die Verarbeitung globaler Konfigurationen haben muss. Dafür sprechen zumindest einige neuere Befunde der Arbeitsgruppe um Plaisted (O’Riordan und Plaisted 2001a; Plaisted et al., 1998a & 1998b). Bisher wurde noch kein plausibler neuroanatomischer Mechanismus gefunden, der die beobachteten Verhaltensauffälligkeiten erklären könnte.

1.5.2.4 Zusammenhänge zwischen den drei Modellen

Keines der drei Konzepte kann für sich genommen letztlich einen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da sie alle nur Teilaspekte von Autismus erklären. Auch mangelt es an konsistenten Ergebnissen und einer zufriedenstellenden empirischen Basis. Daher gibt es erste Versuche, Zusammenhänge zwischen den drei unterschiedlichen theoretischen Erklärungsansätzen herzustellen.

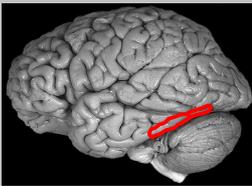
In der Diskussion über einen Zusammenhang zwischen der ToM-Entwicklung und exekutiven Funktionen gibt es zwei wesentliche Positionen. Zum einen wird postuliert, dass die Entwicklung der exekutiven Funktionen Voraussetzung für die Entwicklung der ToM ist (Ozonoff und Strayer, 1997). Dahinter steht die Überzeugung, dass die Fähigkeit zur Beobachtung des eigenen Handelns Bedingung für die Entwicklung eines Selbstbewusstseins ist. Selbstbewusstsein wiederum ist eine unbedingte Voraussetzung für die Entwicklung mentaler Konzepte und somit auch für die ToM. Andersherum heißt das, wenn die Prozesse des Handlungsmonitoring und der Initiierung von Handlungskontrolle beeinträchtigt sind, dies auch Auswirkungen auf die ToM-Entwicklung hat. Andere Arbeitsgruppen argumentieren für die gegenteilige Position, indem sie annehmen, dass die Fähigkeit zur Repräsentation mentaler Zustände eine notwendige Voraussetzung für die Entwicklung der exekutiven Funktionen ist (Wimmer, 1989; Perner et al. 2002). Wimmer (1989) geht davon aus, dass die Herausbildung zunehmend differenzierterer

mentaler Konzepte dazu führt, dass das Kind ein besseres Verständnis über sein eigenes Denken erwirbt, was wiederum zu einer verbesserten Kontrolle mentaler Prozesse führt.

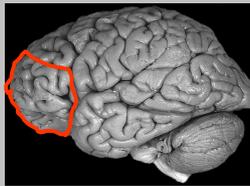
Beide Positionen eint, dass sie von einer funktionellen Verbindung zwischen der Entwicklung exekutiver Funktionen und der Repräsentation mentaler Zustände ausgehen. Als Beleg für einen Zusammenhang von exekutiven Funktionen und ToM-Fähigkeiten, unabhängig davon, in welche Richtung dieser geht, wird die Tatsache bewertet, dass Autisten sowohl in Tests zur Überprüfung exekutiver Funktionen als auch in den üblichen ToM-Tests schlecht abschneiden (Ozonoff und Strayer 1997). Ozonoff und Kollegen fanden in einer Gruppe von Autisten eine Korrelation zwischen der Leistung in Aufgaben zur Überprüfung exekutiver Funktionen und in ToM-Aufgaben, nicht jedoch in der Gruppe der Kontrollkinder.

Auch bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen ToM-Kompetenzen und schwacher zentraler Kohärenz stehen sich zwei Arbeitshypothesen gegenüber. Die Arbeitsgruppe um Jarrold et al. (1998) vertritt die These, dass ToM und schwache zentrale Kohärenz invers miteinander zusammenhängen. Sollte dies tatsächlich zutreffen, müsste es möglich sein, Autisten mit einer schwachen zentralen Kohärenz und einer gleichzeitig intakten ToM zu finden und umgekehrt. Ein alternativer Erklärungsansatz geht von der Annahme aus, dass ToM-Fähigkeiten und zentrale Kohärenz kausal miteinander zusammenhängen (Frith & Happe 1994), auch wenn es sich um zwei unterschiedliche Aspekte des autistischen Störungsbildes handelt. Welche der beiden Annahmen letztlich plausibler ist bzw. empirisch belegt wird, muss die zukünftige Forschung noch zeigen. Dennoch erscheinen beide Ansätze als sinnvolle Rahmenmodelle, auf deren Basis weitere systematische Untersuchungen geplant werden können.

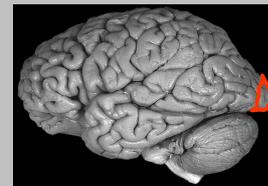
Zusammenfassend stehen **drei neuropsychologische Ansätze**, die jeweils unterschiedliche Teilaspekte von Autismus zu erklären versuchen, im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses: Theory of Mind, Defizit der Exekutivfunktionen und Theorie der schwachen zentralen Kohärenz. In Anlehnung an die aktuelle Literatur lassen sich den jeweiligen theoretischen Modellvorstellungen die folgenden neuroanatomischen Korrelate zuordnen:

Theory of Mind

Transmitter: DA, SHT

Kognitive Funktion:
Attribution mentaler
Zustände**Defizit der Exekutiv-
funktionen**

Transmitter: DA

Kognitive Funktion: Planen,
Strategie, Flexibilität, AG,
Inhibition**Schwache zentrale
Kohärenz**

Transmitter: DA

Kognitive Funktion:
Detailwahrnehmung

Anmerkungen: DA: Dopamin; SHT: Serotonin; AG: Arbeitsgedächtnis

1.6 KLASSIFIKATION UND EINTEILUNG DIAGNOSTISCHER SUBTYPEN VON ADHS

Kinder und Jugendliche mit ADHS bilden die klinische Kontrollgruppe der beiden Verhaltensstudien. Für ein besseres Verständnis ist es sinnvoll, das Störungsbild im Folgenden genauer zu betrachten.

Nach Meinung der gängigen Diagnosesysteme ICD-10 und DSM-IV zeichnet sich die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) durch ein hohes Maß an motorischer Aktivität, Impulsivität und durch ein Aufmerksamkeitsdefizit aus (ICD-10: World Health Organization, 1993; DSM-IV: American Psychiatric Association, 1994). Beide Diagnosesysteme verlangen, dass die Störung mindestens sechs Monate vorliegen und vor dem siebten Lebensjahr zum ersten Mal aufgetreten sein muss. Ferner muss das Kind in mehreren situationsübergreifenden Kontexten (z.B.: Schule, zu Hause) deutlich beeinträchtigt sein. Die beiden Klassifikationssysteme DSM-IV und ICD-10 unterscheiden sich jedoch in der Kategorisierung und Benennung der ADHS. Nach ICD-10 bilden neun Items auf der Skala „Unaufmerksamkeit“, fünf Items „Hyperaktivität“ und vier für „Impulsivität“ die Symptom-Kriterien der ADHS. Während das DSM-IV zwischen drei Typen der ADHS unterscheidet, sieht das ICD-10 nur den Typ ADHS vor, der sowohl Unaufmerksamkeitssymptome als auch Überaktivität und Impulsivität einschließt (siehe Abbildung 2).

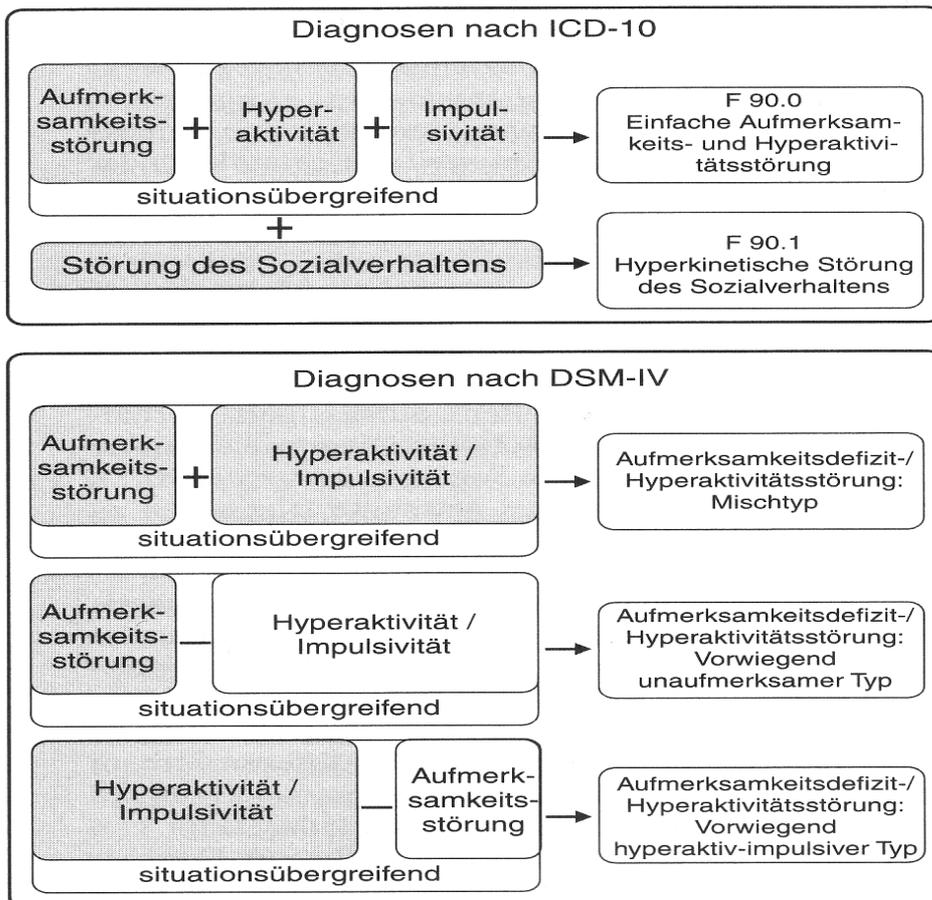


Abbildung 2: Diagnosekriterien für eine ADHS nach ICD-10 und DSM-IV (aus Döpfner et al., 2000)

Definierte Ausschlusskriterien sind das Vorliegen einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, einer Schizophrenie oder anderer psychotischer Störungen. Nach ICD-10 sind affektive Erkrankungen ebenfalls ein Ausschlusskriterium für die Diagnose einer ADHS. Das DSM-IV hingegen fordert, dass keine andere psychische Erkrankung, wie zum Beispiel eine depressive Episode oder eine Angststörung die Symptomatik ausreichend oder besser erklären kann. Bei Vorliegen eines reinen Konzentrationsdefizits wird nach ICD-10 die Diagnose F98.8 (sonstige, nicht näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störung mit Beginn in der Kindheit und Jugend) vergeben, da eine reine Aufmerksamkeitsstörung sonst nicht berücksichtigt wird.

1.7 EPIDEMIOLOGIE ADHS

Die Prävalenzraten variieren erheblich über die einzelnen Studien, was wohl vor allem auf unterschiedliche methodische Vorgehensweisen und die untersuchten Stichproben zurück zu führen ist. Szatmari (1993) analysierte sechs große epidemiologische Studien und fand Prävalenzraten zwischen 2% und 6.3%, die meisten aber lagen zwischen 4.2% und 6.3%. Andere Untersuchungen konnten vergleichbare Prävalenzen von 4% bis 5.5% finden (Breton et al., 1999). Briggs-Gowan et al. (2000) fanden eine Rate von 7% unter Fünf- bis Neunjährigen. Ferner scheint das Geschlecht in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zu spielen. Im Durchschnitt erkrankten Jungen zwischen 2.5 und 5.6-mal häufiger an ADHS als Mädchen (Breton et al., 1999; DuPaul et al., 1998; Szatmari et al., 1993). In klinischen Stichproben finden sich teilweise noch höhere Raten erkrankter Jungen, was unter Umständen damit zusammenhängt, dass Jungen häufiger in der Klinik vorgestellt werden, weil sie häufig gleichzeitig eine Störung des Sozialverhaltens aufweisen.

1.8 ÄTIOLOGIE ADHS

Es besteht aktuell kein Zweifel mehr darüber, dass multiple Ursachen für die Entstehung von ADHS verantwortlich gemacht werden können. Aufgrund der großen Forschungsbemühungen der vergangenen Jahrzehnte weiß man heute, dass neurologischen und genetischen Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von ADHS zukommt.

Zwar scheinen psychosoziale und Umweltfaktoren bei der Entstehung der ADHS eine wenig entscheidende Rolle zu spielen, dennoch gibt es einige Risikofaktoren, die das Auftreten einer ADHS begünstigen können. Darunter fallen frühe massive Deprivation (Kreppner et al., 2001), mütterliches Rauchen und Alkohol- oder Substanzabusus während der Schwangerschaft (Mick et al., 2002), Geburtskomplikationen und ausgeprägte sozioökonomische Schwierigkeiten der Familie (Biederman et al., 1995a). Nach McGee et al. (1984) sind die zuletzt genannten Befunde jedoch uneindeutig. In Bezug auf die erwähnten Schwangerschaftsrisiken findet sich eine deutliche Interaktion mit dem mütterlichen

Genotyp, das heißt eine Mutter mit ADHS wird mit höherer Wahrscheinlichkeit rauchen oder Substanzabusus betreiben als eine Mutter ohne ADHS. Aus diesem Grund handelt es sich hierbei auch nicht um einen „reinen“ Umweltfaktor.

Insgesamt betrachtet scheinen ungünstige familiäre Bedingungen eher prädiktiv für das Auftreten von aggressivem Verhalten (Taylor et al., 1986) und für das Ausmaß der Beeinträchtigung (Barkley, 1981) zu sein als für ADHS-spezifisches Verhalten.

1.8.1 Ätiologie: Genetische Befunde

Evidenz für eine genetische Basis der Erkrankung kommt aus Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien sowie aus molekulargenetischen Untersuchungen. Nach Biederman et al. (1995a) haben Kinder mit einem an ADHS erkrankten Elternteil ein Risiko von 57%, ebenfalls an ADHS zu erkranken. Interessanterweise scheint sich aber vor allem die Prädisposition zu einer ADHS zu vererben, während die Ausprägung eines bestimmten ADHS-Subtyps nicht genetisch determiniert und eher umweltabhängig zu sein scheint (Smalley et al., 2000). Die Befunde aus Adoptionsstudien weisen ebenso auf einen signifikanten Beitrag genetischer Faktoren bei der Entstehung der ADHS hin (Sprich et al., 2000).

Groß angelegte Zwillingsstudien berichten Heretabilitätsraten für ADHS von 0.75 bis zu 0.95 (Levy et al., 1997; Thapar, 1999 zur Übersicht). Bei monozygoten Zwillingen werden für das Vorliegen von Aufmerksamkeitsstörungen Korrelationen von 0.62 - 0.78 berichtet, für Hyperaktivität und Impulsivität 0.48 – 0.92 (Smidt et al., 2003). Die Geschwister von Kindern mit einer ADHS haben ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko, ebenfalls alle Kriterien für eine ADHS zu erfüllen (Biederman et al., 1995b; Faraone et al., 1993). Das Risiko für eineiige Zwillinge liegt bei 50- 80% (Bradley & Golden, 2001). Insgesamt wird von einer genetischen Heterogenität ausgegangen, d. h. dass an der Ausprägung des ADHS-Phänotyps unterschiedliche Genvariationen bzw. Allelkombinationen beteiligt sind (Smalley, 1997; Faraone und Doyle, 2000; Smidt et al., 2003).

Im Mittelpunkt molekulargenetischer Interessen stand bislang die Untersuchung dopaminergener (Swanson et al., 2000) und noradrenerger Kandidatengene (Faraone et al., 2001). Für das dopaminerge System wird das Dopaminrezeptor-Gen DRD4 diskutiert und das Dopamintransportergen DAT1 (Swanson et al., 2000; Cook et al., 1995). Durch die Allel-Variationen bestimmter

Regionen des DAT1 oder DRD4 Gens scheint die Wahrscheinlichkeit für eine ADHS um 20- 40% zu steigen (Castellanos und Tannock, 2002). Allerdings bleibt bislang unklar, wie die genaue Interaktion dieser Gene untereinander tatsächlich verläuft (Faraone et al., 2001). Ähnlich wie die dopaminergen Kandidatengene wurde auch das noradrenerge Transporter-Gen NET1 aufgrund psychopharmakologischer Aspekte als Kandidatengenen des noradrenergen Systems definiert (Spencer et al., 1998). In einer Untersuchung von Barr et al., (2002) an 155 ADHS-Familien trat dies allerdings nicht häufiger auf als in der Normalbevölkerung.

In den bislang durchgeführten drei großen Genomscan-Untersuchungen bei Familien mit ADHS wurden jeweils Kopplungsregionen auf unterschiedlichen Chromosomen identifiziert (Fisher et al., 2002; Ogdie et al., 2003; Smalley et al., 2002; Bakker et al., 2003). Zusammenfassend sprechen die molekulargenetischen Befunde dafür, dass die für ADHS prädisponierenden Faktoren aus Variationen mehrerer Gene bzw. chromosomaler Orte und deren Interaktion zusammengesetzt und intraindividuell unterschiedlich sein können (Fischer et al., 2002).

1.8.2 Ätiologie: Psychopharmakologische Befunde

Methylphenidat (MPH) stellt das Medikament erster Wahl zur Behandlung von ADHS dar. Bei bis zu 75% aller ADHS-Kinder führt es zu einer deutlichen Symptomreduktion (Greenhill et al., 2001). MPH gehört zu der Gruppe der Amphetamine und ist ein Psychostimulans. MPH hemmt die direkte Wiederaufnahme des Dopamins an der präsynaptischen Membran, sodass das Dopamin länger im synaptischen Spalt wirksam ist. Dies wiederum führt dazu, dass die Gehirnzellen im Bereich des Frontal- und Stammhirns ihre Hemmfunktion erhöhen. Aus der Wirksamkeit von MPH wurde geschlossen, dass bei ADHS-Patienten eine Dysregulation katecholaminerger Bahnen vorliegt. Diese Annahme konnte bereits mehrfach belegt werden (Pliszka et al., 1996, Solanto, 2002). Es wird davon ausgegangen, dass die bei ADHS-Patienten beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen durch eine dopaminerge Unterversorgung des präfrontalen Kortex hervorgerufen werden. Motorische Überaktivität und Impulsivität scheinen dagegen durch eine Hyperaktivität striataler dopaminerge Bahnen verursacht und somit eine Folge des präfrontalen Dopaminmangels zu sein (Solanto, 2002). Die medikamentöse Erhöhung des präfrontalen Dopaminspiegels scheint auch eine

Beeinflussung des striatalen Dopaminspiegels zur Folge zu haben, so dass sich auch die hypermotorische und die impulsive Symptomatik verringert.

Die Wirksamkeit des neuen selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmers (Atomoxetin), der erst seit 2005 in Deutschland erhältlich ist, bestätigt eine Mitbeteiligung des serotonergen Systems an der ADHS (Kratochvil et al., 2002; Michelson et al., 2004). Atomoxetin weist einen vollkommen anderen Wirkmechanismus als MPH auf und wurde bislang vor allem in der Depressionsbehandlung eingesetzt. Atomoxetin agiert präsynaptisch als hochselektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer. In der Folge steigt die NA-Konzentration im synaptischen Spalt wieder an. Erste Untersuchungen weisen auf eine vergleichbare Wirkung wie MPH hin (Gilbert et al., 2006).

1.8.3 Ätiologie: Strukturelle und funktionelle Bildgebung

Untersuchungen mit struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) weisen auf verschiedene volumetrische Auffälligkeiten in den Frontallappen (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997; Casey et al., 1997), in den Basalganglien (Castellanos et al., 1996; Filipek et al., 1997; Aylward et al., 1996); im Corpus Callosum (Aylward et al., 1996), in parietalen Kortexarealen (Filipek et al., 1997) und im Zerebellum (Durston et al., 2003a) hin. Ferner fand die Arbeitsgruppe um Castellanos et al. (2002) ein um fünf Prozent vermindertes Gesamthirnvolumen bei Kindern mit ADHS. Die beschriebenen fronto-striatalen Auffälligkeiten bei Kindern mit ADHS konnten in aktuellen morphometrischen Studien bestätigt werden. Zusätzlich fand sich eine Verminderung der grauen Substanz im Bereich des bilateralen anterioren temporalen Kortex und ein größeres Volumen im Bereich des bilateralen posterioren temporalen und inferioren parietalen Kortex (Sowell et al., 2003). Die Ergebnisse sprechen für eine weit verbreitete Reduktion des cerebralen und cerebellären Hirnvolumens, wobei vor allem solche Regionen betroffen scheinen, die reich an dopaminergen Projektionen sind. Casey et al. (1997) konnte zeigen, dass ein geringes Hirnvolumen in direktem Zusammenhang steht mit den für ADHS-Patienten typischen kognitiven Beeinträchtigungen. Giedd et al. (2001) konnten jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen cerebellären Auffälligkeiten und ADHS-Symptomen finden. Die Arbeitsgruppe fand einen eher indirekten Einfluss auf die Ausprägung des ADHS-Phänotyps über eine Modulation des fronto-striatalen Netzwerks.

Studien zu funktionellen Auffälligkeiten (fMRT) weisen auf Auffälligkeiten im Bereich superiorer und inferiorer präfrontaler Areale (Vaidya et al., 1998; Zametkin et al., 1990), im Nucleus caudatus (Schrimsher et al., 2002) und in parietalen Gebieten (Brandeis et al., 1998) hin. Beim Vergleich von gesunden Probanden und ADHS-Patienten bei Inhibitionsaufgaben zeigte sich eine signifikant geringere Aktivierung in frontalen Hirnregionen, vor allem rechts medial (Rubia et al., 2000; Durston, 2003b). Rubia et al. (2000) fanden darüber hinaus bei der Durchführung von Stop-Signal-Aufgaben zusätzlich im Bereich des rechten inferioren präfrontalen Kortex und im linken Nucleus caudatus eine verminderte Aktivität. Konrad et al. (2006) hingegen berichten, dass es bei Kindern mit ADHS bei Inhibitionsaufgaben zu einer Aktivierung eines eher diffusen Netzwerkes unter der Beteiligung posteriorer Areale kommt (dazu siehe auch Durston et al., 2003b).

Zusammengenommen scheinen die primären Ursachen der ADHS in einer genetischen Prädisposition begründet zu sein. Die beschriebenen neuropsychologischen Defizite und Verhaltensauffälligkeiten sind möglicherweise als ein Resultat dieser Prädisposition anzusehen und führen letztlich auch zu interaktionellen und emotionalen Schwierigkeiten.

1.9 NEUROPSYCHOLOGISCHE BEFUNDE UND AUFMERKSAMKEITSMODELLE

1.9.1 Allgemeine neuropsychologische Befunde

Die Mehrzahl der neuropsychologischen Untersuchungen zu ADHS hat sich mit exekutiven Funktionen und hier besonders mit der Inhibitionsleistung beschäftigt. Dabei wird ein Defizit der Inhibitionskontrolle als zentrales Merkmal der Störung verstanden (Nigg, 2001, Barkley, 1997a). Die neueren Ansätze gehen von unterschiedlichen, ätiologisch und neuropsychologisch distinkten Subtypen (Endophänotypen) aus (Sergeant et al., 2003; Castellanos und Tannock, 2002).

Während ein Defizit im Bereich der Aufmerksamkeitsintensität (z.B. Daueraufmerksamkeit) mehrfach bei Patienten mit ADHS beschrieben wurde (Sergeant et al., 1999; Taylor et al., 1986; Konrad et al., 2004), finden andere Arbeiten durchschnittliche Leistungen in diesem Aufmerksamkeitsaspekt (Sergeant und van der Meere, 1990; van der Meere und Sergeant, 1988).

In Studien zur visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsverschiebung, bei denen der räumliche Hinweisreiz (Cue) mit hoher Wahrscheinlichkeit den Ort des folgenden Zielreizes vorhersagt und das Zeitintervall zwischen Cue und Zielreiz kurz ist (SOA), wurden übereinstimmend keine Unterschiede zwischen gesunden Kontrollpersonen und ADHS-Patienten gefunden (Aman et al., 1998; Nigg, 2000; Wood et al., 1999). Weniger eindeutig sind die Daten bei hoher Prädiktivität des Hinweisreizes und langer SOA. Während einige Autoren ein Defizit der ADHS-Patienten bei der Aufmerksamkeitsverschiebung von einem invaliden räumlichen Hinweisreiz weg hin zum Zielreiz beschreiben (Epstein et al., 1997; Wood et al., 1999), finden andere dieses Defizit in der Disengage-Komponente der Aufmerksamkeitsverschiebung nicht (Novak et al., 1995; Pearson et al., 1995). Möglicherweise sind die Engage- und Shift-Komponenten des posterioren Aufmerksamkeitssystems bei ADHS-Patienten intakt, so dass sich Beeinträchtigungen, wenn auch nicht durchgängig, vor allem in der Aufmerksamkeitsloslösung von einem zu ignorierenden Hinweisreiz zeigen. Im Bereich der exekutiven Funktionen gehen einige Autoren davon aus, dass die unterschiedlichen ADHS-Subtypen auch unterschiedliche Defizitprofile in den einzelnen Aspekten der Exekutivfunktionen aufweisen (Chhabildas et al., 2001, Castellanos und Tannock, 2002). Andere Arbeitsgruppen sehen nach wie vor das Inhibitionsdefizit als zentrales Merkmal von ADHS an (Durston et al., 2003a).

Es zeigte sich immer wieder, dass es Gemeinsamkeiten zwischen den Symptomen von Patienten mit ADHS und denen von Patienten nach einer Läsion im Bereich des Frontallappens bzw. des präfrontalen Kortex gibt (Barkley, 1997b, Heilman et al., 1991; Mattes, 1980). Sowohl Kinder als auch Erwachsene mit einer Verletzung präfrontaler Hirnregionen zeigten Defizite in der Daueraufmerksamkeit, der Inhibition, der Emotionsregulation und der Organisation von Verhalten über die Zeit.

1.9.2 Aufmerksamkeitsmodelle

In der Literatur finden sich unterschiedliche Modelle zur Aufmerksamkeit. Im folgenden wird das Modell von van Zomeren und Brouwer (1994) genauer dargestellt (siehe Abbildung 3), da es die einzelnen Komponenten der Aufmerksamkeit differenziert darstellt und die zugrunde liegenden Annahmen bereits mehrfach durch neuropsychologische und bildgebende Studien untermauert werden konnten. Die Autoren postulieren drei voneinander unabhängige Aufmerksamkeitsnetzwerke, die

sich wiederum in zwei hierarchisch organisierte Aufmerksamkeitsebenen aufgliedern lassen. Die tiefere Aufmerksamkeitsebene umfasst die Aufmerksamkeitsselektivität und die Aufmerksamkeitsintensität. Unter Aufmerksamkeitsselektivität versteht man Prozesse der Fokussierung und Ansprechbarkeit auf spezifische Reize (fokussierte bzw. geteilte Aufmerksamkeit). Aufmerksamkeitsintensität umfasst tonische oder phasische Alertness (d.h. die Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus in Erwartung eines Reizes) sowie die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über eine längere Zeit (Vigilanz, Daueraufmerksamkeit). Dem übergeordnet sind die sogenannten exekutiven Funktionen. Zu dieser „kontrollierenden“ Aufmerksamkeitsebene gehören Funktionen wie Handlungsplanung, strategisches Handeln, Flexibilität und Inhibition. Nach Pennington und Ozonhoff (1996) lassen sich den exekutiven Funktionen folgende Prozesse zuordnen: Arbeitsgedächtnis, Inhibition, Planung, kognitive Flexibilität und Fluency. In einer klinischen Untersuchung von Konrad et al. (2004) zeigte sich, dass die Selektivitätsebene bei Kinder mit ADHS nur wenig beeinträchtigt zu sein scheint, während sich im Bereich der Aufmerksamkeitsintensität deutliche Beeinträchtigungen nachweisen lassen (z.B. Daueraufmerksamkeit).

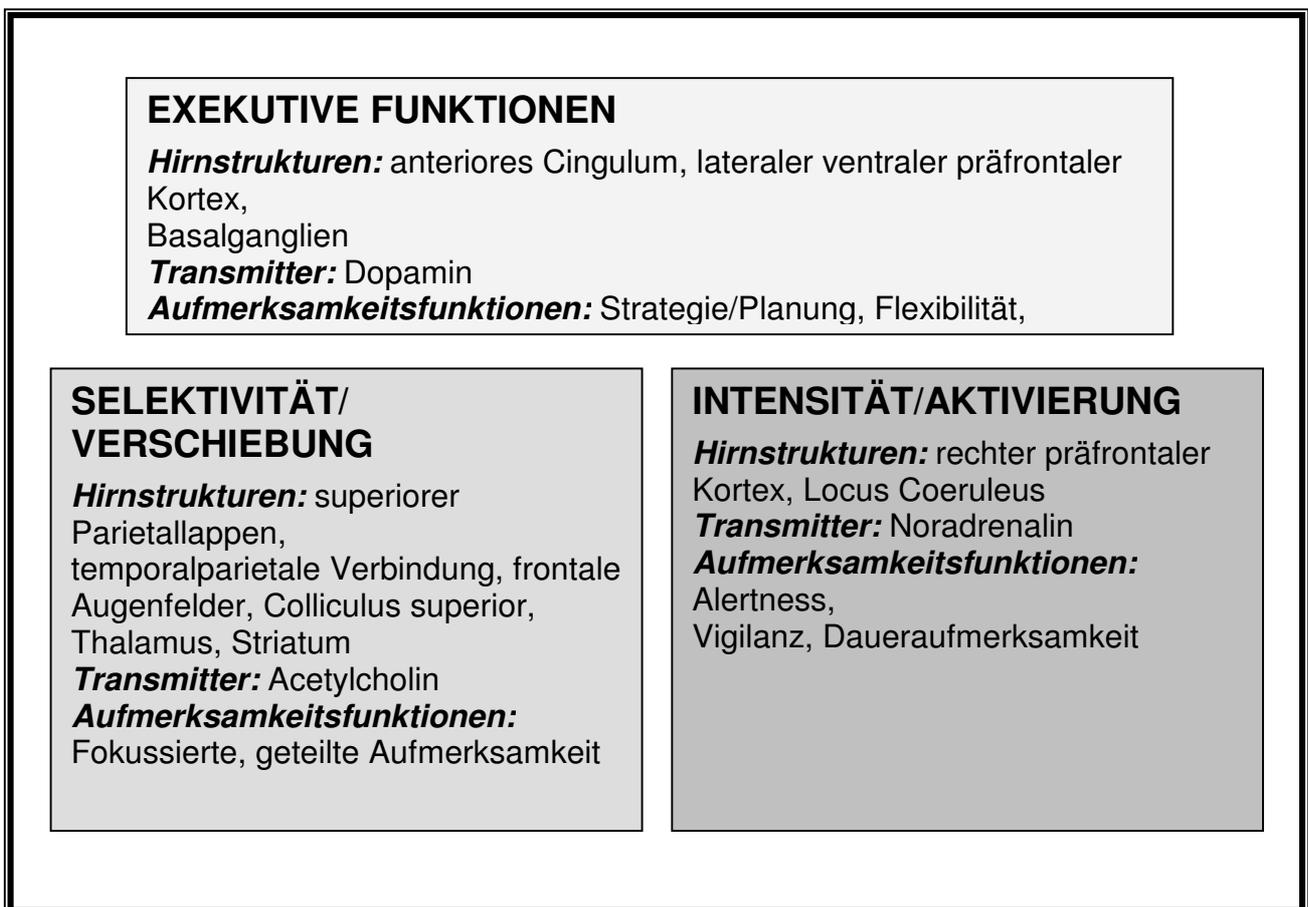


Abbildung 3: Modell der visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsnetzwerke, modifiziert nach van Zomeren und Brouwer (1994)

1.10 STAND DER FORSCHUNG ZUR KOMORBIDITÄT VON AUTISMUS UND ADHS

Allein die Tatsache, dass ca. 40% aller autistischen Kinder zusätzlich eine Aufmerksamkeitsstörung aufweisen (Buitelaar et al., 1999), macht deutlich, dass es eine hohe Komorbidität beider Störungen gibt. Die Differentialdiagnose zwischen Autismus und ADHS kann sehr schwierig sein, da beide Störungsbilder sowohl **symptomatisch** als auch theoretisch große Überschneidungen aufweisen (Clark et al., 1999; Geurts et al., 2004a; Pennington und Ozonoff, 1996).

In beiden Krankheitsgruppen findet sich ein ausgeprägtes Defizit im Bereich der sozialen Interaktion (z.B. Fehlinterpretation sozialer Reize). Kommunikationsprobleme, eines der Hauptsymptome bei Autismus, finden sich ebenso bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Es gibt Befunde, die Autismus und ADHS vor allem mit pragmatischen Sprachstörungen in Zusammenhang bringen (Kim & Kaiser, 2000; Oram et al., 1999). Bishop und Baird (2001) gelang es nicht, die beiden Störungsbilder anhand der Children Communication Checklist (CCC) voneinander zu unterscheiden. Selbst wenn eine Differenzierung anhand der sprachlichen Defizitprofile möglich war, wurde es dann problematisch, wenn die ADHS-Kinder komorbid eine hyperaktive oder eine soziale Verhaltensstörung aufwiesen (Geurts et al., 2004b). Möglicherweise ist die schlechte Differenzierbarkeit aber auch erklärbar durch mangelnde Zuverlässigkeit der verfügbaren Messinstrumente (z.B. Conners Parent Rating Scale (CPRS-48)) (Jensen et al., 1997). Ähnlich wie die Autisten haben Kinder mit ADHS Schwierigkeiten in sozialen Beziehungen, insbesondere wenn gleichzeitig eine sprachliche Beeinträchtigung vorliegt (Cohen et al., 2000). Erste Befunde liefern Hinweise dafür, dass Kinder mit ADHS in so genannten „Theory of Mind-Tasks“ ähnliche Beeinträchtigungen aufweisen wie autistische Kinder. Das gilt insbesondere für ToM-Aufgaben zweiter Ordnung, die ein Verständnis darüber voraussetzen, dass jemand eine falsche Überzeugung über eine Überzeugung haben kann (Buitelaar et al., 1999). Kinder mit Autismus konnten anhand klassischer ToM-Aufgaben nicht von einer psychiatrischen Kontrollgruppe mit ADHS unterschieden werden.

Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen werden für beide Störungsbilder, insbesondere für ADHS, diskutiert. Defizite in Exekutivfunktionen werden vor allem mit frontalen Kortexarealen assoziiert (Cabeza und Nyberg, 2000). Der frontale Kortex ist unter anderem an der Produktion und Interpretation von Sprache beteiligt

(Blank et al., 2002). Das wiederum könnte eine Erklärung für die beschriebenen Kommunikationsprobleme sein. Die überwiegende Zahl der neuropsychologischen Studien deutet darauf hin, dass Autisten vor allem Defizite im Zusammenhang mit Planungskompetenzen und kognitiver Flexibilität aufweisen (Ozonoff und Jensen, 1999; Pennington und Ozonoff, 1996), während Kinder und Jugendliche mit ADHS insbesondere Dysfunktionen bei der Reaktionsinhibition aufweisen (Nigg et al., 2002; Shue und Douglas, 1992). Gleichwohl ist die Befundlage hier noch recht heterogen (Ozonoff & Strayer, 1997; Pennington & Ozonhoff, 1996). Eine ausführlichere Darstellung der aktuellen Befundlage findet sich in Kapitel 2.1.1. Wie eingangs bemerkt, weist ein beachtlicher Prozentsatz der Kinder und Jugendlichen mit Autismus zusätzlich eine Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung auf. Es gibt bereits erste Versuche, die beiden Krankheitsgruppen anhand ihrer Aufmerksamkeitsdefizitprofile voneinander zu unterscheiden (Noterdame et al., 2001).

Die Implementierung umfangreicher Genetikstudien, bei denen die Genomscans von Familien mit ADHS untersucht wurden, konnten Kopplungsregionen identifizieren, die auch als relevant für Autismus beschrieben wurden (Smalley et al., 2002). Die aktuelle Datenlage weist, zumindest bezogen auf einzelne Subgruppen, auf eine gemeinsame neurobiologische Basis hin.

Die symptomatischen Gemeinsamkeiten von Kindern und Jugendlichen mit Autismus und ADHS sowie die Notwendigkeit, ein differenzierteres Wissen über die Ätiologie neuropsychiatrischer Krankheiten zu erlangen, um dies gleichzeitig für diagnostische und therapeutische Zwecke nutzen zu können, stellen die Grundmotivation für die vorliegende Arbeit dar. Unser zentrales Anliegen ist es, dabei zu klären, in wie weit die beobachteten Beeinträchtigungen (Theory of Mind, Defizit der Exekutivfunktionen, schwache zentrale Kohärenz) tatsächlich spezifisch für Autismus sind. Es wird der Versuch unternommen, die beiden Krankheitsgruppen anhand ihrer neurokognitiven Leistungsprofile voneinander zu unterscheiden. Ferner sollen neurofunktionelle Indikatoren für eine schwache zentrale Kohärenz bei Autisten untersucht werden. Dabei werden die Befunde der Verhaltensstudien in Bezug zu den Bildgebungsdaten gesetzt. Im folgenden Abschnitt wird die Herleitung der Fragestellung dargestellt.

1.11 HERLEITUNG DER FRAGESTELLUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die neurokognitiven Defizite autistischer Kinder und Jugendlicher aus unterschiedlichen Perspektiven (Verhaltensebene und neurophysiologische Ebene) zu betrachten. Die dargestellten Befunde sprechen dafür, dass es zwischen Autismus und ADHS eine ganze Reihe von bedeutsamen Gemeinsamkeiten gibt. Die diagnostische Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder gestaltet sich jedoch bislang noch recht schwierig. Aus diesem Grund werden die von uns untersuchten autistischen Patienten in den beiden Verhaltensstudien mit einer klinischen Kontrollgruppe mit ADHS verglichen. Theoriegeleitet soll mit Hilfe geeigneter diagnostischer Verfahren versucht werden, eine zuverlässige Differenzierung zwischen den beiden Patientengruppen anhand ihrer neuropsychologischen Leistungsprofile zu erzielen. Anschließend sollen die behavioralen Befunde im Rahmen einer funktionellen Bildgebungsuntersuchung zumindest in Teilaspekten untermauert werden, indem nach neuronalen Indikatoren für eine schwache zentrale Kohärenz bei Autisten gesucht wird. Im Folgenden wird kurz skizziert, wie die Umsetzung der Fragestellungen erfolgt ist:

(1) Ein klinisch-behavioraler Zugang soll zunächst vier verschiedene Gruppen von Kindern (Asperger-Syndrom, ADHS, Asperger-Syndrom mit ADHS; gesunde Kinder) anhand einer neuropsychologischen Testbatterie in ihren Leistungen vergleichen. Dabei werden Aufgaben zur Erfassung klassischer ToM-Defizite ausgewählt sowie Verfahren zur Untersuchung exekutiver Funktionen. Zum einen soll die Frage nach der Spezifität der ToM-bzw. EF-Defizite für Patienten mit Autismus näher untersucht werden, da die Literatur diesbezüglich noch uneinheitlich ist. Zum anderen soll auf der Basis von neuropsychologischen Leistungsprofilen versucht werden, die beiden Krankheitsgruppen klarer voneinander abzugrenzen, um so Schlussfolgerungen über den komorbiden Zusammenhang von Autismus und ADHS ziehen zu können.

(2) Im zweiten Schritt soll ein Paradigma zur Untersuchung der schwachen zentralen Kohärenz an Kindern und Jugendlichen mit Autismus und ADHS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht werden. Im Mittelpunkt des Interesses steht die Frage, ob sich auf behavioraler Ebene empirische Evidenz für die revidierte Fassung der SZK-Theorie findet lässt und ob es sich bei der SZK tatsächlich um einen autismusspezifischen kognitiven Verarbeitungsstil handelt. Darüber hinaus

sollen die autistischen und aufmerksamkeitsbeeinträchtigten Kinder in ihren Leistungen miteinander verglichen werden, um so Aufschluss über die Rolle und die Bedeutsamkeit der Aufmerksamkeitsprozesse zu bekommen. Die Ergebnisse sollen in Bezug gesetzt werden zu bisherigen Erkenntnissen über die Unterschiede bzw. die Gemeinsamkeiten von Kindern und Jugendlichen mit Autismus und ADHS.

(3) Anschließend soll das auf Verhaltensebene untersuchte Paradigma mittels funktioneller Bildgebung im MRT eingesetzt werden. Dabei werden zunächst nur Kinder und Jugendliche mit Autismus und eine Gruppe gesunder Kinder verglichen. Ziel ist es, die spezifischen Aktivierungsmuster der Autisten zu untersuchen und Aufschluss darüber zu erlangen, ob die gefundenen Aktivierungen als ein Beleg für die klassische SZK-Theorie oder eher für die revidierte Fassung der SZK- Theorie bewertet werden können.

2. UNTERSCHIEDE IN NEUROPSYCHOLOGISCHEN LEISTUNGSPROFILIEN BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT AUTISMUS UND ADHS

2.1 EINLEITUNG

Die Diskussion um die diagnostische Abgrenzung von Autismus und ADHS gewinnt zunehmend an Bedeutung. Grundvoraussetzung für eine reliable Diagnostik und die Implementierung Erfolg versprechender therapeutischer Maßnahmen ist eine zuverlässige Differenzierung zwischen den beiden Krankheitsbildern. Im klinischen Alltag gestaltet sich das jedoch bislang noch recht schwierig. Durch die Erstellung neuropsychologischer Leistungsprofile im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wollen wir zu einer Abgrenzung der beiden psychiatrischen Gruppen beitragen und weitere Erkenntnisse über die Art des ätiologischen Zusammenhangs gewinnen. Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stehen daher zwei der zuvor erläuterten theoretischen Modellvorstellungen (siehe Kapitel 1; Abschnitt 1.5.2): Defizite der exekutiven Funktionen (EF) und Theory of Mind (ToM). Da die Befundlage in diesem Bereich noch recht verwirrend ist, sollen vorab einige wichtige Befunde zusammenfassend dargestellt werden.

2.1.1 Neuropsychologische Befunde zu den exekutiven Funktionen und zur Theory of Mind (ToM) bei Autismus und ADHS

Sowohl Autismus als auch ADHS sind mit **Defiziten exekutiver Funktionen** assoziiert (Barkley et al., 1997a). Die aktuelle Literatur deutet darauf hin, dass die Annahme eines spezifischen Defizits exekutiver Funktionen weder für Autismus noch für ADHS gerechtfertigt erscheint. Vielmehr ist zu vermuten, dass beide Erkrankungen Beeinträchtigungen im Bereich exekutiver Funktionen aufweisen, sich jedoch durch Defizite in unterschiedlichen Domänen voneinander differenzieren lassen. Einen Überblick der aktuellen Befundlage liefert Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht der Befunde zu Defiziten in den Exekutivfunktionen bei Autismus und ADHS

Autoren	Stichprobe	Paradigma	Beeinträchtigungen Autismus	Beeinträchtigungen ADHS
Barkley et al., 1992	ADHS	Stroop-Task	–	Inhibition
Shue und Douglas, 1992	ADHS	Go/Nogo-Task	–	Inhibition
Schachar et al., 1995	ADHS	Stop-Signal-Task	–	Inhibition
Ozonoff und Strayer, 1997	Autismus	Stop-Signal-Task, Priming-Task	Planen, kognitive Flexibilität	–
Ozonoff und Jensen, 1999	Autismus/ADHS		Planen, kognitive Flexibilität	Inhibition
Nigg et al., 2002	ADHS	Stroop-Task	–	Inhibition
Geurts et al., 2004b	Autismus/ADHS	Stroop-Task Change-Task, Circle Drawing Task, TEA-Ch	Inhibition, visuelles AG, Planen, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit	Inhibition, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit
Goldberg et al., 2005	HFA/ADHS	Stroop-Color-Task; Stroop-Word-Task; CANTAB (PL, set-shifting, AG)	Inhibition, Planen, kognitive Flexibilität	Inhibition, Planen, kognitive Flexibilität

Anmerkungen: AG=Arbeitsgedächtnis; HFA=High-functioning Autismus; TEA-Ch=Test of Everyday Attention for Children, CANTAB=Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; PL=Problemlösen.

Die Mehrzahl der Befunde spricht dafür, dass Autisten insbesondere bei der Durchführung von Aufgaben, die Planungskompetenzen und Flexibilität erfordern, Defizite haben (Ozonoff und Jensen, 1999; Pennington und Ozonoff, 1996), wohingegen Kinder mit ADHS vorwiegend Dysfunktionen bei der Reaktionsinhibition aufweisen, wie zum Beispiel dem Stroop-Task (Barkley et al., 1992; Ozonoff und Jensen, 1999, Nigg et al., 2002), dem Go/Nogo-Task (Trommer et al., 1988; Shue und Douglas, 1992) und der Stop-Signal Aufgabe (Schachar und Logan, 1990; Schachar et al., 1995; Nigg et al., 2002). Gleichzeitig gibt es empirische Evidenz, die dafür spricht, dass auch die ADHS-Kinder defizitäre Leistungen in Planungskompetenzen und im Bereich der kognitiven Flexibilität aufweisen (Sergeant et al., 2002). Allerdings zeigen Autisten bzw. HFA's hier im Verhältnis deutlich stärkere Beeinträchtigungen als die Kinder und Jugendlichen mit ADHS. Ebenso konnten Goldberg et al. (2005) keine bedeutsamen Unterschiede in grundlegenden

EF-Kompetenzen (Inhibition, Planen, kognitive Flexibilität) zwischen Kindern und Jugendlichen mit ADHS und Autismus finden.

Zusammenfassend legt die zum Teil widersprüchliche Datenlage dennoch die Vermutung nahe, dass Autisten eher Schwierigkeiten im Bereich der kognitiven Flexibilität und im Zusammenhang mit Planungskompetenzen aufweisen, wohingegen ADHS-Kinder am ehesten an der Inhibition einmal in Gang gesetzter Prozesse scheitern.

Der **ToM** kommt im Zusammenhang mit der Erforschung von Autismus eine besondere Bedeutung zu. Sie hat nicht nur eine lange Forschungstradition, sondern das Erkennen und Verstehen des emotionalen Zustandes eines Anderen ist von zentraler Wichtigkeit für die soziale Interaktion und Kommunikation. Lange Zeit wurde angenommen, dass es sich bei den beobachteten ToM-Beeinträchtigungen um ein autismspezifisches Defizit handelt. Erst in der letzten Zeit, bedingt durch neuere Forschungsergebnisse an Kindern mit ADHS, entstand Zweifel an dieser Annahme. Ein Großteil der Untersuchungen hat dabei ein klassisches ToM-Paradigma verwendet, bei welchem es vor allem um die Erkennung und Zuschreibung verschiedener Basisemotionen (z.B.: Angst, Ärger/Wut, Trauer, Freude, etc.) zu dargebotenen Gesichtern geht.

Eine bedeutende Untersuchung von Buitelaar et al. (1999), die Kinder mit Autismus und ADHS verglich, konnte keine Unterschiede bei der Bearbeitung unterschiedlicher ToM-Aufgaben und einer Aufgabe zur Emotionserkennung nachweisen. Beide Gruppen wiesen ein ähnlich defizitäres Leistungsprofil auf. Downs und Smith (2004) fanden in ihrer Studie ebenfalls Beeinträchtigungen in ToM-Fähigkeiten bei ADHS-Kindern. Darüber hinaus erzielten Kinder mit ADHS und einer komorbiden Verhaltensstörung noch schlechtere Leistungen bei der Bearbeitung von ToM-Aufgaben als rein autistische Kinder. Ebenso fand die Arbeitsgruppe um Singh (1998), dass es Kindern mit ADHS mehr Schwierigkeiten bereitete, Gefühle korrekt zu erkennen und zuzuordnen als einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei machten sie besonders viele Fehler bei der Emotion „Ärger“. Allerdings gibt es auch Studien, die keine ToM-Beeinträchtigungen bei ADHS-Kindern finden konnten (Dyck et al., 2001).

2.1.2 Die Frage der Komorbidität: Ätiologischer Subtyp oder Phänokopie?

Die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Störungsbilder sind bereits ausführlich diskutiert worden (siehe auch Kapitel 1). Dennoch ist bislang nicht klar, wie genau die Komorbidität der beiden Krankheitsgruppen aussieht. Eine Möglichkeit ist, dass es sich bei dem gemeinsamen Auftreten beider Störungsbilder um einen distinkten ätiologischen Subtyp handelt, d.h. diese Patienten weisen sowohl die für Autismus typischen Symptome auf als auch die für ADHS (additiver Effekt). Alternativ könnte es sich aber auch um eine Phänokopie handeln. Diesem Konzept zufolge stellt eine der beiden Störungen die Primär- und die jeweils andere die Sekundärerkrankung dar. Dementsprechend wären die Symptome der Sekundärstörung zwar deutlich sichtbar, jedoch ohne die zugrunde liegenden schweren Beeinträchtigungen (z.B. neurologische und neuropsychologische Defizite). Handelt es sich also primär um eine autistische Störung mit einer sekundären Aufmerksamkeitsproblematik, dürfte man keine der für ADHS charakteristischen neurologischen Auffälligkeiten vorfinden. Ebenso müssten sich in Abhängigkeit der jeweiligen Primärstörung (Autismus bzw. ADHS) unterschiedliche Leistungsprofile ausmachen lassen.

2.1.3 Herleitung der Fragestellung

Diese Arbeit verfolgt das **Ziel**, zu einer zuverlässigeren neuropsychologischen Differenzierung zwischen Autismus und ADHS beizutragen und weiteren Aufschluss über die Art des komorbiden Zusammenhangs dieser beiden Krankheitsbilder zu liefern. Aus diesem Grund sollen drei klinische Gruppen (Kinder und Jugendliche mit Autismus (Asperger-Syndrom), Kinder und Jugendliche mit ADHS sowie eine komorbide Gruppe mit Autismus plus ADHS) und eine gesunde Kontrollgruppe untersucht werden.

In einem **ersten Schritt** soll durch die Differenzierung einzelner Domänen exekutiver Funktionen (kognitive Flexibilität und Inhibition) versucht werden, die drei psychiatrischen Gruppen voneinander abzugrenzen. Wie bereits erläutert liegt die Vermutung nahe, dass sich bei den Autisten vorwiegend Defizite im Bereich der kognitiven Flexibilität finden, während bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS Defizite im Bereich der Inhibition im Vordergrund stehen dürften.

Zweitens soll erneut überprüft werden, inwieweit Auffälligkeiten im Bereich der ToM tatsächlich spezifisch für Autismus sind. Sollten sich, wie einige neuere Untersuchungen vermuten lassen, auch bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS Defizite in klassischen ToM-Aufgaben finden, stellt sich die Frage nach der Ursache. In Bezug auf die autistischen Störungsbilder werden neurofunktionelle Abweichungen im Gesichtererkennungssystem für die beobachteten Auffälligkeiten verantwortlich gemacht (Schultz et al., 2003; Hubl et al., 2003). Neurophysiologische Befunde für ADHS stehen noch aus. Möglicherweise jedoch sind potentielle Beeinträchtigungen der ADHS-Kinder auf die Aufmerksamkeitsstörung an sich zurück zu führen, die zu pathologischen Informationsverarbeitungsprozessen führt. Das könnte sich im Fehlerprofil der ADHS-Kinder widerspiegeln, die unter Umständen bedingt durch ihr Unaufmerksamkeitsproblem und ihre Impulsivität zu eher willkürlichen Fehlern neigen. Dahingegen würde man bei den Autisten zwar ebenfalls ein generelles Defizit bei der Gesichtererkennung erwarten, das sich aber von den Kindern und Jugendlichen mit ADHS durch eine insgesamt deutlich erhöhte Fehlerneigung unterscheidet.

Drittens soll die Daueraufmerksamkeitsleistung der drei klinischen Gruppen untersucht werden. Während zahlreiche Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Barkley et al. (1997a) das Inhibitionsdefizit als Kernsymptom von ADHS ansehen, sprechen aktuellere Befunde dafür, dass eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsintensität (z.B. Daueraufmerksamkeit) von zentraler Bedeutung ist (Konrad et al., 2004). Zum Beispiel lieferten Garretson et al. (1990) und die Arbeitsgruppe um Noterdaeme et al. (2001) empirische Belege dafür, dass insbesondere bei ADHS Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit zu finden sind, während die Autisten unauffällige Leistungen aufweisen.

Viertens erhoffen wir uns über die neuropsychologischen Leistungsprofile weiteren Aufschluss über die Art des komorbiden Zusammenhangs von Autismus und ADHS. Um die beschriebenen vier Fragen zu beantworten, werden daher folgende Aufgaben in die Studie einbezogen: 1. eine klassische ToM-Aufgabe zur Emotionserkennung, 2. eine Aufgabe zur Überprüfung exekutiver Funktionen, die insbesondere die kognitive Flexibilität und die Inhibitionsleistungen abbildet und 3. eine Aufgabe zur Untersuchung der kontrollierenden Aufmerksamkeitsfunktionen

bzw. der Daueraufmerksamkeit. Die verwendeten Verfahren sind Teil einer computerunterstützten neuropsychologischen Testbatterie, der Amsterdamer Neuropsychological Tasks 2.1 (ANT 2.1), die im folgenden Abschnitt noch genauer dargestellt werden.

2.2 MATERIAL UND METHODEN

2.2.1 Probanden

An der Untersuchung nahmen insgesamt 44 Jungen im Alter von 8 bis 16 Jahren ($M = 12.5$; $SD = 2.05$) teil. In Abhängigkeit von der klinischen Diagnose (in Anlehnung an ICD-10 bzw. DSM-IV) wurden die Kinder in folgende Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 – Kinder mit Asperger-Autismus (AS); Gruppe 2 – Kinder mit einer Aufmerksamkeits- /Hyperaktivitätsstörung (ADHS); Gruppe 3 – Kinder mit Asperger-Autismus plus ADHS (komorbid) und Gruppe 4 – ohne psychiatrische Erkrankung (gesunde Kontrollkinder). Die autistischen Symptome wurden anhand der deutschen Version der Autismus diagnostischen Beobachtungsskala (ADOS-G; Lord, 2000) und einem halbstrukturierten autismspezifischen Elterninterview (ADI-R; Le Couteur et al., 1989) überprüft. Bei den Kindern der komorbiden Gruppen wurde sichergestellt, dass die ADHS Symptome nicht durch eine andere psychiatrische Erkrankung erklärt werden können. Einschlusskriterium für die Untersuchung war ein $IQ \geq 85$ ($M = 106.9$; $SD = 14.45$). Das intellektuelle Leistungsvermögen der Kinder wurde mit dem K-ABC (Kaufmann Assessment Battery for Children, deutsche Version), dem CFT 20 (Grundintelligenztest Skala 2; Weiß, 1998) oder dem HAWIK-III (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III) erhoben. In Tabelle 3 finden sich die Angaben zu Alter und Intelligenzniveau der vier Untersuchungsgruppen. Zum Zeitpunkt der Testung waren die Kinder weitestgehend ohne Medikation, zwei Kinder mussten jedoch unter Risperdal (Risperidon) und eines unter dem Einfluss von Strattera (Atomoxetin) untersucht werden. Der potentielle Einfluss der Medikation wurde im Rahmen der Datenauswertung berücksichtigt. Die Patienten wurden über die Kinder- und Jugendpsychiatrie Aachen und Marburg rekrutiert. Die gesunden Kinder besuchten verschiedene öffentliche Schulen im Raum Aachen, mit denen eine Forschungs Kooperation bestand.

Tabelle 3: Stichprobencharakteristika

		AS	ADHS	AS/ADHS	Kontrollen
Alter	M (SD)	14.0 (1.76)	11.8 (1.91)	12.5 (1.65)	12.0 (2.32)
	Min	11.0	9.1	9.6	8.5
	Max	16.7	14.6	15.5	15.9
IQ	M (SD)	109.2 (18.14)	111.3 (12.15)	100.3 (15.33)	107.0 (10.56)
	Min	85	87	85	91
	Max	134	127	125	120

Anmerkungen: AS = Autismus; ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung; AS/ADHS = komorbide Gruppe; M (SD) = Mittelwert und Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum.

Da sich die Gruppen signifikant bezüglich ihres Alters unterscheiden ($p < .05$), wurde das Alter als Kovariate bei der Auswertung berücksichtigt. Hinsichtlich der Intelligenz fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

2.2.2 Material

Für die Untersuchung wurden drei verschiedene Aufgaben aus der Amsterdam Neuropsychological Tasks 2.1 (ANT; de Sonneville, 2001) ausgewählt. Die computerunterstützte Testbatterie (ANT) besteht aus 32 Aufgaben, die eine standardisierte Erfassung unterschiedlicher neuropsychologischer Funktionen ermöglicht. Aufgrund der theoretischen Vorüberlegungen wurden folgende Verfahren der ANT verwendet: 1. Sustained Attention Dots (SA_Dots); 2. Shifting Attentional Set Visual (SS_VIS) und 3. Identification Facial Emotions (IFE). Im folgenden Abschnitt werden die Aufgaben genauer erläutert.

2.2.2.1 Shifting Attentional Set Visual (SS VIS)

Mit Hilfe des SS_VIS sollen exekutive Funktionen untersucht werden, insbesondere die kontrollierenden Aufmerksamkeitsparameter kognitive Flexibilität und Inhibition. Das Stimulusmaterial besteht aus einer Reihe grauer Quadrate, die jeweils ein farbiges Quadrat enthält (siehe Abbildung 4).

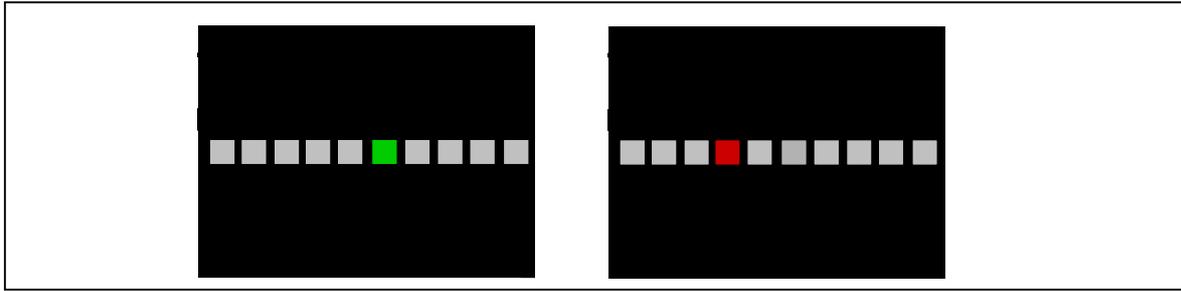


Abbildung 4: Bildschirmansicht des ANT-Untertests SS_VIS

Das farbige Quadrat kann nach rechts oder links springen und gleichzeitig seine Farbe ändern (grün bzw. rot), was jeweils eine kompatible bzw. inkompatible Reaktion (per Tastendruck) der Versuchsperson erfordert. Die Aufgabe besteht aus drei Unteraufgaben. Im ersten Teil der Aufgabe ist das hüpfende Quadrat grün und erfordert eine kompatible Reaktion, d.h. der Tastendruck erfolgt in die gleiche Richtung, in die sich das grüne Quadrat bewegt. In Teil 2 ist das Quadrat rot und erfordert eine inkompatible Reaktion, d.h. einen Tastendruck in die entgegengesetzte Richtung. In Teil 3 wechselt das Quadrat nach jedem Sprung die Farbe. In Abhängigkeit der Farbe erfolgt eine der beiden in Teil 1 und 2 gelernten Reaktionen. Die ersten beiden Unteraufgaben bestehen je aus 40 Trials (jeweils 20 rechts und 20 links), während die dritte Aufgabe 80 Trials enthält (jeweils 40 pro Seite).

2.2.2.2 Identification Facial Emotions (IFE)

Diese Aufgabe wurde vor allem ausgewählt, um ToM-Kompetenzen abzubilden. Den Versuchspersonen wurden Gesichterbilder mit unterschiedlichen Emotionsqualitäten über den Bildschirm dargeboten (siehe Abbildung 5). Zieleemotionen der vorliegenden Untersuchung waren Glück/Freude, Trauer, Ärger und Angst. Die übrigen Emotionen (z.B. Ekel, Überraschung oder Verachtung) wurden aufgrund ihrer Komplexität nicht in die Untersuchung mit einbezogen, sondern waren lediglich als Distraktoren enthalten.



Abbildung 5: Ansicht der Beispiemotionen des ANT-Untertests IFE (Freude, Trauer, Ärger, Angst)

Insgesamt wurden den Versuchspersonen Fotos von vier verschiedenen Personen (2 Männer und 2 Frauen, vgl. Abb. 5) dargeboten. Den Probanden wurde zunächst ein Foto mit einer der vier Zielemotionen gezeigt, gefolgt von einer Reihe weiterer Bilder mit der gleichen Emotion (Zielemotion) oder anderen Emotionen. Ziel war es, so schnell wie möglich zu entscheiden, ob es sich bei den folgenden Fotos um die Zielemotion handelt oder nicht (Rechtshänder: rechte Maustaste = Ja, linke Maustaste = Nein; bei Linkshändern entsprechend umgekehrt). Für jede der vier Zielemotionen existierten 40 Trials, worunter sich jeweils 20 Distraktoren befanden.

2.2.2.3 Sustained Attention Dots (SA_DOTS)

Diese Aufgabe dient der Erfassung der Daueraufmerksamkeit. Sie besteht aus 50 Serien à drei Bildern, die jeweils aus drei, vier oder fünf Punkten (insgesamt 12 Punkten) bestehen und nacheinander dargeboten werden (siehe Abbildung 6). Aufgabe der Versuchspersonen ist es, das Vier-Punktemuster so schnell wie möglich zu entdecken und per Tastendruck mit „Ja“ zu bestätigen. Jedes Bild (3, 4 oder 5 Punkte) wird den Versuchspersonen jeweils 200 Mal präsentiert. Erscheint ein Drei- oder Fünfpunktemuster, sollen die Versuchspersonen so schnell wie möglich die Nein-Taste drücken.

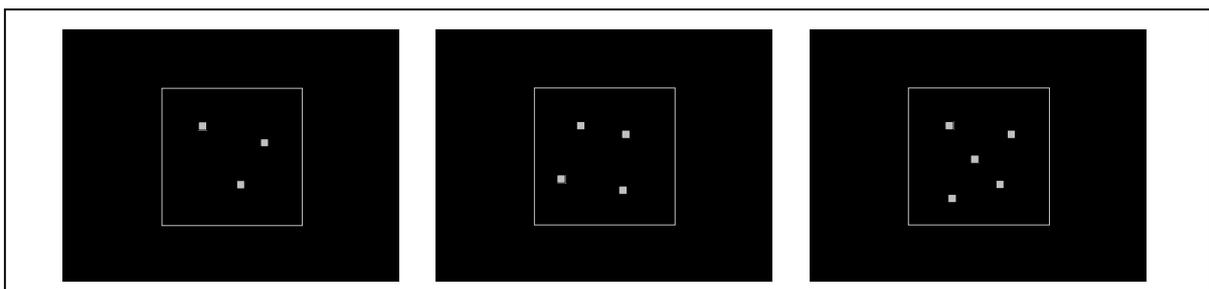


Abbildung 6: Bildschirmansicht der Punktemuster des ANT-Untertests SA_DOTS

2.2.3 Abhängige Variablen

Dabei ergaben sich für die drei ausgewählten Aufgaben folgende auszuwertende Parameter:

Tabelle 4: Zusammenfassende Darstellung der abhängigen Variablen

Aufgabe	Reaktionszeiten (msec)	Fehlermaße
SS_VIS	ss_RTkomp: Reaktionszeit in Teil 3 (kompatible Reaktion) ss_RTinkomp: Reaktionszeit in Teil 3 (inkompatible Reaktion)	ss_Fkomp: Anzahl Fehler in Teil 3 (kompatible Reaktion) ss_Finkomp: Anzahl Fehler in Teil 3 (inkompatible Reaktion)
IFE	ife_RThits: Reaktionszeit Treffer ife_RTCCR: Reaktionszeit korrekte Zurückweisung	ife_FA: Anzahl falscher Alarm ife_MI: Anzahl Auslassungen ife_SF: Summe Fehler
SA-DOTS	sa_RT3: Reaktionszeit 3-Punkte-Muster sa_RT5: Reaktionszeit 5-Punkte-Muster sa_RThits (Treffer): Reaktionszeit auf den Zielreiz (Treffer)	sa_FA3: Häufigkeit falscher Alarme 3-Punkte-Muster sa_FA35: Häufigkeit falscher Alarme 5-Punkte-Muster sa_MI: Anzahl der Auslassungen

Anmerkungen: SA_DOTS: Sustained Attention Dots; SS_VIS: Shifting Attentional Set Visual; IFE: Identification Facial Emotions;

2.2.4 Statistische Analysen

Die erste Analyse der Daten ergab, dass die Kontrollkinder erheblich von der Norm abwichen und sich somit nicht im Sinne einer Baseline für den Vergleich mit den drei klinischen Gruppen eignete. Sie musste daher von den weiterführenden Auswertungen ausgeschlossen werden. Möglicherweise sind diese Abweichungen durch den insgesamt niedrigen sozioökonomischen Status der Kontrollkinder zu erklären und somit auf Statusunterschiede zurückführbar. Aus diesem Grund wurden die z-Werte der klinischen Gruppe ausgewertet, um so die Normstichprobe als Referenzgruppe für den Vergleich heranziehen zu können. Dabei bedeuten z-Werte größer Null, dass die psychiatrischen Kinder langsamer sind bzw. mehr Fehler

machen als die Kinder der Normstichprobe. Z-Werte kleiner Null bedeuten entsprechend das Gegenteil. Die beiden medizierten Kinder konnten ohne Bedenken mit in die Auswertung einbezogen werden, da ein Einfluss der Medikamente auf die Testleistung statistisch ausgeschlossen werden konnte. Das Kriterium der Normalverteilung war nicht erfüllt, so dass die Daten non-parametrisch ausgewertet werden mussten. Zur Überprüfung genereller Gruppenunterschiede wurde der Kruskal-Wallis-H-Test verwendet. Im zweiten Schritt wurden alle bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen paarweise mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Die Alpha-Adjustierung erfolgte nach dem Holm-Prinzip, einer sequentiellen Bonferroni-Korrektur. Aufgrund der Annahme einer annähernden Normalverteilung erfolgte die Auswertung der z-Werte der einzelnen Aufgaben-Parameter mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse. Zur post-hoc-Analyse wurde hier der auf Spannweitentests beruhende F-Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test verwendet.

2.3 ERGEBNISSE

2.3.1 Exekutive Aufmerksamkeit (kognitive Flexibilität, Inhibition): Shifting Attention Set Visual

2.3.1.1 Reaktionszeitunterschiede zwischen den einzelnen Parametern

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab, dass alle Kinder im Mittel in der kompatiblen Bedingung schneller reagierten ($962 \pm 278\text{ms}$) als in der inkompatiblen ($1024 \pm 311\text{ms}$) [$F(1,30) = 5.99$; $p < 0.5$]. Im folgenden Abschnitt werden Reaktionszeiten und Fehlerhäufigkeiten der drei klinischen Gruppen im Untertest SS_VIS dargestellt.

Tabelle 5: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte des Kruskal-Wallis-H-Test im SS_VIS

Parameter	ADHS (N =11) M (SD)	AS(N =11) M (SD)	AS/ADHS(N=11) M (SD)	p- Wert ¹
ss_RTkomp	954 (313)	901 (146)	1031 (345)	.719
ss_RTinkomp	987 (327)	1023 (260)	1061 (363)	.819
ss_Fkomp	2.1 (2.2)	2 (1.6)	3.1 (2.0)	.190
ss_Finkomp	2.9 (2.8)	2.2 (2.0)	3.7(2.8)	.295

Anmerkungen: M = Mittelwerte; (SD) = Standardabweichungen; ¹Monte-Carlo Methode des exakten Testens.

Obwohl sich die drei klinischen Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden, zeigte sich tendenziell, dass die Kinder der komorbiden Gruppe (Autismus plus ADHS) in beiden Bedingungen (kompatibel und inkompatibel) am langsamsten waren (siehe dazu Abbildung 7 und 8).

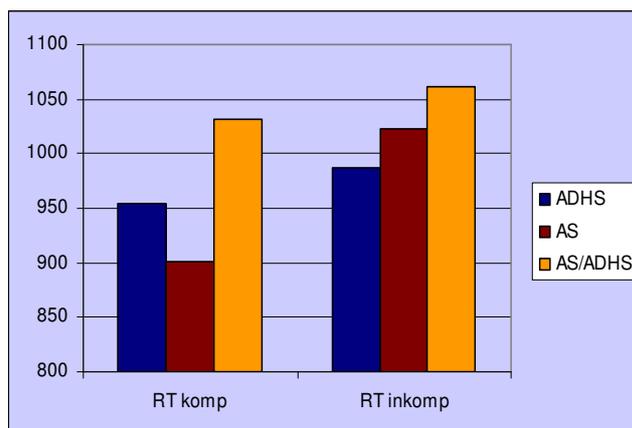


Abbildung 7: Mittlere Reaktionszeiten pro Gruppe im SS_VIS

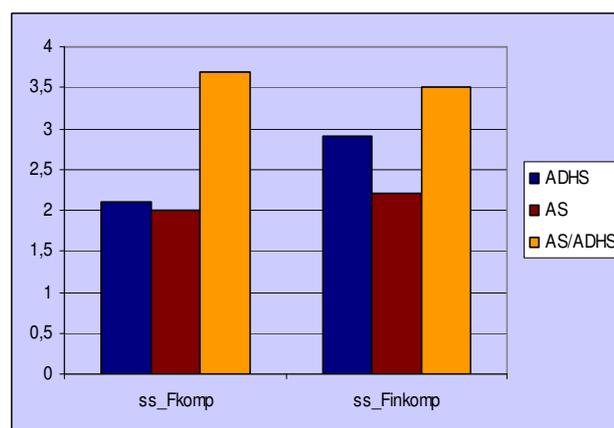


Abbildung 8: Mittlere Fehlerhäufigkeiten pro Gruppe im SS_VIS

2.3.1.2 Vergleich der drei psychiatrischen Gruppen mit der Normstichprobe

Keine der drei psychiatrischen Gruppen wies bedeutsame Abweichungen von der Norm auf (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: z-Werte und F-Werte (REGW) der drei Gruppen

Parameter		ADHS (N= 11) M(SD)	AS (N= 11) M(SD)	AS/ADHS (N = 11) M(SD)	F- Wert	REGW
Reaktionszeiten	ss_z_RTkomp	-0.18 (0.94)	-0.30 (1.08)	-0.26 (1.25)	0.04	n.s.
	ss_z_RTinkomp	-0.18 (0.91)	-0.50 (0.89)	-0.23 (1.21)	0.33	n.s.
Fehler	ss_z_Fkomp	0.31 (0.61)	2.70 (2.02)	0.16 (0.61)	13.89	(kom., ADHS) (AS)*
	ss_z_Finkomp	0.46 (1.12)	2.11 (1.64)	-0.06 (0.95)	8.67	(kom., ADHS) (AS)*

Anmerkungen: M = Mittelwert; (SD) = Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant; *p < .05; REGW = F-Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test; kom. = komorbide Gruppe.

Im Rahmen der Analyse der Fehlermaße wurde deutlich, dass die Asperger-Autisten in beiden Parametern mehr als zwei Standardabweichungen von der Norm abwichen, d.h. deutlich mehr Fehler als die Norm machten. Sie unterschieden sich diesbezüglich auch signifikant von den Kindern der beiden anderen klinischen Gruppen. Die Abbildungen 9 und 10 veranschaulichen diese Ergebnisse noch einmal grafisch.

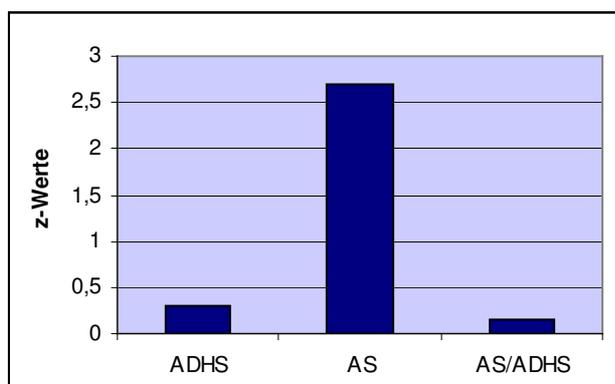


Abbildung 9: z-Werte für die Fehlerhäufigkeiten in der kompatiblen Bedingung (SS_VIS)

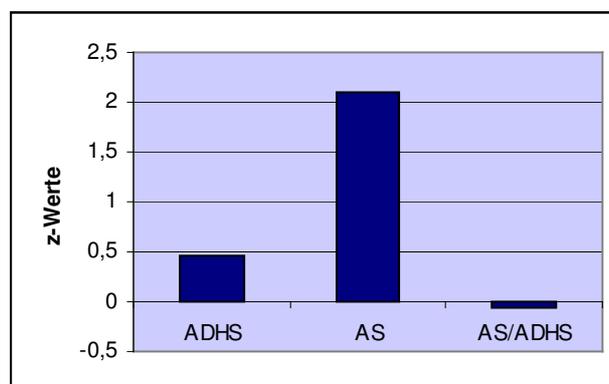


Abbildung 10: z-Werte für die Fehlerhäufigkeiten in der inkompatiblen Bedingung (SS_VIS)

Insgesamt erreichten die Kinder der komorbiden Gruppe tendenziell die langsamsten Reaktionszeiten. Entgegen der Annahme neigten die Kinder der Asperger-Gruppe zu mehr Fehlern als die Kinder mit ADHS. Die entsprechende z-Wert Analyse zeigte sogar, dass die Autisten im Vergleich zu den beiden anderen klinischen Gruppen signifikant mehr Fehler machten als die Normstichprobe.

2.3.2 Theory of Mind: Identification Facial Expressions

2.3.2.1 Generelle Unterschiede in den Emotionsbedingungen

Zunächst wurde mittels eines varianzanalytischen Messwiederholungsdesigns überprüft, ob sich die Reaktionszeiten für die einzelnen Emotionen (glücklich, ängstlich, traurig, wütend) signifikant von einander unterschieden. Tabelle 7 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Parameter.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten im Untertest IFE

Parameter	Reaktionszeit (msec) M (SD)	Parameter	Reaktionszeit (msec) M (SD)
ife_h_RThits	779 (189)	ife_h_RTcr	903 (234)
ife_f_RThits	924 (229)	ife_f_RTcr	1101 (319)
ife_s_RThits	1028 (312)	ife_s_RTcr	1296 (545)
ife_a_RThits	1026 (351)	ife_a_RTcr	1342 (508)

Anmerkungen: M = Mittelwert; (SD) = Standardabweichung; IFE = Identification Facial Expressions; ife_h = Emotion happy im IFE; ife_f = Emotion fear im IFE; ife_s = Emotion sad im IFE; ife_a = Emotion angry im IFE; RTcr = Reaction time correct rejection.

Dabei ergab sich ein signifikanter Effekt [$F(7,21) = 11.58$; $p < .01$] für die Bedingung „glücklich“. Die weiterführenden post-hoc Vergleiche (inkl. Bonferroni-Korrektur) zeigten, dass die Reaktionszeiten für die Erkennung eines glücklichen Gesichts (ife_h_RThits) in allen drei Gruppen signifikant kürzer waren als die Reaktionszeitlatenzen in den anderen Bedingungen. Ebenso wurden die Distraktoren in der Bedingung „glücklich“ schneller zurückgewiesen als bei den übrigen Emotionen. Die Reaktionszeiten für einen Treffer waren bei allen vier Bedingungen tendenziell kürzer als die Reaktionszeiten für eine korrekte Zurückweisung.

Statistisch signifikant wurde dieser Unterschied jedoch nur für die Bedingungen „glücklich“ und „ängstlich“ ($p < .05$).

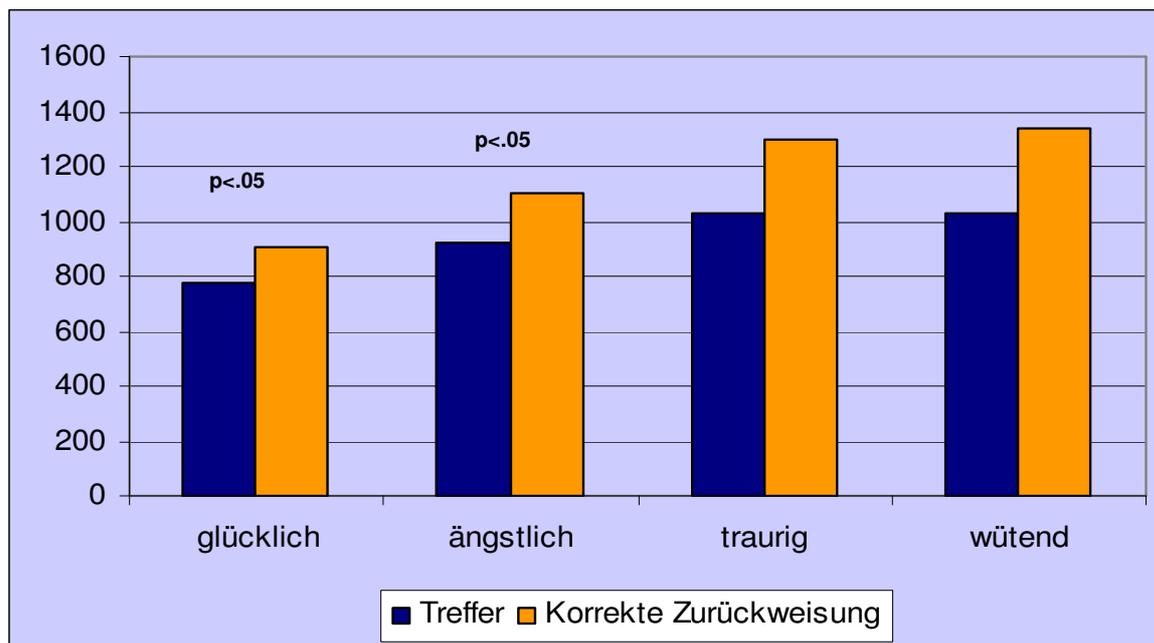


Abbildung 11: Mittlere Reaktionszeiten für Treffer und korrekte Zurückweisungen über alle Gruppen

2.3.2.2 Unterschiede zwischen den drei klinischen Gruppen bei den einzelnen Emotionen

Bedingung „glücklich“

In dieser Bedingung wiesen die komorbiden Kinder die langsamsten Reaktionszeiten auf. Die Kinder und Jugendlichen mit ADHS sowie die Autisten unterschieden sich nicht bedeutsam voneinander. Die ADHS-Kinder machten jedoch durchgängig die meisten Fehler, wohingegen die Autisten am wenigsten Fehler machten. Die statistische Analyse ergab einen bedeutsamen Unterschied zwischen den Gruppen für die Summe der Fehler (Kruskal-Wallis-H-Test, $p < .05$), der jedoch einer genaueren Betrachtung nicht standhalten konnte (Mann-Whitney-U-Test, Alpha-Adjustierung). Die Analyse der z-Werte ergab, dass die ADHS-Gruppe sich zwar nicht hinsichtlich ihrer Reaktionszeiten von der Norm unterschied, aber erheblich mehr Fehler machte. In den anderen beiden Gruppen verhielt es sich genau anders herum, d.h. die Autisten und die Kinder der komorbiden Gruppe (Autismus plus ADHD) waren deutlich langsamer als die Normstichprobe, unterschieden sich von dieser jedoch nicht hinsichtlich ihrer Fehlerhäufigkeit. Aber auch diese Ergebnisse erreichten nicht das adjustierte Signifikanzniveau.

Bedingung „ängstlich“

Hier erzielten die Kinder und Jugendlichen mit ADHS tendenziell die schnellsten Reaktionszeiten, erreichten jedoch gleichzeitig in allen Parametern die höchsten Fehlerzahlen. Allerdings waren auch diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. In Bezug auf die Reaktionszeiten wichen die Autisten am stärksten von der Normstichprobe ab. Zugleich wiesen sie auch die größte Streuung auf. Im Hinblick auf „falsche Alarme“ machten die drei klinischen Gruppen mehr Fehler als die Norm. Die ADHS-Kinder wichen dabei mehr als drei Standardabweichungen von der Normstichprobe ab. Die weiterführenden Analysen ergaben jedoch keine bedeutsamen Gruppenunterschiede.

Bedingung „traurig“

Die Kinder der komorbiden Gruppe (Autismus plus ADHS) waren hier tendenziell am langsamsten, unterschieden sich aber nicht signifikant von Kindern der anderen beiden Gruppen. Die Kinder aller drei Gruppen zeigten mehr falsche Reaktionen als Auslassungsfehler, wobei die autistischen Kinder und Jugendlichen insgesamt am wenigsten Fehler aufwiesen. Letztlich erreichten aber auch diese Unterschiede nicht das statistische Signifikanzkriterium. Der Vergleich mit der Normstichprobe ergab, dass die Asperger-Gruppe hinsichtlich ihrer Reaktionszeiten für einen Treffer am stärksten abwichen und dabei gleichzeitig auch die größten Streuungen aufwiesen. Sie unterschieden sich diesbezüglich signifikant von der ADHS-Gruppe, die tendenziell im Mittel sogar schneller als die Norm reagierte. Zur grafischen Veranschaulichung dient Abbildung 12.

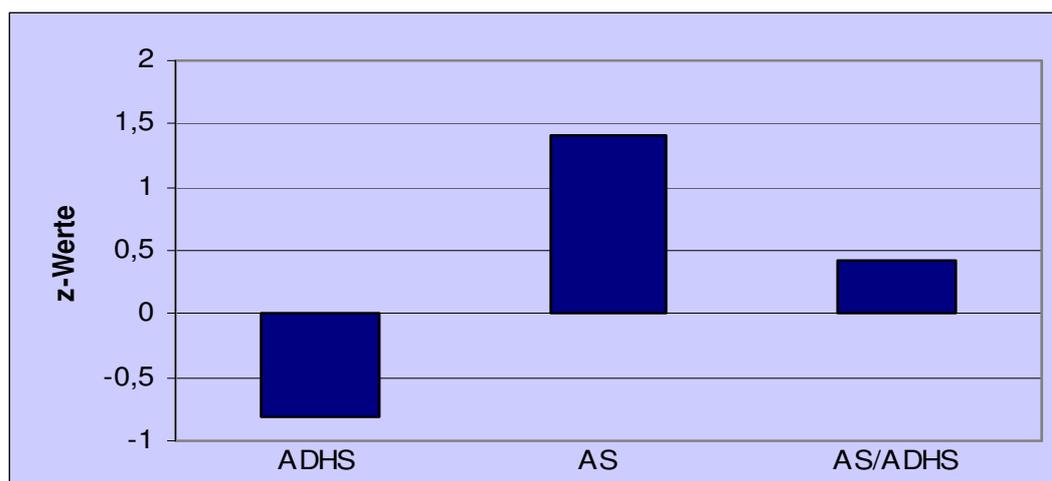


Abbildung 12: z-Werte der Gruppen für die mittleren Reaktionszeiten für Treffer im IFE (Bedingung: traurig)

Hinsichtlich der korrekten Zurückweisung wichen die Reaktionszeiten der ADHS-Kinder nicht von der Norm ab, die beiden anderen Gruppen reagierten jedoch tendenziell langsamer als die Normstichprobe. Bezüglich der Anzahl falscher Alarmer wichen alle drei Gruppen von der Norm ab, ohne sich dabei bedeutsam voneinander zu unterscheiden.

Bedingung „wütend“

Insgesamt fanden sich hier keine statistisch bedeutsamen Gruppenunterschiede. Lediglich tendenziell wiesen die komorbiden Kinder (Autismus plus ADHS) in den beiden Parametern die langsamsten Reaktionszeiten auf und machten dabei die meisten Fehler. Augenscheinlich waren die ADHS-Kinder am schnellsten, mit den geringsten Fehlerraten. Beim Vergleich der drei klinischen Gruppen mit der Normstichprobe schnitt die Asperger-Gruppe am schlechtesten ab. Sie wich hinsichtlich ihrer Reaktionszeiten in beiden Parametern mehr als zwei Standardabweichungen von der Norm ab, d.h. sie war deutlich langsamer. Auch hinsichtlich der Anzahl von Auslassungsfehlern lag sie unterhalb der Norm. Nur die reinen ADHS-Kinder lagen sowohl mit ihren Reaktionszeiten als auch mit ihren Fehlerzahlen (Auslassungen) im Bereich der Norm.

Entgegen der Annahmen zeigte sich insgesamt, dass die ADHS-Kinder tendenziell mehr Fehler machten (Ausnahme Bedingung „wütend“) als die Asperger-Kinder. Gleichzeitig lagen sie mit ihren Reaktionszeiten im Normbereich. Die Leistungen der Autisten lagen tendenziell unterhalb der Norm. Die Ergebnisse der komorbiden Gruppe (Autismus plus ADHS) waren sehr heterogen und ließen sich vom Profil her keiner der beiden klinischen Gruppen eindeutig zuordnen.

2.3.3 Daueraufmerksamkeit (Sustained Attention Dots)

2.3.3.1 Reaktionszeitunterschiede zwischen den untersuchten Parametern

Um Reaktionszeitunterschiede zwischen den einzelnen Punkte-Mustern zu überprüfen, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Dabei ergab sich ein signifikanter Messwiederholungseffekt [$F(2,29) = 18.60$; $p < .01$]. Die paarweisen post-hoc Vergleiche (inkl. Korrektur des Alpha-Niveaus) zwischen den drei Parametern (sa_RT3, sa_RT5, sa_RThits) ergaben, dass alle drei Gruppen deutlich weniger Zeit für die korrekte Zurückweisung eines 3-Punkte-Musters benötigten (817 ± 205) als für die beiden anderen Parameter (sa_RT5: 1072 ± 423 , sa_RThits: 956 ± 220). Darüber hinaus waren die Reaktionszeiten für einen Treffer (richtige Reaktion auf 4-Punkte-Muster) signifikant niedriger als für die korrekte Zurückweisung eines 5-Punkte-Musters ($p < .05$). Im Folgenden werden die Reaktionszeiten und Fehlermaße der drei Gruppen im Einzelnen betrachtet. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der non-parametrischen Auswertung zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisse der non-parametrischen Auswertung (Kruskal-Wallis-H-Test)

Parameter	ADHS (N =11) M (SD)	AS (N =11) M (SD)	AS/ADHS (N = 11) M (SD)	p-Wert ¹
sa_RT3	702 (194)	833 (192)	917 (185)	.021*
sa_RT5	1019 (452)	1145 (441)	1050 (405)	.654
sa_RThits	912 (263)	961 (227)	996 (174)	.401
sa_FA3	7.4 (5.4)	4.6 (3.1)	11.7 (9.9)	.102
sa_FA5	15.5 (10.7)	9.3 (5.6)	13.0 (8.6)	.354
sa_MI	36.4 (17.7)	23.5 (16.9)	34.6 (20.1)	.190
sa_SF	59.2 (22.6)	37.3 (23.5)	59.3 (30.4)	.083

Anmerkungen: M = Mittelwert; (SD) = Standardabweichung; ¹Monte-Carlo Methode des exakten Testens; *p > .05.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass die ADHS-Kinder in allen drei Parametern die schnellsten Reaktionszeiten erreichen, gleichzeitig jedoch auch die größte Varianz aufweisen. Die Kinder der komorbiden Gruppen (Autismus plus ADHS) erzielten in zwei von den drei untersuchten Parametern die langsamsten Reaktionszeiten (sa_RT3, sa_RThits). Ein statistisch bedeutsames Ergebnis ergab sich jedoch nur für das 3-Punkte-Muster ($p < .021$). Die weiterführende Datenanalyse (Mann-Whitney-U-Test; Alpha-Adjustierung nach dem Holm-Prinzip) zeigte, dass die ADHS-Kinder bei der Zurückweisung eines 3-Punkte-Muster signifikant schneller waren als die Kinder der komorbiden Gruppe ($p < .01$).

2.3.3.2 Fehleranalyse der drei klinischen Gruppen

Die Fehleranalyse ergab, dass sich die drei Gruppen in keinem der drei Parameter signifikant voneinander unterschieden. Allerdings wies die Asperger-Gruppe tendenziell die geringsten Fehlerraten auf (siehe Abbildung 13).

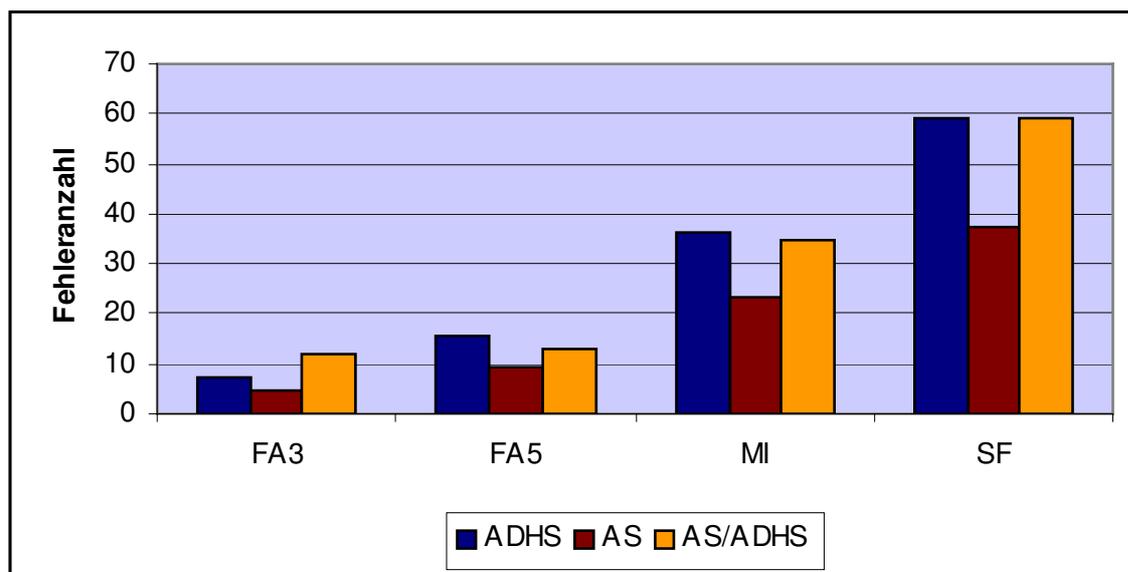


Abbildung 13: Fehlerhäufigkeiten der drei klinischen Gruppen im SA_Dots

2.3.3.3 Vergleich der drei psychiatrischen Gruppen mit der Normstichprobe

Tabelle 9 beinhaltet den Vergleich der drei klinischen Gruppen mit der Normstichprobe, folglich sind hier die z-Werte abgebildet.

Tabelle 9: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der drei klinischen Gruppen (z-Transformation) im Vergleich zur Normstichprobe

Parameter	ADHS (N = 11) M (SD)	AS (N = 11) M (SD)	AS/ADHS (N = 11) M (SD)	F-Wert	REGW
sa_z_RT3	-1.10 (1.78) -0.52 (1.74)	0.49 (1.79)	0.75 (1.04)	4.44	(ADHS) (AS/kom.)*
sa_z_RT5	-0.56 (1.57)	1.38 (2.67)	0.27 (1.29)	2.53	n.s.
sa_z_RThits		0.65 (1.79)	0.50 (1.05)	2.14	n.s.
sa_z_FA3	0.55 (1.29)	-0.21 (0.91)	1.59 (2.28)	3.52	(AS/ADHS) (ADHS,kom.)*
sa_z_FA5	1.49 (2.42)	0.63 (1.67)	0.91 (1.65)	0.55	n.s.
sa_z_MI	1.69 (1.56)	0.63 (2.51)	1.49 (1.71)	0.55	n.s.

Anmerkungen: M = Mittelwert; (SD) = Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant; *p < .05; REGW = F-Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test; kom. = komorbide Gruppe.

Der Gruppenvergleich (Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test) ergab, dass die ADHS-Kinder in ihren Reaktionen auf die 3-Punkte-Muster mehr als eine Standardabweichung schneller waren als die Kinder der Normstichprobe. Darüber hinaus unterschieden sie sich diesbezüglich signifikant von den beiden anderen klinischen Gruppen (siehe Abbildung 14).

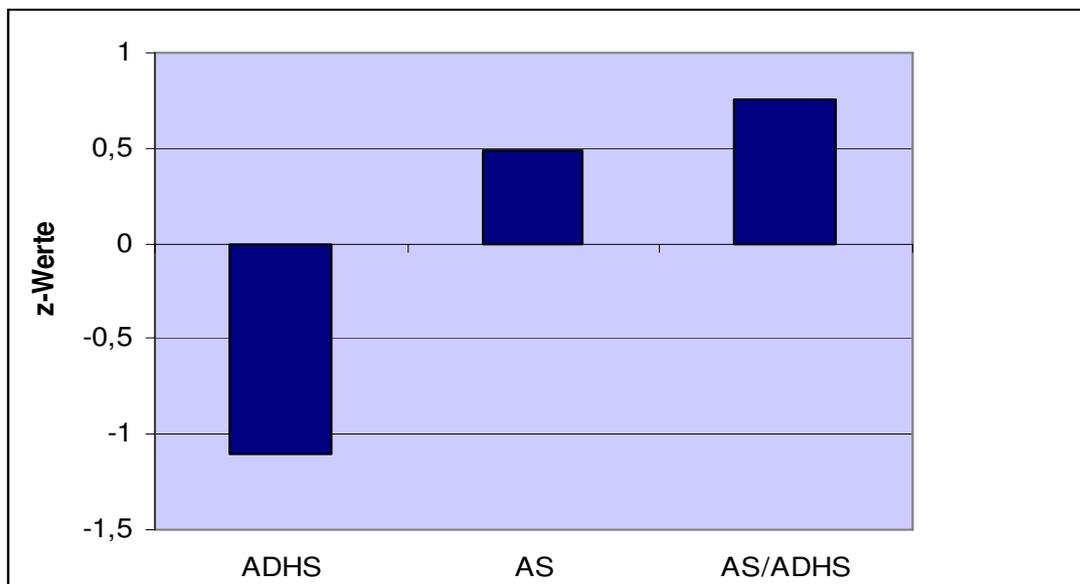


Abbildung 14: z-Werte der drei klinischen Gruppen für die mittlere Reaktionszeit auf ein 3-Punkte-Muster im SA_Dots

Die Asperger-Kinder waren bzgl. ihrer Reaktionen auf das 5-Punkte-Muster mehr als eine Standardabweichung langsamer als die Norm bei gleichzeitig großen Streuungswerten. Die Reaktionszeiten der drei Patientengruppen hinsichtlich der Treffer (sa_RThits) unterschieden sich nur marginal von der Norm.

Hinsichtlich der falschen Alarme auf ein 3-Punkte-Muster wich die ADHS-Gruppe am stärksten von der Norm ab und unterschied sich diesbezüglich signifikant von der Asperger-Gruppe. Sowohl die komorbide Gruppe als auch die ADHS-Gruppe wichen bezüglich der Häufigkeit falscher Alarme auf ein 5-Punkte-Muster mehr als eine Standardabweichung von der Norm ab. Dahingegen unterschied sich die Asperger-Gruppe in keinem Fehlermaß bedeutsam von der Normstichprobe.

Zusammenfassend machten die ADHS-Kindern tendenziell mehr Fehler als die Autisten. Dabei passte das Fehlerprofil der komorbiden Gruppe insgesamt besser zu dem der ADHS-Gruppe. Die Reaktionszeiten der komorbiden Gruppe entsprachen tendenziell jedoch eher denen der Asperger-Gruppe. Tatsächlich ergaben die weiterführenden post-hoc Analysen nur bezüglich eines Fehlermaßes (sa_z_FA3) einen signifikanten Unterschied zwischen den Kindern der komorbiden Gruppe und den Autisten.

2.3.4 Zusammenfassung aller Ergebnisse

Die nun folgende Tabelle fasst noch einmal alle dargestellten Ergebnisse überblicksartig zusammen.

Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus SS_VIS, IFE und SA_DOTS

	Autismus	ADHS	Autismus/ADHS
<u>SS VIS</u>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten im Normbereich ◆ signifikant mehr Fehler als Norm 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten im Normbereich ◆ Fehler im Normbereich 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten tendenziell am langsamsten ◆ Fehler im Normbereich
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten unterhalb der Norm ◆ im Vergleich zur Norm erhöhte Fehlerraten 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten im Normbereich ◆ Tendenziell höchste Fehlerraten (Ausnahme Emotion „wütend“) 	<ul style="list-style-type: none"> heterogene Leistung: ◆ tendenziell verlangsamte Reaktionszeiten ◆ im Vergleich zur Norm erhöhte Fehlerraten
	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten knapp unterhalb der Norm ◆ Tendenziell die geringsten Fehlerraten 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten tendenziell am schnellsten ◆ Tendenz zu mehr Fehlern 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Reaktionszeiten ähnlich wie in der ADHS-Gruppe ◆ Tendenz zu mehr Fehlern

Anmerkungen: SS_VIS: Shifting Attentional Set Visual; IFE: Identification Facial Expressions; SA_DOTS: Sustained Attention Dots.

2.4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neuropsychologische Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede von Autismus und ADHS genauer zu betrachten. Im Mittelpunkt standen die Differenzierbarkeit der drei Gruppen anhand ihrer neuropsychologischen Leistungsprofile, die Klärung der Frage nach der Spezifität der ToM-Defizite und die Frage nach der Art des ätiologischen Zusammenhangs. Durchgeführt wurde die Untersuchung mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie (ANT). Die aktuelle Literatur legt die Vermutung nahe, dass Autisten vor allem in klassischen ToM-Aufgaben und in Aufgaben zur Erfassung der kognitiven Flexibilität Schwierigkeiten aufweisen, wohingegen Kinder mit ADHS eher im Bereich der Daueraufmerksamkeit und der Inhibitionskontrolle defizitäre Leistungen zeigen.

Im Rahmen unserer Untersuchung zeigte sich, dass sich die drei Gruppen im Bereich der **kognitiven Flexibilität bzw. der Inhibition (SS_VIS)** weder anhand ihrer Reaktionszeiten noch mittels ihrer Fehlermaße signifikant voneinander unterscheiden ließen. Im Zusammenhang mit der **emotionsbezogenen Gesichtererkennung**, erfasst mit dem **IFE**, fanden sich insgesamt ebenfalls keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Annahme, dass Autisten in diesem Bereich deutlich mehr Fehler machen, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich sogar, dass die ADHS-Kinder, insbesondere bei den Emotionen „ängstlich“ und „glücklich“, zu mehr Fehlern neigten. Gleichwohl erreichten die Kinder und Jugendlichen mit Autismus bzw. Asperger-Syndrom in allen Bedingungen tendenziell langsamere Reaktionszeiten als die ADHS-Kinder. Erwartungskonform machten die ADHS-Kinder im Bereich der **Daueraufmerksamkeit (SA_DOTS)** mehr Fehler als die Autisten. Zugleich erzielten sie die schnellsten Reaktionszeiten, unterschieden sich diesbezüglich jedoch nicht bedeutsam von der komorbiden Gruppe (Autismus plus ADHS). Dahingegen erzielten die autistischen Kinder in allen Maßen die geringsten Fehlerzahlen, ließen sich hinsichtlich ihrer Reaktionszeiten aber nicht von den beiden anderen Gruppen (ADHS, Autismus plus ADHS) differenzieren. Die beschriebenen Unterschiedstendenzen in den drei klinischen Gruppen fanden sich jedoch nicht im Vergleich zur Normstichprobe.

Insgesamt weisen die vorliegenden Ergebnisse eher auf einen **additiven Zusammenhang** der beiden Störungsbilder hin, da sich keine eindeutige Zuordnung

zu dem neuropsychologischen Leistungsprofil einer der beiden psychiatrischen Gruppen vornehmen ließ. Die Defizite der komorbiden Gruppe (Autismus plus ADHS) entsprachen in den Bereichen Daueraufmerksamkeit und exekutive Aufmerksamkeit eher denen der ADHS-Gruppe, wohingegen das Leistungsprofil der komorbiden Gruppe (Autismus plus ADHS) im IFE eher dem der Asperger-Gruppe entsprach.

Unsere Daten stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zweier aktuellerer Untersuchungen (Geurts et al., 2004b; Goldberg et al., 2005), die ebenfalls sowohl bei den Kindern und Jugendlichen mit Autismus als auch bei den ADHS-Kindern Beeinträchtigungen in der Inhibitionsleistung und in der kognitiven Flexibilität fanden. Aus methodischer Sicht konnte für die vorliegende Untersuchung keine plausible Erklärung für die mangelnde Unterscheidbarkeit der drei psychiatrischen Gruppen von der gesunden Kontrollgruppe gefunden werden. Allerdings hat sich im Rahmen unserer eigenen Vorarbeiten gezeigt, dass rund 25% der ADHS-Kinder (mit einer klinisch relevanten Symptomatik) ein unauffälliges neuropsychologisches Leistungsprofil aufweisen (Hanisch et al., 2004). Das könnte zumindest eine Erklärung sein, da die Reliabilität der hier verwendeten Verfahren als gut bewertet werden kann (Günther et al., 2005). Alternativ könnte aber auch der niedrige sozioökonomische Status der gesunden Kontrollkinder für ihre schlechten Leistungen verantwortlich sein.

Im Hinblick auf die Frage der Spezifität bezüglich der **emotionsbezogenen Gesichtererkennung** legen die Ergebnisse den Schluss nahe, dass Defizite in diesem Bereich **nicht spezifisch für Autismus** sind. Es bleibt jedoch offen, inwieweit die gefundenen Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus oder ADHS auf gleiche bzw. unterschiedliche neuropsychologische Auffälligkeiten zurückzuführen sind. Es ist nicht auszuschließen, dass es auch bei ADHS zu funktionellen Abweichungen im Gesichtererkennungssystem kommt, unabhängig davon, wie diese aussehen mögen. Allerdings bleibt das zu diesem Zeitpunkt noch Spekulation. Neurofunktionelle Untersuchungen stellen hier sicherlich eine sinnvolle Ergänzung dar.

Eine andere Erklärung für die schlechten Leistungen der ADHS-Kinder bei der Gesichtererkennung ist möglicherweise in der Unaufmerksamkeitssymptomatik selbst begründet (Singh et al., 1998). So wäre es denkbar, dass Kinder und

Jugendliche mit ADHS bedingt durch ihre Aufmerksamkeitsproblematik wesentliche Merkmale bei der Enkodierung relevanter Informationen übersehen und somit nicht in die Reizverarbeitung mit einbeziehen können. Man könnte argumentieren, dass die tendenziell erhöhten Fehlerraten der ADHS-Gruppe, im Sinne eines eher impulsiven Arbeitsstils, für diese Annahme sprechen. Allerdings ist dieses Ergebnis nicht in einem statistischen Sinne signifikant geworden, so dass eine solche Interpretation kritisch ist. Dagegen sprechen zudem neuere Untersuchungen, die Hinweise dafür liefern, dass Kinder mit ADHS weniger Defizite in den Selektivitätsaspekten der Aufmerksamkeit aufweisen (Konrad et al., 2004), sondern vielmehr Beeinträchtigungen im Bereich der allgemeinen Aktiviertheit und der längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit (Daueraufmerksamkeit) haben. Dafür würde zumindest sprechen, dass die Anzahl der Auslassungen der von uns untersuchten ADHS-Kinder nicht erhöht bzw. sogar vergleichbar mit der Norm waren. Andererseits wäre auch denkbar, dass die in den ToM-Aufgaben beobachteten Beeinträchtigungen gar nicht ursächlich mit der Primärstörung (ADHS) zusammenhängen, sondern vielmehr Ausdruck einer beginnenden Verhaltensproblematik sind. Zwar wurden Kinder mit der Diagnose einer Störung des Sozialverhaltens von der vorliegenden Arbeit ausgenommen, es ist aber nicht auszuschließen, dass zumindest bei einigen Kindern milde Auffälligkeiten ohne einen relevanten Krankheitswert vorlagen, die daher zum Untersuchungszeitpunkt mit den üblichen klinischen Verfahren noch nicht erfasst werden konnten. Erwiesenermaßen haben Kinder und Jugendliche mit einer Störung des Sozialverhaltens Schwierigkeiten bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli (Herpertz et al., 2003). Demnach scheinen sie bei der Emotionsverarbeitung schneller zu habituieren und die Stimuli gleichzeitig weniger intensiv zu verarbeiten. Stadler et al. (2006) fanden sowohl bei der Rekognition emotionaler Stimuli als auch bei der kognitiven Kontrolle des emotionalen Verhaltens Beeinträchtigungen bei Kindern und Jugendlichen mit einer Störung des Sozialverhaltens bzw. mit ADHS und einer komobiden Störung des Sozialverhaltens (Stadler et al., 2006). Auf neurophysiologischer Ebene fand sich eine reduzierte Aktivität in der Amygdala (Sterzer et al., 2005) und im Bereich des rechten anterioren cingulären Kortex (Stadler et al., 2006). Sollten sich tatsächlich einige Kinder mit einer beginnenden Störung des Sozialverhaltens in der Stichprobe befunden haben, wäre dies eine plausible Erklärung für ihre schlechten Leistungen. Ferner könnte man daraus schlussfolgern, dass unterschiedliche Defizite für die

Beeinträchtigungen der Kinder und Jugendlichen mit ADHS bzw. Autismus in der ToM-Aufgabe verantwortlich sind. Demzufolge könnte man vermuten, dass ADHS-Kinder eher Probleme bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli haben, wohingegen sich bei Autisten ein Defizit bei der Verarbeitung von Gesichtern findet.

Buitelaar et al. (1999) konstatieren, dass die schlechten ToM-Leistungen der ADHS-Kinder auch ein Resultat defizitärer Exekutivfunktionen sein könnten. Die Arbeitsgruppe geht davon aus, dass es eine funktionale Verbindung zwischen der Entwicklung exekutiver Funktionen und der Repräsentation mentaler Zustände gibt. Unsere Daten liefern jedoch keine sinnvoll interpretierbaren Belege für diese Theorie. Ebenfalls konnte keine Korrelation zwischen der Leistung in den EF-Aufgaben und der Leistung in den ToM-Aufgaben gefunden werden.

Letztlich muss kritisch hinterfragt werden, ob das von uns verwendete Stimulusmaterial von Ekman und Friesen (1975) noch ausreichend aktuell ist. Möglicherweise hätte neues Stimulusmaterial zu einer Verbesserung der ökologischen Validität beigetragen. Das ist ein nicht zu vernachlässigender Aspekt, da Fotos letztlich immer nur ein statisches Abbild eines dynamischen Ausdrucks darstellen, was die Übertragbarkeit der Daten auf alltagsrelevante Situationen sowieso schon einschränkt.

Abschließend betrachtet sollten die Daten ohnehin mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um eine relativ kleine Stichprobe handelt und sich die inhaltliche Interpretation der Daten vor allem auf die Analyse der z-Werte stützt. Da der Begriff „Exekutivfunktionen“ unterschiedliche kognitive Funktionen vereint, sollte dem in zukünftigen Untersuchungen Rechnung getragen werden, indem ein breiteres Aufgabenspektrum in die Untersuchung einbezogen wird. Ebenso scheint die im Bereich der emotionsbezogenen Gesichtererkennung eingesetzte ToM-Aufgabe (IFE) nicht unbedingt geeignet, um eine gute Differenzierung der drei klinischen Gruppen voneinander zu erreichen. Weiterführende Studien sollten daher ToM-Aufgaben verwenden, die auch höheren methodischen Ansprüchen gerecht werden, durch zum Beispiel die Implementierung einer Kontrollaufgabe (z.B. Mustererkennung). Trotz der diskutierten Vorbehalte erscheint es sinnvoll, ToM-Aufgaben standardmäßig mit in den diagnostischen Prozess einzubauen. Nur so kann man schon frühzeitig auf potentielle Schwierigkeiten aufmerksam werden.

Zusammenfassend fanden sich Hinweise, die dafür sprechen, dass es sich beim komorbiden Auftreten von Autismus plus ADHS eher um einen additiven Zusammenhang handelt. Sowohl Kinder und Jugendliche mit Autismus als auch ADHS-Kinder scheinen Defizite im Bereich der kognitiven Flexibilität und der Inhibition aufzuweisen. Darüber hinaus sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass Defizite im Bereich der Theory of Mind nicht spezifisch für Autismus sind. Erwartungskonform erzielten die ADHS-Kinder bei der längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit tendenziell die schlechtesten Leistungen.

3. SCHWACHE ZENTRALE KOHÄRENZ: EIN SPEZIFISCHER KOGNITIVER VERARBEITUNGSSTIL FÜR KINDER UND JUGENDLICHE MIT AUTISMUS?

3.1 EINLEITUNG

Besondere Aufmerksamkeit genoss in den letzten Jahren die Konzeptualisierung der attentionalen Beeinträchtigungen bei Autisten als „schwache zentrale Kohärenz“ (SZK) (Frith, 1989a). Zentrale Idee dieses Ansatzes ist die Annahme einer Beeinträchtigung der zentralen Systeme, die für eine kontextbezogene Integration einzelner Reizmerkmale zu einem holistischen Ganzen verantwortlich sind (vergleiche Kapitel 1, Abschnitt 1.5.2). Die empirischen Befunde legen die Vermutung nahe, dass autistische Menschen spezielle Kompetenzen im Zusammenhang mit lokaler visueller Suche besitzen. Es bleibt jedoch bislang unklar, worauf sich die guten Leistungen bei der lokalen visuellen Reizverarbeitung begründen. In Anlehnung an die klassische Theorie der schwachen zentralen Kohärenz (SZK) wurde bislang davon ausgegangen, dass gute visuelle Suchleistungen von Autisten auf ein Defizit der globalen Reizverarbeitung zurück zu führen sind. Neuere Untersuchungen führten jedoch zu einer Revision dieser ursprünglichen Theorie. Die revidierte Fassung der SZK-Theorie postuliert, dass Beeinträchtigungen in frühen Wahrnehmungsprozessen für den relativen Leistungsvorteil bei der Verarbeitung lokaler Reizeigenschaften verantwortlich sind, ohne dass dabei jedoch die globale Reizverarbeitung beeinträchtigt ist (Mottron et al., 2003; Plaisted et al., 2003). Plaisted et al. (2003) nehmen an, dass dieser lokale Verarbeitungsvorteil seinen Ursprung möglicherweise in sehr frühen Phasen der visuellen und auditorischen Reizverarbeitungshierarchie hat.

Eine klassische Anordnung zur Untersuchung dieses Konstruktes ist der Embedded Figure Task (EFT) von Gottschaldt (1927). Dabei handelt es sich um eine visuelle Form-Rekognitions-Aufgabe, bei welcher ein Zielreiz zu suchen ist, der in einer komplexen Figur versteckt ist. Die verhältnismäßig guten Leistungen der Autisten im Vergleich zu gesunden Kindern wurden als Indikator für schwache zentrale Kohärenz interpretiert.

Da die vorliegende Arbeit das Ziel verfolgt, neurokognitive Defizite von autistischen Kindern und ADHS-Kindern miteinander zu vergleichen, wird ebenfalls eine ADHS-Gruppe mit dem EFT-Paradigma untersucht. In der Literatur finden sich Hinweise, die dafür sprechen, dass die Basismechanismen visueller Suche bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS intakt sind (van der Meere und Sergeant, 1988; Hooks et al., 1994; Hazell et al., 1999; Mason et al., 2003). Es ist vielmehr anzunehmen, dass diese Patientengruppe ein Problem bei der längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit hat, welches für die defizitären Leistungen in visuellen Suchaufgaben verantwortlich ist. Bisher gibt es nur wenige Studien, die überhaupt Paradigmen zur visuellen Suche bei ADHS-Kindern verwendet haben (Karatekin und Asarnow, 1998; Hazell et al., 1999; Mazon et al., 2003). Unserem Wissen nach wurde der EFT an ADHS-Patienten bislang noch gar nicht untersucht.

Bezug nehmend auf die Vorbefunde vermuten wir, dass die Autisten ähnlich gute Leistungen wie die gesunden Kinder und Jugendlichen zeigen. In Anlehnung an die revidierte Fassung der SZK-Theorie ist das vor allem auf Beeinträchtigungen in frühen Wahrnehmungsprozessen bzw. in frühen Phasen der visuellen Reizverarbeitung zurück zu führen. Im Gegensatz dazu erwarten wir in der ADHS-Gruppe insgesamt eher quantitative Leistungsabweichungen in Form einer größeren Leistungsvariabilität, die sich in längeren Reaktionszeiten und einer Tendenz zu mehr Fehlern äußern könnte.

Daraus ergeben sich für die vorliegende Untersuchung folgende Fragestellungen: 1. Findet sich im Rahmen unserer Untersuchung auf Verhaltensebene empirische Evidenz für die revidierte Fassung der SZK-Theorie (z.B.: vergleichbar gute Leistungen der Autisten und der gesunden Kontrollgruppe)? 2. Ist eine schwache zentrale Kohärenz tatsächlich ein autismusspezifischer kognitiver Verarbeitungsstil? 3. Inwieweit weichen die Leistungsprofile der beiden Patientengruppen im Embedded Figure Task voneinander ab und wie stellen sie sich im Vergleich zu gesunden Kindern dar?

3.2 METHODIK

3.2.1 Material und Methoden

3.2.1.1 Probanden und Einschlusskriterien

Es wurden 12 rechtshändige männliche Jugendliche mit der Diagnose Asperger-Syndrom oder High-Functioning Autismus (HFA) (14.42 ± 2.75 Jahre) und 12 ebenfalls rechtshändige Jugendliche mit der einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung untersucht (13.17 ± 2.73 Jahre). In der Kontrollgruppe befanden sich 12 gesunde Kontrollkinder männlichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 14.33 Jahren ($SD = 2.67$ Jahre) und ohne eine psychiatrische Krankheitsgeschichte. Alle Gruppen wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter, Händigkeit und IQ parallelisiert. Die Kinder der beiden psychiatrischen Gruppen erfüllten die Diagnosekriterien einer Erkrankung aus dem autistischen Spektrum bzw. einer ADHS nach ICD-10 und DSM-IV. Alle Kinder erhielten eine ausführliche psychiatrische Untersuchung. Ferner wurde die Ausprägung der autistischen Symptome anhand der deutschen Version der Autismus Diagnostischen Beobachtungsskala (ADOS-G; Lord, 2000) und einem halbstrukturierten autismusspezifischen Elterninterview (ADI-R; Le Couteur et al., 1989) überprüft. Die Patienten mit Asperger-Syndrom hatten einen $IQ > 80$, erfüllten die DSM-IV Diagnosekriterien für das Asperger-Syndrom und die cut-off Kriterien des ADOS-G und ADI-R für Autismus und Autismus-Spektrumsstörungen. Die Kinder und Jugendlichen mit der Diagnose HFA erfüllten die ADOS-G und ADI-R Kriterien für Autismus, hatten ebenfalls einen $IQ > 80$ und in ihrer Anamnese eine signifikante Sprachentwicklungsverzögerung (bis zu 36 Monaten und älter). Da viele Patienten mit Asperger-Syndrom ebenfalls die Kriterien des ADOS-G und ADI-R für Autismus erfüllen (z.B.: Mayes et al., 2001), war das Hauptunterscheidungskriterium zwischen den Patienten mit Asperger-Syndrom und HFA eine klinisch bedeutsame Sprachbeeinträchtigung. Zusätzlich füllten alle Eltern der autistischen Kinder und Jugendlichen den Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) (deutsch von Bölte et al., 2000) aus. Der nonverbale IQ wurde mit dem Culture Fair Intelligenz Test 20, (Weiß, 1998) erhoben. Für die ADHS-Gruppe schloss der Diagnoseprozess eine ausführliche Anamneseerhebung, ein halbstrukturiertes Interview der Eltern zur Psychopathologie des Kindes (K-DIPS; Unwehr et al., 1995), eine körperliche Untersuchung, eine Intelligenz- und Fragebogenuntersuchung und

ein Fragebogenurteil des Verhaltens durch Lehrer und Eltern ein (FBB-HKS). Der FBB Bogen beinhaltet eine Unaufmerksamkeits-, eine Hyperaktivitäts- und eine Impulsivitätsskala. Werte von 0-3 sind möglich, Werte von 2 oder 3 sind als relevant definiert. Für die jeweiligen Skalen sind Grenzwerte von 6, 3 bzw. 1 relevante Items festgelegt und weisen somit auf eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ADHS hin (Döpfner und Lehmkuhl, 1998). Alle hier beschriebenen Kinder erreichten mindestens auf der Unaufmerksamkeitsskala die vorgeschriebene Anzahl von 6 auffälligen Items. Um andere bedeutsame kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankungen auszuschließen, mussten alle Eltern die Child Behavior Checklist (CBCL) von Achenbach und Edelbrock (1983) ausfüllen. Keines der Kinder zeigte irgendeine relevante somatische oder psychiatrische Erkrankung mit Ausnahme von Autismus bzw. ADHS in den klinischen Gruppen. Im Folgenden (Tabelle 11) findet sich eine Übersicht der wichtigsten klinischen und demographischen Daten.

Tabelle 11: Stichprobencharakteristika für die drei Gruppen

		Kontrollen	Autisten	ADHS	p
Alter M (Range; SD)		14.33 (10-18; 6.67)	14.42 (10-18; 2.75)	13.17 (10-18; 2.73)	p = .37
IQ (CFT-20) M (Range; SD)		109.33 (83.132; 13.62)	110.08 (83-134; 20.04)	97.58 (83-114; 8.82)	
Händigkeit		12 Rechtshänder	12 Rechtshänder	12 Rechtshänder	p = .10
Diagnose	ASP	-	9	-	
	HFA	-	3	-	
	ADHS	-	-	12	

Anmerkungen: ASP: Asperger-Syndrom; HFA: High-Functioning Autismus; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung Diagnosen wurden in Anlehnung an DSM-IV bzw. ICD-10 gestellt; M (SD): Mittelwert und Standardabweichung.

Die Homogenität der Varianzen war bezüglich des Alters gegeben, allerdings traf das nicht für den IQ zu. Ebenso lag in der ADHS-Gruppe bezüglich des Alters keine Normalverteilung der Daten vor. Daher wurden die Daten nonparametrisch mit Hilfe des Kruskal-Wallis-H-Test ausgewertet. Dabei unterschieden sich die Gruppen weder signifikant bezüglich ihres Alters noch hinsichtlich ihrer intellektuellen Fähigkeiten. Wobei der IQ der ADHS-Gruppe tendenziell im Mittel etwas niedriger lag

als in den beiden anderen Gruppen ($p = .10$). Tabelle 12 liefert eine detaillierte Übersicht über die Symptomausprägung in der Gruppe der Autisten.

Tabelle 12: Ausprägung autistischer Symptome in der Patientengruppe.

Verhaltensbeobachtung (ADOS-G)	M (SD)
ADOS (Kommunikation)	2.5 (2.83)
ADOS (Soziale Interaktion)	4.79 (4.95)
ADOS (Kommunikation und soziale Interaktion)	7.46 (7.81)
ADOS (Stereotypes und repetitives Verhalten)	0.83 (1.13)
Elterninterview (ADI-R)	M (SD)
ADI-R (Kommunikation)	7.88 (8.76)
ADI-R (Soziale Interaktion)	11.08 (12.25)
ADI-R (Stereotypes und repetitives Verhalten)	2.96 (3.22)

Anmerkungen: ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ADI-R: Autism Diagnostic Interview, Revised; M (SD): Mittelwert und Standardabweichung.

Die obige Tabelle verdeutlicht noch einmal, dass die Autisten insbesondere in den Bereichen Kommunikation und soziale Interaktion Defizite aufwiesen. Erwartungsgemäß waren stereotype und repetitive Verhaltensmuster bei den Asperger-Autisten und den HFA weniger deutlich ausgeprägt.

3.2.1.2 Stimuli und experimentelles Design

Das hier verwendete Paradigma (Embedded Figure Task, vgl. Abbildung 1) wurde im Rahmen einer Studie an gesunden Erwachsenen bereits erstmals überprüft und eingesetzt (Manjaly et al., 2003). Für die vorliegende Untersuchung wurde die ursprünglich für Erwachsene entwickelte Version in ihrer Komplexität reduziert, da sie für die Untersuchung von Kindern nicht geeignet war. Dazu wurden 12 Figuren vergleichbarer Komplexität mit Hilfe des Graphikprogramms Corel Draw 9.0, bestehend aus jeweils acht Linien, hergestellt. Jeder Stimulus wurde während des Experiments acht Mal dargeboten, vier Mal während des EFT und vier Mal während der Kontrollaufgabe. Insgesamt gab es 48 Trials in jeder Bedingung. Die komplexen Figuren wurden jeweils gleichzeitig mit einer einfachen Figur dargeboten. In 50 % der

Trials wurde die Zielfigur links der komplexen Figur und in den anderen 50 % rechts der komplexen Figur präsentiert. Bei der Hälfte aller Trials war die Zielfigur in die komplexe Figur eingebettet, während sie in den übrigen 50 % nicht in der komplexen Figur enthalten war. Zur Vermeidung von Primingeffekten wurde jede richtige Zielfigur nur einmal während des Experiments dargeboten. Aufgabe der Probanden war es zu entscheiden, ob die Zielfigur in der komplexen Figur enthalten war oder nicht. Die Entscheidung, ob die Zielfigur tatsächlich in der komplexen Figur enthalten war, erforderte eine Zergliederung der komplexen Figur in einzelne Sub-Strukturen. Um andere in den EFT involvierte kognitive Prozesse zu kontrollieren, wie zum Beispiel allgemeine Aspekte visueller Suche oder die Wahrnehmung komplexer geometrischer Figuren, wurde eine Kontrollaufgabe (CT) implementiert. Bei der Kontrollaufgabe handelte es sich um eine einfache Form-Vergleichsaufgabe, die keine visuelle Suchleistung verlangte. Das charakteristische der Kontrollaufgabe war, dass eine Substruktur in der komplexen Figur grau hervorgehoben wurde. Die Versuchsperson musste entscheiden, ob die grau hervorgehobene Substruktur mit der simultan dargebotenen Zielfigur übereinstimmte oder nicht. Abbildung 15 zeigt ein Beispiel des verwendeten Stimulusmaterials (EFT und Kontrollaufgabe).

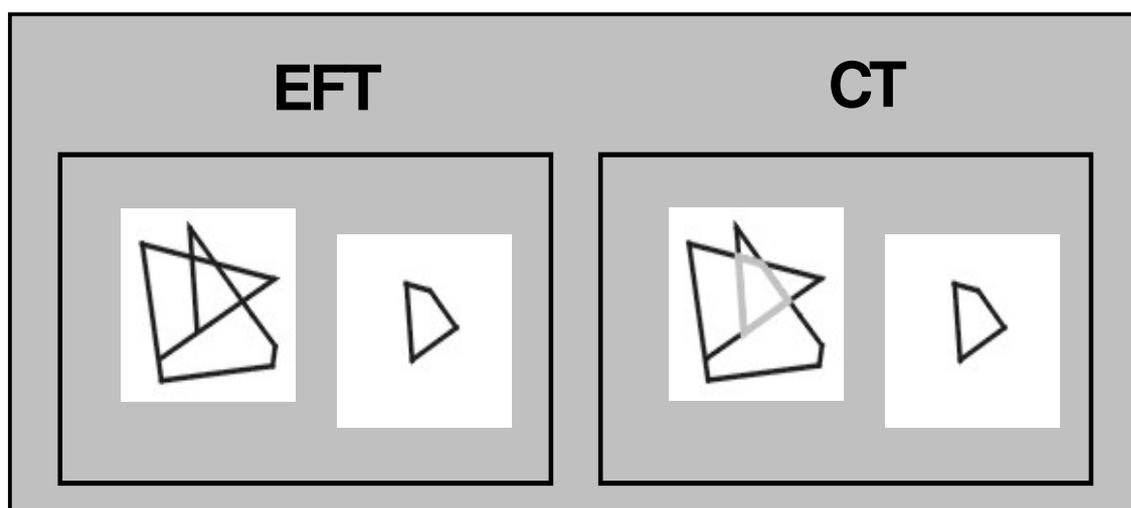


Abbildung 15: Embedded Figure Task (EFT) und Kontrollaufgabe (CT)

Darüber hinaus wurde eine high-level Baseline (BL) eingebaut. Dabei handelte es sich um eine Form-Wiedererkennungsaufgabe, bei welcher der Versuchsperson ein Dreieck bzw. ein Rechteck dargeboten wurde, das per Mausklick (rechts bzw. links) diskriminiert werden musste. Konkret bedeutete das, dass die Probanden bei Erscheinen des Dreiecks die rechte Maustaste und bei Erscheinen des Rechtecks

die linke Maustaste drücken mussten. Die Einführung der high-level Baseline ermöglichte uns sowohl die Kontrolle visueller Wiedererkennensleistungen und aufmerksamkeitsbezogener Prozesse als auch die Kontrolle von motorischen Prozessen und Entscheidungsfindungsprozessen. Gleichzeitig erforderte sie weder visuell-räumliche Suchleistungen noch Formenvergleiche. Durch die BL wurde außerdem sichergestellt, dass sich die Probanden in beiden Bedingungen (EFT, CT) in dem gleichen kognitiven Zustand befanden. Es handelte sich somit um eine hierarchisch strukturierte Anordnung. Während die Kontrollaufgabe alle EFT relevanten Prozesse kontrollierte, mit Ausnahme der visuellen Suche, kontrollierte die Baseline die eher basalen kognitiven und motorischen Prozesse, die sowohl im EFT als auch im CT relevant waren. Auf eine Variation des Faktors Orientierung (vertikal vs. horizontal) konnte verzichtet werden, da sich in einer Voruntersuchung gezeigt hatte, dass es keine signifikanten Interaktionen zwischen dem Faktor „Aufgabe“ und „Display Orientierung“ gab.

Die Stimuli wurden den Probanden in schwarzer Farbe auf weißem Hintergrund auf einem 13 x 15 cm großen Bildschirm präsentiert. Sie wurden mit Hilfe von Presentation 7.96 (Neurobehavioral Systems Inc., San Francisco) für jeweils 3000 ms dargeboten (SOT: stimulus on-time), mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 1000 ms. Die Distanz der Probanden zum Bildschirm betrug 33 cm. In 50 % der Durchgänge erschien der Zielreiz links von der Bildschirmmitte und die komplexe Figur rechts davon, in den übrigen 50 % der Durchgänge verhielt es sich genau anders herum. Um Reihenfolgeeffekten vorzubeugen, wurden zwei verschiedene Blocksequenzen eingeführt. Parallel wurden die Stimuli über die jeweiligen Blöcke und Bedingungen für jede Versuchsperson randomisiert.

Zur Optimierung der statistischen Effizienz in fMRT-Untersuchungen wurde ein Block-Design ausgewählt. Jeder einzelne Block bestand aus sechs Trials, dauerte 24 Sekunden und wurde durch eine sechs Sekunden lang andauernde Instruktionsphase eingeleitet. Insgesamt bestand das Experiment aus acht EFT-Blöcken, acht CT-Blöcken, 16 BL-Blöcken und dauerte 16 Minuten. Als Indikatoren für die Aufgabenschwierigkeit und die erbrachte Leistung wurden folgende Einflussvariablen erhoben: 1. Reaktionszeiten (gemessen wurde die Zeit vom Stimulus On-Set bis zum Mausdruck) und 2. Fehlerraten. Die Probanden wurden aufgefordert die Maustaste so schnell wie möglich zu drücken, sobald sie sich ihrer

Entscheidung sicher sind. In allen drei Bedingungen (EFT, CT, BL) betrug die Anzahl der korrekten Ja- und Nein- Antworten 50 %.

3.2.1.3 Statistische Analysen

Alle Daten wurden mit Hilfe von SPSS 11.5 (SPSS Inc., 2001) analysiert. Die Überprüfung der Voraussetzungen für eine multivariate Auswertung der Daten ergab, dass das Kriterium der Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) und der Varianzhomogenität (Levene-Test) als gegeben angenommen werden konnte. Aus diesem Grund wurde sowohl zum Vergleich der Reaktionszeitwerte zwischen den drei Gruppen als auch zur Überprüfung der Gruppenunterschiede hinsichtlich des Prozentsatzes korrekter Antworten eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungsdesign berechnet. Post-hoc Differenzen zwischen den Gruppen wurden nach dem Bonferroni-Prinzip überprüft.

3.3 ERGEBNISSE

Bei den berichteten Daten handelt es sich um die Verhaltensdaten einer fMRT-Studie, das heißt alle Probanden bearbeiteten die Aufgabe, während sie in einem MR Tomographen lagen. Da sich die vorliegende Arbeit jedoch vor allem mit dem behavioralen Gruppenvergleich zwischen Autisten, Kindern und Jugendlichen mit ADHS und gesunden Kontrollen beschäftigt, werden die fMRT-Daten an dieser Stelle nicht berichtet. Die funktionellen Daten der Autisten und gesunden Kontrollen werden in der nachfolgenden Untersuchung ausführlich diskutiert (siehe Kapitel 4).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Reaktionszeitanalysen vorgestellt, im Anschluss daran findet sich die Darstellung der Fehleranalyse.

3.3.1 Reaktionszeitanalyse

Tabelle 13 liefert einen Überblick über die deskriptiven Statistiken der erzielten Reaktionszeiten der drei von uns untersuchten Gruppen.

Tabelle 13: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes der drei Gruppen in Baseline (BL), Kontrollaufgabe (CT) und Embedded Figure Task (EFT)

	Kontrollen			Autisten			ADHS		
	M	SD	Range	M	SD	Range	M	SD	Range
Reaktionszeiten BL (ms)	694	52	445- 1032	593	90	299- 1387	751	43	557- 1014
Reaktionszeiten CT (ms)	1288	49	1119- 1661	1435	102	993- 2236	1473	46	1132- 1683
Reaktionszeiten EFT (ms)	1834	56	1545- 2222	1825	83	1331- 2188	1826	40	1636- 1985

Anmerkungen: ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung.

Die Durchführung einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (Faktor 1: Aufgabe (EFT vs. CT); Faktor 2: Gruppe (Autisten vs. ADHS vs. Kontrollen)) erbrachte entsprechend unserer Erwartungen einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Aufgabe“ ($F(1,33) = 206.59, p < .000$). Demnach waren die über die drei Gruppen gemittelten Reaktionszeiten im CT (1398 ± 66 ms [Mittelwert und Standardfehler]) schneller als im EFT (1828 ± 60 ms [Mittelwert und Standardfehler]). Bezüglich des Faktors „Gruppe“ fand sich kein statistisch bedeutsamer Haupteffekt. Allerdings ergab sich ein signifikanter Interaktionseffekt (Aufgabe x Gruppe: $F(2,33) = 3.96, p = .029$). Demzufolge erzielten die Autisten im CT deutlich schlechtere Leistungen als die gesunde Kontrollgruppe ($t(22) = 1.31; p = .205$). Im EFT hingegen waren ihre Leistungen vergleichbar mit denen der gesunden Kinder und Jugendlichen ($t(22) = -0.97; p = .924$). Im Vergleich dazu wiesen die ADHS-Kinder kontinuierlich in BL und CT die schwächsten Leistungen auf ($t(22) = -.854; p = .403$) bzw. $t(22) = -2.773; p = .011$), glichen ihre Leistung im EFT jedoch ebenfalls der Kontrollgruppe an ($t(22) = 0.116; p = .909$). Zur grafischen Veranschaulichung siehe Abbildung 16.

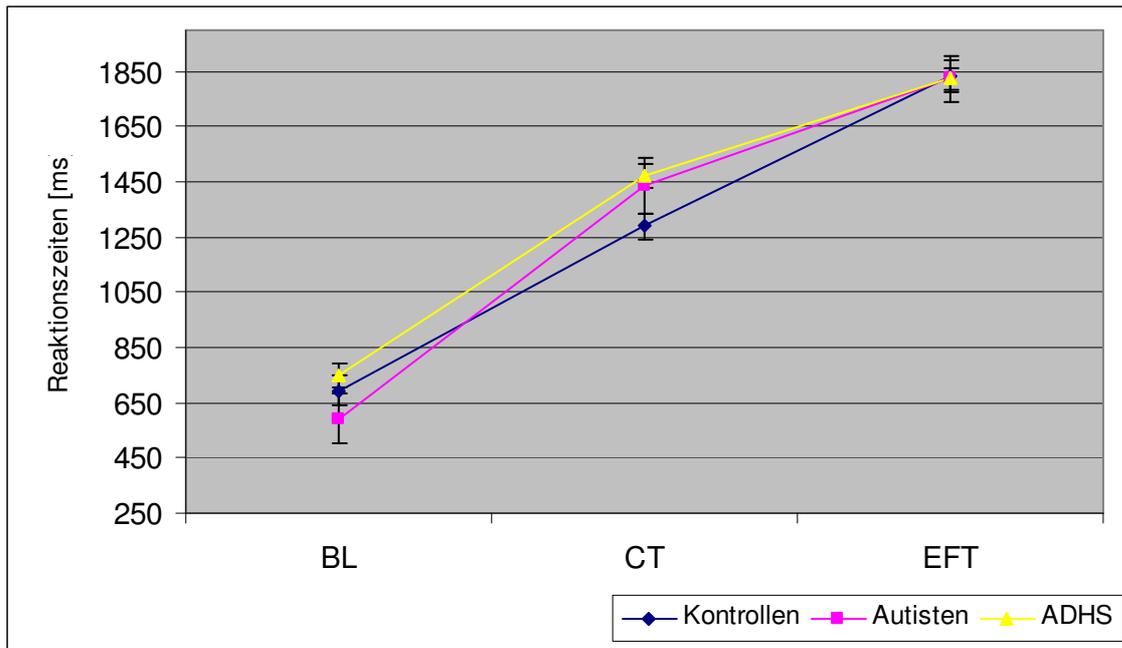


Abbildung 16: Mittelwerte und Standardfehler der mittleren Reaktionszeiten der drei Gruppen in BL, CT und EFT.

3.3.2 Fehleranalyse

Die Auswertung der Fehler bzw. des Prozentsatzes richtiger Reaktionen erbrachte ähnliche Ergebnisse. So fand sich auch hier ein Haupteffekt für den Faktor „Aufgabe“ ($F(1,33) = 58.56, p < .000$). Ebenso erbrachte die zweifaktorielle Varianzanalyse keine Unterschiede zwischen den Autisten, den ADHS-Kindern und den gesunden Kontrollen hinsichtlich des Prozentsatzes richtiger Antworten. Im Vergleich zu der Analyse der Reaktionszeiten ließ sich hier kein bedeutsamer Interaktionseffekt ausmachen. Zum besseren Verständnis dienen Tabelle 14 und Abbildung 17.

Tabelle 14: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes der drei Gruppen in Baseline (BL), Kontrollaufgabe (CT) und Embedded Figure Task (EFT)

	Kontrollen			Autisten			ADHS		
	M	SD	Range	M	SD	Range	M	SD	Range
%-Richtige CT	97.7	0.8	91.67-100	94.1	2.6	68.75-100	96.2	1.1	89.58-100
%-Richtige EFT	89.9	1.6	79.17-95.83	85.6	2.5	68.75-93.75	85.6	1.7	75.00-93.75

Anmerkungen: ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung.

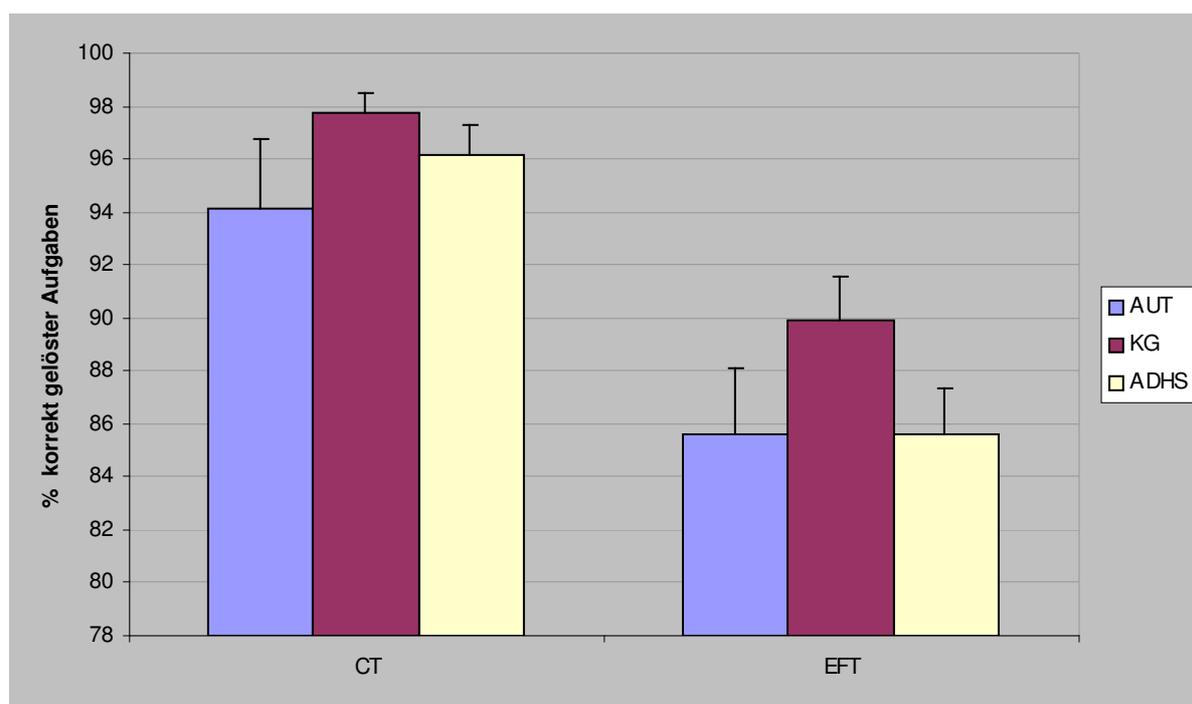


Abbildung 17: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts der drei Gruppen für Prozent korrekter Antworten im CT und im EFT.

Die Grafik veranschaulicht noch einmal, dass die Kontrollgruppe sowohl im CT als auch im EFT tendenziell am meisten richtige Antworten geliefert hat. Im Vergleich zu den Autisten erzielten die Kinder und Jugendlichen mit ADHS im CT augenscheinlich am wenigsten korrekte Antworten, obwohl dieser Unterschied nicht statistisch signifikant wurde. Dagegen erzielten die beiden klinischen Gruppen im EFT in Bezug auf den Prozentsatz korrekter Reaktionen nahezu identische Leistungen.

3.4 DISKUSSION

Die **Hauptmotivation dieser Arbeit** war es zu klären, ob es sich bei der schwachen zentralen Kohärenz tatsächlich um einen autismusspezifischen kognitiven Verarbeitungsstil bei visuellen Suchaufgaben handelt. Es sollte überprüft werden, ob unsere Daten inhaltlich Evidenz für die SZK-Theorie von Plaisted und Kollegen (2003) liefern. Ferner interessierte uns, inwieweit aufmerksamkeitsgestörte Kinder Auffälligkeiten in ihren visuellen Suchleistungen aufweisen und welche Bedeutung den attentionalen Prozessen in diesem Zusammenhang zukommt.

Unsere Auswertungen ergaben, dass sich die Kinder mit Autismus und ADHS im EFT weder in den Reaktionszeiten, noch in dem Prozentsatz korrekter Reaktionen signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden. Auch ließen sich die beiden klinischen Gruppen nicht signifikant voneinander differenzieren. Die gesunden Kontrollkinder erzielten allerdings im Trend die niedrigsten Fehlerraten. Interessanterweise zeigte sich außerdem, dass die Autisten den anderen beiden Gruppen im CT in ihrer Reaktionsschnelligkeit unterlegen waren und im EFT in Übereinstimmung mit unseren Vorüberlegungen vergleichbare Leistungen wie die gesunde Kontrollgruppe aufwiesen. Die ADHS-Gruppe hingegen erreichte im EFT zwar ähnlich gute Reaktionszeiten wie die beiden anderen Gruppen, erzielte aber sowohl in der Baseline als auch in der Kontrollaufgabe niedrige Reaktionszeiten.

Unsere Ergebnisse können als Beleg für einen relativen Leistungsvorteil autistischer Kinder und Jugendlicher bei der Bearbeitung visueller Suchaufgaben interpretiert werden. Das spiegelt sich insbesondere in den schlechteren Leistungen der Autisten im CT und in den mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Ergebnissen im EFT wider. Dieses Ergebnis lässt sich gut mit der von Plaisted postulierten SZK-Theorie vereinbaren, die Beeinträchtigungen in frühen Phasen der visuellen Reizverarbeitung für die geschilderten Auffälligkeiten verantwortlich macht. Als neuronales Korrelat werden frühe visuelle Areale und der visuelle Kortex angeführt. Weiterführende Ergebnisse zu neuronalen Korrelaten der SZK-Theorie finden sich in Kapitel 4 der Arbeit.

Allen und Courchesne (2001) liefern einen alternativen Erklärungsansatz, indem sie selektive Aufmerksamkeitsaspekte als ursächlich für eine schwache zentrale Kohärenz ansehen. Sie gehen davon aus, dass der EFT auch Aspekte der selektiven Aufmerksamkeit erfasst, d.h. die Fähigkeit, sich auf relevante Zielreize zu konzentrieren und irrelevante Reize zu ignorieren. Weiter postulieren sie zwei verschiedene Arten von selektiver Aufmerksamkeit, die in Abhängigkeit des jeweiligen Aufmerksamkeitsfokus variieren und somit zu unterschiedlich starken bis gar nicht ausgeprägten Beeinträchtigungen führen können. Genauer gesagt unterscheiden sie zwei verschiedene Aufmerksamkeitsfoci bei Autisten: a) ein kleiner, überselektiver Aufmerksamkeitsfokus und b) ein ineffektiv großer, unterselektiver Aufmerksamkeitsfokus. Dabei kann ein kleiner und überselektiver Aufmerksamkeitsfokus unter bestimmten Bedingungen dazu führen, dass sich die Leistungen der autistischen Kinder nicht von denen gesunder Kinder unterscheiden

bzw. sogar besser sind (siehe EFT). Allen und Courchesne (2001) vermuten weiter, dass die Autisten möglicherweise nicht generell ein Defizit im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit haben, sondern dass sie die selektive Aufmerksamkeit unter bestimmten Umständen einfach nur ineffektiv nutzen. Neuroanatomisch machen die Autoren strukturelle Abweichungen im Parietalkortex für den kleinen und überselektiven Aufmerksamkeitsfokus verantwortlich. In der Tat gibt es postmortem Studien an autistischen Individuen, die eine Erweiterung der äußeren Liquorräume in Folge größerer Abstände zwischen den einzelnen Sulci im Parietallappen belegen (Courchesne et al., 1987; Courchesne et al., 1993).

Letztlich aber lässt die aktuelle Datenlage keine eindeutigen Aussagen darüber zu, ob die gefundene relative Leistungsüberlegenheit der Autisten im EFT auf pathologische Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit zurückzuführen ist, oder ob es sich eher um Beeinträchtigungen in frühen Wahrnehmungsprozessen handelt. Es stellt sich hier die Frage, welche neurophysiologischen Prozesse diesen behavioralen Beobachtungen zugrunde liegen. Ein erster Versuch, Aufschluss darüber zu erlangen, findet sich in der anschließenden Untersuchung in Kapitel 4.

In Übereinstimmung mit einer Studie von Mason et al. (2003) zur Untersuchung visueller Suchleistungen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS, zeigten auch die von uns untersuchten ADHS-Kinder tendenziell langsamere Reaktionszeiten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Mason und Kollegen schlussfolgerten unter anderem aus den verlangsamten Reaktionszeiten, dass ADHS-Kinder Schwierigkeiten haben, kontinuierlich das gleiche Reaktionsmuster anzuwenden. Dieser rein quantitative Leistungsunterschied der ADHS-Kinder könnte als Hinweis auf ein Defizit der allgemeinen Aktiviertheit bzw. kurze Phasen der Unaufmerksamkeit während der Aufgabenbearbeitung interpretiert werden. Konkret heißt das, dass die angewandten Suchmuster der ADHS-Kinder qualitativ intakt sind und der nachlässige Arbeitsstil („sluggish cognitive tempo“) zu einem verlangsamten Arbeitstempo führt (Carlson et al., 2000).

Andere Autoren wiederum gehen davon aus, dass defizitäre visuelle Suchleistungen bei ADHS bedingt sind durch eine Verzögerung bei der Initiierung der visuellen Suchprozesse (Karatekin und Asarnow, 1998). Insgesamt betrachtet sprechen die verfügbaren Befunde jedoch eher dafür, dass die Basismechanismen der visuellen Suche bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS intakt sind und es sich, wie bereits erwähnt, um ein Problem der allgemeinen Aktiviertheit bedingt durch die

zugrunde liegende Aufmerksamkeitsproblematik handelt. Das steht in Übereinstimmung mit einigen Befunden zu ADHS, die gegen ein Defizit der selektiven Aufmerksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS sprechen (van der Meere und Sergeant, 1988; Hooks et al., 1994; Hazell et al., 1999; Mason et al., 2003).

Die Leistungssteigerung der Kinder und Jugendlichen mit ADHS im EFT kann möglicherweise auch durch motivationale Aspekte erklärt werden. Die vergleichsweise geringen kognitiven Anforderungen in der Baseline und in der Kontrollaufgabe haben unter Umständen dazu geführt, dass die Kinder sich nicht ausreichend angestrengt haben. Wohingegen die deutlich komplexeren Anforderungen des EFT zu einem motivationsbedingten Leistungsanstieg geführt haben könnten (Konrad et al., 2000; Purper-Ouakil et al., 2004).

Booth et al. (2003) wählten zur Untersuchung visueller Suchprozesse bei Autisten und ADHS-Kindern eine andere methodische Herangehensweise, kamen jedoch zu der gleichen Schlussfolgerung: Die Aufmerksamkeitsfokussierung auf Details ist spezifisch für Autisten. Untersucht haben sie die Prozesse der SZK mit Hilfe von Zeichenaufgaben. Wie erwartet zeigte sich, dass nur Autisten sich für ein detailorientiertes Vorgehen beim Abzeichnen der dargebotenen Bilder entschieden. Darüber hinaus fanden Booth und Kollegen heraus, dass Defizite im Bereich der SZK unabhängig von Beeinträchtigungen in exekutiven Funktionen (z.B.: Planungskompetenzen) waren. Das ist ein interessanter Befund im Zusammenhang mit der Diskussion darum, ob ein Zusammenhang zwischen SZK und Defiziten exekutiver Funktionen besteht (Pellicano et al., 2005; Pellicano et al., 2006). Befürworter eines solchen Zusammenhangs würden vermuten, dass autistische Kinder und Jugendliche nicht in erster Linie bedingt durch eine SZK Defizite in visuellen Suchaufgaben zeigen, sondern vor allem aufgrund mangelnder planerischer Fähigkeiten. So wäre durchaus denkbar, dass die autistischen Kinder bei der Aufgabenlösung in der Studie von Booth et al. (2003) zunächst detailfokussiert vorgehen und bedingt durch defizitäre Planungskompetenzen keine zentrale Kohärenz mehr herstellen konnten. Die Autoren konnten diese Annahme jedoch nicht bestätigen.

Zusammenfassend sprechen unsere Daten dafür, dass die Aufmerksamkeitsfokussierung auf Details ein für Autismus typischer kognitiver Verarbeitungsstil ist. Möglicherweise sind diese kognitiven Charakteristika ein Resultat beeinträchtigter elementarer Prozesse und stellen sogar eine Art Kompensationsstrategie der zugrunde liegenden Basisdefekte dar.

Die grundlegenden Prozesse der visuellen Selektion scheinen bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS unbeeinträchtigt zu sein. Vieles spricht dafür, dass defizitäre Leistungen der ADHS-Kinder in visuellen Suchaufgaben auf Probleme der allgemeinen Aktiviertheit bzw. der längerfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit zurückzuführen sind.

4 NEUROPHYSIOLOGISCHE KORRELATE LOKALER VISUELLER SUCHE BEI GESUNDEN JUGENDLICHEN UND JUGENDLICHEN MIT AUTISMUS

4.1 EINLEITUNG

Wie bereits mehrfach erwähnt unterscheidet man im Wesentlichen drei theoretische Modelle (siehe Kapitel 1, Abschnitt 1.5.2) zur Erklärung von Autismus: 1. Theory of Mind (Baron-Cohen et al., 1997a, 2000; Happe, 1994b), 2. Defizit der Exekutivfunktionen (Ozonoff und Jensen 1999) und 3. Theorie der schwachen zentralen Kohärenz (Shah und Frith, 1993; Joliffe & Baron-Cohen, 1997; Plaisted et al., 2003). Da die vorliegende Arbeit auf die vorhergehende Studie (siehe Kapitel 3) aufbaut, ist auch hier letztere Theorie von besonderer Bedeutung und stellt die theoretische Grundlage dar.

Menschen mit Autismus scheinen demnach eine grundlegende Schwäche der zentralen Systeme zu haben, die für eine kontextgebundene und holistische Wahrnehmung einzelner Reize verantwortlich sind, was sich in Form einer Präferenz für Details äußert (hierzu siehe Kapitel 1 und 3). In Kapitel drei wurde bereits dargestellt, dass es basierend auf neuen Untersuchungen zu einer Revision dieser Theorie gekommen ist (Plaisted et al., 2003). Da eine neurophysiologische Untermauerung der SZK-Theorie noch aussteht, ist das Hauptanliegen dieser Arbeit erste Hinweise auf die zugrunde liegenden neurophysiologischen bzw. neuroanatomischen Korrelate der SZK-Theorie zu bekommen. Dafür soll die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) eingesetzt werden. Diese Technik eignet sich deshalb besonders gut zur Untersuchung von Kindern und Jugendlichen, weil sie keine invasiven Maßnahmen erforderlich macht und keine radioaktive Strahlung freigesetzt wird. Darüber hinaus ermöglicht diese Technik die Herstellung von Zusammenhängen zwischen bedeutsamen kognitiven Entwicklungsprozessen und der funktionellen Entwicklung neuronaler Strukturen.

Aktuell gibt es noch keine neurophysiologische Evidenz, die eine Differenzierung zwischen der klassischen SZK-Theorie und der revidierten SZK-Theorie erlauben würde. Beide Ansätze liefern jedoch klare Annahmen darüber, wo

bedeutsame Hirnaktivität zu erwarten ist, wenn man eine visuelle Suchaufgabe, wie den Embedded Figure Task (EFT), mittels funktioneller Bildgebung untersuchen würde. Geht man von der etablierten Überlegenheit der linken Hemisphäre für lokale Reizverarbeitungsprozesse aus (Fink et al., 1996; Robertson und Lamb, 1991), würde die klassische SZK-Theorie bei der Bearbeitung des EFT eine erhöhte links lateralisierte Aktivität infolge verminderter globaler Reizverarbeitungsprozesse der rechten Hemisphäre annehmen. Die revidierte Fassung der SZK-Theorie (Plaisted et al., 2003), die Abweichungen in frühen Wahrnehmungsprozessen verantwortlich macht, würde demnach eine größere Aktivierung in frühen visuellen Arealen und im primär visuellen Kortex erwarten. Abbildung 18 stellt beide Theorien noch einmal vergleichend gegenüber.

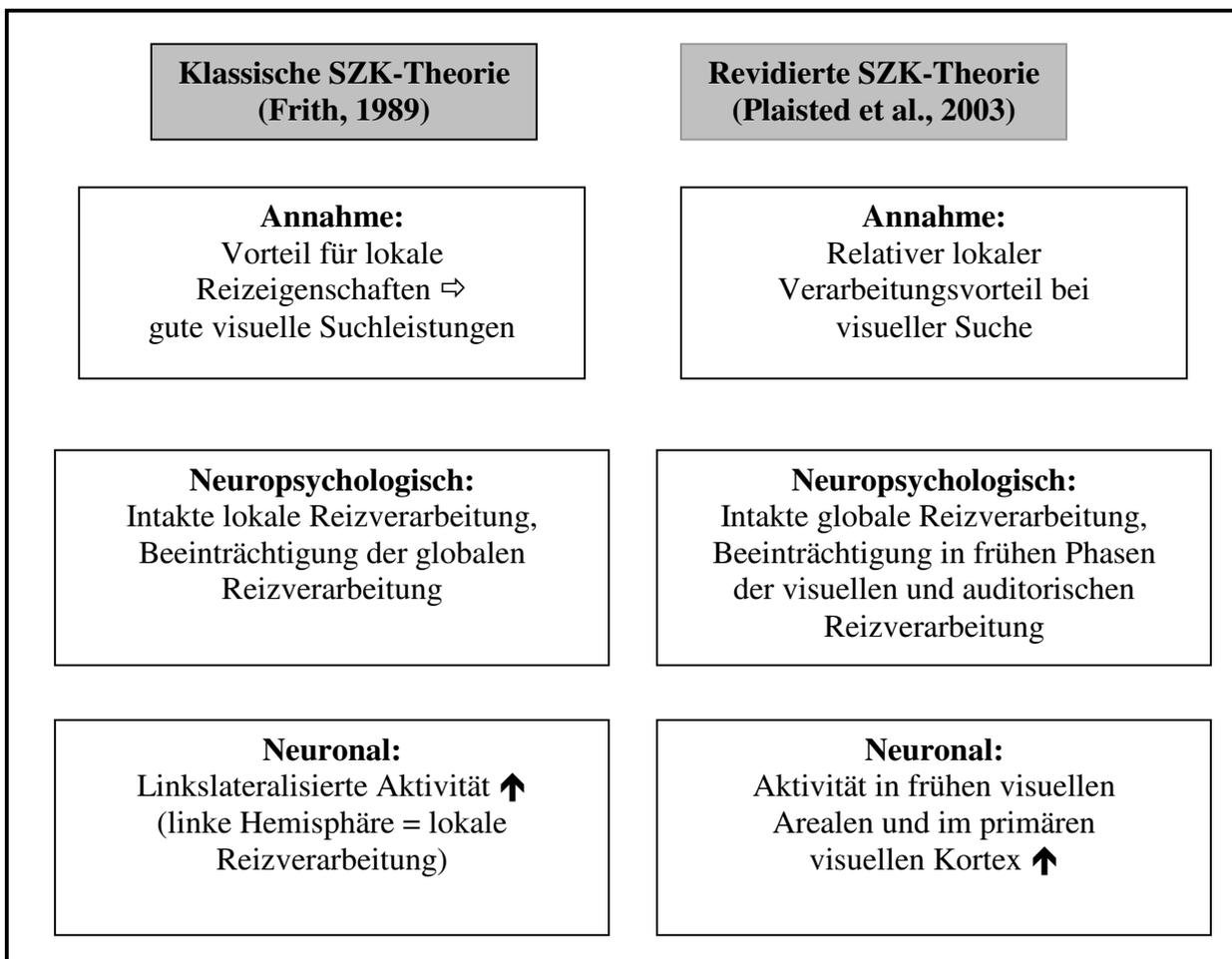


Abbildung 18: Übersicht über die klassische und die revidierte Fassung der SZK-Theorie

Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es, die beiden Theorieversionen auf neurophysiologischer Ebene mittels fMRT voneinander zu differenzieren. Die Untersuchung verfolgt daher insbesondere drei Ziele: 1. Die Verhaltensleistung der

autistischen Kinder soll anhand eines bereits etablierten EFT-Paradigmas wiederholt untersucht werden (vergleiche hierzu auch Kapitel 3), 2. unsere Vorbefunde bei gesunden Erwachsenen, die spezifisch für die lokale visuelle Suche auf eine linkshemisphärische Aktivierung im Bereich des Gyrus parietalis posterior und superior sowie im Gyrus frontalis inferior während der Bearbeitung des EFT hinweisen, sollen bei gesunden Kindern repliziert werden und 3. eine bezüglich Alter und IQ vergleichbare Gruppe autistischer Kinder und Jugendlicher soll die gleiche Aufgabe bearbeiten, um zu überprüfen, ob das spezifische Aktivierungsmuster der Autisten als ein Beleg für die klassische oder eher für die revidierte Fassung der SZK-Theorie interpretiert werden kann. Erstere würde eine relativ gesehen linkshemisphärische Aktivierungslateralisierung infolge verminderter rechtshemisphärischer globaler Reizverarbeitungsprozesse erwarten lassen, während letztere vermehrte Hirnaktivität in frühen visuellen Arealen erwarten lässt aufgrund einer möglicherweise effizienteren Reizverarbeitung in frühen Wahrnehmungsprozessen.

4.2 MATERIAL UND METHODEN

4.2.1 Probanden und Einschlusskriterien

An der Studie nahmen 12 rechtshändige männliche Jugendliche mit der Diagnose Asperger-Syndrom oder High-Functioning Autismus (HFA) mit einem durchschnittlichen Alter von 14.4 Jahren (SD = 2.7 Jahre) teil. Die Kontrollgruppe bestand aus 12 männlichen gesunden Kontrollkindern (14.3 ± 2.7 Jahre) ohne eine psychiatrische Krankheitsgeschichte. Beide Gruppen wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter, Händigkeit und IQ parallelisiert. Alle Kinder und Eltern haben im Anschluss an eine ausführliche Aufklärung über Ziele und Inhalte der Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Die Studie wurde genehmigt von der Ethikkommission des Universitätsklinikums in Aachen.

Die autistischen Jugendlichen wurden von erfahrenen Klinikern in Anlehnung an die Standardkriterien des ICD-10 (World Health Organization, 1993) und des DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) diagnostiziert und mussten sich gleichzeitig einer ausführlichen psychiatrischen Untersuchung unterziehen. Die Ausprägung der autistischen Symptome wurde ferner anhand der deutschen Version der Autismus diagnostischen Beobachtungsskala (ADOS-G; Lord, 2000) und einem

halbstrukturierten autismusspezifischen Elterninterview (ADI-R; Le Couteur et al., 1989) überprüft. Die Patienten mit Asperger-Syndrom hatten einen IQ > 80, erfüllten die DSM-IV Diagnosekriterien für das Asperger-Syndrom und die cut-off Kriterien des ADOS-G und ADI-R für Autismus und Autismus-Spektrumsstörungen. Die Jugendlichen mit der Diagnose HFA erfüllten die ADOS-G und ADI-R Kriterien für Autismus, hatten ebenfalls einen IQ > 80 und in ihrer Anamnese eine signifikante Sprachentwicklungsverzögerung (bis zu 36 Monaten und älter). Da viele Patienten mit Asperger-Syndrom ebenfalls die Kriterien des ADOS-G und ADI-R für Autismus erfüllen (z.B.: Mayes et al., 2001), war das Hauptunterscheidungskriterium zwischen den Patienten mit Asperger-Syndrom und HFA eine klinisch bedeutsame Sprachbeeinträchtigung. Zusätzlich füllten alle Eltern der autistischen Jugendlichen den Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation (VSK) (deutsch von Bölte und Poustka, 2000) aus. Zum Ausschluss anderer relevanter kinder- und jugendpsychiatrischer Erkrankungen bearbeiteten die Eltern beider Gruppen die Child Behaviour Checklist (CBCL) (Achenbach & Edelbrock, 1983). Keines der Kinder zeigte irgendeine relevante somatische oder psychiatrische Erkrankung mit Ausnahme des Autismus in der klinischen Gruppe. Der nonverbale IQ wurde mit dem Culture Fair Intelligenz Test 20 (Weiß, 1998) erhoben. Tabelle 15 fasst die wichtigsten klinischen und demographischen Daten zusammen.

Tabelle 15: Demographische und klinische Daten der untersuchten Stichprobe

		Kontrollgruppe (n= 12)	Autisten (n= 12)	p
Alter M (Range; SD)		14.33 (10-18; 2.67)	14.42 (10-18; 2.75)	> .94
IQ (CFT-20) M (Range; SD)		109.33 (83-132; 13.62)	110.08 (83-134; 20.04)	> .92
Händigkeit		12 Rechtshänder	12 Rechtshänder	
Diagnose	ASP	-	9	
	HFA	-	3	

Anmerkungen: ASP: Asperger-Syndrom; HFA: High-Functioning Autismus; Diagnosen wurden in Anlehnung an DSM-IV bzw. ICD-10 gestellt.

4.2.1.1 Stimuli und experimentelles Design

Das im Rahmen dieser Untersuchung verwendete Paradigma (Embedded Figure Task) wurde bereits ausführlich in der vorangehenden Studie (siehe Kapitel 3) beschrieben. Zur Erinnerung handelte es sich um geometrische Figuren (bestehend aus acht Linien). Dargeboten wurde immer eine Zielfigur und eine komplexe Figur und die Aufgabe der Versuchspersonen bestand darin zu entscheiden, ob die Zielfigur in der komplexen Figur versteckt war oder nicht. Zur Kontrolle anderer EFT relevanter kognitiver Prozesse wurde eine Kontrollaufgabe (Form-Vergleichsaufgabe) eingeführt, die keine visuellen Suchleistungen erforderte. Eine einfache Form-Widererkennungsaufgabe bildete die high-level Baseline (BL). Das Erscheinen eines Dreiecks erforderte das Drücken der rechten Maustaste und das Erscheinen des Rechtecks verlangte die Betätigung der linken Maustaste. Parallel wurden die Stimuli über die jeweiligen Blöcke und Bedingungen für jede Versuchsperson randomisiert. Der EFT wurde in Form eines Block-Designs dargeboten. Das Experiment bestand aus acht EFT-Blöcken, acht CT-Blöcken, 16 BL-Blöcken und dauerte insgesamt 16 Minuten. Indikatoren für die Aufgabenschwierigkeit und die erbrachte Leistung waren: 1. Reaktionszeiten (gemessen wurde die Zeit vom Stimulus On-Set bis zum Mausdruck) und 2. Fehlerraten. Die Probanden wurden aufgefordert, die Maustaste so schnell wie möglich zu drücken, sobald sie sich ihrer Entscheidung sicher waren. Die mittleren Reaktionszeiten und die mittleren Fehlerraten wurden für alle Versuchspersonen für die jeweilige Bedingung mittels einer Varianzanalyse via SPSS 11 (SPSS Inc., Chicago, IL) berechnet.

4.2.1.2 Technische Apparate: MRT

Zur Reduktion von Bewegungsartefakten wurden die Kinder und Jugendlichen in einem Scanner-Simulator mit identischem Aussehen und ähnlicher Geräuschkulisse, vergleichbar mit einem echten MRT-Scanner, auf die Untersuchung vorbereitet.



Abbildung 19: Scanner-Simulator in Aachen (der rote Pfeil zeigt den Kopfhörer an, über den die simulierten MRT- Geräusche dargeboten wurden).

Bei dem MR Scanner handelte es sich um ein 1,5 Tesla Gerät der Firma Siemens (Siemens Medical Systems GmbH, Erlangen, Deutschland) (siehe Abbildung 20). Die Resonanzsignale wurden mit einer herkömmlichen Kopfspule (ebenfalls Siemens) aufgezeichnet. An der Kopfspule befand sich eine spezielle Vorrichtung zur Befestigung einer Mini-Leinwand, über welche die relevanten Stimuli via PC dargeboten wurden.



Abbildung 20: MR Scanner in Jülich

Folgende technische Einstellungen galten für die funktionelle Echo-Planar-Imaging (EPI)-Messung: TE (Time of Echo) = 66 ms; TR (Time to repeat) = 3.02s; Images = 325; FOV (Field of View) = 200 x 200 mm; $\theta = 90^\circ$; Matrixgröße = 64 x 64;

Pixelgröße = 3.125 x 3.125 mm; Schichtdicke (slice thickness) = 4.0 mm; Schichtabstand (inter-slice gap) = 0.4 mm; 30 Schichten. Zusätzlich wurden hoch auflösende T1- gewichtete strukturelle Gehirnbilder mittels einer Standard MP-Rage (Magnetisation-Prepared, Rapid Acquisition Gradient Echo) Sequenz ermittelt.

4.2.1.3 Auswertung der Bildgebungsdaten

Alle Berechnungen und Bildbearbeitungen wurden auf einer Sun Ultra 60 Arbeitsstation durchgeführt (SUN Microsystems Computers) mit Hilfe von MATLAB 6.5 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) und SPM2 (Statistical Parametric Mapping software, SPM; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>).

In einem ersten Schritt wurden die Bilder vorverarbeitet (Preprocessing) und in das SPM-Format konvertiert. Vor jeder funktionellen Messung wurden fünf Dummiscans durchgeführt, so dass kein Bild des EPI-Datensatzes zur Vermeidung von T1-Äquilibrationseffekten gelöscht werden musste. Anschließend wurde eine Bewegungskorrektur (spatial realignment) der übrigen 320 funktionellen Bilder durchgeführt. Die bewegungskorrigierten Daten wurden dann standardisiert (spatial Normalisation), d.h. sie wurden an das auf dem MNI-Referenz-Gehirn im Thalamus basierende EPI-Template (Montreal Neurological Institute) angeglichen unter der Verwendung eines non-linearen „Warping-Algorithmus“ (Ashburner und Friston, 1999). Die funktionellen Bilder wurden bei der Normalisierung mit einer Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm neu geschrieben. Die Bilder jeder Versuchsperson wurden mit einem dreidimensionalen Filter (Gauß-Kernel) von 10 mm Halbwertsbreite (FWHM: „Fill Width at Half Maximum“) geglättet (Smoothing), um so den statistischen Anforderungen des allgemeinen linearen Modells zu entsprechen und eine optimale Datenauswertung zu gewährleisten.

4.2.1.4 Statistische Analysen

Designmatrix: Zur Überprüfung der inhaltlichen Fragestellungen wurde zunächst für jede Versuchsperson eine so genannte Designmatrix erstellt. Individuumsspezifische niedrige Frequenzabweichungen in den einzelnen Signalen wurden durch einen Hochpassfilter von 128 Sekunden beseitigt.

First-Level-Versuchspersonen-Analyse (Generierung der con-images): Daran anschließend wurden zunächst die Kontraste für jede einzelne Person berechnet. Bei

diesem Vorgang werden automatisch von SPM kontrast-gewichtete Parameterbilder („con-images“) generiert. Neben den Regressoren der drei unterschiedlichen Aufgaben (EFT, CT, BL) und der Instruktionsphase wurden weitere Regressoren aus dem Prozess der Bewegungskorrektur in die Designmatrix aufgenommen. Die Regressoren bestanden aus sechs verschiedenen Parametern, welche die Rotation und Translation des Kopfes der Versuchspersonen während der Untersuchung beschreiben. Dadurch war es möglich, jegliche Varianz, die durch die lineare Kombination der Kopfrotationen und -translationen bedingt war, herauszunehmen. Anschließend wurden die jeweiligen spezifischen Effekte berechnet, indem für jedes relevante Aufgabenpaar Unterschiede, zum Beispiel für EFT>CT, CT>EFT, EFT>BL und CT>BL, berechnet wurden.

Second-Level-Analyse: Die Second-Level-Analyse, auch als Random-Effects-Analyse (Rfx-Analyse) bekannt (Einstichproben-T-Test für Unterschiede innerhalb einer Gruppe; T-Tests für unabhängige Stichproben zur Ermittlung der Varianz zwischen den Gruppen), erlaubt Schlussfolgerungen über die zugrunde liegende Population, da sowohl die Varianz zwischen den Versuchspersonen als auch die Varianz zwischen den Gruppen berücksichtigt wird. Dabei wurden die so genannten „con-images“ als funktionelle Bilder in das Modell eingegeben. Aus den Analysen ergaben sich T-Statistiken für jedes Voxel. Aufgrund der Tatsache multipler Testungen wurde die Signifikanz der BOLD Signal Beobachtungen mit Hilfe der Theorie der „Gaussian random field“ (Worsley et al., 1992) bestimmt. Dieses Verfahren dient als Ersatz der in der Statistik üblicherweise eingesetzten Bonferroni Korrektur, da sie nur für zeitlich unabhängige Beobachtungen gültig ist. Eine gefundene Aktivierung wurde als signifikant beurteilt, wenn sie einen Grenzwert von $p < 0.05$ erreichte (korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterebene (Poline et al., 1996)), als cut-off auf Voxel-Ebene wurde $p < 0.001$ gewählt. Neben den spezifischen Kontrasten wurde der generelle Effekt der visuellen Analyse komplexer geometrischer Figuren untersucht, wobei unterschiedliche Ausmaße lokaler visueller Suche (relativ zur einfachen Widererkennung geometrischer Figuren) berücksichtigt wurden. Dazu wurde in Anlehnung an das Modell des „Inclusive Masking“ von Nichols et al. (2005) eine „Random-Effects Konjunktionsanalyse“ implementiert. Diese eher konservative Analyse macht die Cluster sichtbar, die sowohl im Vergleich EFT>BL als auch im Vergleich CT>BL in beiden Gruppen signifikant geworden sind ($p < 0.05$; korrigiert auf Voxel-Ebene für multiple Vergleiche) (siehe Abbildung 22).

4.3 ERGEBNISSE

4.3.1 Verhaltensdaten

Wie bereits in den Methoden beschrieben, wurden die Reaktionen der Probanden während der Aufgabenbearbeitung im Scanner erhoben. Die Reaktionszeiten und der Prozentsatz korrekter Reaktionen wurden mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (Aufgabe: EFT vs. CT (Faktor 1), Gruppe: Autisten vs. Kontrollen (Faktor2)) und einer Greenhouse-Geisser Korrektur zur Adjustierung der Freiheitsgrade analysiert. Dabei gingen nur die Reaktionszeiten für die korrekten Reaktionen in die Berechnungen ein. Eine Ergebnisübersicht findet sich in der folgenden Tabelle 16.

Tabelle 16: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes beider Gruppen in Baseline (BL), Kontrollaufgabe (CT) und Embedded Figure Task (EFT)

	Kontrollen (n = 12)			Autisten (n = 12)		
	M	SD	Range	M	SD	Range
Reaktionszeiten-BL (ms)	694	52	448- 1032	593	89	298- 1387
Reaktionszeiten-CT (ms)	1288	49	1119- 1661	1435	102	993- 2236
Reaktionszeiten-EFT (ms)	1834	56	1545- 2222	1825	83	1331- 2188
% Richtige CT	97.7	0.8	91.67- 100	94.1	2.6	68.75- 100
% Richtige EFT	89.9	1.6	79.17- 95.83	85.6	2.5	68.75- 93.75

Wie erwartet zeigte sich bei der Analyse der Reaktionszeiten und der Fehler ein Haupteffekt für den Faktor „Aufgabe“, d.h. über alle Gruppen hinweg waren die Reaktionen der Probanden im CT (1362 ± 57 ms [Mittelwert und Standardfehler]) schneller als im EFT (1829 ± 50 ms [Mittelwert und Standardfehler]) ($p < 0.001$). Im Gegensatz dazu ergab sich kein Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“. Die Reaktionszeiten der autistischen Probanden im EFT (1630 ± 86 ms) unterschieden

sich nicht signifikant von denen der Kontrollpersonen im EFT (1561 ± 50) ($p = 0.496$). Obwohl die beiden Gruppen sich im EFT hinsichtlich ihrer Leistungen offensichtlich nicht unterschieden (Autisten: 1825 ± 83 ms; Kontrollen: 1834 ± 56 ms), zeigte sich interessanterweise, dass die Autisten länger für die Bearbeitung der Kontrollaufgabe brauchten als die gesunde Vergleichsgruppe (Autisten: 1435 ± 102 ms; Kontrollen: 1288 ± 49 ms). Dieser Interaktionseffekt (Aufgabe x Gruppe) war nahezu signifikant ($p = 0.054$) (siehe Abbildung 21).

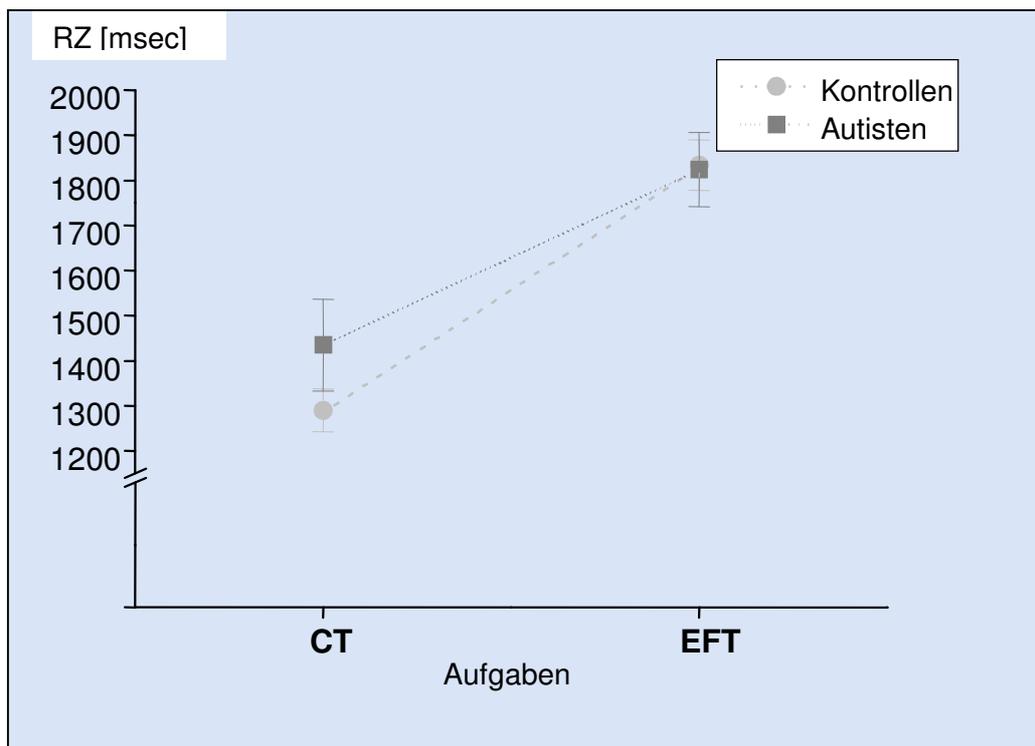


Abbildung 21: Mittlere Reaktionszeiten (ms) und Standardfehler beider Gruppen im CT und EFT

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Auswertung des Prozentsatzes richtiger Antworten. Erneut ergab sich ein Haupteffekt für den Faktor „Aufgabe“, d.h. die Versuchspersonen beider Gruppen gaben mehr korrekte Antworten im CT ($95.9 \pm 1.4\%$) als im EFT ($87.8 \pm 1.5\%$) ($p < 0.001$). Es fand sich kein Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“. Zusammengefasst über alle Aufgaben unterschied sich der Prozentsatz korrekter Antworten in der Autistengruppe ($89.8 \pm 2.3\%$) nicht bedeutsam von dem in der Kontrollgruppe ($93.8 \pm 1.1\%$) ($p = 0.126$). Im Unterschied zu den Reaktionszeitendaten fand sich hier kein signifikanter Interaktionseffekt ($p = 0.805$).

4.3.2 Bildgebungsdaten

Zu Beginn wurde der generelle Effekt der Analyse komplexer geometrischer Figuren (mit unterschiedlichen Stufen lokaler visueller Suche) im Vergleich zu einer einfachen Form-Widererkennungsaufgabe untersucht. Die Daten wurden mit einer Konjunktionsanalyse (basierend auf dem Modell „Inclusive Masking“ nach Nichols et al., 2005) für die Kontraste EFT>BL und CT>BL ausgewertet (siehe Abbildung 22). Dabei zeigten sich folgende gemeinsame Aktivierungsmuster der beiden Gruppen: Bilateral im Gyrus occipitalis medialis, im Sulcus intraparietalis, im Gyrus fusiformis (rechts), im Gyrus occipitalis inferior (rechts), linkshemisphärisch im Gyrus lingualis und im Gyrus parietalis superior sowie in der rechten anterioren Insula und im linken Thalamus ($p < 0.05$, korrigiert). Tabelle 17 liefert eine Übersicht der Ergebnisse der Konjunktionsanalyse (siehe dazu auch Abbildung 22). Alle Ergebnisse sind bei $p < 0.05$ auf Voxel Ebene signifikant, korrigiert für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn. Aufgrund des „multiple masking“ im Rahmen der Analyse wurde darauf verzichtet, die individuellen T-Werte mit aufzuführen.

Tabelle 17: Konjunktionsanalyse $(EFT > BL \wedge CT > BL)_{\text{Patienten}} \wedge (EFT > BL \wedge CT > BL)_{\text{Kontrollen}}$ der fMRT-Daten

Region	Seite	X	y	z	k
Gyrus occipitalis medialis	links	-45	-78	3	173
	rechts	24	-93	-3	4
	rechts	33	-84	12	4
	rechts	30	-99	3	1
Sulcus intraparietalis	rechts	30	-66	42	72
	links	-24	-78	33	10
Gyrus fusiformis	rechts	39	-78	-12	33
Gyrus occipitalis inferior	rechts	39	-93	3	4
Gyrus lingualis	links	-12	-75	3	4
Thalamus	links	-24	-30	0	2
Gyrus parietalis superior	links	-27	-60	57	1
Anteriore Insula	rechts	33	24	0	1

Anmerkungen: x, y und z = Koordinaten der lokalen Maxima im MNI Referenzhirnmodell; k = Anzahl der aktivierten Voxel.

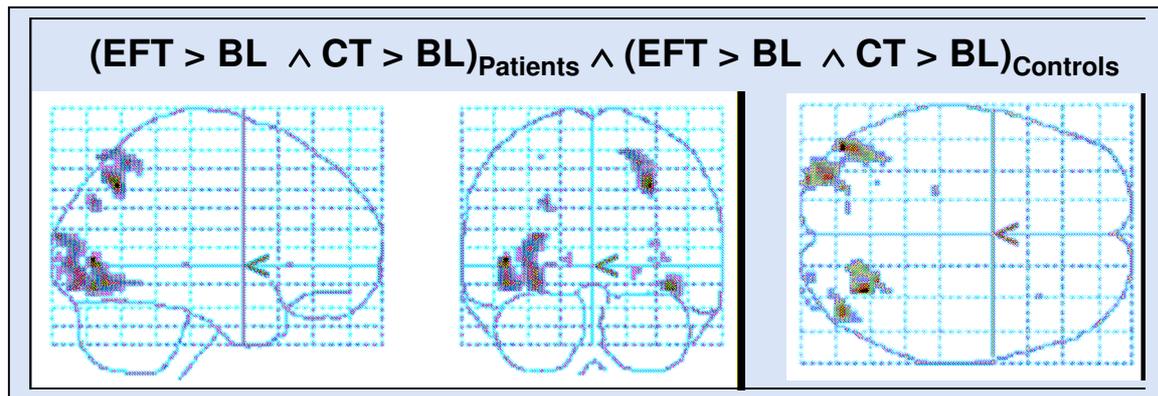


Abbildung 22: Signifikante Cluster der Random-Effects Konjunktionsanalyse in Anlehnung an das Modell „Inclusive Masking“ (EFT>BL und CT>BL) für beide Gruppen ($p < 0.05$ auf Voxel Ebene, korrigiert für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn)

Wie bereits erwähnt spiegelt die Analyse den Gesamteffekt der visuellen Suche in geometrischen Figuren (EFT und CT) wider, im Vergleich zur reinen Widererkennung geometrischer Formen (Baseline) in beiden Gruppen.

Für das eigentliche Ziel der vorliegenden Untersuchung sind die Aktivierungsunterschiede beider Gruppen während der Bearbeitung des EFT im Vergleich zum CT jedoch wesentlich interessanter. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse sind auf Clusterlevel signifikant ($p < 0.05$), korrigiert für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn (unter Berücksichtigung der „Gaussian random fields“ Theorie). Tabelle 18 gibt eine Übersicht der signifikanten Cluster und der dazugehörigen Koordinaten.

Tabelle 18: fMRT Ergebnisse: EFT > CT, separat für die Kontrollgruppe und die Autisten

Kontrollgruppe	Seite	x	y	z	T-Wert	k
Posterior-parietaler Kortex	links	-12	-72	57	6.88	86
Dorsal-prämotorischer Kortex	links	-24	-3	63	6.27	67
Autisten						
Sulcus calcarinus	rechts	9	-72	6	5.83	54
Zerebellum	rechts	6	-69	-33	5.88	46
Extrastriärer Kortex	rechts	39	-81	9	6.79	46
Extrastriärer Kortex	links	-27	-90	3	6.51	83

Anmerkungen: x, y und z = Koordinaten der lokalen Maxima im MNI Referenzhirnmodell; k = Anzahl der aktivierten Voxel; $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterlevel (cut-off $p < 0.001$ auf Voxellevel).

In dieser Tabelle sind die Ergebnisse der Kontrollgruppe zusammenfassend dargestellt. Dabei handelt es sich um die Aktivierungsmuster, die während der Bearbeitung des EFT (im Kontrast zu CT) spezifisch für die lokalen visuellen Suchprozesse erfasst wurden. Die Auswertung des EFT vs. CT Kontrastes in der Kontrollgruppe ergab eine bedeutsame Aktivität im Bereich des linken posterior-parietalen Kortex (Maximum bei $x = -12$, $y = -72$, $z = 57$; $T = 6.88$) und im linken dorsalen prämotorischen Kortex ($x = -24$, $y = -3$, $z = 63$; $T = 6.27$) (siehe Tabelle 18 und Abbildung 23). Die gefundenen Aktivierungen replizieren unsere Vorbefunde an gesunden Erwachsenen im EFT relativ gut (siehe Kapitel 4.1 bzw. Manjaly et al., 2003). Der umgekehrte Kontrast (CT>EFT) ergab eine bedeutsame neuronale Aktivität im linken medialen Temporallappen ($x = -27$, $y = -18$, $z = -18$; $T = 9.18$).

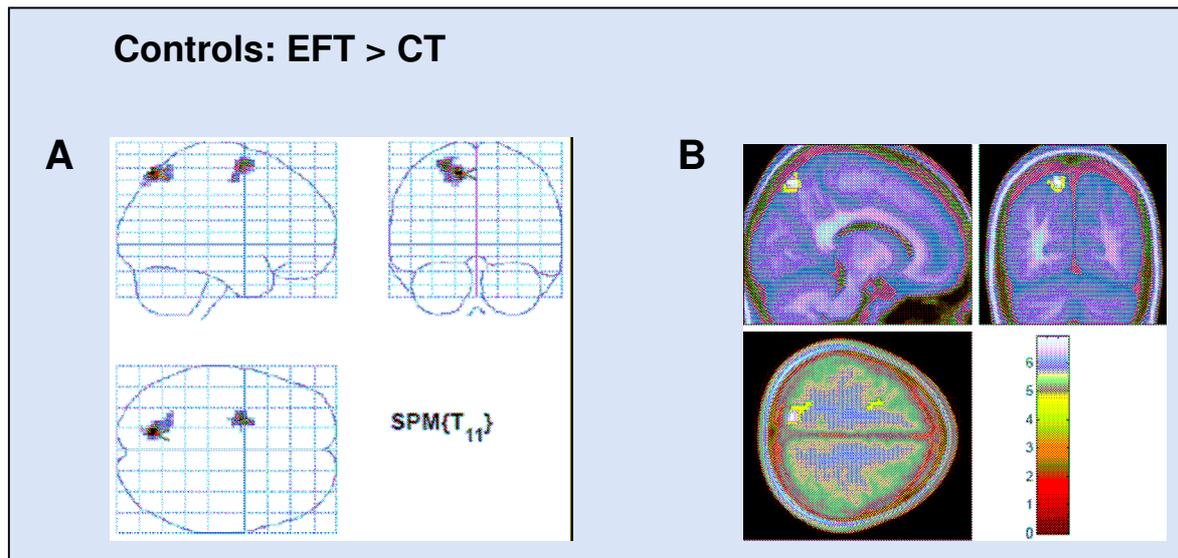


Abbildung 23: Rfx-Analyse der EFT>CT Kontrastes in der Kontrollgruppe

[**Anmerkungen:** Rfx-Analyse (Random-Effects Analyse); (A): Maximum intensity projection of significant clusters; cut-off = $p < 0.001$; korrigiert auf Clusterlevel für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn bei $p < 0.05$; (B): SPM{T} Überlagerungen auf dem gemittelten strukturellen Bild der Gruppe; die Farbskala zeigt die T-Werte]

Der Haupteffekt des Faktors „Aufgabe“ in der Gruppe der Autisten lässt ein abweichendes Aktivierungsmuster erkennen (siehe Abbildung 24 und Tabelle 18). In der Patientengruppe ergaben sich beim Vergleich von EFT und CT statistisch bedeutsame Aktivierungsmuster sowohl links- als auch rechtshemisphärisch im extrastriären Kortex ($x = -27, y = -90, z = 3; T = .51$; $x = 39, y = -81, z = 9; T = 6.79$), im Kortexareal um den rechten Sulcus calcarinus herum ($x = 9, y = -72, z = 6; T = 5.83$) und in der rechten Kleinhirnhemisphäre bis hinein in den Kleinhirnwurm ($x = 6, y = -69, z = -33; T = 5.88$). Vergleicht man die in den visuellen Arealen lokalisierten Aktivierungen mit dem probabilistischen zytoarchitektonischen Atlas (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/cytoarchitectonics>), der in das MNI-Referenzgehirn übertragen wurde (siehe Eickhoff et al., 2005a), so zeigte sich, dass das lokale Aktivierungsmaximum in der Nähe des Sulcus calcarinus (rechts) (9, -72,6) mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (80%) in der Area V1 lokalisiert ist. Im Gegensatz dazu lag die Wahrscheinlichkeit, dass die im rechten und linken extrastriären Kortex gefundenen lokalen Aktivierungsmaxima in den Regionen V1 oder V2 lokalisiert sind, bei Null Prozent.

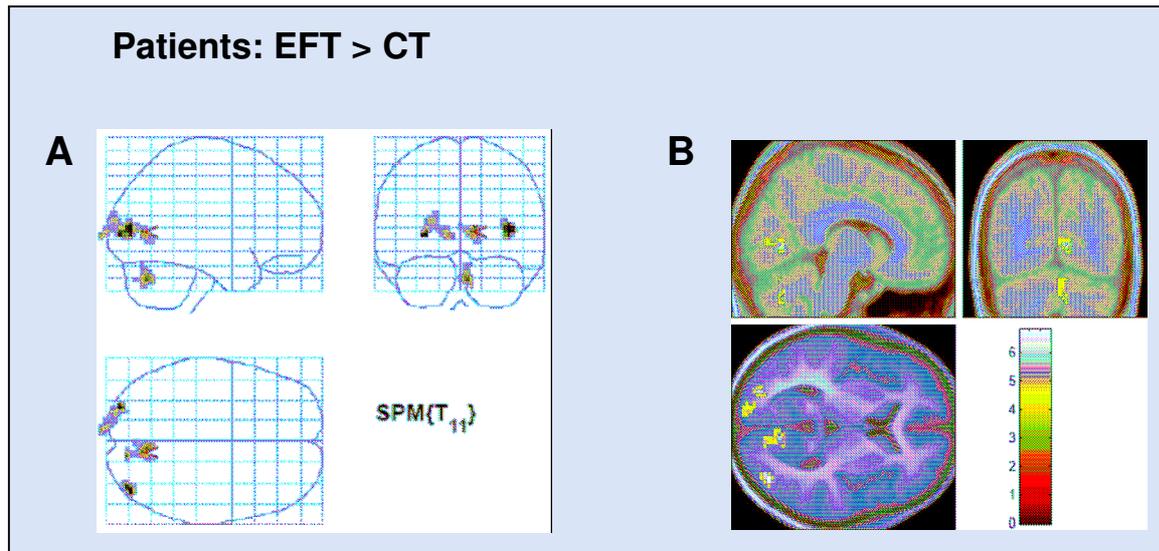


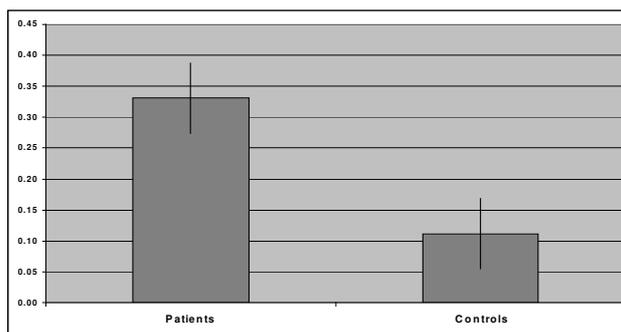
Abbildung 24: Rfx-Analyse des EFT>CT Kontrastes in der Autistengruppe

[Anmerkungen: Rfx-Analyse (Random-Effects Analyse); (A): Maximum intensity projection of significant clusters; cut-off = $p < 0.001$; korrigiert auf Clusterlevel für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn bei $p < 0.05$; (B): SPM{T} Überlagerungen auf dem gemittelten strukturellen Bild der Gruppe; die Farbskala zeigt die T-Werte]

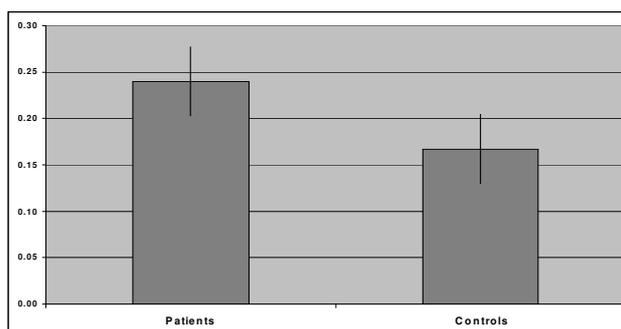
Bei den Autisten ergab der umgekehrte Aufgabenvergleich (CT>EFT) keinerlei signifikante neuronale Aktivität.

Schließlich untersuchten wir, ob sich im Gruppenvergleich Hirnregionen identifizieren lassen, die bei dem Vergleich von EFT und CT signifikant unterschiedliche Aktivität erkennen lassen. Dieser potentielle Interaktionseffekt wurde mittels eines T-Tests für unabhängige Stichproben überprüft. Nach der Korrektur für multiple Vergleiche über das Gesamtgehirn hinweg fanden sich hier keine statistisch bedeutsamen Ergebnisse. Erwähnenswert ist jedoch, dass einige der Regionen (z.B. Sulcus calcarinus, rechter extrastriären Kortex), die im EFT vs. CT Kontrast signifikante Aktivierungen in der Autistengruppe aufwiesen, unkorrigiert ($p < 0.05$) ebenfalls eine Interaktion zeigten, zum Beispiel in Form größere EFT vs. CT Unterschiede in der Autistengruppe als in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 25).

A Primary visual cortex
 $x = 9, y = -72, x = 6$
 $p < 0.013$



B Left extrastriate cortex
 $x = -27, y = -90, x = 3$
 $p < 0.187$



C Right extrastriate cortex
 $x = 39, y = -81, x = 9$
 $p < 0.028$

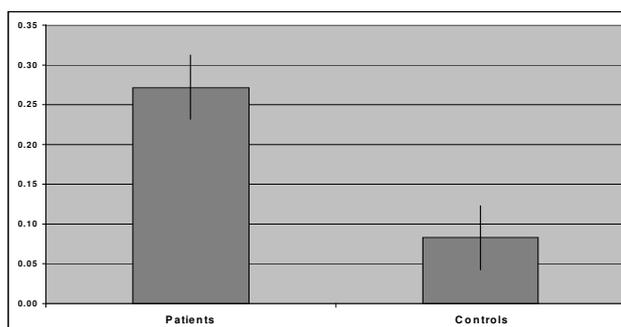


Abbildung 25: Kontrastwerte für den EFT>CT Kontrast von drei verschiedenen Hirnregionen aus der Rfx-Analyse der Autistengruppe

Die Balkendiagramme zeigen die Kontrastwerte für den EFT>CT Kontrast (siehe Abbildung 25), gemittelt über alle Probanden. Die Werte korrespondieren zum “percent signal change”, relativ zum mittleren Signal des Gesamtgehirns. Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Mittelwertes an. Obwohl die EFT vs. CT Parameterdifferenzen in der Patientengruppe größer sind als in der Kontrollgruppe, und diese Unterschiede auf dem individuellen Voxellevel im primär visuellen Kortex und im rechten extrastriären Kortex signifikant geworden sind ($p < 0.05$), verschwand der Effekt nach der Korrektur für multiple Vergleiche.

4.4 DISKUSSION

Verschiedene Verhaltensstudien zeigen, dass autistische Menschen bei der Bearbeitung von Aufgaben, die visuell-räumliche Suchprozesse erfordern (z.B. Embedded Figures Task (EFT)), über spezifische Kompetenzen zu verfügen scheinen (Shah und Frith, 1983; Joliffe und Baron-Cohen, 1997). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde mit Hilfe der funktionellen Bildgebung die Gehirnaktivität während der Bearbeitung des EFT bei autistischen und gesunden Jugendlichen untersucht. Dabei sollten insbesondere drei Aspekte genauer betrachtet werden: Erstens sollte die Verhaltensleistung einer Gruppe jugendlicher Autisten erneut mittels einer MRT-kompatiblen EFT-Version untersucht werden, die bereits in einer Voruntersuchung an gesunden Erwachsenen erstmalig zum Einsatz kam (Manjaly et al., 2003). Zweitens sollten die Ergebnisse aus der Voruntersuchung (linkshemisphärische Aktivität während der lokalen visuellen Suche im EFT) an gesunden Jugendlichen repliziert werden. Drittens, und dies war das zentrale Ziel der vorliegenden Arbeit, galt es zu überprüfen, welcher der beiden SZK-Ansätze vor dem Hintergrund der von uns gefundenen Daten plausibler erscheint. Die ursprünglich formulierte Theorie nimmt an, dass Autisten ein Defizit im Bereich globaler Reizverarbeitung aufweisen, was im Vergleich zu gesunden Probanden zu einer eher differentiellen linkshemisphärisch lateralisierten EFT-bezogenen Gehirnaktivität führen müsste. Im Gegensatz dazu postuliert die revidierte SZK-Theorie Beeinträchtigungen in frühen Wahrnehmungsprozessen und legt somit eine erhöhte neuronale Aktivität der frühen visuellen Felder bei Menschen mit Autismus nahe. Im Folgenden sollen die gefundenen Ergebnisse noch einmal zusammengefasst und vor dem Hintergrund bereits existierender Studien diskutiert werden.

Die Verhaltensdaten zeigen, dass die autistischen Jugendlichen genauso gute Leistungen im EFT erzielt haben wie die gesunde Kontrollgruppe (siehe auch Studie 2). Das spiegelt sich sowohl in den Reaktionszeiten als auch in den Fehlerraten wider, die in beiden Gruppen nahezu identisch waren (siehe Tabelle 2). Im Gegensatz dazu erzielten die Autisten in der Kontrollaufgabe (CT) deutlich langsamere Reaktionszeiten als die gesunden Jugendlichen. Bezogen auf das hier verwendete Untersuchungsparadigma und die untersuchte Patientenstichprobe bedeutet dies, dass die Autisten keinen absoluten, aber einen relativen Vorteil bei

lokalen visuellen Suchprozessen zu haben scheinen. Wie passt dieses Ergebnis in den Kontext bereits publizierter Studien zum Leistungsverhalten autistischer und gesunder Kinder im EFT? Sowohl in der klassischen Studie von Shah und Frith (1983) als auch in der Untersuchung von Joliffe und Baron-Cohen (1997) erzielten die autistischen Kinder und Jugendlichen schnellere Reaktionszeiten und machten weniger Fehler im Vergleich zu einer Gruppe gesunder Kinder. Diese Leistungsüberlegenheit der Kinder mit Autismus stand in Übereinstimmung mit der Untersuchung von Kagan und Kogan (1970), die eine inverse Beziehung zwischen der Sensivität für soziale Reize und der Leistung im EFT fanden. Die Gruppe um Baron-Cohen (1997b) fand ferner heraus, dass Eltern von Kindern mit Asperger-Syndrom signifikant schnellere Reaktionszeiten im EFT zeigten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Eltern mit gesunden Kindern. Gleichzeitig jedoch gibt es zwei weitere Studien, die zu anderen Ergebnissen kommen. Ropar und Mitchell (2001) beispielsweise fanden keinerlei Leistungsunterschiede im EFT zwischen autistischen und gesunden Kindern. Ebenso konnte auch in einer Untersuchung von Brian und Bryson (1996) keine Leistungsüberlegenheit autistischer Kinder gegenüber gesunden Kindern im EFT gefunden werden. Allerdings ist die zuletzt genannte Studie nur eingeschränkt zu interpretieren, da sie eine modifizierte Version des EFT verwendet hat und die Gruppen sich hinsichtlich ihres Alters deutlich unterschieden haben.

Das Besondere an der vorliegenden Arbeit ist, dass hier erstmalig eine Version des EFT zum Einsatz kam, die gleichzeitig eine visuelle Kontrollaufgabe (CT) enthält, welche dem EFT in allen Aspekten ähnlich ist, mit Ausnahme der lokalen visuellen Suche. Während die gefundenen Ergebnisse nicht den Schluss zulassen, dass Autisten einen absoluten Vorteil für lokale visuelle Reizverarbeitungsprozesse haben, scheinen sie aber zumindest einen relativen Vorteil bei der lokalen Reizverarbeitung zu haben: Die von uns untersuchten Autisten zeigten keine Beeinträchtigung während der lokalen visuellen Reizverarbeitung, wiesen hingegen aber defizitäre Leistungen bei einer Kontrollaufgabe auf, die nur minimale lokale Suchprozesse erforderlich machte.

Im Hinblick auf das zweite Anliegen der Untersuchung, der Replikation der bei gesunden Erwachsenen gefundenen Aktivierungsmuster bei lokalen visuellen Suchprozessen, erzielten wir zufriedenstellende Ergebnisse. In der erwähnten Voruntersuchung wurden die Probanden ebenfalls mit einem ähnlichen EFT-

Paradigma mittels fMRT untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Kontrastierung von EFT und CT zu signifikanten Aktivierungen im Bereich des linken posterior parietalen Kortex, inklusive des intraparietalen Sulcus (IPS) und des linken ventralen prämotorischen Cortex, zum Beispiel der linke posteriore inferiore frontale Gyrus, führte. So scheint die zuletzt genannte Aktivierung laut zytoarchitektonischem Atlas (Eickhoff et al., 2005b) mit den Arealen 44 und 6 zu überlappen. In Übereinstimmung mit neuropsychologischen Befunden, die eine enge Verbindung zwischen Aphasie und Leistungsbeeinträchtigungen im EFT implizieren, konnten wir demonstrieren, dass die gefundenen Aktivierungen mit Arealen interagieren, die, wie allgemein angenommen, in visuell-räumliche Reizverarbeitungsprozesse involviert sind. In der aktuellen Studie fand sich beim Vergleich von EFT und CT in der Kontrollgruppe eine signifikante neuronale Aktivität im linken intraparietalen Sulcus und im linken dorsalen motorischen Kortex. Während die hier gefundene parietale Aktivierung sehr ähnlich der bei gesunden Erwachsenen gefundenen Hirnaktivität ist, ist die Aktivierung im Bereich des prämotorischen Kortex mehr dorsal lokalisiert als in der Voruntersuchung. Möglicherweise ist das zurückzuführen auf altersabhängige Unterschiede in der lokalen Reizverarbeitung zwischen Jugendlichen und Erwachsenen. Alternativ können die leicht abweichenden Ergebnisse auch bedingt sein durch Unterschiede in den beiden Untersuchungsparadigmen. Die hier verwendete Version des EFT enthielt weniger komplexe Stimuli als die Version der Voruntersuchung, alle Stimuli wurden zudem ausschließlich horizontal dargeboten. Zusammenfassend konnte jedoch trotz der Unterschiede bei der exakten Lokalisierung der prämotorischen Aktivierung eine zufriedenstellende Replikation der bei gesunden Erwachsenen gefundenen Ergebnisse erzielt werden.

Im Vergleich dazu zeigten sich in der Patientengruppe beim Vergleich von EFT und CT deutlich andere Aktivierungsmuster. In der Gruppe der Autisten fand sich eine neuronale Aktivierung im Kortexbereich um den Sulcus calcarinus und im extrastriären Kortex beidseitig. Gleichzeitig konnte eine bedeutsame neuronale Aktivität in der rechten Kleinhirnhemisphäre gefunden werden, die sich bis zum Kleinhirnwurm erstreckte.

Vergleicht man die gefundenen Aktivierungen im visuellen Kortex mit dem zytoarchitektonischen Atlas, dann zeigt sich, dass die Aktivierung nahe dem rechten Sulcus calcarinus (9, -72, 6) mit hoher Wahrscheinlichkeit (80%) im primären visuellen Kortex (z.B.: V1) lokalisiert ist. Die Aktivierungen im rechten und linken

extrastriären Kortex liegen demnach jedoch nicht in V1 oder V2. Die differentielle Aktivierung in den frühen visuellen Arealen während der lokalen visuellen Suche bei autistischen Jugendlichen ist kompatibel mit der Hypothese von Plaisted und Kollegen, dass der relative Vorteil autistischer Menschen für lokale visuelle Suchprozesse auf Abweichungen in grundlegenden Wahrnehmungsprozessen zurückzuführen ist. Nach Plaisted et al. (2003) sind diese veränderten Wahrnehmungsprozesse verantwortlich dafür, dass individuelle Stimulusmerkmale verstärkt wahrgenommen werden, ohne dass dabei jedoch globale Integrationsprozesse beeinträchtigt sind (Plaisted et al., 1998b; O’Riordan und Plaisted, 2001b; Plaisted et al., 2003).

Leider haben die direkten Gruppenvergleiche für den EFT vs. CT Kontrast keine signifikant unterschiedliche Hirnaktivität bei der lokalen visuellen Suche ergeben. Allerdings zeigten einige der in der Patientengruppe signifikanten Regionen einen Trend in Richtung größere EFT vs. CT Unterschiede als die Kontrollgruppe, obgleich diese Trends unserem Kriterium für statistische Signifikanz nicht Stand halten konnten (siehe Abbildung 2.3.3.5).

Die aus den Daten gezogene Schlussfolgerung, dass Autisten Auffälligkeiten in frühen Phasen der visuellen Reizwahrnehmung und Verarbeitung aufweisen, steht in Einklang mit einigen aktuellen elektrophysiologischen Studien (diskutiert in Plaisted et al., 2003). McPartland und Kollegen (2004) zum Beispiel konnten Abweichungen in frühen Phasen der Gesichtererkennung bei Autisten in Form längerer Latenzen des N170 Potentials mittels ERP finden. Die Arbeitsgruppe von Brown et al. (2005) berichtet über abnorme Gammaaktivität im visuellen Kortex bei Menschen mit Autismus, die sie als Hinweis auf verminderte Hemmprozesse in frühen Phasen der Reizwahrnehmung bei Autisten interpretieren.

Aktuell findet sich in der Literatur jedoch nur eine weitere Untersuchung, die ebenfalls versucht hat, die neuronalen Mechanismen autistischer Individuen zu untersuchen, die bei der lokalen visuellen Suche von Bedeutung sind (Ring et al., 1999). In dieser Untersuchung wurden ebenfalls autistische und gesunde Probanden miteinander verglichen. Allerdings lassen sich die beiden verwendeten EFT-Paradigmen nicht unmittelbar miteinander vergleichen, da die Anordnung in der zuletzt genannten Studie keine Kontrollaufgabe beinhaltete. Für beide Gruppen ergab sich eine ganze Reihe von Hirnregionen mit signifikanter Aktivierung, darunter

waren frontale, parietale, temporale und occipitale Areale beider Hemisphären. Im Gruppenvergleich fand die Arbeitsgruppe jedoch nur noch in den primären und sekundären visuellen Feldern eine signifikante EFT-bezogene Aktivität bei den Autisten. Im Vergleich dazu zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, bedingt durch die sehr viel spezifischere Anordnung, zwar nur ein Trend in Richtung unterschiedlicher Gruppenaktivität, dennoch sind die Ergebnisse der Autisten durchaus kompatibel mit denen der Untersuchung von Ring et al. (1999).

Zusammenfassend lieferte die aktuelle Untersuchung Evidenz dafür, dass autistische Jugendliche einen relativen Vorteil bei der lokalen visuellen Reizverarbeitung haben. Gleichzeitig fand sich neurophysiologische Evidenz für dieses Verhaltensphänomen in Form einer erhöhten neuronalen Aktivität im frühen visuellen Kortex. Die vorgestellten Ergebnisse lassen sich durchaus mit der revidierten Fassung der SZK-Theorie von Plaisted et al. (2003) vereinbaren. Diese Arbeitsgruppe geht davon aus, dass autistische Menschen, bedingt durch Abweichungen in frühen Wahrnehmungsprozessen, lokale Aspekte sensorischer Stimulusmerkmale verstärkter wahrnehmen und verarbeiten.

Unsere Ergebnisse dienen jedoch nicht nur dazu, die kognitiven Mechanismen und die neuronale Basis autistischer Erkrankungen weiter aufzuschlüsseln, sondern enthalten auch klinische Implikationen für die Diagnose und für neue Behandlungsansätze von Autismus. So gibt es bereits erste Studien, in denen zum Beispiel die Effektivität eines Trainings zur Verbesserung von wahrnehmungsbezogenen Verarbeitungsprozessen untersucht wird (Wellmann et al., 2002). Allerdings sind die Ergebnisse bislang noch nicht zufrieden stellend. Darüber hinaus gibt es pharmakologische Ansätze, die erfolg versprechend sind. Chez et al. (2004) erzielten recht gute Erfolge bei der Behandlung autistischer Symptome mit Cholinesterasehemmern, wie zum Beispiel Rivastigmin. Geht man tatsächlich davon aus, dass cholinerge Medikamente einen Einfluss auf die Modulation extrastriärer Kortexaktivität haben (Bentley et al., 2004), könnte man spekulieren, dass die Behandlung der bei Autisten vorhandenen Wahrnehmungsdefizite durch pharmakologische Ansätze, welche die Aktivität in frühen visuellen Kortexarealen erhöhen, verbessert werden könnte.

Obwohl in dieser Untersuchung bereits eine Kontrollaufgabe implementiert wurde, ist ein nächster wichtiger Schritt, lokale und globale

Reizverarbeitungsprozesse autistischer Menschen direkt miteinander zu vergleichen, zum Beispiel mittels komplex hierarchisch strukturierten Stimulusmaterials (siehe Fink et al., 1997b). Zusätzlich sollten zukünftige Forschungsbemühungen sich auf den Vergleich unterschiedlicher kinder- und jugendpsychiatrischer Krankheiten konzentrieren, wie zum Beispiel ADHS, um zu klären, welche Rolle Aufmerksamkeitsprozesse spielen und inwieweit die kognitiven Profile tatsächlich spezifisch für Patienten mit Autismus sind.

5. ÜBERGREIFENDE DISKUSSION

5.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Gemeinsamkeiten und Unterschiede der neurokognitiven Defizite von Kindern und Jugendlichen mit Autismus und ADHS genauer zu beschreiben und zu den eingangs diskutierten theoretischen Modellen in Beziehung zu setzen. Dies geschah zum einen über einen behavioralen Zugang, zum anderen wurde ein erster Versuch unternommen, die auf Verhaltensebene gewonnenen Erkenntnisse bei Autisten in Bezug zu neuronalen Mechanismen zu setzen.

Die Studien 1 und 2 beschäftigten sich daher aus einer eher klinisch orientierten Perspektive mit der Frage, inwieweit sich die beiden psychiatrischen Krankheitsbilder an Hand ihrer neurokognitiven Leistungsprofile voneinander differenzieren lassen bzw. welche Gemeinsamkeiten sie aufweisen. Aus diesem Grund wurden verschiedene neuropsychologische Testverfahren eingesetzt, um spezifische Indikatoren für Beeinträchtigungen in den Exekutivfunktionen, für die Theory of Mind und für die schwache zentrale Kohärenz zu finden. Gleichzeitig sollte der Versuch unternommen werden, die Art des komorbiden Auftretens von Autismus und ADHS genauer zu definieren. Im Folgenden findet sich eine Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse:

1. Kinder und Jugendliche mit ADHS machten im Bereich der Daueraufmerksamkeit tendenziell mehr Fehler als Autisten. Zugleich erzielten sie die schnellsten Reaktionszeiten, unterschieden sich diesbezüglich jedoch nicht bedeutsam von der komorbiden Gruppe (Autismus und ADHS). Die autistischen Kinder erzielten in allen Maßen die geringsten Fehlerzahlen. Die Reaktionszeiten der komorbiden Gruppe entsprachen insgesamt eher denen der Autisten. In Bezug auf die Fehlerhäufigkeiten passte die Leistung der komorbiden Gruppe am besten zu der Leistung der ADHS-Gruppe. Allerdings fanden sich die beschriebenen Unterschiedstendenzen zwischen den drei klinischen Gruppen nicht im Vergleich zur Normstichprobe.

2. Entgegen der Annahme unterliefen den Kindern und Jugendlichen mit Autismus im Bereich der kognitiven Flexibilität und der Inhibition mehr Fehler als Kinder und Jugendliche mit ADHS. Im Vergleich zu den beiden anderen klinischen Gruppen zeigte sich sogar, dass die Autisten signifikant mehr Fehler machten als die Normstichprobe. Insgesamt ließen sich die drei Gruppen jedoch weder anhand ihrer Reaktionszeiten noch mittels ihrer Fehlermaße signifikant voneinander differenzieren.
3. Bei der Identifikation emotionaler Gesichtsausdrücke ließen sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen ausmachen. Entgegen unserer Erwartungen zeigte sich sogar, dass die ADHS-Kinder vor allem bei den Emotionen „ängstlich“ und „glücklich“ in der Tendenz zu mehr Fehlern neigten.
4. Bei der Konzentration auf Details (SZK) im Zusammenhang mit visuellen Suchaufgaben scheint es sich um einen autismusspezifischen Reizverarbeitungsstil zu handeln. Die relative Leistungsüberlegenheit der Autisten lieferte empirische Evidenz für die Relevanz der revidierten SZK-Theorie von Plaisted et al. (2003). Die verhältnismäßig schlechten Leistungen der ADHS-Kinder legen die Vermutung nahe, dass die Basisprozesse der visuellen Suche intakt sind und die Ursache eher in einem Problem der allgemeinen Aktiviertheit begründet ist.
5. Zusammengenommen lassen sich unsere Ergebnisse am besten mit der Annahme eines additiven Zusammenhangs der beiden Störungsbilder vereinbaren, da sich das neuropsychologische Leistungsprofil der komorbiden Gruppe weder dem der Autisten noch dem der ADHS-Gruppe eindeutig zuordnen ließ.

Im Rahmen der dritten Untersuchung wurde das bereits auf Verhaltensebene evaluierte EFT-Paradigma bei gesunden und autistischen Kindern und Jugendlichen im funktionellen MRT eingesetzt. Dabei wurde die Verhaltensleistung der Autisten erneut untersucht und in Beziehung zu den bereits existierenden Vorbefunden gesetzt. Unser Hauptinteresse galt der neurophysiologischen Untermauerung der SZK-Theorie. Dabei sollte insbesondere der Frage nachgegangen werden, ob das für Autisten spezifische Aktivierungsmuster im EFT als ein Beleg für die klassische oder für die revidierte Fassung der SZK-Theorie bewertet werden kann.

6. Auf Verhaltensebene fand sich erneut neurophysiologische Evidenz für einen relativen Leistungsvorteil der autistischen Kinder und Jugendlichen bei der lokalen visuellen Reizverarbeitung.
7. Neurophysiologisch äußerte sich dies bei den Autisten vor allem in Form einer erhöhten neuronalen Aktivität in der Region um den Sulcus calcarinus, im extrastriären Kortex beidseitig sowie in der rechten Kleinhirnhemisphäre, deren beteiligte Areale sich bis hin zu den Wurmanteilen des Kleinhirns erstreckten. Laut zytoarchitektonischem Atlas sind die Aktivierungen nahe dem rechten Sulcus calcarinus mit hoher Wahrscheinlichkeit im primären visuellen Kortex lokalisiert.
8. Die von uns gefundene neuropsychologische und neurophysiologische Evidenz lässt die revidierte Fassung der SZK-Theorie von Plaisted et al. (2003) am plausibelsten erscheinen. Demzufolge werden Abweichungen in frühen Wahrnehmungsprozessen für die bei den Autisten beobachteten Wahrnehmungspräferenzen für lokale Stimuluseigenschaften verantwortlich gemacht.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dafür, dass Beeinträchtigungen im Bereich der Theory of Mind und der Exekutivfunktionen nicht spezifisch für Autismus sind. Eine eindeutige Differenzierung der klinischen Gruppen anhand ihrer neuropsychologischen Leistungsprofile gelang uns nicht. Dennoch scheint es Unterschiede in den Defizitprofilen autistischer und aufmerksamkeitsgestörter Kinder und Jugendlicher zu geben (z.B. Daueraufmerksamkeit). Darüber hinaus legt unsere Befundlage die Vermutung nahe, dass es sich beim gemeinsamen Auftreten von Autismus und ADHS eher um einen additiven Zusammenhang handelt. Die SZK hingegen scheint ein autistischer kognitiver Verarbeitungsstil zu sein, der sich in Form eines relativen Leistungsvorteils bei lokalen visuellen Suchprozessen äußert. Das steht in Übereinstimmung mit der von uns gefundenen neurophysiologischen Evidenz: Autisten weisen eine erhöhte neuronale Aktivität im Bereich des primären visuellen Kortex auf.

In dem nun folgenden Kapitel sollen Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Autismus und ADHS vor dem Hintergrund der von uns gewonnenen Daten diskutiert werden und in Beziehung zu den drei theoretischen Rahmenmodellen (ToM, EF und SZK) gesetzt werden. Das Kapitel schließt mit der Darstellung der klinischen Implikationen, die sich aus unseren Ergebnissen ableiten lassen, und mit der kritischen Betrachtung einzelner Untersuchungsaspekte sowie einem Ausblick für zukünftige Forschungsbemühungen.

5.2. Störungsbedingte Unterschiede und Gemeinsamkeiten in der Theory of Mind, der schwachen zentralen Kohärenz und den Exekutivfunktionen

5.2.1 Theory of Mind und schwache zentrale Kohärenz

In Studie 1 zeigte sich, dass nicht nur Autisten, sondern auch Kinder und Jugendliche mit ADHS defizitäre ToM-Leistungen aufwiesen. Tendenziell hatten die ADHS-Kinder sogar höhere Fehlerraten als die Autisten. Da die Reaktionszeiten der ADHS-Kinder jedoch im Normbereich lagen, lässt sich dieses Ergebnis nicht durch ein so genanntes „speed-accuracy trade-off“ erklären. Im Diskussionsteil von Studie 1 wurde bereits erwähnt, dass bislang nicht klar ist, ob die gefundenen Beeinträchtigungen auf ähnliche oder unterschiedliche neuropsychologische Auffälligkeiten zurückzuführen sind.

Downs und Smith (2004) zum Beispiel postulieren unterschiedliche ToM-Defizite bei Autismus und ADHS und liefern damit einen interessanten Ansatzpunkt zur Diskussion. In ihrer Untersuchung zeigten Autisten vor allem in klassischen ToM-Aufgaben zur Erkennung fazieller Affekte schlechte Leistungen. Die ADHS-Kinder hingegen erzielten insbesondere in Aufgaben, die ein situationsgebundenes Emotionsverständnis erforderten, Leistungen, die deutlich mehr beeinträchtigt waren. Die Autoren vermuten daher bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus ein spezielles Wahrnehmungsproblem bei der Gesichtererkennung, welches sich in Form einer so genannten „stimulus overselectivity“ (Lovaas et al., 1979) äußert. Konkret bedeutet dies, dass Autisten Schwierigkeiten haben, ihre Aufmerksamkeit auf mehrere relevante Reize gleichzeitig zu lenken. Dem stellen Downs und Smith

(2004) ein für ADHS-Kinder spezifisches ToM-Defizit gegenüber, welches in erster Linie durch ein mangelndes emotionales Verständnis gekennzeichnet ist.

Dass Autisten tatsächlich ein spezifisches Wahrnehmungsdefizit im Bereich der Gesichtererkennung haben, steht in Übereinstimmung mit einer Untersuchung von Blair et al. (2002). Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich, dass die bei der Rekognition von Gesichtern gefundenen Leistungsbeeinträchtigungen nicht bei der Wiedererkennung von Objekten (z.B. Motorrad) zu finden waren. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass es sich daher nicht um ein generelles Wahrnehmungsproblem handeln kann. Diese Befunde passen recht gut zu unseren Ergebnissen aus den Studien 2 und 3. Demnach scheint es in der Tat so zu sein, dass veränderte Wahrnehmungsprozesse zur Erklärung der für Autismus typischen Verhaltensauffälligkeiten von besonderer Bedeutung sind. Während die Abweichungen im Wahrnehmungssystem autistischer Menschen bei der Gesichtererkennung zu vermehrten Fehlern führen (stimulus overselectivity), äußern sie sich bei der Verarbeitung komplexer geometrischer Figuren (EFT) in mit gesunden Kindern und Jugendlichen vergleichbaren Leistungen.

Obgleich es zu diesem Zeitpunkt noch rein spekulativer Natur ist, wäre es denkbar, dass die beschriebenen Auffälligkeiten im Bereich der ToM und der SZK bei Autismus das Resultat eines pathologisch veränderten Wahrnehmungssystems sind.

Empirische Evidenz für die beschriebenen Beeinträchtigungen im Bereich der Gesichtererkennung finden sich auch in elektrophysiologischen Studien, die deutlich verlangsamte Reaktionszeiten in Aufgaben zur Gesichtererkennung bei Autisten nachweisen konnten (Webb et al., 2003). FMRT-Untersuchungen liefern auf neuronaler Ebene entsprechende Hinweise für funktionelle Abweichungen bei der Verarbeitung fazialer Affekte (siehe Kapitel 1.4.4).

Daher stellt sich nun die Frage, welcher Mechanismus für das mangelnde emotionale Verständnis der ADHS-Kinder verantwortlich ist. Haben wir es hier ebenfalls mit einem reinen Wahrnehmungsdefizit zu tun, oder handelt es sich vielmehr um ein generelles Aufmerksamkeitsproblem? Eine Möglichkeit wäre, dass die ToM-Defizite bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus plus ADHS auf Beeinträchtigungen in unterschiedlichen Ebenen des Reizverarbeitungsprozesses zurückzuführen sind. In Anlehnung an das Informationsverarbeitungsmodell von Crick und Dodge (1994) könnte man vermuten, dass Autisten bereits bei der

Enkodierung emotionaler Stimuli Defizite aufweisen, indem sie die Reize bereits verändert wahrnehmen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS hingegen wäre denkbar, dass ihnen vor allem die bewusste Lenkung ihrer Aufmerksamkeitsressourcen auf emotionale Stimuli Schwierigkeiten bereitet, d.h. dass sie die sozialen Reize zwar wahrnehmen, diese jedoch bedingt durch ihre Unaufmerksamkeitsproblematik schlechter wieder erinnern können. Demgemäß werden die sozialen Reize nur defizitär in die mentale Repräsentation sozialer Ereignisse integriert. Dafür spricht auch die Evidenz aus neurofunktionellen Untersuchungen an gesunden Erwachsenen, die belegen, dass die Verarbeitung emotionaler Reize Aufmerksamkeitsprozesse erfordert (Pessoa et al., 2002). In Anlehnung an die Diskussion aus Studie 1 könnte man daher schlussfolgern, dass ADHS-Kinder bedingt durch ihr Unaufmerksamkeitsproblem Schwierigkeiten bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli haben, und dass diese kurzen Unaufmerksamkeitsphasen auch in anderen Bereichen zu Leistungseinbußen führen können (siehe Kapitel 3).

An dieser Stelle sollte jedoch noch einmal darauf hingewiesen werden, dass es in unserer Untersuchung ausschließlich um die korrekte Erkennung von Emotionen anhand eines dargebotenen Gesichtes ging. Die Rekognition einer Emotion im Rahmen einer komplexen sozialen Situation erfordert sicherlich ein differenzierteres Wissen über die Bedeutung von Gefühlen. Mehr noch muss ein Verständnis darüber existieren, dass emotionale Befindlichkeiten nicht nur von situativen Charakteristika abhängen, sondern auch in Form innerer mentaler Zustände repräsentiert sind. Da die von uns ausgewählte ToM-Aufgabe derartige komplexe kognitive Prozesse nicht erfordert, lässt sich aufgrund der von uns erhobenen Daten auch keine eindeutige Ursachenzuschreibung für das ToM-Defizit bei Autismus und ADHS vornehmen.

Vor dem Hintergrund der diskutierten Erkenntnisse sollten die Beeinträchtigungen der ADHS-Kinder in ihren ToM-Kompetenzen auch im Rahmen des Diagnostikprozesses berücksichtigt werden. Nicht zuletzt ist die Früherkennung sozio-emotionaler Defizite von besonderer Bedeutung für die rechtzeitige Implementierung geeigneter Therapiemaßnahmen und somit auch für eine Erfolg versprechende Behandlung.

Insgesamt lässt sich für Menschen mit Autismus festhalten, dass die Anwendung einzelheitlicher Reizverarbeitungsstrategien bei der visuellen Diskrimination von Gesichtern zu deutlichen Leistungsdefiziten führt, während die gleiche Strategie bei der Verarbeitung von abstrakten geometrischen Figuren zu vergleichsweise guten Leistungen führt. Die Anwendung detailorientierter Reizverarbeitungsstrategien scheint ein spezifisches Merkmal für die kognitiven Informationsverarbeitungsprozesse autistischer Kinder und Jugendlicher zu sein. Gleichzeitig sind Defizite im Bereich der Theory of Mind nicht autismusspezifisch, da sie sich auch bei ADHS-Kindern finden lassen. Die Literatur liefert Hinweise darauf, dass es sich bei den Autisten vornehmlich um einen Defekt bei der Gesichtererkennung selbst handelt, wohingegen Kinder und Jugendliche mit ADHS insbesondere ein Problem mit der Verarbeitung emotionaler Stimuli haben. Möglicherweise ist ein Problem der allgemeinen Aktiviertheit verantwortlich für die Leistungsschwächen der ADHS-Kinder im Bereich der ToM und der SZK.

5.2.2 Exekutivfunktionen

Die von uns untersuchten Autisten unterschieden sich im Bereich der kognitiven Flexibilität und der Inhibition in keinem Parameter bedeutsam von den Kindern und Jugendlichen mit ADHS. Unsere Daten widersprechen damit der aktuellen Literatur, die besagt, dass Autisten im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit ADHS eher Beeinträchtigungen im Bereich der kognitiven Flexibilität aufweisen, und ADHS-Kinder ein generelles Defizit in inhibitorischen Leistungen haben (Bishop et al., 1993; Ozonoff und Strayer, 1997; Pennington und Ozonoff, 1996; Sergeant et al., 2002).

Gleichwohl stehen unsere Befunde in Übereinstimmung mit zwei neueren Untersuchungen (Geurts et al., 2004b; Goldberg et al., 2005), die ebenfalls keine zuverlässige Unterscheidung der beiden psychiatrischen Gruppen anhand ihrer Leistungen in exekutiven Aufgaben erzielen konnten. Die Tatsache, dass auch Autisten schlechte inhibitorische Leistungen aufweisen, stellt Barkleys ADHS-Konzept in Frage (Barkley, 1997). Das Inhibitionsdefizit stellt hier den zentralen Mechanismus zur Erklärung der kognitiven Störung von ADHS dar. Möglicherweise resultiert das Inhibitionsdefizit der Autisten sekundär aus einer Fehlfunktion des Arbeitsgedächtnisses (AG). So geht Nigg (2000) davon aus, dass inhibitorische Fähigkeiten die Voraussetzung für das fehlerfreie Funktionieren des

Arbeitsgedächtnisses sind. Genau in diesem Bereich konnten Geurts et al. (2004b) bei den Autisten deutliche Beeinträchtigungen feststellen. Allerdings lässt unsere Untersuchung durch die Art der Operationalisierung der Inhibitionsleistung keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen Inhibition und AG zu.

Ein weiteres Problem im Hinblick auf die uneinheitliche Befundlage ist, dass in der Mehrzahl der Studien unterschiedliche methodische Herangehensweisen verwendet werden (Stroop-Task, Go/Nogo-Task, Stop-Signal-Aufgabe), die für sich genommen ganz unterschiedliche Inhibitionsaspekte erfassen. So unterscheidet Nigg (2001) zum Beispiel drei Formen der Inhibition: 1. Inhibition einer prepotenten Reaktion, 2. Inhibition einer bereits begonnenen Reaktion und 3. Interferenzkontrolle. Die im Rahmen unserer Untersuchung eingesetzte Aufgabe diene vor allem der Hemmung einer prepotenten Reaktion und der Interferenzkontrolle.

Darüber hinaus wird häufig unterschiedliches Stimulusmaterial benutzt (verbal vs. visuell, Objekte vs. abstrakte Figuren bzw. Formen), so dass auch in diesem Punkt keine wirkliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegeben ist (Ozonoff und Jensen, 1999; Nyden et al., 2000; Sergeant et al., 2002; Geurts et al., 2004a; Goldberg et al., 2005). Die Arbeitsgruppe um Geurts et al. (2004a) musste zudem feststellen, dass sich die Verwendung verbalen Stimulusmaterials äußerst problematisch gestaltet, wenn man zuvor nicht ausreichend für unterschiedliche Lesekompetenzen kontrolliert.

Die Befunde hinsichtlich der Beeinträchtigungen im Bereich der kognitiven Flexibilität widersprechen sich ebenfalls (Ozonoff und Jensen, 1999; Sergeant et al., 2002; Geurts et al., 2004b; Goldberg et al., 2005). Während die Arbeitsgruppe um Geurts (2004) in der von ihr untersuchten HFA-Gruppe deutliche Beeinträchtigungen fand, zeigten sich bei Goldberg et al. (2005) keine signifikanten Leistungsdifferenzen zwischen Autisten und gesunden Kontrollkindern ebenso wie bei Ozonoff und Kollegen (2000).

Die empirischen Befunde der letzten Jahre verweisen darauf, dass nicht nur Autisten und ADHS-Kinder defizitäre ToM-Leistungen zeigen, sondern auch Kinder und Jugendliche mit expansiven Verhaltensstörungen (Buitelaar et al., 1999). Die überwiegende Zahl dieser Studien findet ferner Beeinträchtigungen im Bereich der exekutiven Funktionen bei diesen drei Patientengruppen (Buitelaar et al., 1999; Pennington und Ozonoff, 1996). Dass es einen Zusammenhang zwischen ToM-Fertigkeiten und Exekutivfunktionen gibt, scheint daher nahezu gesichert. Ebenso

unterstützen unsere eigenen Erkenntnisse diese Annahme, auch wenn sie keine detaillierten Informationen darüber liefern, in welche Richtung dieser Zusammenhang geht.

Insgesamt betrachtet scheint es mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede zwischen den beiden klinischen Gruppen zu geben. Unseren Erkenntnissen nach sind Beeinträchtigungen in exekutiven Funktionen mit beiden Störungsbildern assoziiert. Eine eindeutige Differenzierung der beiden Gruppen anhand ihrer EF-Leistungen gelang uns nicht. Um dem Problem der diskriminanten Validität vorzubeugen, sollten zukünftige Untersuchungen noch stärker unterschiedliche Dimensionen exekutiver Funktionen berücksichtigen.

5.3 KLINISCHE RELEVANZ

5.3.1 Untersuchungsmethoden

Neuropsychologische Testbatterien, wie die Amsterdam Neuropsychological Tasks (DeSonneville, 2001), die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Fimm und Zimmermann, 2001) oder die Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (Cambridge Cognition Ltd.) wurden lange Zeit ausschließlich zu Forschungszwecken verwendet. In den letzten Jahren haben sie jedoch zunehmend Einzug in die klinische Diagnostik und die Neurorehabilitation gehalten, so dass mittlerweile auch umfangreiche Normdaten vorliegen (DeSonneville, 2001; Fimm und Zimmermann; 2001).

Der Einsatz von standardisierten Testbatterien in der neuropsychologischen Funktionsdiagnostik führt jedoch nach wie vor zu kontroversen Diskussionen. In zahlreichen Untersuchungen wurde versucht, Subgruppen bestimmter Erkrankungen (z.B. Autismus) mit Hilfe neuropsychologischer Testbatterien zu differenzieren. Eine erfolgreiche Unterscheidbarkeit ist bislang noch nicht gelungen, obwohl sich immer wieder gezeigt hat, dass neuropsychologische Testbatterien wertvolle Hinweise für den Diagnoseprozess liefern können (Miller und Ozonoff, 2000). Daher sollte der Diagnoseprozess zum Beispiel bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus immer eine Untersuchung folgender Bereiche umfassen: sensomotorische Fähigkeiten, motorische Geschicklichkeit, visuell-motorische Koordination, zentrale Kohärenz,

räumliche Wahrnehmung, Theory of Mind, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit.

Andere Untersuchungen fanden heraus, dass psychiatrisch auffällige Kinder (z.B. mit einer Angsterkrankung) sich in ihren Aufmerksamkeitsleistungen in neuropsychologischen Testverfahren nicht von gesunden Kindern unterscheiden ließen. Der Einsatz von Selbst- und Fremdbeurteilungen hingegen ermöglichte eine solche Differenzierung (Günther et al., 2004). Aber auch Verhaltensbeurteilungen haben Nachteile. So zeigte sich, dass Verhaltensbeurteilungen im Zusammenhang mit der Unaufmerksamkeits symptomatik bei ADHS stark von der Beurteilung der motorischen Überaktivität abhängen und somit keine wirklich objektive Einschätzung der Aufmerksamkeitsleistung darstellten. Ein generelles Problem von Verhaltensbeurteilungen durch Eltern und Lehrer ist, dass die Einschätzungen in besonderem Maße von der bewertenden Person selbst und den Umständen, unter denen sie die Bewertungen vornimmt, abhängen.

Indessen gibt es auch Vorteile, die neuropsychologische Testbatterien gegenüber der Zusammenstellung einzelner Testverfahren haben. Aus psychometrischer Sicht liefern sie eine höhere normative Vergleichbarkeit als die Anwendung vieler Einzelverfahren. Inhaltlich profitieren sie von der systematischen und theoriegeleiteten Konzeption. Darüber hinaus werden durch die intraindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse wichtige Informationen über Leistungsstärken bzw. Leistungsschwächen erfasst. Häufig lassen sich aus solchen Leistungsprofilen Hypothesen über die Art der Funktionsstörungen ableiten, die wertvolle Hinweise für die weiterführende Diagnostik liefern können. Schließlich eignen sich neuropsychologische Testverfahren nicht nur zur Objektivierung von Teilleistungsdefiziten, sondern auch zur Überprüfung von Behandlungseffekten, wie zum Beispiel Leistungsverbesserungen nach einem neuropsychologischen Training oder medikamentöse Behandlungserfolge (Konrad et al., 2004; Hanisch et al., 2004).

Die Diskussion macht deutlich, dass neuropsychologische Testverfahren eine wertvolle Ergänzung darstellen, um eine objektive Beurteilung über die Leistungsfähigkeit eines Kindes zu bekommen. Sie sollten jedoch immer nur als ein Baustein in einem mehrdimensionalen Diagnostikprozess betrachtet werden.

5.3.2 Neuropsychologische Leistungs- bzw. Defizitprofile

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass die Eltern autistischer Kinder bereits im Alter von 18 Monaten von deutlichen Auffälligkeiten berichten (Howlin et al., 1999). In der Praxis zeigt sich jedoch immer wieder, dass die Patienten erst deutlich später diagnostiziert werden, obwohl die störungsbedingten Auffälligkeiten in nahezu allen Fällen bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt deutlich ausgeprägt waren. Weit weniger als 10% der autistischen Kinder, die im Alter von zwei Jahren einem Arzt vorgestellt wurden, erhielten eine korrekte Diagnose. Auch auf Grund der hohen Komorbidität von Autismus und ADHS kommt es immer wieder zu Fehldiagnosen. Offenbar sind die im frühen Kindesalter verfügbaren diagnostischen Verfahren nur bedingt für eine zuverlässige Diagnosestellung geeignet.

Neuropsychologische Defizitprofile können an dieser Stelle wertvolle Hinweise für die Validierung diagnostischer Subtypen von Autismus und ADHS liefern (Klin et al., 1995; Ehlers et al., 1997; Miller et al., 2000; Geurts et al., 2005). Die Arbeitsgruppe um Klin (1995) fand folgende charakteristische Merkmale für das Defizitprofil von Asperger-Patienten: Beeinträchtigungen im Bereich der Grob- und Feinmotorik, der visuell-motorischen Koordination, der visuell-räumlichen Wahrnehmung, der nonverbalen Konzeptbildung sowie dem visuellen Gedächtnis und einen höheren Verbal- als Handlungs-IQ. Aber nicht in allen Studien konnten Autismussubtypen anhand ihrer neuropsychologischen Defizitprofile eindeutig voneinander unterschieden werden (Manjivionna und Prior, 1999). Das ist sicher auch bedingt durch die bereits diskutierten unterschiedlichen methodischen Herangehensweisen (siehe hierzu Abschnitt 5.2).

Ebenso wird die ökologische Validität bestimmter Aufmerksamkeitsmaße immer wieder in Zweifel gezogen (Chaytor et al., 2003). Unsere klinischen Erfahrungen sprechen jedoch dafür, dass neuropsychologische Defizitprofile auch bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS eine hilfreiche Unterstützung sein können, zum Beispiel bei der Dosisfindung von Methylphenidat (MPH). Ein weiteres Problem sind Patienten mit einer geringen Behandlungsmotivation. In diesen Fällen stellt es sich manchmal als durchaus problematisch heraus, alle relevanten Informationen von Eltern oder Lehrern zu bekommen, so dass objektive Daten in Form neuropsychologischer Leistungsprofile durchaus hilfreich sein können.

Die Tatsache, dass sich in der Regel nur ein geringer Zusammenhang zwischen neuropsychologischen und verhaltensbezogenen Aufmerksamkeits- und Aktivitätsmaßen findet (Konrad et al., 2004), legt die Vermutung nahe, dass die Betrachtung nur einer Variablenebene (z.B. Verhaltenseinschätzungen durch Eltern oder Lehrer) zu wenig Informationen bietet. Daher ist es sinnvoll, möglichst viele Messgrößen im Diagnostikprozess zu berücksichtigen, zum Beispiel durch die Kombination objektiver und subjektiver Maße.

Neuropsychologische Defizitprofile können demnach zu einer zuverlässigeren Differenzierbarkeit verschiedener Störungsuntergruppen beitragen. Das wiederum ist Voraussetzung für die Entwicklung spezifischer Therapiemaßnahmen.

5.3.3 Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie

Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie ist derzeit das einzige bildgebende Verfahren, das keine ionisierende Strahlung absondert und daher gut für wissenschaftliche Studien geeignet ist. Bisher gibt es nur wenig gesicherte Erkenntnisse über die Gehirnentwicklung in der frühen und späten Kindheit. Das fMRT bietet daher den Vorteil, Zusammenhänge zwischen bedeutsamen kognitiven Entwicklungsschritten und der funktionellen Entwicklung neuronaler Netzwerke herzustellen. Es ermöglicht uns die Charakterisierung der normalen Gehirnentwicklung zu sensiblen Zeitpunkten, zum Beispiel zu der Entstehung von Entwicklungsstörungen, und kann somit unser Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen und potentieller ätiologischer Faktoren verbessern. Es eignet sich auch deshalb gut für die Untersuchung von Kindern, da keine invasiven Maßnahmen notwendig sind. Ein weiterer Vorteil ist, dass Kinder dem Zeitpunkt des Krankheitsbeginns näher und somit noch behandlungsnaiv sind und dadurch weniger Kompensationsmöglichkeiten ihrer Defizite haben.

Nachteilig ist jedoch die hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, so dass Kinder die Untersuchungsprozedur in der Regel erst ab dem 6. Lebensjahr ohne Sedierung durchstehen können. Um dem vorzubeugen, haben wir in Studie drei nur Kinder bzw. Jugendliche mit einem Mindestalter von zehn Jahren in die Untersuchung eingeschlossen. Zur Vorbeugung von Bewegungsartefakten haben wir die Patienten in einem Simulator (mit identischem Aussehen wie ein echtes fMRT) auf die Messung vorbereitet. In diesem Zusammenhang ist auch die Untersuchungsdauer von Bedeutung. Da zu Beginn jeder Scanningprozedur eine

elfminütige strukturelle Überblicksmessung durchgeführt wird, sollte die Darbietung der Aufgabe nicht länger als 20 bis 25 Minuten in Anspruch nehmen. Erfahrungsgemäß schaffen Kinder es nicht länger als 35 bis 40 Minuten, ruhig liegen zu bleiben.

Da man keine Aussage über die Funktionsweise des gesamten Gehirns machen kann, ist es daher immer Ziel, möglichst einfache Anordnungen zu entwickeln, um ganz gezielte Fragestellungen zu untersuchen. Das Gehirn funktioniert durch ein komplexes Zusammenspiel einzelner neuronaler Netzwerke, die man mit einem Paradigma alleine ohnehin nicht erfassen könnte. Natürlich sollte auch der hohe Kostenaufwand einer solchen Untersuchung berücksichtigt werden.

Langfristig stellt die funktionelle Bildgebung jedoch eine sehr viel versprechende Methode dar, um unser Wissen und unser Verständnis über neuropsychiatrische Erkrankungen zu verbessern und zu erweitern.

5.4 KRITIKPUNKTE

Die dargestellten empirischen Untersuchungen weisen einige generelle Kritikpunkte auf, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Ziel war es, Gemeinsamkeiten und Unterschiede in neuropsychologischen Leistungsprofilen von Autismus und ADHS näher zu betrachten. Darüber hinaus sollte die Spezifität der drei prominentesten Erklärungsansätze für Autismus untersucht und ein erster Versuch unternommen werden, neurophysiologische Korrelate für die Verhaltensbefunde zur SZK bei Autismus zu finden. Daher werden in dem nun folgenden Abschnitt zunächst methodische Schwierigkeiten bezüglich der Stichprobenzusammenstellung diskutiert, daran anschließend werden einige kritische Aspekte im Hinblick auf das Alter der untersuchten Probanden dargestellt und schließlich erfolgt eine Betrachtung des potentiellen Einflusses der Medikation auf das Leistungsverhalten einiger Kinder.

5.4.1 Stichprobe

Im Rahmen der Diskussion der einzelnen Studien wurde bereits darauf hingewiesen, dass es sich teilweise um recht kleine Stichproben handelte, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und die inhaltliche Interpretation der Daten in

gewissem Maße einschränkt. Allerdings wurde dies bei der statistischen Auswertung berücksichtigt, indem weitestgehend voraussetzungsärmere bzw. recht robuste statistische Verfahren zum Einsatz kamen. Darüber hinaus ist man vor allem in der klinischen Forschungspraxis fast immer mit kleineren Stichproben konfrontiert, da es sich als langwierig und schwierig erweist, große Patientengruppen zu rekrutieren.

Problematisch ist ferner die Inhomogenität der klinischen Gruppen, die ihrerseits zu Stichprobenunterschieden geführt haben kann. In die Untersuchung wurden ausschließlich Asperger-Autisten und HFA's einbezogen. Allerdings sind diese beiden Gruppen in sich schon so heterogen, dass dahingestellt sein mag, ob man sie auch wirklich unter dem gleichen Krankheitsbegriff zusammenfassen kann. Leider herrscht aktuell noch keine Einigkeit darüber, ob Autismus eher als eine Spektrumsstörung anzusehen ist, oder ob die Existenz unterschiedlicher ätiologischer Subtypen bzw. unterschiedlicher Endophänotypen der Symptomvielfalt besser gerecht wird. Die Verfechter der ersten Position gehen davon aus, dass es sich nicht um qualitativ voneinander unterscheidbare Subtypen handelt, sondern dass die beobachteten Unterschiedlichkeiten vielmehr eine Variation des Schweregrades der jeweiligen Beeinträchtigungen reflektieren (Macintosh und Dissanayake, 2004). Unterstützt wird diese Annahme durch einige Studien, die zeigen konnten, dass die Differenzen zwischen den beiden Gruppen (Asperger-Syndrom und HFA) mit zunehmendem Alter abnehmen (Gilchrist et al., 2001; Howlin, 2003). Demgegenüber gehen einige andere Autoren davon aus, dass es sich um distinkte Krankheitsgruppen handelt, die man hinsichtlich ihrer Ätiologie voneinander differenzieren kann (Klin et al., 2000; Klin et al., 2005). Weitere Studien sollten sich daher Bezug nehmend auf die aktuell noch kategoriale Klassifikation von ICD-10 und DSM IV auf die Untersuchung nur einer Gruppe (Asperger bzw. HFA) beschränken, um so die stichprobenbedingte Varianz zu reduzieren.

Castellanos und Tannock (2002) konstatieren, dass ADHS-Kinder eine ebenso heterogene Gruppe hinsichtlich ätiologischer und neuropsychologischer Variablen darstellen und unterscheiden daher fünf Subgruppen von ADHS-Patienten (1. motorische Überaktivität, 2. Aversion gegenüber Belohnungsverzögerung, 3. Beeinträchtigung der kognitiven und behavioralen Inhibition, 4. Störung der Zeitverarbeitung, 5. Arbeitsgedächtnisstörungen). Sie schlagen vor, diese Einteilung auch bei der Untersuchung von ADHS zu berücksichtigen. Wir konnten jedoch keine Studie finden, die diese Einteilung aufgegriffen hat. Zudem hätte der von den

Autoren geforderten Einteilung in die fünf Endophänotypen eine deutlich ausführlichere Diagnostik vorausgehen müssen. Ein solches Vorgehen führt jedoch zu stark selektierten Stichproben, was methodisch genauso kritisch ist.

5.4.2 Alter

Sowohl die hier vorgestellten Untersuchungen als auch die Mehrheit der Studien zu Autismus haben einen großen Altersbereich untersucht. Aus ökonomischen Erwägungen war es nicht realisierbar, innerhalb der Patientengruppen unterschiedliche Altersklassen zu bilden. Allerdings gibt es Anzeichen dafür, dass sich altersabhängige Profilunterschiede zum Beispiel im Bereich der exekutiven Funktionen bei Autisten finden (Ozonoff & Mc Evoy, 1994; Ozonoff und Jensen, 1999). Während jüngere Kinder mit Autismus deutlich stärkere Beeinträchtigungen in klassischen EF-Tests aufweisen, zeigen Jugendliche zunehmend bessere Leistungen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS scheint es insbesondere im Bereich der Aufmerksamkeitsintensität und der kontrollierenden Aufmerksamkeitsfunktionen zu altersabhängigen Leistungsunterschieden zu kommen (Hanisch et al. 2004). Entwicklungspsychologische Modelle und Überlegungen zur Maturation hirnpysiologischer Prozesse deuten darauf hin, dass der Großteil der Hirnreifung gegen Ende des elften Lebensjahres abgeschlossen ist (z.B.: Thompson et al., 2002). Vor diesem Hintergrund ist es zu rechtfertigen, Kinder bzw. Jugendliche zwischen zehn und achtzehn Jahren miteinander zu vergleichen, da anzunehmen ist, dass der Einfluss hirnreifungsbedingter Leistungsunterschiede der Zehn- bis Elfjährigen einen relativ geringen Einfluss auf die Gesamtstichprobe hat.

Dennoch erscheint es folgerichtig, in weiterführende Untersuchungen unterschiedliche Altersgruppen mit einzubeziehen, um so entwicklungsbedingte Unterschiede zu berücksichtigen. Allerdings birgt das auch wieder ein methodisches Problem. Der Vergleich unterschiedlicher Altersgruppen impliziert, dass auch die verwendeten Verfahren dem jeweiligen Altersbereich angemessen sein müssen, was wiederum die Vergleichbarkeit der Daten einschränkt. Am Beispiel des EFT-Paradigmas konnten wir dies bereits in unseren eigenen Voruntersuchungen feststellen. Die ursprünglich für Erwachsene konzipierte Anordnung, bestehend aus zwölf Linien, führte bei Fünft- und Sechstklässlern einer Hauptschule und eines Gymnasiums zu Fehlerraten von bis zu über fünfzig Prozent. Selbst bei einer

Reduktion der Aufgabenkomplexität auf zehn Linien zeigten viele der gesunden Kinder und Jugendlichen immer noch überdurchschnittlich hohe Fehlerraten. Es scheint also unumgänglich, die Aufgabenkomplexität sorgfältig an die jeweilige Altersstufe anzupassen. Um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu gewährleisten, entschieden wir uns für eine recht breite Altersgruppe. Eine Alternative wäre es jedoch, alters-, geschlechts- und IQ-parallelisierte Paare zwischen den klinischen und den gesunden Gruppen zu bilden, um so entwicklungsbedingte Leistungseinflüsse zu kontrollieren. Daher sollten sich nachfolgende Studien die Differenzierung unterschiedlicher Altersstufen zum Ziel setzen.

5.4.3 Medikation

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass einige der autistischen Kinder und Jugendlichen zum Untersuchungszeitpunkt mit Risperidon (Risperdal) behandelt wurden. Risperidon ist ein atypisches Neuroleptikum und vor allem für seine antiaggressive Wirkung bekannt. Die Befundlage zu potentiellen Nebenwirkungen ist vor allem im Kinder- und Jugendbereich noch sehr unzureichend. Bislang existieren lediglich zwei Studien, die den Einfluss von Risperidon auf kognitive Variablen untersucht haben (Turgay et al., 2002; Snyder et al., 2002). Die beiden Arbeitsgruppen konnten weder einen positiven noch einen negativen Effekt bezüglich der kognitiven Leistungen feststellen. Da allerdings ausschließlich Kinder und Jugendliche mit einer Verhaltensstörung untersucht wurden, ist die Aussagekraft für bzw. die Übertragbarkeit auf autistische Erkrankungen sehr begrenzt. Unklar bleibt auch, ob eine längere Einnahme von Risperidon zu Veränderungen der funktionellen und strukturellen Neuroanatomie führt. Aufgrund der wenigen Informationen sollten zukünftige Untersuchungen ausschließlich unmedizierte Kinder einbeziehen, um so eine mögliche Konfundierung der Effekte durch psychopharmakologische Einflüsse zu vermeiden.

Eine Versuchsperson wurde unter dem Einfluss von Atomoxetin (Strattera) getestet. Hierbei handelt es sich um einen selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Potentielle Einflüsse auf kognitive Funktionen sind jedoch noch weniger abzusehen, da es sich um ein recht neues Medikament handelt, welches gerade erst auf dem deutschen Markt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen wurde. Es gibt zwar mittlerweile einige Wirksamkeitsnachweise und Untersuchungen über den Wirkmechanismus, derzeit

liegen aber noch keine kontrollierten Studien über Einfluss von Atomoxetin auf die kognitive Leistungsfähigkeit vor.

5.5 AUSBLICK

Unser neurobiologisches Wissen über die meisten Entwicklungsstörungen ist derzeit noch sehr begrenzt. Die erfolgreiche Annäherung neuropsychologischer und psychophysiologischer Forschungsansätze innerhalb der letzten Jahre gibt jedoch durchaus Anlass zum Optimismus, dass wir in nicht allzu ferner Zukunft über ein differenzierteres Verständnis der kognitiven Defizite neuropsychiatrischer Entwicklungsstörungen verfügen. Voraussetzung für die Entwicklung neuer Behandlungsansätze ist eine sorgfältige und reliable Diagnostik, die wiederum einen klar definierten Phänotyp verlangt. Aus diesem Grund sollten weiterführende Forschungsbemühungen die Verwendung umfangreicherer Testbatterien einschließen, um so zu detaillierteren Aussagen über neuropsychologische Leistungsprofilunterschiede zu kommen. Ebenso sollte ein Ziel zukünftiger Forschung sein, ein theoretisches Rahmenmodell zu entwickeln, das neuropsychologische, neurophysiologische und psychopharmakologische Faktoren zueinander in Beziehung setzt. Um weiteren Aufschluss über entwicklungsbedingte Veränderungen der Gehirnaktivität zu bekommen, wird es notwendig sein, größere Stichproben und verschiedene Kontrollgruppen im Rahmen von Längsschnittstudien zu untersuchen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Innerhalb der letzten Jahre gab es ein zunehmendes Interesse der Neurowissenschaften an der Ätiologie autistischer Störungen. Es handelt sich dabei um eine sehr heterogene Symptomgruppe, die sich im Wesentlichen durch drei Kardinalsymptome auszeichnet: eine Störung der sozialen Interaktion, eine Störung der Kommunikation sowie stereotype Verhaltensmuster und Interessen. Trotz unterschiedlicher theoretischer Erklärungsansätze gibt es noch kein einheitliches Modell zur Entstehung von Autismus. Demgemäss ist Autismus bislang ein rein auf der Basis von Verhaltenssymptomen definiertes Störungsbild, ohne einen eindeutigen Phänotyp. Zur Erklärung der bei Autismus beobachteten Auffälligkeiten gibt es insbesondere drei prominente Ansätze: Theory of Mind (ToM); Defizit der Exekutivfunktionen (EF) und die Theorie der schwachen zentralen Kohärenz (SZK). Eine ganze Reihe an Befunden deutet darauf hin, dass es bedeutsame Gemeinsamkeiten zwischen Autismus und anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen gibt, wie zum Beispiel der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Obwohl es sich um zwei distinkte Störungsbilder handelt, sind sie diagnostisch nicht immer eindeutig voneinander zu trennen. Ein besseres Verständnis der Ursachen setzt jedoch eine zuverlässige diagnostische Differenzierung, zum Beispiel anhand neurokognitiver Leistungsprofile, voraus.

Die vorliegende Arbeit verfolgt daher folgende Ziele: **Erstens** die Spezifität der neurokognitiven Defizite von Kindern und Jugendlichen mit Asperger-Autismus bzw. High-functioning Autismus anhand der drei theoretischen Modellvorstellungen genauer zu untersuchen. Dies geschieht im Vergleich zu einer klinischen Kontrollgruppe mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und einer Gruppe gesunder Kinder und Jugendlicher. Vor dem Hintergrund der teilweise noch sehr widersprüchlichen Befundlage in Bezug auf Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede von Autismus und ADHS erhoffen wir uns **zweitens** Aufschluss über den komorbiden Zusammenhang der beiden neuropsychiatrischen Krankheitsbilder. **Drittens** werden neurophysiologische Indikatoren für die Theorie der schwachen zentralen Kohärenz mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht, um detailliertere Informationen über mögliche ätiologische Faktoren

autistischer Störungen zu bekommen. Die Ergebnisse werden im Kontext der aktuellen strukturellen und funktionellen Befunde zum Autismus diskutiert.

Die Umsetzung der beiden behavioralen Studien erfolgte mit Hilfe verschiedener neuropsychologischer Testverfahren, die jeweils in Anlehnung an die theoretischen Modellvorstellungen ausgewählt wurden. Darüber hinaus wurde ein Paradigma speziell zur Überprüfung der SZK-Theorie entwickelt, das unter anderem auch im Rahmen der funktionellen Bildgebungsuntersuchung eingesetzt wurde.

Die Befunde sprechen dafür, dass es eine ganze Reihe neuropsychologischer Gemeinsamkeiten zwischen Autismus und ADHS gibt. So zeigen beide klinischen Gruppen Beeinträchtigungen im Bereich der kognitiven Flexibilität und der Inhibition.. Die gefundenen Defizite der ADHS-Kinder bei der emotionsbezogenen Gesichtererkennung, sprechen gegen die Annahme einer autismusspezifischen Beeinträchtigung. Bei der SZK hingegen scheint es sich um einen für Autisten typischen kognitiven Verarbeitungsstil zu handeln, was sich neurophysiologisch in Form einer erhöhten neuronalen Aktivität im frühen visuellen Kortex untermauern lässt.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Sally-Anne Task (Happe, 1995)	20
Abbildung 2: Diagnosekriterien für eine ADHS nach ICD-10 und DSM-IV (aus Döpfner et al., 2000)	28
Abbildung 3: Modell der visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsnetzwerke, modifiziert nach van Zomeren und Brouwer (1994)	35
Abbildung 4: Bildschirmansicht des ANT-Untertests SS_VIS.....	47
Abbildung 5: Ansicht der Beispieleemotionen des ANT-Untertests IFE (Freude, Trauer, Ärger, Angst)	48
Abbildung 6: Bildschirmansicht der Punktemuster des ANT-Untertests SA_DOTS.....	48
Abbildung 7: Mittleren Reaktionszeiten pro Gruppe im SS_VIS.....	51
Abbildung 8: Mittlere Fehlerhäufigkeiten pro Gruppe im SS_VIS.....	51
Abbildung 9: z-Werte für die Fehlerhäufigkeiten in der kompatiblen Bedingung (SS_VIS)..	52
Abbildung 10: z-Werte für die Fehlerhäufigkeiten in der inkompatiblen Bedingung (SS_VIS)	52
Abbildung 11: Mittlere Reaktionszeiten für Treffer und korrekte Zurückweisungen über alle Gruppen	54
Abbildung 12: z-Werte der Gruppen für die mittleren Reaktionszeiten für Treffer im IFE (Bedingung: traurig).....	56
Abbildung 13: Fehlerhäufigkeiten der drei klinischen Gruppen im SA_Dots.....	59
Abbildung 14: z-Werte der drei klinischen Gruppen für die mittlere Reaktionszeit auf in 3-Punkte-Muster im SA_Dots	60
Abbildung 15: Embedded Figure Task (EFT) und Kontrollaufgabe (CT)	72
Abbildung 16: Mittelwerte und Standardfehler der mittleren Reaktionszeiten der drei Gruppen in BL, CT und EFT.....	76
Abbildung 17: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwerts der drei Gruppen für Prozent korrekter Antworten im CT und im EFT.	77
Abbildung 18: Übersicht über die klassische und die revidierte Fassung der SZK-Theorie.	83
Abbildung 19: Scanner-Simulator in Aachen.	87
Abbildung 20: MR Scanner in Jülich	87
Abbildung 21: Mittlere Reaktionszeiten (ms) und Standardfehler beider Gruppen im CT und EFT	91
Abbildung 22: Signifikante Cluster der Random-Effects Konjunktionsanalyse in Anlehnung an das Modell „Inclusive Masking“ (EFT>BL und CT>BL) für beide Gruppen ($p < 0.05$ auf Voxelebene, korrigiert für multiple Vergleiche über das gesamte Gehirn).....	93

Abbildung 23: Rfx-Analyse der EFT>CT Kontrastes in der Kontrollgruppe	95
Abbildung 24: Rfx-Analyse des EFT>CT Kontrastes in der Autistengruppe	96
Abbildung 25: Kontrastwerte für den EFT>CT Kontrast von drei verschiedenen Hirnregionen aus der Rfx-Analyse der Autistengruppe	97

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Überblick der deutschsprachigen, autismusspezifischen Diagnoseverfahren	5
Tabelle 2: Übersicht der Befunde zu Defiziten in den Exekutivfunktionen bei Autismus und ADHS	41
Tabelle 3: Stichprobencharakteristika	46
Tabelle 4: Zusammenfassende Darstellung der abhängigen Variablen	49
Tabelle 5: Mittelwerte, Standardabweichungen und p-Werte des Kruskal-Wallis-H-Test im SS_VIS	51
Tabelle 6: z-Werte und F-Werte (REGW) der drei Gruppen.....	52
Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten im Untertest IFE ...	53
Tabelle 8: Ergebnisse der non-parametrischen Auswertung (Kruskal-Wallis-H-Test).....	58
Tabelle 9: Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen der drei klinischen Gruppen (z-Transformation) im Vergleich zur Normstichprobe.....	59
Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse aus SS_VIS, IFE und SA_DOTS	61
Tabelle 11: Stichprobencharakteristika für die drei Gruppen.....	70
Tabelle 12: Ausprägung autistischer Symptome in der Patientengruppe.	71
Tabelle 13: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes der drei Gruppen in Baseline (BL), Kontrollaufgabe (CT) und Embedded Figure Task (EFT).....	75
Tabelle 14: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes der drei Gruppen in Baseline (BL), Kontrollaufgabe (CT) und Embedded Figure Task (EFT).....	76
Tabelle 15: Demographische und klinische Daten der untersuchten Stichprobe	85
Tabelle 16: Gruppenmittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes beider Gruppen in Baseline (BL), Kontrollaufgabe (CT) und Embedded Figure Task (EFT).....	90
Tabelle 17: Konjunktionsanalyse $(EFT > BL \wedge CT > BL)_{\text{Patienten}} \wedge (EFT > BL \wedge CT > BL)_{\text{Kontrollen}}$ der fMRT-Daten	92
Tabelle 18: fMRT Ergebnisse: $EFT > CT$, separat für die Kontrollgruppe und die Autisten ..	94

7. LITERATURVERZEICHNIS

Achenbach T, Edelbrock C. Manual for the Child Behavior Checklist and Revised Child Behavior Profile. Burlington: University of Dumont, department of Psychiatry 1983.

Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D. Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *J.Cogn Neurosci.* 2002; 14:1264-1274.

Aggleton J, Kentridge R, & Sembi S. Lesions of the fornix but not the amygdala impair the acquisition of concurrent discriminations by rats. *Behavioural Brain Research* 1992; 48:103-112.

Allen G, Courchesne E. Attention function and dysfunction in autism. *Front Biosci.* 2001; 6:105-119.

Aman CJ, Roberts RJ & Pennington BF. A neuropsychological examination of the underlying deficit in attention deficit hyperactivity disorder: frontal lobe versus right parietal lobe theories. *Dev Psychol* 1998; 34:956-969.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM- IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

Anderson GM & Hoshino Y. Neurochemical studies in autism. In:Cohen D, Volkmar F eds. *Handbook of Autism and Pervasive developmental Disorders.*2nd ed, NY: Wiley 1997;325-343.

Anderson LT, Campbell M, Adams P, Small AM, Perry R, Shell J. The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *J.Autism Dev.Disord.* 1989; 19:227-239.

Ashburner J, Fristin KJ. Nonlinear spatial normalization using basic functions. *Hum. Brain Mapp.* 1999, 7:254-266.

Asperger H. Die autistischen Psychopathien im Kindesalter. In: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten: Asperger, H., 1944. p. 76-136.*

Astington J, Jenkins J. Theory of mind development and social understanding. *Cognition and Emotion* 1995; 9:151-165.

Atwood T. Asperger's syndrome: a guide for parents and professionals. In: London: Kingsley, 1998.

Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002; 59:175-183.

Aylward EH, Reiss AL, Reader MJ, Singer HS, Brown JE, Denckla MB. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J.Child Neurol.* 1996; 11:112-115.

- Bailey A, Le CA, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol.Med.* 1995; 25:63-77.
- Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ, van 't Slot SR, Minderaa RB, Gunning WB, Pearson PL, Sinke RJ. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am.J.Hum.Genet.* 2003; 72:1251-1260.
- Barkley RA. *Hyperactive children: A handbook for diagnosis and treatment.* New York: Guilford Press, 1981.
- Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J.Dev.Behav.Pediatr.* 1997a; 18:271-279.
- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol.Bull.* 1997b; 121:65-94.
- Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J.Abnorm.Child Psychol.* 1992; 20:163-188.
- Baron-Cohen S. *Mindblindness: an essay on autism and theory of mind.* MIT Press, Cambridge, MA. 1995.
- Baron-Cohen S. Is asperger syndrome/high-functioning autism necessarily a disability? Review. *Dev Psychol* 2000; 12:489-500.
- Baron-Cohen S, Hammer J. Parents of children with Asperger syndrome: what is the cognitive phenotype? *J Cogn Neurosci* 1997b; 9:548-554.
- Baron-Cohen S, Tager-Flusberg H, Cohen DJ. *Understanding other minds. Perspectives from developmental cognitive neuroscience.* Oxford: Oxford University Press 2000a.
- Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Swettenham J, Nightingale N, Morgan K, Drew A, Charman T. Psychological markers in the detection of autism in infancy in a large population. *Br.J.Psychiatry* 1996; 168:158-163.
- Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1997a; 38:813-822.
- Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 1985; 21:37-46.
- Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J.Autism Dev.Disord.* 1999b; 29:407-418.

- Baron-Cohen S, Wheelwright S. 'Obsessions' in children with autism or Asperger syndrome. Content analysis in terms of core domains of cognition. *Br.J.Psychiatry* 1999a; 175:484-490.
- Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, Ickowicz A, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am.J.Med.Genet.* 2002; 114:255-259.
- Barret S, Beck J, Bernier R, Bisson E, Braun T, Casavant T, Childress D, Folstein S, Garcia M, Gardiner M, Gilman S, Haines J, Hopkins K, Landa R, Meyer N, Mullane J, Nishimura J, Palmer P, Piven J, Purdy J, Santangelo S, Searby C, Sheffield V, Singleton J, Slager S, et al. An autosomal genomic screen for autism. Collaborative linkage study of autism. *Am J Med Genet* 1999; 88:609-615.
- Bauminger N, Kasari C. Brief report: theory of mind in high-functioning children with autism. *J.Autism Dev.Disord.* 1999; 29:81-86.
- Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA. Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Brain Res.Cogn Brain Res.* 2003; 17:651-664.
- Bentley P, Husain M, Dolan RJ. Effects of cholinergic enhancement on visual stimulation, spatial attention, and spatial working memory. *Neuron* 2004; 41:969-982.
- Bianchi L. *The mechanism of the Brain and the Function of the Frontal Lobes.* E & S Livingstone, Edinburgh 1922.
- Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, Guite J, Ablon JS, Reed E, Warburton R. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: a pilot study. *Am.J.Psychiatry* 1995a; 152:431-435.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warburton R, Reed E. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Arch.Gen.Psychiatry* 1995b; 52:464-470.
- Bishop D. Annotation: Autism, executive functions and theory of mind: A neuropsychological perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1993; 34:279-297.
- Bishop D, Baird G. Parent and teacher report of pragmatic aspects of communication: use of the children's communication checklist in a clinical setting. In: *Dev Med Child Neurol.*: 2001. p. 809-818.
- Blair RJ, Frith U, Smith N, Abell F, Cipolotti L. Fractionation of visual memory: agency detection and its impairment in autism 27. *Neuropsychologia* 2002; 40:108-118.
- Blank SC, Scott SK, Murphy K, Warburton E, Wise RJ. Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain* 2002; 125:1829-1838.

Boelte S, Crecelius K, Poustka F. Der Fragebogen über Verhalten und soziale Kommunikation: psychometrische Eigenschaften eines Autismus-Screening-Instruments für Forschung und Praxis. *Diagnostica* 2000; 46:149-155.

Bölte S, Poustka A. Fragebogen für Verhalten und soziale Kommunikation - Autismus Screening (FSK). Hogrefe Testzentrale. Göttingen. 2005.

Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, Bailey A, Rutter M. A case-control family history study of autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1994; 35:877-900.

Booth R, Charlton R, Hughes C, Happe F. Disentangling weak coherence and executive dysfunction: planning drawing in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 2003; 358:387-392.

Bowler DM. "Theory of mind" in Asperger's syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1992; 33:877-893.

Bradley JD, Golden CJ. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin. Psychol. Rev.* 2001; 21:907-929.

Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, Perez J, Soares JC, Barale F. Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res. Bull.* 2003; 61:557-569.

Brandeis D, van Leeuwen TH, Rubia K, Vitacco D, Steger J, Pascual-Marqui RD, Steinhausen HC. Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. *Behav. Brain Res.* 1998; 94:111-125.

Breton JJ, Bergeron L, Valla JP, Berthiaume C, Gaudet N, Lambert J, St-Georges M, Houde L, Lepine S. Quebec child mental health survey: prevalence of DSM-III-R mental health disorders. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1999; 40:375-384.

Brian JA, Bryson SE. Disembedding performance and recognition memory in autism/PDD. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1996; 37:865-872.

Briggs-Gowan MJ, Horwitz SM, Schwab-Stone ME, Leventhal JM, Leaf PJ. Mental health in pediatric settings: distribution of disorders and factors related to service use. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2000; 39:841-849.

Brothers L, Ring B. A neurotheoretical framework for the representation of minds. *Journal of cognitive neuroscience* 1992; 4:107-118.

Brown C, Gruber T, Boucher J, Rippon G, Brock J. Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex* 2005; 41:364-376.

Bryson SE. Epidemiology of autism. In: *J Autism Dev Disord*: 1996. p. 165-167.

Buitelaar JK, van der WM, Swaab-Barneveld H, van der Gaag RJ. Theory of mind and emotion-recognition functioning in autistic spectrum disorders and in psychiatric control and normal children. *Dev. Psychopathol.* 1999; 11:39-58.

Buitelaar JK, Willemsen-Swinkels S, Van EH. Naltrexone in children with autism. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1998; 37:800-802.

Buitelaar JK, Willemsen-Swinkels SH. Medication treatment in subjects with autistic spectrum disorders. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry* 2000; 9 Suppl 1:185-197.

Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J.Cogn Neurosci.* 2000; 12:1-47.

Calder AJ, Lawrence AD, Keane J, Scott SK, Owen AM, Christoffels I, Young AW. Reading the mind from eye gaze. *Neuropsychologia* 2002; 40:1129-1138.

Carlson CL, Mann M. Attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive subtype. *Child Adolesc.Psychiatr.Clin N.Am.* 2000; 9:499-510.

Carper RA, Courchesne E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain* 2000; 123 (Pt 4):836-844.

Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage.* 2002; 16:1038-1051.

Casey BJ, Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Schubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Rapoport JL. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1997; 36:374-383.

Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch.Gen.Psychiatry* 1996; 53:607-616.

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288:1740-1748.

Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat.Rev.Neurosci.* 2002; 3:617-628.

Chaytor N., Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literatur on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev* 2003; 13:181-197.

Chez MG, Aimonovitch M, Buchanan T, Mrazek S, Tremb RJ. Treating autistic spectrum disorders in children: utility of the cholinesterase inhibitor rivastigmine tartrate. *J.Child Neurol.* 2004; 19:165-169.

Chhabildas N, Pennington BF, Willcutt EG. A comparison of the neuropsychological profiles of the DSM-IV subtypes of ADHD. *J.Abnorm.Child Psychol.* 2001; 29:529-540.

Clark T, Feehan C, Tinline C, Vostanis P. Autistic symptoms in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry* 1999; 8:50-55.

Cohen NJ, Vallance DD, Barwick M, Im N, Menna R, Horodezky NB, Isaacson L. The interface between ADHD and language impairment: an examination of language, achievement, and cognitive processing. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2000; 41:353-362.

Cook EH, Jr., Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am.J.Hum.Genet.* 1995; 56:993-998.

Courchesne E, Hesselink JR, Jernigan TL, Yeung-Courchesne R. Abnormal neuroanatomy in a nonretarded person with autism. Unusual findings with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 1987; 44:335-341.

Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001; 57:245-254.

Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R. Parietal lobe abnormalities detected with MR in patients with infantile autism. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1993; 160:387-393.

Crick NR, Dodge KA. A review and reformulation of social-information-processing mechanisms in children's social adjustment. *Psychological Bulletin* 1994; 115:74-101.

Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van AT, Robertson DM, Rowe A, Phillips M, McAlonan G, Howlin P, Murphy DG. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000; 123 (Pt 11):2203-2212.

Dahlgren SO, Trillingsgaard A. Theory of mind in non-retarded children with autism and Asperger's syndrome. A research note. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1996; 37:759-763.

DeSonneville LMJ. ANT 2.1 Amsterdam Neuropsychological Tasks, Manual. Amstelveen: Sonar 2001.

Döpfner M, Fröhlich J, Lehmkuhl G. *Hyperkinetische Störungen*. Göttingen: Hogrefe, 2000.

Döpfner M, Lehmkuhl G. *Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ)*. Bern: Huber, 1998.

Downs A, Smith T. Emotional Understanding, Cooperation, and Social Behavior in High-Functioning Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2004; 34:625-635.

DuPaul GJ, Ervin RA, Hook CL, McGoey KE. Peer tutoring for children with attention deficit hyperactivity disorder: effects on classroom behavior and academic performance. *J.Appl.Behav.Anal.* 1998; 31:579-592.

Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment.Retard.Dev.Disabil.Res.Rev.* 2003a; 9:184-195.

Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y, Ulug AM, Casey BJ. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol.Psychiatry* 2003b; 53:871-878.

Dyck MJ, Ferguson K, Shochet IM. Do autism spectrum disorders differ from each other and from non-spectrum disorders on emotion recognition tests? *Eur Child Adolesc.Psychiatry* 2001; 10:105-116.

Ehlers S, Gillberg C. The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1993; 34:1327-1350.

Ehlers S, Nyden A, Gillberg C, Sandberg AD, Dahlgren SO, Hjelmquist E, Oden A. Asperger syndrome, autism and attention disorders: a comparative study of the cognitive profiles of 120 children. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1997; 38:207-217.

Eickhoff S, Walters NB, Schleicher A, Kril J, Egan GF, Zilles K, Watson JD, Amunts K. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Hum.Brain Mapp.* 2005a; 24:206-215.

Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage.* 2005b; 25:1325-1335.

Ekman P, Friesen WV. *Unmasking the face. a guide to recognizing emotions from facial clues.* Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall 1975.

Epstein JN, Conners CK, Erhardt D, March JS, Swanson JM. Asymmetrical hemispheric control of visual-spatial attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology.* 1997; 11:467-473.

Faraone SV, Biederman J, Mick E, Doyle AE, Wilens T, Spencer T, Frazier E, Mullen K. A family study of psychiatric comorbidity in girls and boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol.Psychiatry* 2001; 50:586-592.

Faraone SV, Biederman J, Lehman BK, Keenan K, Norman D, Seidman LJ, Kolodny R, Kraus I, Perrin J, Chen WJ. Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: results from a family genetic study. *Am.J.Psychiatry* 1993; 150:891-895.

Faraone S, Doyle A. Genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2:143-146.

Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, Cook EH, Jr., Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM, Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin S, Tuchman RF, Volkmar FR. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J.Autism Dev.Disord.* 1999; 29:439-484.

Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48:589-601.

- Fimm B, Zimmermann P. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Psytest 2001.
- Fink GR, Dolan RJ, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD. Space-based and object-based visual attention: shared and specific neural domains. *Brain* 1997a; 120 (Pt 11):2013-2028.
- Fink GR, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. Where in the brain does visual attention select the forest and the trees? *Nature* 1996; 382:626-628.
- Fink GR, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. Neural mechanisms involved in the processing of global and local aspects of hierarchically organized visual stimuli. *Brain* 1997b; 120 (Pt 10):1779-1791.
- Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, Newbury DF, Crawford LR, Palmer CG, Woodward JA, Del'Homme M, Cantwell DP, Nelson SF, Monaco AP, Smalley SL. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am.J.Hum.Genet.* 2002; 70:1183-1196.
- Flavell JH, Green FL, Flavell ER, Lin NT. Development of children's knowledge about unconsciousness. *Child Dev.* 1999; 70:396-412.
- Fombonne E. Epidemiological trends in rates of autism. *Mol.Psychiatry* 2002; 7 Suppl 2:S4-S6.
- Frith C, Frith U. Interacting minds--a biological basis. *Science* 1999; 286:1692-1695.
- Frith U. Autism: Explaining the enigma. Blackwell Science 1989a.
- Frith U. A new look at language and communication in autism. *Br.J.Disord.Commun.* 1989b; 24:123-150.
- Frith U, Happe F. Autism: beyond "theory of mind". *Cognition* 1994; 50:115-132.
- Gallagher L, Becker K, Kearney G, Dunlop A, Stallings R, Green A, Fitzgerald M, Gill M. Brief report: A case of autism associated with del(2)(q32.1q32.2) or (q32.2q32.3). *J.Autism Dev.Disord.* 2003; 33:105-108.
- Garretson HB, Fein D, Waterhouse L. Sustained attention in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1990; 20:101-114.
- Geurts HM, Verte S, Oosterlaan J, Roeyers H, Hartman CA, Mulder EJ, Berckelaer-Onnes IA, Sergeant JA. Can the Children's Communication Checklist differentiate between children with autism, children with ADHD, and normal controls? *J.Child Psychol.Psychiatry* 2004a; 45:1437-1453.
- Geurts HM, Verte S, Oosterlaan J, Roeyers H, Sergeant JA. How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *J.Child Psychol.Psychiatry* 2004b; 45:836-854.

Geurts H, Verte S, Osterlaan J, Roeyers H, Sergeant J. ADHD subtypes: do they differ in their executive functioning profile? *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005; 20:457-477.

Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 2001; 931:33-49.

Gilbert DL, Ridel KR, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:442-449.

Gilchrist A, Green J, Cox A, Burton D, Rutter M, Le CA. Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: a comparative study. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2001; 42:227-240.

Gillberg C. Asperger syndrome in 23 Swedish children. *Dev.Med.Child Neurol.* 1989; 31:520-531.

Gillberg C. Chromosomal disorders and autism. *J.Autism Dev.Disord.* 1998; 28:415-425.

Gillberg C, deSouza, L. Head circumference in autism, Asperger syndrome, and ADHD: a comparative study. *Dev.Med.Child Neurol.* 2002; 44:296-300.

Gillberg C, Gillberg C, Rastam M, Wentz E. The Asperger Syndrome (and high-functioning autism) Diagnostic Interview (ASDI): a preliminary study of a new structured clinical interview. *Autism* 2001; 5:57-66.

Gillberg C, Gillberg IC. Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period. *J.Autism Dev.Disord.* 1983; 13:153-166.

Goldberg MC, Mostofsky SH, Cutting LE, Mahone EM, Astor BC, Denckla MB, Landa RJ. Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *J.Autism Dev.Disord.* 2005; 35:279-293.

Gottschaldt K. Über den Einfluss der Erfahrung auf die Wahrnehmung von Figuren. *Psychol Forsch* 1926; 8:261-317.

Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S, Kroeger K. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2001; 40:1352-1355.

Günther T, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Reliabilität von Aufmerksamkeits- und verbalen Gedächtnistests bei gesunden Kindern und Jugendlichen - Implikationen für die klinische Praxis. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 2005; 33:169-179.

Günther T, Jolles J, Herpertz-Dahlmann B., Konrad K. Verbal memory and aspects of attentional control in children and adolescents with anxiety disorders or depressive disorders. *Journal of Affective Disorders* 2004; 82:265-269.

- Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J.Autism Dev.Disord.* 2000; 30:245-255.
- Hanisch C, Konrad K, Gunther T, Herpertz-Dahlmann B. Age-dependent neuropsychological deficits and effects of methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison of pre- and grade-school children. *J.Neural Transm.* 2004; 111:865-881.
- Happe FG. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J.Autism Dev.Disord.* 1994a; 24:129-154.
- Happe FG. Wechsler IQ profile and theory of mind in autism: a research note. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1994b; 35:1461-1471.
- Happe FG. The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child Dev.* 1995; 66:843-855.
- Happe F. Central Coherence and theory of mind in autism: reading homographs in context. *Br J Dev Psychol* 1996; 15:1-12.
- Hazell PL, Carr VJ, Lewin TJ, Dewis SA, Heathcote DM, Brucki BM. Effortful and automatic information processing in boys with ADHD and specific learning disorders. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1999; 40:275-286.
- Heavey L, Phillips W, Baron-Cohen S, Rutter M. The Awkward Moments Test: a naturalistic measure of social understanding in autism. *J.Autism Dev.Disord.* 2000; 30:225-236.
- Heilman KM, Voeller KK, Nadeau SE. A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. *J.Child Neurol.* 1991; 6 Suppl:S76-S81.
- Herpertz SC, Mueller B, Wenning B, Qunaibi M, Lichterfeld C, Herpertz-Dahlmann B. Autonomic responses in boys with externalizing disorders. *J.Neural Transm.* 2003; 110:1181-1195.
- Hooks K, Milich R, Lorch EP. Sustained and selective attention in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of clinical Child Psychology* 1994; 23:69-77.
- Horwitz B, Rumsey JM, Grady CL, Rapoport SI. The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch.Neurol.* 1988; 45:749-755.
- Howlin P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J.Autism Dev.Disord.* 2003; 33:3-13.
- Howlin P, Asgharian A. The diagnosis of autism and Asperger syndrome: findings from a survey of 770 families. *Dev.Med.Child Neurol.* 1999; 41:834-839.

Hubl D, Bolte S, Feineis-Matthews S, Lanfermann H, Federspiel A, Strik W, Poustka F, Dierks T. Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology* 2003; 61:1232-1237.

Hughes C, Russell J, Robbins TW. Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia* 1994; 32:477-492.

Jarrold C, Baddeley A&HA. Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: evidence for diverging developmental trajectories. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998; 39:511-523.

Jensen VK, Larrieu JA, Mack KK. Differential diagnosis between attention-deficit/hyperactivity disorder and pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *Clin.Pediatr.(Phila)* 1997; 36:555-561.

Jolliffe T, Baron-Cohen S. Are people with autism and Asperger syndrome faster than normal on the Embedded Figures Test? *J.Child Psychol.Psychiatry* 1997; 38:527-534.

Jolliffe T, Baron-Cohen S. A test of central coherence theory: linguistic processing in high-functioning adults with autism or Asperger syndrome: is local coherence impaired? *Cognition* 1999; 71:149-185.

Kagan J, Kogan N. Individual variation on cognitive processes. In P.Mussen, ed. *Carmichael's Manual of child Psychology*. New York: Wiley 1970; 1:1273-1365.

Kamp-Becker I, Mattejat F, Remschmidt H. [Diagnosis and etiology of Asperger syndrome in children and adolescents]. *Prax.Kinderpsychol.Kinderpsychiatr.* 2004; 53:371-394.

Kamp-Becker I, Mattejat F, Wolf-Ostermann K&RH. Die Marburger Beurteilungsskala zum Asperger-Syndrom (MBAS): ein Screening-Verfahren für autistische Störungen auf hohem Funktionsniveau. In: *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie*: 2006.

Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. In: 1943. p. 217-250.

Karetekin C, Asarnow RF. Working memory in childhood-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 1998; 80:165-176.

Kaufmann AS, Kaufman NL, Melchers P., Preuß U. Kaufman Assessment Battery for Children, Deutschsprachige Fassung. Amsterdam: Swets & Zeitlinger 2001.

Kehrer H. Autismus: diagnostische, therapeutische und soziale Aspekte (5. überarb. und aktualisierte Aufl.). In: Heidelberg: Asanger, 1995.

Kim O, Kaiser A. Language characteristics of children with ADHD. *Communications Disorders Quarterly* 2000; 21:154-165.

Klauck SM, Poustka F, Benner A, Lesch KP, Poustka A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum.Mol.Genet.* 1997; 6:2233-2238.

Klin A, Lang J, Cicchetti DV, Volkmar FR. Brief report: Interrater reliability of clinical diagnosis and DSM-IV criteria for autistic disorder: results of the DSM-IV autism field trial. *J.Autism Dev.Disord.* 2000; 30:163-167.

Klin A, Pauls D, Schultz R, Volkmar F. Three diagnostic approaches to Asperger syndrome: implications for research. *J.Autism Dev.Disord.* 2005; 35:221-234.

Klin A, Volkmar FR, Sparrow SS, Cicchetti DV, Rourke BP. Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1995; 36:1127-1140.

Konrad K, Neufang S, Hanisch C, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B. Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:643-651.

Konrad K, Gauggel S, Manz A, Scholl M. Lack of inhibition: a motivational deficit in children with attention deficit/hyperactivity disorder and children with traumatic brain injury. *Child Neuropsychol.* 2000; 6:286-296.

Konrad K, Gunther T, Hanisch C, Herpertz-Dahlmann B. Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2004; 43:191-198.

Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2002; 41:776-784.

Kreppner JM, O'Connor TG, Rutter M. Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *J.Abnorm.Child Psychol.* 2001; 29:513-528.

Kwon H, Ow AW, Pedatella KE, Lotspeich LJ, Reiss AL. Voxel-based morphometry elucidates structural neuroanatomy of high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev.Med.Child Neurol.* 2004; 46:760-764.

Lauritsen M, Ewald H. The genetics of autism. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103:411-427.

Le Couteur A., Bailey A, Goode S, Pickles A, Robertson S, Gottesman I, Rutter M. A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1996; 37:785-801.

Le Couteur A., Rutter M, Lord C, Rios P, Robertson S, Holdgrafer M, McLennan J. Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *J.Autism Dev.Disord.* 1989; 19:363-387.

Leckmann J, Cohen D, Shaywitz B, Caparulo B, Heninger G&BMJ. CSF monoamine metabolites in child and adult psychiatric patients. A developmental perspective. *Arch.Gen.Psychiatry* 1980; 37:677-681.

- Leekam SR, Lopez B, Moore C. Attention and joint attention in preschool children with autism. *Dev.Psychol.* 2000; 36:261-273.
- Leekam SR, Perner J. Does the autistic child have a metarepresentational deficit? *Cognition* 1991; 40:203-218.
- Levy F, Hay D, McStephen M, Wood C&W, I. attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:737-744.
- Lincoln A, Courchesne E, Kilman B, Elmasian R, Aman CJ. A study of intellectual abilities in high-functioning people with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1988; 18:505-524.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Jr., Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J.Autism Dev.Disord.* 2000; 30:205-223.
- Lord C, Rutter M, Le CA. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J.Autism Dev.Disord.* 1994; 24:659-685.
- Lovaas OI, Koegel RL, Schreibman L. Stimulus overselectivity in autism: a review of research. *Psychol.Bull.* 1979; 86:1236-1254.
- Luna B, Minshew NJ, Garver KE, Lazar NA, Thulborn KR, Eddy WF, Sweeney JA. Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. *Neurology* 2002; 59:834-840.
- Luria A. Frontal lobes syndromes. In Vinken, PJ and Bruyn, GW, eds, *Handbook of Clinical Neurology, Volume II.* Elsevier, New York 1969.
- Macintosh KE, Dissanayake C. Annotation: The similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder: a review of the empirical evidence. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2004; 45:421-434.
- Manjaly ZM, Marshall JC, Stephan KE, Gurd JM, Zilles K, Fink GR. In search of the hidden: an fMRI study with implications for the study of patients with autism and with acquired brain injury. *Neuroimage.* 2003; 19:674-683.
- Manjiviona J, Prior M. Neuropsychological profiles of children with Asperger syndrome and autism. *Autism* 1999; 3:327-356.
- Mason DJ, Humphreys GW, Kent LS. Exploring selective attention in ADHD: visual search through space and time. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2003; 44:1158-1176.
- Mattes JA. The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Compr.Psychiatry* 1980; 21:358-369.
- Mayes SD, Calhoun SL, Crites DL. Does DSM-IV Asperger's disorder exist?. *J.Abnorm.Child Psychol.* 2001; 29:263-271.

- McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch.Gen.Psychiatry* 1998; 55:633-641.
- McGee R, Williams S, Silva PA. Background characteristics of aggressive, hyperactive, and aggressive-hyperactive boys. *J.Am.Acad.Child Psychiatry* 1984; 23:280-284.
- McPartland J, Dawson G, Webb SJ, Panagiotides H, Carver LJ. Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2004; 45:1235-1245.
- Mesibov, G.B., Schopler E, Schaffer B&LR. Adolescent and Adult Psychoeducational Profile (AAPEP). In: Austin: Pro-Ed, 1998.
- Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, Faries DE, Zhang S, Biederman J. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2004; 43:896-904.
- Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2002; 41:378-385.
- Miller JN, Ozonoff S. The external validity of Asperger disorder: lack of evidence from the domain of neuropsychology. *J.Abnorm.Psychol.* 2000; 109:227-238.
- Minderaa RB, Anderson GM, Volkmar FR, Harcherick D, Akkerhuis GW, Cohen DJ. Whole blood serotonin and tryptophan in autism: temporal stability and the effects of medication. *J Autism Dev Disord.* 1989; 19:129-136.
- Mottron L, Burack JA, Iarocci G, Belleville S, Enns JT. Locally oriented perception with intact global processing among adolescents with high-functioning autism: evidence from multiple paradigms. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2003; 44:904-913.
- Muller RA, Chugani DC, Behen ME, Rothermel RD, Muzik O, Chakraborty PK, Chugani HT. Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neurosci.Lett.* 1998; 245:1-4.
- Muller RA, Pierce K, Ambrose JB, Allen G, Courchesne E. Atypical patterns of cerebral motor activation in autism: a functional magnetic resonance study. *Biol.Psychiatry* 2001; 49:665-676.
- Narayan M, Srinath S, Anderson GM, Meundi DB. Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism. *Biol.Psychiatry* 1993; 33:630-635.
- Navon D. Forest before trees: the precedence of global features in visual perception. *Cogn Psychol* 1977; 9:353-383.
- Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB. Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage.* 2005; 25:653-660.

Nigg JT. Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychol.Bull.* 2001; 127:571-598.

Nigg J. On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views for cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull* 2000; 126:220-246.

Nigg J, Blaskey L, Huang-Pollock C&RM. Neuropsychological executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:59-66.

Noterdaeme M, Amorosa H, Mildenerger K, Sitter S&MF. Evaluation of attentionproblems in children with autisma and children with a specific language disorder. *Eur.Child Adolesc.Psychiatry* 2001; 10:58-66.

Novak GP, Solanto M, Abikoff H. Spatial orienting and focused attention in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychophysiology* 1995; 32:546-559.

Nyden A, Hjelmquist E, Gillberg C. Autism spectrum and attention-deficit disorders in girls. Some neuropsychological aspects. *Eur Child Adolesc.Psychiatry* 2000; 9:180-185.

O'Riordan M, Plaisted K. Enhanced discrimination in autism. *Q.J.Exp.Psychol.A* 2001a; 54:961-979.

O'Riordan MA, Plaisted KC, Driver J, Baron-Cohen S. Superior visual search in autism. *J.Exp.Psychol.Hum.Percept.Perform.* 2001b; 27:719-730.

Ogdie MN, MacPhie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C, Cantor RM, McCracken JT, McGough JJ, Nelson SF, Monaco AP, Smalley SL. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am.J.Hum.Genet.* 2003; 72:1268-1279.

Oram J, jonathan F, Okamoto C. Assessing the Language of Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder . *American Journal of Speech-Language Pathology* 1999; 8:72-80.

Ozonoff S, Jensen J. Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J.Autism Dev.Disord.* 1999; 29:171-177.

Ozonoff S, Mc Evoy RE. A longitudinal study of executive function and theory of mind development in autism. *Development and Psychopathology* 1994; 6:415-431.

Ozonoff S, Miller JN. Teaching theory of mind: a new approach to social skills training for individuals with autism. *J.Autism Dev.Disord.* 1995; 25:415-433.

Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1991b; 32:1081-1105.

Ozonoff S, Rogers SJ, Pennington BF. Asperger's syndrome: evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1991a; 32:1107-1122.

Ozonoff S, Strayer DL. Inhibitory function in nonretarded children with autism. *J. Autism Dev. Disord.* 1997; 27:59-77.

Ozonoff S, Williams BJ, Rauch AM, Opitz JO. Behavior phenotype of FG syndrome: cognition, personality, and behavior in eleven affected boys. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 97:112-118.

Pearson D, Yaffee L, Loveland L&NM. Covert visual attention in children with ADHD: Evidence for developmental immaturity? *Development and Psychopathology* 1995; 7:351-367.

Pellicano E, Maybery M, Durkin K. Central coherence in typically developing preschoolers: does it cohere and does it relate to mindreading and executive control? *J. Child Psychol. Psychiatry* 2005; 46:533-547.

Pellicano E, Maybery M, Durkin K, Maley A. Multiple cognitive capabilities/deficits in children with an autism spectrum disorder: "weak" central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Dev. Psychopathol.* 2006; 18:77-98.

Pennington BF, Ozonoff S. Executive function and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996; 37:51-87.

Penny W, Holmes A. Random-effects analysis. In: Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J., Frith, C.D., Dolan, R.J., Zeki, S., Ashburner, J., Penny, W. eds. *Human brain functions*. London: Academic Press 2004; 843-850.

Perner J. *Understanding the representational mind*. MIT Press, Cambridge, MA. 1991.

Perner J, Lang B, Kloo D. Theory of mind and self-control: more than a common problem of inhibition. *Child Dev.* 2002; 73:752-767.

Pessoa L, McKenna M, Gutierrez E, Ungerleider LG. Neural processing of emotional faces requires attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2002; 99:11458-11463.

Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain* 2001; 124:2059-2073.

Plaisted K, O'Riordan M, Baron-Cohen S. Enhanced discrimination of novel, highly similar stimuli by adults with autism during a perceptual learning task. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1998a; 39:765-775.

Plaisted K, O'Riordan M, Baron-Cohen S. Enhanced visual search for a conjunctive target in autism: a research note. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1998b; 39:777-783.

Plaisted K, Saksida L, Alcantara J, Weisblatt E. Towards an understanding of the mechanisms of weak central coherence effects: experiments in visual configural learning and auditory perception. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 2003; 358:375-386.

- Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1996; 35:264-272.
- Poline JB, Vandenberghe R, Holmes AP, Friston KJ, Frackowiak RS. Reproducibility of PET activation studies: lessons from a multi-center European experiment. *EU concerted action on functional imaging. Neuroimage.* 1996; 4:34-54.
- Premack D, Woodruff G. Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science* 1978; 202:532-535.
- Purper-Ouakil D, Wohl M, Michel G, Mouren MC, Gorwood P. [Symptom variations in ADHD: importance of context, development and comorbidity.]. *Encephale* 2004; 30:533-539.
- Remschmidt H, Kamp-Becker I. *Marburger Beurteilungsskala zum Asperger-Syndrom (MBAS)*. Springer, Berlin., 2006.
- Rickaby G, Carruthers A, Mitchell M. Brief report: biological factors associated with Asperger syndrome. *J.Autism Dev.Disord.* 1991; 21:341-348.
- Rinehart NJ, Bradshaw JL, Moss SA, Brereton AV, Tonge BJ. Atypical interference of local detail on global processing in high-functioning autism and Asperger's disorder. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2000; 41:769-778.
- Ring HA, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Williams SC, Brammer M, Andrew C, Bullmore ET. Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain* 1999; 122 (Pt 7):1305-1315.
- Robertson LC, Lamb MR. Neuropsychological contributions to theories of part/whole organization. *Cognit.Psychol.* 1991; 23:299-330.
- Ropar D, Mitchell P. Susceptibility to illusions and performance on visuospatial tasks in individuals with autism. *J.Child Psychol.Psychiatry* 2001; 42:539-549.
- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Andrew C, Bullmore ET. Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 2000; 24:13-19.
- Rumsey JM, Duara R, Grady C, Rapoport JL, Margolin RA, Rapoport SI, Cutler NR. Brain metabolism in autism. Resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography. *Arch.Gen.Psychiatry* 1985; 42:448-455.
- Santangelo SL, Tsatsanis K. What is known about autism: genes, brain, and behavior. *Am.J.Pharmacogenomics.* 2005; 5:71-92.
- Schachar R, Logan G. Are hyperactive children deficient in attentional capacity?. *J.Abnorm.Child Psychol.* 1990; 18:493-513.
- Schachar R, Tannock R, Marriott M, Logan G. Deficient inhibitory control in attention deficit hyperactivity disorder. *J.Abnorm.Child Psychol.* 1995; 23:411-437.

Schopler E, Reichler RJ, Bashford A, Lansind M, Marcus L. PEP-R. Entwicklungs- und Verhaltensprofil, Band 1. Modernes Lernen Borgmann, 2004.

Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J. Autism Dev. Disord.* 1980; 10:91-103.

Schrimsher GW, Billingsley RL, Jackson EF, Moore BD 3rd. Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in children. *J Child Neurol.* 2002; 17:877-884.

Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, Skudlarski P, Lacadie C, Cohen DJ, Gore JC. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57:331-340.

Schultz RT, Grelotti DJ, Klin A, Kleinman J, Van der GC, Marois R, Skudlarski P. The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 2003; 358:415-427.

Sergeant J, van der MJ. Additive factor method applied to psychopathology with special reference to childhood hyperactivity. *Acta Psychol. (Amst)* 1990; 74:277-295.

Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003; 27:583-592.

Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder?. *Behav. Brain Res.* 2002; 130:3-28.

Sergeant J, Oosterlaan J & VdMJ. Information processing and energetic factors in attention-deficit/ hyperactivity disorder. In *Handbook of disruptive behaviour disorders*, HC Quay, AE Hogan eds. New York: Kluwer/Plenum 1999; 75-104.

Serra M, Loth FL, van Geert PL, Hurkens E, Minderaa RB. Theory of mind in children with 'lesser variants' of autism: a longitudinal study. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2002; 43:885-900.

Shah A, Frith U. An islet of ability in autistic children: a research note. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1983; 24:613-620.

Shah A, Frith U. Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *J. Child Psychol. Psychiatry* 1993; 34:1351-1364.

Shue KL, Douglas VI. Attention deficit hyperactivity disorder and the frontal lobe syndrome. *Brain Cogn* 1992; 20:104-124.

Shue K, Douglas V. Attention deficit hyperactivity disorder and the frontal lobe syndrome. In: *Brain Cogn.*: 2006. p. 104-124.

Singh SD, Ellis CR, Winton AS, Singh NN, Leung JP, Oswald DP. Recognition of facial expressions of emotion by children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav.Modif.* 1998; 22:128-142.

Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J.Autism Dev.Disord.* 1998; 28:407-414.

Smalley SL. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders: autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am.J.Hum.Genet.* 1997; 60:1276-1282.

Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, McCracken JT, MacPhie IL, Francks C, Fisher SE, Cantor RM, Monaco AP, Nelson SF. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am.J.Hum.Genet.* 2002; 71:959-963.

Smalley SL, McGough JJ, Del'Homme M, NewDelman J, Gordon E, Kim T, Liu A, McCracken JT. Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2000; 39:1135-1143.

Smidt J, Heiser P, Dempfle A, Konrad K, Hemminger U, Kathofer A, Halbach A, Strub J, Grabarkiewicz J, Kiefl H, Linder M, Knolker U, Warnke A, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. [Formal genetic findings in attention-deficit/hyperactivity-disorder]. *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* 2003; 71:366-377.

Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2002; 41:1026-1036.

Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav.Brain Res.* 2002; 130:65-71.

Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362:1699-1707.

Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J.Clin.Psychiatry* 1998; 59 Suppl 7:59-68.

Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2000; 39:1432-1437.

Stadler C, Sterzer P, Schmeck K, Krebs A, Kleinschmidt A, Poustka F. Reduced anterior cingulate activation in aggressive children and adolescents during affective stimulation: Association with temperament traits. *J.Psychiatr.Res.* 2006.

Sterzer P, Stadler C, Krebs A, Kleinschmidt A, Poustka F. Abnormal neural responses to emotional visual stimuli in adolescents with conduct disorder. *Biol.Psychiatry* 2005; 57:7-15.

Swanson JM. Dopamine-transporter density in patients with ADHD. *Lancet* 2000; 355:1461-1462.

- Szatmari P, Boyle MH, Offord DR. Familial aggregation of emotional and behavioral problems of childhood in the general population. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1398-1403.
- Szatmari P, Archer L, Fisman S, Streiner DL, Wilson F. Asperger's syndrome and autism: differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1995; 34:1662-1671.
- Szatmari P, Tuff L, Finlayson MA, Bartolucci G. Asperger's syndrome and autism: neurocognitive aspects. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 1990; 29:130-136.
- Taylor E, Schachar R, Thorley G, Wieselberg M. Conduct disorder and hyperactivity: I. Separation of hyperactivity and antisocial conduct in British child psychiatric patients. *Br.J.Psychiatry* 1986; 149:760-767.
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br.J.Psychiatry* 1999; 174:105-111.
- Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, MacDonald D, Evans AC, Toga AW. growths patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2002; 9:190-193.
- Trommer BL, Hoepfner JA, Lorber R, Armstrong KJ. The go-no-go paradigm in attention deficit disorder. *Ann.Neurol.* 1988; 24:610-614.
- Tuchmann R. AEDs and psychotropic drugs in children with autism and epilepsy. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10:135-138.
- Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-Term Safety and Efficacy of Risperidone for the Treatment of Disruptive Behavior Disorders in Children With Subaverage IQs. *Pediatrics* 2002; 110:e34.
- Unwehr S., Schneider S., Margraf J. Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin: Springer 1995.
- Vaidya C, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber H, Desmond J, Glover G&GJ. selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:14494-14499.
- Van der Meere J., Sergeant J. Acquisition of attention skill in pervasively hyperactive children. *J.Child Psychol.Psychiatry* 1988; 29:301-310.
- Van Zomeren A, Brouwer W. *Clinical Neuropsychology of Attention*. New York: Oxford Press 1994.
- Webb E, Morey J, Thompsen W, Butler C, Barber M, Fraser WI. Prevalence of autistic spectrum disorder in children attending mainstream schools in a Welsh education authority. *Dev.Med.Child Neurol.* 2003; 45:377-384.
- Weiß RH. *Grundintelligenztest Skala 2 (CFT 20) mit Wortschatztest (WS) und Zahlenfolgentest (ZF)*. 4th edition. Braunschweig: Westermann 1998.

Wellman HM, Baron-Cohen S, Caswell R, Gomez JC, Swettenham J, Toye E&LK. Thought-bubbles help children with autism acquire an alternative to a theory of mind. *Autism* 2002; 6:343-363.

Wimmer H. Common-sense Mentalismus und Emotion: einige entwicklungspsychologische Implikationen. In *Denken und Fühlen*, (ed. E. Roth). In: Springer Verlag, Berlin, 1989. p. 56-66.

Wimmer H, Perner J. Young children's conception of lying: Moral intuition and the denotation and connotation of "to lie". *Developmental Psychology* 1985; 21:995.

Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition* 1983; 13:103-128.

Wing L. The autistic spectrum. In: *Lancet*: 1997. p. 1761-1766.

Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J&LM. The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. In: *Journal of Child Psychology and Psychiatry*: 2002. p. 307-325.

Wood C, Maruff P, Levy F, Farrow M&HD. Covert orienting of visual spatial attention in attention deficit hyperactivity disorder: does comorbidity make a difference? *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14:179-189.

World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Genf: World Health Organisation, 1993.

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 1992; 12:900-918.

Yirmiya N, Erel O, Shaked M, Solomonica-Levi D. Meta-analyses comparing theory of mind abilities of individuals with autism, individuals with mental retardation, and normally developing individuals. *Psychol.Bull.* 1998; 124:283-307.

Yirmiya N, Sigman MD, Kasari C, Mundy P. Empathy and cognition in high-functioning children with autism. *Child Dev.* 1992; 63:150-160.

Young JG, Cohen DJ, Kavanagh ME, Landis HD, Shaywitz BA, Maas JW. Cerebrospinal fluid, plasma, and urinary MHPG in children. *Life Sci.* 1981; 28:2837-2845.

Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N.Engl.J.Med.* 1990; 323:1361-1366.

Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, Remy P, Barthelemy C, Syrota A, Lelord G. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am.J.Psychiatry* 1995; 152:248-252.

ANHANG



Klinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie und-psychotherapie
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Beate Herpertz-Dahlmann
MEDIZINISCHE FAKULTÄT



Forschungszentrum Jülich



Institut für Medizin
Direktor: Prof. Dr. K. Zilles

IME • Forschungszentrum Jülich GmbH • D-52425 Jülich

PROBANDENINFORMATION ZUR VORBEREITUNG DER MÜNDLICHEN
AUFKLÄRUNG DURCH DEN BEHANDELNDEN ARZT

Dr. N. J. Shah

MORPHOMETRISCHE UND FUNKTIONELLE BILDGEBUNG BEI
KINDERN MIT ADHD – EINE LONGITUDINALSTUDIE

Telefon: (02461) 61-2085

Telefax: (02461) 61-2820

E-Mail: n.j.shah@fz-
juelich.de

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

diese schriftliche Information dient zur Vorbereitung auf die mündliche Vorbereitung durch den zuständigen Untersucher.

Die MRT-Technologie ist ein sogenanntes nicht-invasives Verfahren, d.h. es ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand völlig unschädlich. Im Gegensatz zu anderen diagnostischen Verfahren (z.B. SPECT oder PET) wird bei der MRT-Technologie keine ionisierende Strahlung (Radioaktivität) eingesetzt. Nach heutigem Wissenstand, basierend auf mehr als 15-jähriger Erfahrung mit der MRT-Technologie, die täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt wird, sind keine Nebeneffekte bekannt. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf negative Langzeiteffekte der MRT-Technologie auf den menschlichen Körper.

Wir möchten Sie über diese Untersuchung informieren und folgende Punkte herausheben:

1. Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung:

- a) an den Auftraggeber* der Studie zur wissenschaftlichen Auswertung
- b) an die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie).

* Anschrift des Auftraggebers:

2. Außerdem kann ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers, der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde in die beim Prüfungsamt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nehmen soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

3. Die Teilnahme an dieser MRT-Untersuchung ist freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Die laufende Untersuchung kann jederzeit unterbrochen werden.
4. Diese Untersuchung dient nicht der medizinischen Diagnostik. Die Ergebnisse dieser Untersuchung können jedoch helfen, Krankheitsprozesse besser zu verstehen.
5. Ihre personenbezogenen Daten werden gespeichert und weiterverarbeitet. Zum Schutz dieser Daten sind organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern.
6. Falls Sie weitere Rückfragen haben, wenden Sie sich bitte an Dr. N. J. Shah (Leiter der MRT-Gruppe) unter folgender Telefonnummer (02461 61-2085) oder an die bei Studie anwesenden Mitarbeiter.

Im Rahmen dieser MRT-Untersuchungen werden sowohl neue MRT-Meßmethoden entwickelt als auch bekannte Verfahren auf neurowissenschaftliche Fragestellungen angewendet. Ziel der vorliegenden Studie ist es, mittels der MRT-Methode die Gehirnstrukturen und deren Funktionen von Kindern mit Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen zu untersuchen und mit denen von gesunden Kontrollkindern zu vergleichen.

Die MR-Signale von Wasser oder anderen natürlich vorkommenden Molekülen werden unter Anwendung von starken Magnetfeldern gemessen, um Abbildungen des Körpers oder Konzentrationen von derartigen Molekülen zu erhalten (z.B. in der Spektroskopie). Radiowellen gestatten es, die Wechselwirkungen von Molekülen in starken Magnetfeldern zu bestimmen.

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben. Die räumlichen Verhältnisse im MR-Tomographen lassen es nicht zu, Personen mit starken Rückenbeschwerden oder übermäßigem Übergewicht zu untersuchen. Auch sollten große, schnelle Bewegungen im MR-Tomographen unterbleiben, um keinen Magnetstrom zu induzieren.

Ihr Kind wird auf einem Tisch liegen, welcher sie oder ihn in die zylinderförmige Öffnung des MR-Tomographen hineinführt, wo sich die starken Magnetfelder befinden. Zusätzlich wird ein Rahmen (die Magnetspule) um den Kopf Ihres Kindes gelegt. Während der Messung wird Ihr Kind ein mehr oder minder starkes Klopfen hören, welches von den elektrischen Umschaltvorgängen der Gradientenfelder herrührt. Um Schäden am Gehör zu vermeiden, wird Ihr Kind vor der Messung einen Gehörschutz erhalten. Die Untersuchungszeit liegt zwischen 45-60 Minuten. Vor der Untersuchung ist ein Gang zur Toilette deshalb ratsam. Während der Untersuchung hat Ihr Kind jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommt es in den MR-Tomographen einen Alarmknopf (Druckball) mit. Ihr Kind kann jederzeit aus dem MR-Tomographen hinausgefahren werden, wenn es dies wünscht. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom langen, stillen Liegen resultieren, sollte Ihr Kind keine Beschwerden während der Untersuchung haben.

Mein Kind hat weder Metallteile noch elektrische Geräte im Körper. Die derzeitige körperliche Verfassung meines Kindes schließt eine Teilnahme an der MRT-Untersuchung *nicht* aus.

Datum und Unterschrift des (der) Erziehungsberechtigten:

Datum und Unterschrift des (der) Studienleiters(in):

Liebe(r) _____!

Vielen Dank, dass Du an unserer Untersuchung teilnehmen möchtest.

Gleich sollst Du Dich auf dem Rücken auf die Liege legen, die wir in das große weiße Gerät hineinschieben können, das Du ja schon von unserem ersten Termin, als wir das Still-Liegen im Kernspintomographen geübt haben, kennst. Dein Kopf wird hierbei in einer Stütze liegen, damit Du ihn möglichst wenig bewegst. Außerdem wirst Du Kopfhörer tragen, über die wir die ganze Zeit miteinander sprechen können. Du wirst einen Knopf in der Hand halten, der piept, wenn Du ihn drückst, und mit dem Du uns sagen kannst, falls Dir nicht gut ist oder Du nicht mehr weitermachen möchtest. Du wirst außerdem zwei weitere Knöpfe bekommen, einen in die rechte und einen in die linke Hand, mit denen Du die Fischchen Aufgabe, die gleich erklärt wird, lösen kannst.

Deine Aufgabe wird aus zwei Teilen bestehen. Zunächst werden wir bzw. wird der Kernspintomograph Fotos von Deinem Kopf oder besser gesagt von Deinem Gehirn machen. Du wirst laute Geräusche hören, die sich anhören wie ein Summen und Klacken. Du kennst diese Geräusche ja schon aus unserem Übungstermin. Für ca. 10 Minuten sollst Du nun ganz still liegen. Du sollst möglichst gar keine Bewegungen machen, also auch nicht kauen oder lachen. Während die Bilder gemacht werden, wirst Du einen Zeichentrickfilm angucken.

Beim zweiten Teil der Untersuchung macht das Gerät wieder Fotos von Deinem Gehirn, aber diesmal sollst Du währenddessen das Computerspiel mit den Fischchen machen, das Du ja auch schon kennst. Deine Aufgabe ist es, den Knopf in Deiner rechten Hand zu drücken, wenn das mittlere der fünf Fischchen nach rechts guckt. Drücke bitte den Knopf in Deiner linken Hand, wenn das mittlere Fischchen nach links guckt. Die Fischchen ober- und unterhalb des Fischchens in der Mitte sollen Dich dabei nicht durcheinander bringen: Du achtest immer nur auf das mittlere Fischchen. Um das ganze noch ein wenig schwieriger zu machen, sollst Du bitte die ganze Zeit auf das Kreuzchen in der Mitte des Bildschirms gucken und die Fischchen also nur aus dem Augenwinkel sehen. Und: Du sollst möglich schnell reagieren! Während Du die Aufgabe löst, wirst Du wieder die Töne hören, und es ist wieder ganz wichtig, dass Du Dich nicht bewegst. Insgesamt wird dieser Teil auch noch einmal 10- 15 Minuten dauern.

Wie gesagt kannst Du die ganze Zeit über die Kopfhörer bzw. über ein Mikrophon mit uns sprechen. Wenn Dich irgendetwas stört oder Du nicht mehr weitermachen möchtest, kannst Du uns das also jederzeit sagen. Oder Du kannst den Alarmknopf drücken, wenn Dir nicht gut sein sollte.

Wichtig ist nun, dass wir alle Metallteile von Dir entfernen, bevor wir in den Raum mit dem Kernspintomographen gehen. Also bitte Gürtel, Kleingeld, Ketten.... ablegen.

Hast Du noch Fragen?

Wenn nicht, kann es jetzt losgehen. Vielen Dank, dass Du an unserer Untersuchung teilnimmst!

Ich möchte an der Untersuchung teilnehmen.

(Ort und Datum)

Unterschrift des Patienten Unterschrift des verantwortlichen Untersuchers

Fragebogen I (vor der MRT-Untersuchung)

Wir bemühen uns, die MRT-Untersuchung für Sie und Ihr Kind so angenehm wie möglich zu gestalten. Dieser Fragebogen dient dazu, mögliche Risiken vor der MRT-Untersuchung abzuschätzen.

1. Hatte Ihr Kind Operationen? Wenn ja, wann und welche?
2. Trägt Ihr Kind einen Herzschrittmacher oder andere Stimulationsgeräte?
3. Hat Ihr Kind eine Medikamentenpumpe/ Infusionsgerät implantiert?
4. Hat Ihr Kind Metallteile im oder am Körper - insbesondere am Auge (z.B. Schlüssel, Geldstücke, Ohrenschmuck, künstliches Gebiss, Zahnspange, chirurgische Schrauben oder Platten, Metallsplitter usw.)?
5. Leidet Ihr Kind an Klaustrophobie (Angst vor räumlicher Enge, "Platzangst")?
6. Leidet Ihr Kind an Rücken- oder Nackenschmerzen?
7. Habt Ihr Kind Kreislauf- oder Atembeschwerden (z.B. Hypertonie, Asthma bronchiale)?

Fragebogen II (*nach* der MRT-Untersuchung)

Liebe (r) _____

Wir bemühen uns, die Untersuchung für Dich so angenehm wie möglich zu gestalten. Es wäre nett, wenn Du uns noch einige Fragen beantworten würdest, damit wir die Untersuchung für die anderen Kinder noch weiter verbessern können.

1. Hast Du Dich unwohl gefühlt?
2. Hattest Du Angst (z.B. vor der Enge)?
3. Hattest Du Rücken- oder Nackenschmerzen?
4. Hattest Du Schmerzen wegen des langen Liegens?
5. Spürtest Du unangenehme Wärme oder Hitze?
6. Waren Dir die Geräusche zu laut?
7. Konntest Du das Untersuchungspersonal immer gut über die Sprechanlage hören?



Urkunde

Hiermit verleihen wir

diese Urkunde für die Teilnahme an einem wissenschaftlichen Experiment.

Er hat das prima gemacht. Er ist ein sehr guter Forschungshelfer!

Jülich, den _____ 2004

Name der Untersucherin



1

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Neurokognitive Defizite bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom“ selbständig verfasst habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie Zitate kenntlich gemacht habe.

Bielefeld, August 2006

Nicole Bruning (Unterschrift)