

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Univ.-Professor Dr. Alexander von Gontard

in Zusammenarbeit mit der

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Direktor: Univ.-Professor Dr. Wolfgang Reith

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Wahrnehmung biologischer Bewegung
bei Kindern und Jugendlichen
mit Autismus-Spektrum-Störung**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2016

vorgelegt von

Melanie Marcia Linnemann, geb. Häberlen, geboren am 08.04.1981 in Stuttgart

Abkürzungsverzeichnis

ADI-R – Diagnostisches Interview für Autismus – Revidiert
ADOS – Autism Diagnostic Observation Schedule (Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen)
aIPS – anteriorer Sulcus intraparietalis
ASD – Autism Spectrum Disorder (Autismus-Spektrum-Störung)
ASP – Asperger Syndrom
BA – Brodmann-Areal
BM – Biomotion (biologische Bewegung)
BOLD – Blood Oxygenation Level Dependent“ („abhängig vom Sauerstoffgehalt des Blutes“)
CBCL – Child Behavior Checklist
CGL– Corpus geniculatum laterale
CSF – cerebrospinaler Fluss
DF – Degrees of Freedom (Freiheitsgrade)
DMS-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen)
EBA – Extrastriate Body Area (entspricht posteriorem Ende des inferioren Temporalsulcus)
EFT – Embedded Figures Test (Eingebettete Figuren-Test)
EPF – Enhanced Perceptual Function (gesteigerte Wahrnehmungsfunktion)
EPI – Echo Planar Imaging (Echoplanare Puls-Sequenzen)
FBA – Fusiform Body Area
FFA – Fusiform Face Area
fMRT – funktionelle Magnetresonanztomographie
GSc – Gyrus subcallosus
GTS/STG – Gyrus temporalis superior
HAWIE – Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HFA – High-functioning Autismus
hMT+ – bewegungsselektives Areal
IFG – Gyrus frontalis inferior
IPL/LPI – Lobulus parietalis inferior
IPS – Sulcus intraparietalis
IQ – Intelligenzquotient
KO – kinetische Occipitalregion (Ventraler extrastriärer Cortex)
LFA – Low-functioning Autismus
LPI/IPL – Lobulus parietalis inferior
LPS – Lobulus parietalis superior
MNI – Montreal Neurological Institute
MST – medio-superiores Temporalareal
MT – mediotemporales, bewegungssensibles Areal
MTG – Gyrus temporalis medialis
n.s. – nicht signifikant

OFC – orbitofrontaler Cortex
o.g. – oben genannt
PCS – Sulcus postcentralis
PDD-nos – Pervasive Developmental Disorder—Not Otherwise Specified (tiefgreifende Entwicklungsstörungen nach DMS-IV, die nicht anders spezifiziert werden kann)
PET – Positronenemissionstomographie
PFC – präfrontaler Cortex
PKU – Phenylketonurie
PO – parieto-occipital
pSTS – posteriorer Sulcus temporalis superior
rCBF – regional Cerebral Blood Flow (regionaler zerebraler Blutfluss)
ROI – Region Of Interest (“Bereich von Interesse”, definiertes Areal)
RT – Reaction Time (Reaktionszeit)
SAT – Sozial Attribution Task
SD – Standard Deviation (Standardabweichung)
S.E. – Standard Error (Standardfehler)
SLO – Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
SNR – Signal to Noise Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis, Störabstand)
SPECT – Single Photon Emissionscomputertomographie
STG/GTS – Gyrus temporalis superior
STP – superiores temporales polysensorisches Areal bei Makaken Affen
STS – Sulcus temporalis superior
ToM – “Theory of Mind”
WCC – Weak Central Coherence (schwache zentrale Kohärenz)
YASR – Young Adult Self-Report
YSR – Youth Self-Report
ZN – Zürcher Neuromotorik

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	6
1.1	Deutsch	6
1.2	Englisch	7
2	EINLEITUNG	8
2.1	Autismus und Asperger Syndrom	8
2.1.1	Der Begriff Autismus; Definition und Klassifikation	8
2.1.2	Frühkindlicher Autismus (Kanner-Syndrom)	10
2.1.3	Asperger – Syndrom	11
2.1.4	Ätiologie und Genese autistischer Störungen	12
2.1.4.1	Genetische Ursachen	13
2.1.4.2	Biologische Umweltfaktoren	14
2.1.4.3	Entwicklungs- und Neuropsychologische Modelle	14
2.1.4.4	Strukturelle Besonderheiten und Hirnfunktionsstörungen	15
2.2	Wahrnehmung und neuropsychologische Modelle bei Personen mit autistischer Störung	16
2.2.1	Imitation, „Spiegelneurone“ und „theory of mind“ (ToM)	17
2.2.2	Die Schwache zentrale Kohärenz	18
2.2.3	Bewegungswahrnehmung bei Autisten	19
2.3	Das visuelle System	20
2.3.1	Die Sehbahn	20
2.3.2	Der visuelle Kortex	21
2.4	Wahrnehmung biologischer Bewegung	25
2.4.1	Biologische Bewegung im STS	27
2.4.2	Biologische Bewegung im Sulcus intraparietalis (IPS)	28
2.4.3	Extrastriate Body Area (EBA)	29
2.4.4	Amygdala & das limbische System	29
2.5	Ziel der Arbeit	30
3	MATERIAL UND METHODIK	31
3.1	Die Magnetresonanztomographie (MRT)	31
3.2	Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	33
3.3	Probanden	34
3.3.1	Die Testgruppen	34
3.3.2	Einschlusskriterien und Vortests	35
3.3.3	Ausschlusskriterien	36
3.4	Beschreibung der visuellen Reize	37
3.5	Datenerhebung	38
3.5.1	Der Versuchsaufbau	38
3.5.2	MRT-Messungen	39

3.5.2.1	Funktionelle Messungen	39
3.5.2.2	Anatomische Vermessung	39
3.5.3	Das Reaktionszeiten Experiment (RT)	39
3.6	Kontrastberechnungen	40
3.6.1	Bewegte Leuchtpunkte im Raum	40
3.6.2	Biologische versus nicht-biologische Bewegung	40
3.7	Datenanalysen	40
3.7.1	Statistische Analyse der funktionellen MRT- Daten	40
3.7.1.1	Korrelationsanalysen	41
4	ERGEBNISSE	43
4.1	Beschreibende Daten der Probanden	43
4.2	Analyse der Daten des Reaktionszeitexperiments	44
4.3	Analyse funktioneller MRT- Daten	44
4.3.1	Bewegte Leuchtpunkte im Raum unabhängig von einer bestimmten Art der Bewegung	44
4.3.2	Biologische versus nicht-biologische Bewegung	45
4.3.3	Korrelationen mit neuronalen Aktivierungsmustern	49
4.3.3.1	Korrelationsanalysen bezüglich des Kontrastes „Bewegte Leuchtpunkte im Raum“	49
4.3.3.2	Korrelationsanalysen bezüglich des Kontrastes „Biologische versus nicht-biologische Bewegung“	52
5	DISKUSSION	54
5.1	Verarbeitungsprozesse komplexer Bewegung	54
5.2	Verarbeitungsprozesse biologischer Bewegung	56
6	LITERATURVERZEICHNIS	60
7	PUBLIKATION	70
8	DANK	71
9	LEBENS LAUF	72

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Wahrnehmung biologischer Bewegung bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störung

Es werden widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Verarbeitung biologischer Bewegung bei Personen mit Autismus oder Autismus-Spektrum-Störung berichtet. Die Verarbeitung und Wahrnehmung biologischer Bewegung bei Personen mit Autismus-Spektrum-Störung scheint mit Beeinträchtigungen der Imitation und grobmotorischer Fähigkeiten sowie mit der autismus-spezifischen Psychopathologie in Zusammenhang zu stehen. Auf dieser Basis entwickelten wir eine funktionelle MRT-Studie zur Wahrnehmung von biologischer Bewegung mit einer Versuchsgruppe von fünfzehn Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Autismus-Spektrum-Störung und einer nach Alter, Geschlecht und Intelligenzquotient gematchten Vergleichsgruppe mit normal entwickelten Kontrollpersonen. In dieser Arbeit verglichen wir die neuronale Aktivität zwischen den Gruppen während der Wahrnehmung von biologischer Bewegung und führten Korrelationsanalysen von Imitation, Grobmotorik und Verhaltensdaten mit neuronaler Aktivität durch. Auf Verhaltensebene wurde das Erkennen von biologischer Bewegung mittels Reaktionszeitmessung untersucht. Bezüglich der neuronalen Aktivierung und der Reaktionszeiten unterschieden sich die beiden Gruppen deutlich. Jedoch beobachteten wir im Vergleich zu unserer ursprünglichen Hypothese neben den Unterschieden zwischen den Gruppen bei der Wahrnehmung und Erkennung von biologischer Bewegung ebenfalls Unterschiede bei der Wahrnehmung und Erkennung von sich im Raum bewegender Leuchtpunkte im Allgemeinen, ungeachtet von biologischer Bewegung.

Bei den Korrelationsberechnungen zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen autismspezifischen Symptomen und der neuronalen Hypoaktivität im Sulcus intraparietalis und Sulcus temporalis superior während der Wahrnehmung komplexer Bewegung. Die Ergebnisse weisen entweder auf Schwierigkeiten bei der Wahrnehmung höher geordneter Bewegung oder bei der Integration von Informationen über komplexe Bewegungsmuster im Assoziationskortex hin. Die Korrelation der neuronalen Aktivierung während der Wahrnehmung biologischer Bewegung mit den Ergebnissen der Hand-Finger-Imitation, der Dynamischen Balance und der Fähigkeiten der Diadochokinese unterstreichen die mögliche Relevanz der Schwierigkeiten in der Wahrnehmung biologischer Bewegung bei Personen mit Autismus-Spektrum-Störung, eines beeinträchtigten Selbst-Fremd-Abgleiches bei der Handlungsimitation sowie grobmotorischer Schwierigkeiten.

1.2 Englisch

Perception of biological motion in autism spectrum disorders

In individuals with autism or autism-spectrum-disorder, conflicting results have been reported regarding the processing of biological motion tasks. As biological motion perception and recognition might be related to impaired imitation, gross motor skills and autism specific psychopathology in individuals with autism-spectrum-disorder, we performed a functional MRI study on biological motion perception in a sample of 15 adolescent and young adult individuals with autism-spectrum-disorder and typically developing, age, sex and IQ matched controls. Neuronal activation during biological motion perception was compared between groups, and correlation patterns of imitation, gross motor and behavioral measures with neuronal activation were explored. On the behavioral level, recognition of biological motion was assessed by a reaction time task. Groups differed strongly with regard to neuronal activation and reaction time. However, contrasting with the initial hypothesis, additional differences between groups were observed during perception and recognition of spatially moving point lights in general irrespective of biological motion.

Severity of autistic symptoms was correlated with less activation in intraparietal sulcus and superior temporal sulcus during complex motion perception. Results either point towards difficulties in higher-order motion perception or in the integration of complex motion information in the association cortex. The specific correlation of neuronal activation during biological motion perception with hand-finger imitation, dynamic balance and diadochokinesis abilities emphasizes the possible relevance of difficulties in biological motion perception or impaired self-other matching for action imitation and gross motor difficulties in individuals with autism-spectrum-disorder.

2 Einleitung

2.1 Autismus und Asperger Syndrom

2.1.1 Der Begriff Autismus; Definition und Klassifikation

Eugen Bleuler führte im Jahre 1911 den Begriff Autismus ein und beschrieb damit ein Grundsymptom der Schizophrenie. Mit diesem Begriff charakterisierte Bleuler das Verhalten schizophrener Erkrankter, sich in eine gedankliche Binnenwelt zurückzuziehen und zunehmend den Kontakt zu anderen Menschen abzubrechen (Bleuler, 1911).

Später wurde dieser Begriff dann von dem Kinderpsychiater Leo Kanner und dem österreichischen Pädiater und Psychiater Hans Asperger wieder aufgenommen (Kanner, 1943; Asperger, 1944). Sie beschrieben fast gleichzeitig autistische Störungsbilder bei Kindern. Autistische Kinder ziehen sich allerdings nicht aktiv in eine Phantasiewelt zurück, sondern haben primär eine eingeschränkte Fähigkeit, soziale Kontakte aufzubauen und zwischenmenschliche Beziehungen einzugehen. Somit trifft die ursprünglich von Bleuler definierte Form nicht mehr korrekt auf das Krankheitsbild zu, welches wir heute unter Autismus verstehen. Verschiedene Autoren haben sich aber für die Beibehaltung des Begriffes ausgesprochen, weil er weltweit gebräuchlich ist (Remschmidt & Martin, 2008).

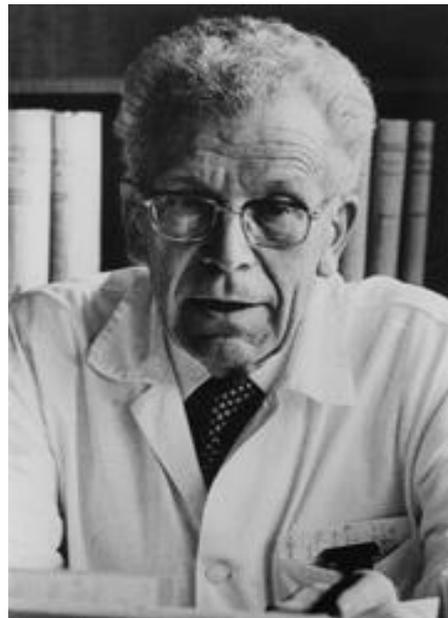


Abbildung 1 Leo Kanner links (1896-1981) und Hans Asperger rechts (1906-1980)
Quelle: Remschmidt H (2008)

Es wird zwischen Frühkindlichem Autismus, Asperger-Syndrom und dem Atypischen Autismus unterschieden. Diese verschiedenen Formen werden als Autismus-Spektrum-Störung (ASD) oder Autistische Störung zusammengefasst.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ordnet in ihrer internationalen Klassifikation der Krankheiten - Version 10 - (ICD-10) die Autistische Störung den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zu. Die ICD-10 Kategorie F84 „tiefgreifende Entwicklungsstörung“ ist definiert als eine Gruppe von Störungen, die

gekennzeichnet ist durch drei Hauptkriterien: qualitative Beeinträchtigungen in sozialen Interaktionen, beeinträchtigte Kommunikationsmuster und eingeschränkte, stereotype, sich wiederholende Verhaltensweisen, Interessen und Aktivitäten (World Health Organisation, 1992).

Die drei Krankheitsbilder der Autismus-Spektrum-Störung unterscheiden sich bezüglich des Schweregrades der Symptome, des Beginns der Sprachentwicklung, der kognitiven Fähigkeiten und des Sozialverhaltens. Patienten mit frühkindlichem Autismus (ICD 10: F84.0) zeigen Beeinträchtigungen in allen drei oben genannten Bereichen (Sozialverhalten, Kommunikation, repetitives Verhalten) und eine auffällige Entwicklung vor dem 3. Lebensjahr.

Das Asperger-Syndrom (ICD 10: F84.5) ist gekennzeichnet durch eine qualitative Beeinträchtigung der sozialen Interaktion und durch stereotype und repetitive Verhaltensweisen, Interessen und Aktivitäten. Die Sprachentwicklung sowie die kognitiven Fähigkeiten sind vor dem 3. Lebensjahr unauffällig.

Der Atypische Autismus (ICD 10: F84.1) gehört nach DSM-IV („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“), zu der Gruppe der tiefgreifende Entwicklungsstörungen, die nicht anders spezifiziert werden kann; PDD-nos (Pervasive Developmental Disorder—Not Otherwise Specified) (American Psychiatric Association, 1994), und wird bei Personen diagnostiziert, welche schwächer ausgebildete autistische Symptome, mit oder ohne geistiger oder sprachlicher Entwicklungsverzögerung, oder einen späten Krankheitsbeginn zeigen, oder bei Personen, welche schwere und tiefgreifende Beeinträchtigungen in nur einem oder zwei der drei den Autismus definierenden Bereiche aufweisen (Freitag, 2007).

Auch das Rett-Syndrom und im Kindesalter auftretende desintegrative Störungen gehören zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen; es hat allerdings eine definierte genetische Ätiologie und zeigt einen anderen Verlauf, so dass es im Folgenden nicht weiter beachtet wird.

Autismus, Asperger Syndrom und der Atypische Autismus werden derzeit von vielen Forschern als ein Kontinuum ein und desselben Krankheitsbildes mit einer hohen klinischen Variabilität betrachtet.

Meiner Arbeit liegen noch die alten Klassifikationen ICD-10 und DSM-IV zugrunde. Seit Mai 2013 gibt es den aktuell gültigen DSM-V, welcher jedoch noch nicht in deutscher Sprache vorliegt. Der DSM ist ein nationales Klassifikationssystem der USA, welches diagnostische Kriterien beinhaltet. Bezüglich der Diagnose Autismus gibt es im DSM-V keine Unterscheidung mehr zwischen Autismus, Asperger Syndrom und Atypischem Autismus und es wird ausschließlich von der Autismus-Spektrum-Störung als neurologische Entwicklungsstörung gesprochen. Diese neue Klassifikation wird der Vorstellung eines Kontinuums der Erkrankung mit unterschiedlichen Schweregraden gerecht. Unterschieden wird zwischen einer milden, mittleren und schweren Form der Ausprägung. Als Diagnosekriterien gelten Einschränkungen in der sozialen Interaktion und Kommunikation, Stereotypien und Rituale und ein Beginn während der Entwicklung, meist in der frühen Kindheit.

Bezüglich des Schweregrades der Erkrankung und der damit verbundenen intellektuellen Fähigkeiten zeigen sich verschiedene Ausprägungsgrade. Es stellt sich die Frage, ob in dieses Kontinuum auch der „broader autism phenotype“ (BAP), entsprechend einer Persönlichkeit mit vermehrt autistischen Zügen, einzubeziehen ist (Volkmar et al., 2004). In verschiedenen Familienstudien konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu Verwandte von gesunden Kindern, Geschwister und Eltern von Kindern mit Autismus-Spektrum-Störung vermehrt Beeinträchtigungen in der Kommunikation zeigen, (Bishop

et al., 2004; Bishop et al., 2006). Ebenfalls zeigen sich bei Geschwistern von Kindern mit autistischer Störung eine stärkere Ausprägung von Ritualen und repetitivem Verhalten sowie Störungen im Sozialverhalten und in der non-verbale Kommunikation (Silverman et al., 2002; MacLean et al., 1999; Spiker et al., 1994). Diese Studien unterstützen den Verdacht von autistischen Zügen unterhalb des Schwellenwertes bei Eltern und Geschwistern von Patienten mit ASD (Bailey et al., 1998).

Nachfolgend werden der frühkindliche Autismus und das Asperger-Syndrom näher beleuchtet.

2.1.2 Frühkindlicher Autismus (Kanner-Syndrom)

Epidemiologie

Aktuell wird eine Prävalenz von 60-100/10000 Kinder und Jugendliche für alle Autistischen Störungen angegeben (Baird et al., 2006; Fombonne, 2003b). Die Prävalenz des frühkindlichen Autismus wird auf 10-40/10000 geschätzt, die Prävalenz des Asperger-Syndroms liegt bei ca. 2/10000 und die des Atypischen Autismus bei ca. 20-70/10000 (Freitag, 2008).

Nach neueren Studien scheint die Prävalenz für alle Autistischen Störungen in den letzten Jahren deutlich zugenommen zu haben. Ein Review von *Fombonne* (2003b) zeigt in 16 Studien zwischen 1966 und 1991 eine durchschnittliche Prävalenz von 4,4/10000 für den frühkindlichen Autismus. Dem gegenüber steht eine durchschnittliche Prävalenz von 12,7/10000 aus 16 Studien die zwischen 1992 und 2001 durchgeführt wurden. Ob diese Ergebnisse über eine echte Zunahme der Erkrankung berichten wird kontrovers diskutiert. Sicherlich kommt es durch das zunehmende Wissen über Autismus-Spektrum-Störung und neuere standardisierte Untersuchungsinstrumente wie ADI-R und ADOS in den letzten Jahren vermehrt zu dieser Diagnosestellung. Zudem sind der Bekanntheitsgrad und somit auch die Wahrnehmung Autistischer Störungen gestiegen. Heute werden Krankheitsbilder unter die Autismus-Spektrum-Störung gefasst, die in der Vergangenheit möglicherweise anders klassifiziert worden wären (Freitag, 2008).

Allgemein sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen. Die Geschlechterrelation beträgt etwa 3-4:1. Die soziale Verteilung ist ausgeglichen.

Symptomatik

Der frühkindliche Autismus manifestiert sich bereits vor dem dritten Lebensjahr, meist treten Auffälligkeiten schon in den ersten Lebensmonaten auf. Charakteristisch und für eine sichere Diagnose ausschlaggebend sind Funktionsbeeinträchtigungen in drei verschiedenen Bereichen.

Erstens besteht eine schwerwiegende Störung in der wechselseitigen sozialen Interaktion. Die Kinder kapseln sich ab und nehmen nur auf bestimmten, ritualisierten Wegen Kontakt zu nahen Bezugspersonen wie Mutter und Vater auf. Soziale Aktivitäten sind auf ein Minimum reduziert oder sehr auffällig. Auch die Resonanz auf soziale Signale ist eingeschränkt, gefühlsarm und „merkwürdig“. Die für eine adäquate oder flüssige Kommunikation notwendige interaktive Wechselseitigkeit fehlt weitestgehend. Empathie, Mitleid oder andere Gefühle der Zuwendung sind Autisten fremd. Diese starke Selbstbezogenheit führt fast immer dazu, dass weder zu Kindern noch zu Erwachsenen freundschaftliche Beziehungen entstehen. Umgekehrt zeigen die Kinder so gut wie nie das Bedürfnis nach emotionaler Zuwendung, Zärtlichkeit oder Lob. Besonders typisch ist, dass kein Blickkontakt aufgenommen wird und die Kinder durch ihr Gegenüber „hindurchschauen“ (Remschmidt & Martin, 2008).

Das zweite Diagnosekriterium ist die qualitative Beeinträchtigung der Kommunikation. Diese manifestiert sich in einer Entwicklungsstörung der gesprochenen Sprache. Die Sprachentwicklung ist geprägt durch späteren Beginn, Echolalie, repetitive Bemerkungen, Neologismen, bizarre Verknüpfungen, Verdrehungen und die pronominale Umkehr (die Kinder sagen „du“ statt „ich“).

Die aktive Sprache bleibt unproduktiv, unmoduliert, affektarm und wird kaum von Mimik oder Gestik begleitet. Ein großer Anteil dieser Kinder entwickelt keine Sprache.

Als drittes Hauptsymptom sind die stereotypen, repetitiven Verhaltensmuster zu nennen. Autistische Kinder haben ein ängstlich-zwanghaftes Bedürfnis nach Gleichhaltung ihrer Umwelt. Diese Veränderungsängste, die sich in regelrechten Panik- und Schreiattacken äußern können, können sich auf neue Spazierwege, neue Speisen, neue Kleider, Umstellungen in der Wohnung oder Änderung des Tagesablaufes beziehen. Nur mühevoll gelingt es, Neues zu lernen. Die Stereotypen betreffen auch Inhalte und Schwerpunkte ihrer Beschäftigungen, die oft abnorm und ungewöhnlich erscheinen. Es besteht eine zwanghafte Anhänglichkeit an spezifische, nicht funktionale Handlungen oder Rituale. Weiterhin fallen stereotype und repetitive motorische Manierismen mit Hand- und Fingerschlagen oder Verbiegungen auf.

Zusätzlich kann eine Vielzahl akzessorischer Symptome wie Phobien, Schlafstörungen, Essstörungen oder affektive Störungen bestehen (Remschmidt & Martin, 2008).

Der klassische frühkindliche Autismus, die schwerste Form der Autistischen Störungen, geht in 50-70% der Fälle mit einer geistigen Behinderung einher (IQ<70). *Baird et al* (2006) zeigen in einer populationsbasierten Studie von 9-10 Jahre alten Kindern bei 50% der Kinder mit frühkindlichem Autismus einen IQ zwischen 50-70 und bei 25% einen IQ < 50. Andererseits zeigen 25% der Kinder, die die Kriterien für einen Frühkindlichen Autismus erfüllen, einen IQ >70. Für einen IQ außerhalb der geistigen Behinderung mit Erfüllung der Kriterien des Frühkindlichen Autismus, hat sich der Begriff „High-functioning“-Autismus (HFA) eingebürgert (HFA: IQ \geq 70). Dies führt zu Abgrenzungsschwierigkeiten gegenüber dem Asperger-Syndrom (Szatmari et al., 1989, Koyama et al., 2007; Noterdaeme et al., 2010). Diagnostisch wichtig ist insbesondere die verzögerte Sprachentwicklung beim HFA. Gegenüber dem Asperger-Syndrom sind die motorischen Fähigkeiten meist deutlich besser. An dieser Stelle ist die Theorie eines Kontinuums der Autistischen Störungen vom klassischen frühkindlichen Autismus, der schwersten Form, über den HFA zum Asperger Syndrom bzw. Atypischen Autismus, ein hilfreiches Erklärungsmodell.

2.1.3 Asperger – Syndrom

Definition

Das Asperger-Syndrom ist ein autistisches Syndrom, das sich durch Vorliegen von Spezialinteressen und stereotypen Aktivitäten bei gestörter Beziehungsfähigkeit auszeichnet. Im Gegensatz zum frühkindlichen Autismus sind Sprachfähigkeit und Intelligenz in der Regel erhalten oder besonders ausgebildet. Erstmals wird es 1944 von Hans Asperger als abgrenzbares und eigenständiges Syndrom beschrieben und angesehen (Asperger, 1944).

Epidemiologie

Die Erkrankung tritt fast nur bei Jungen auf. Im Verhältnis zu Mädchen liegt die Häufigkeit bei ca. 8:1 (Remschmidt & Kamp-Becker, 2007). Das Asperger-Syndrom ist mit 2 pro 10000 Kinder seltener als der frühkindliche Autismus.

Symptomatik

Asperger-Autisten sind in ihrer sozio-emotionalen Schwingungs- und Beziehungsfähigkeit eingeschränkt, während sie in ihren Spezialgebieten brillieren und geradezu auftrumpfen können. Schon vor der Einschulung findet man unter ihnen Naturforscher, Kunstkenner und Rechenkünstler, die unkindlich ernst, introvertiert, grüblerisch und egozentrisch sind.

Häufig ist beschrieben, dass Asperger-Kinder in Abgrenzung zum frühkindlichen Autismus, früher sprechen als laufen, die sprachliche Entwicklung verläuft meist ungestört und tritt in Relation zur verzögerten motorischen Entwicklung (Störung von Grob- und Feinmotorik, Koordinationsstörungen) verfrüht ein. Da die frühkindliche Entwicklung beim Asperger-Syndrom weniger stark auffällig ist, erfolgt die Diagnosestellung meist erst nach dem 3. Lebensjahr im Kindergarten- und Schulalter.

Als Jugendliche wirken die Patienten scheu, angespannt, skurril, verschroben und reagieren bisweilen gereizt, wenn man sie in der Ausübung ihrer Interessen einschränkt. Sie lassen meist jugendtypische Eigenheiten vermissen, zeigen extreme Humorlosigkeit und eine Neigung zur Entwicklung von Stereotypen. Sie sind nur begrenzt zu sozialem Kontakt fähig und es ist für sie schwierig, sich auf Personen und soziale Situationen einzustellen. Beim Durchsetzen ihrer Absichten und Wünsche verhalten sie sich rücksichtslos und zwanghaft. Häufig sehnen sie sich nach Kontakt, wissen aber nicht, wie sie Freundschaften gewinnen oder stabil erhalten sollen. Sie kommen besser mit Erwachsenen als mit Gleichaltrigen aus.

Intelligenz und Sprachfähigkeit sind normal oder sogar besonders stark ausgeprägt. Es entsteht rasch eine in Grammatik und Wortwahl gute Sprache, oft mit originellen Wortschöpfungen. Die Sprache in ihrer kommunikativen Ausprägung ist jedoch gestört, sie ist häufig monoton, leiernd, manchmal auch fast flüsternd oder extrem laut und nicht an die umgebende Situation orientiert. Der Blickkontakt ist selten oder nur flüchtig.

Trotz hinreichend vorhandener Intelligenz kommt es zu Störungen im schulischen Lernen; die Kinder sind auf ihre Sonderinteressen fixiert und nur schwer zu motivieren. Im kognitiven Bereich finden sich originelle, bisweilen auch abwegige Denkmuster. Das klinische Bild ist bei typischer Ausprägung beeindruckend und deutlich verschieden von anderen Erkrankungen des autistischen Formenkreises (Remschmidt & Martin, 2008).

2.1.4 Ätiologie und Genese autistischer Störungen

Die Diskussionen zur Ätiologie und Genese des frühkindlichen Autismus waren jahrzehntelang geprägt von verschiedenen Thesen zur Psychogenese. Bereits Asperger und Kanner vermuteten eine biologische Ursache der Erkrankung (Kanner, 1943; Asperger, 1944). Dieser Gedanke wurde dann verlassen und so glaubte man in den 60er Jahren, dass ein mangelndes Urvertrauen, schlechte Förderung im Elternhaus und die Erziehung in sozialen Einrichtungen das autistische Krankheitsbild fördern könne (Harrison & Newirth, 1990; Rutter et al, 1999). Heute sind diese Sichtweisen veraltet. In den letzten Jahrzehnten verlagerte sich die Forschung wieder auf die Seite biologischer Ursachen

(Remschmidt & Martin, 2008). Laut Freitag (2008) haben sich insbesondere im Bereich der Genetik und der Entwicklungs- und Neurophysiologie neue Erkenntnisse ergeben, die auch therapeutische Ansätze beeinflussen. Es wird immer deutlicher, dass nicht ein einziges Modell die Autismus-Spektrum-Störung erklären kann. Die einzelnen Erklärungsmodelle tragen jedoch aus unterschiedlichen Sichtweisen zu einem besseren Verständnis bei (Abbildung 2).

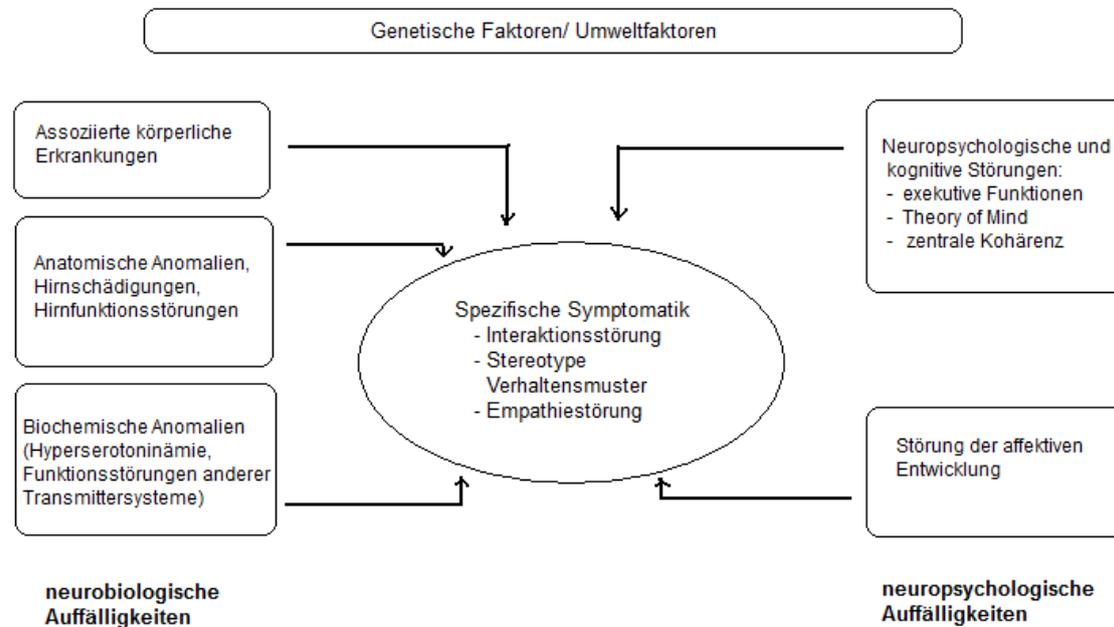


Abbildung 2 Modellvorstellung zur Ätiopathogenese der Autismus-Spektrum-Störung
Quelle: modifizierte Abbildung aus Remschmidt & Kamp-Becker (2008); S.136

2.1.4.1 Genetische Ursachen

Für die Wirksamkeit genetischer Einflüsse in der Ätiologie des frühkindlichen Autismus sprechen Zwillingsstudien mit Konkordanzraten für monozygote Zwillinge zwischen 36% (Folstein & Rutter, 1977) und 95,7% (Ritvo et al., 1985). In den Familienstudien finden sich Wiederholungsrisiken von ca. 3% bei Geschwistern von Betroffenen. Dieses Risiko ist ca. 50- bis 100fach höher als im allgemeinen Bevölkerungsdurchschnitt (Folstein & Rutter, 1988).

Ergebnisse zytogenetischer Untersuchungen und Veränderungen einzelner Gene lassen genetische Heterogenität und unterschiedliche Vererbungsgänge in den einzelnen Familien vermuten (Freitag, 2007). Zytogenetische und monogenetische Veränderungen zeigen sich bei 20% der Kinder mit ASD. Bei den restlichen ca. 80% der Patienten mit ASD ist eine genetische Ursache bisher ungeklärt.

Es gibt einige Erkrankungen einzelner Gene (Monogene Erkrankungen), welche mit einem erhöhten Risiko für ASD einhergehen. Die häufigsten dieser Erkrankungen sind die Tuberöse Hirnsklerose und das Fragile-X-Syndrom. Seltener, aber zu behandelnde Erkrankungen sind die Phenylketonurie (PKU) und das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLO). Aufgrund dieser Erkenntnisse sollten alle Patienten mit ASD eine differenzierte zytogenetische Untersuchung erhalten, vor allem, wenn eine mentale Retardierung, EEG-Veränderungen, muskuläre Hypotonie, motorische und Gangauffälligkeiten oder Dysmorphiezeichen vorliegen.

Verschiedene Studiengruppen beschäftigen sich damit, genetische Varianten zu finden, welche Einfluss auf das autistische Krankheitsbild haben. *Freitag* (2007) gibt einen ausführlichen Überblick über den Stand der aktuellen genetischen Forschung und demonstriert eine ausführliche Aufstellung der relevanten Ergebnisse von Linkage und Assoziierten Studien. Bisher konnten Gene auf den Chromosomen 2, 7, 15, 16 und 17 mit der Autismus-Spektrum-Störung in Verbindung gebracht werden. In diesen Bereichen finden sich jedoch sehr viele Gene, welche Einfluss auf den Gehirnstoffwechsel und die Gehirnentwicklung haben.

Möglicherweise spielen auch Gene des Glutamat- und GABA-Stoffwechsels eine Rolle (Blatt et al., 2001; Hussman, 2001). Glutamat und GABA sind Neurotransmitter, welche bei der Entwicklung und Verknüpfung von Nervenzellen von großer Wichtigkeit sind. Außerdem werden bei Menschen mit ASD Auffälligkeiten im Serotonin-Stoffwechsel gefunden (Yirmiya et al., 2001). Dies passt zu den Arbeiten, die eine erhöhte Rate von Depressiven Störungen und Angststörungen bei Familien von Kindern mit ASD beschreiben (Yirmiya & Shaked, 2005). Diese Erkrankungen gehen ebenfalls mit Veränderungen im Serotonin-Stoffwechsel einher.

2.1.4.2 Biologische Umweltfaktoren

Neben genetischen Ursachen gibt es in einzelnen Fällen auch biologische Risikofaktoren, die zu einer Autismus-Spektrum-Störung führen können. Risikofaktoren in der Schwangerschaft, welche mit einem erhöhten Auftreten Autistischer Störungen in Zusammenhang gebracht werden sind, Rötelninfektionen, wobei der Zeitpunkt der Infektion ausschlaggebend ist, Wirkstoffe wie Valproinsäure und Thalidomid und starker Alkoholkonsum in der Schwangerschaft.

Oft wird vermutet, dass Geburtskomplikationen eine Rolle bei der Entstehung von ASD spielen könnten. *Freitag* (2008) ist jedoch der Meinung, dass bei Kindern mit einer genetischen Veränderung schwierige Geburtsverläufe die Folge dieser Veränderungen sind und nicht die Ursache der Erkrankung. Eine infantile Zerebralparese kommt bei ca. 2 % aller Kinder mit Autismus vor (Fombonne, 2003b).

Auch die Masern-Mumps-Röteln-Impfung wurde kurzzeitig im Zusammenhang mit Autismus gesehen (Wakefield et al., 1998). Diese Ergebnisse konnten sich aber in weiteren Studien nicht bestätigen und die ursprünglichen Ergebnisse von *Wakefield* (1998) entpuppten sich im Nachhinein als gefälscht (Chen et al., 2004; Smeeth et al., 2004).

Ein Zusammenhang zwischen den Nahrungsmittelunverträglichkeiten von Gluten (Zöliakie) und Milcheiweiß und ASD scheint möglich. In einer einzigen Studie ist bei diesen Kindern eine Verbesserung der autistischen Symptomatik unter entsprechender Diät gefunden worden (Millward et al., 2004). Die Erkrankung wird behandelt wie bei Kindern ohne Autismus.

2.1.4.3 Entwicklungs- und Neuropsychologische Modelle

Die Entwicklungspsychologie beschreibt die durchschnittliche Entwicklung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Hierbei werden Modelle verwendet, die beobachtbares Verhalten oder Fähigkeiten beschreiben können und zu erklären versuchen.

Es hat bisher viele Versuche gegeben, die autistypischen Verhaltensweisen, kognitiven Fähigkeiten und speziellen Intelligenzprofile im Rahmen von einzelnen neuropsychologischen Modellen verständlich zu machen. Bis Ende des 20. Jahrhunderts ging man davon aus, dass ein

einziges neuropsychologisches Modell möglicherweise alle Einschränkungen von Personen mit Autismus-Spektrum-Störung erklären könnte. Heute nimmt man an, dass mehrere neuropsychologischen Einschränkungen nebeneinander bestehen können.

Gedächtnis, Lernen, Wahrnehmung und Aufmerksamkeit sind elementare kognitive Prozesse, die in der Säuglingszeit und frühen Kindheit schon vorhanden sind. Verschiedene Studien zeigten, dass von diesen kognitiven Prozessen insbesondere die Wahrnehmung und die Aufmerksamkeit bei Personen mit Autistischer Störung früh und bleibend eingeschränkt sind. Diese Besonderheiten in der Wahrnehmung (Perzeption) betrifft sowohl die auditive als auch die visuelle Wahrnehmung (Goswami, 2001; Boddaert et al., 2004a). Die visuelle Wahrnehmung bei Kindern mit ASD wird in späteren Abschnitten der Arbeit näher beleuchtet (siehe 2.2 Wahrnehmung und neuropsychologische Modelle bei Personen mit autistischer Störung).

In unserer Studie wurde die Wahrnehmung und Verarbeitung biologischer Bewegung bei Kindern mit ASD untersucht und der Zusammenhang zum Schweregrad autistischer Symptome diskutiert. Die Wahrnehmung und Verarbeitung biologischer Bewegung scheint mit Defiziten der grobmotorischen Fähigkeiten in Zusammenhang zu stehen. Entsprechend erfolgten in dieser Studie Korrelationsberechnung zwischen neuronaler Aktivität und motorischen Fähigkeiten wie Dynamischer Balance und Diadochokinese.

Motorische Entwicklungsauffälligkeiten werden in den definierten Kriterien für Autistische Störungen nach ICD-10 oder DSM-IV nicht genannt. Jedoch zeigt die neuere Forschung, dass bei Kindern, bei denen später eine Autismus-Spektrum-Störung diagnostiziert wird, schon früh motorische Auffälligkeiten zu beobachten sind (Teitelbaum et al., 2004).

Einschränkungen der Grob- und Feinmotorik zeigten sich sowohl bei Kindern mit schwerem frühkindlichem Autismus, als auch bei Jugendlichen und Erwachsenen mit leichten Autismus-Spektrum-Störungen wie dem HFA oder dem Asperger-Syndrom und waren unabhängig von der Intelligenz der Kinder und Jugendlichen (Freitag et al., 2007).

Die verschiedenen neuropsychologischen Modelle sind im Zusammenhang therapeutischer Bemühungen zu sehen. Das Verständnis für Kinder und Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störung wird erhöht und entsprechende kognitive Fähigkeiten können trainiert werden. Weitere neuropsychologischen Modellen sind Imitationsdefizite, die Bedeutung der Spiegelneurone, die Theorie der schwachen zentralen Kohärenz und die „theory of mind“ (ToM). Die einzelnen Modelle werden in nachfolgenden Abschnitten der Arbeit genauer erläutert (siehe 2.2 Wahrnehmung und neuropsychologische Modelle bei Personen mit autistischer Störung).

2.1.4.4 Strukturelle Besonderheiten und Hirnfunktionsstörungen

Von den oben beschriebenen neuropsychologischen Erklärungsmodellen ausgehend wurden verschiedenen Studien entwickelt, welche mittels strukturellen oder funktionellen Bildgebungsverfahren Veränderungen in entsprechenden Gehirnregionen nachweisen möchten. Zum Beispiel werden die Schwierigkeiten im Sozialverhalten bei Menschen mit ASD vermehrt durch eine gestörte visuelle Wahrnehmung von biologischer Bewegung, Gesichtern und Emotionen erklärt. Entsprechend wurden in einigen Studien gezielt Areale des Gehirns untersucht, welche im Zusammenhang mit der Gesichtererkennung stehen (Schultz et al., 2003; Critchley et al., 2000).

Andere Studien beziehen sich auf strukturelle Veränderungen. Es entstanden Studien, welche das komplette Hirnvolumen von Patienten mit ASD im Vergleich zu Kontrollpersonen untersuchten. Hier konnten Volumenunterschiede der Grauen und Weißen Substanz in bestimmten Gehirnregionen mit für Autismus spezifischen Psychopathologien in Zusammenhang gesetzt werden (Waiter et al., 2004; Boddaert et al., 2004b).

Funktionelle Bildgebungsverfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die Single Photon Emissionscomputertomographie (SPECT) können Hirnaktivitäten mittels Messungen des cerebralen Glucosemetabolismus und des cerebralen Blutflusses darstellen. Hiermit konnten unabhängige Forschungsgruppen Minderperfusion im Temporallappen bei Kindern mit ASD zeigen (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000; Ito et al., 2005).

Im Verlauf kombinierte die Forschung diese funktionellen Bildgebungsverfahren mit kognitiven Paradigmen. So kann man dem Gehirn „beim Arbeiten zuschauen“. Mittels komplexen Rechen- und Subtraktionsvorgängen werden diejenigen Gehirnareale detektiert und bildhaft dargestellt, welche bei der Ausführung einer bestimmten Aufgabe vermehrt aktiviert werden (Ring et al., 1999, Müller et al., 2003). Auf diese Weise können gezielt die Bereiche untersucht werden, in denen die Schwierigkeiten und Funktionsstörungen bei Personen mit ASD vermutet werden.

Dies stellte auch die Grundlage unserer Studie dar. Mittels funktioneller Kernspintomographie wurden Aktivitäten einzelner Hirnregionen bestimmt, während den Probanden animierte Bilder gezeigt wurden. In diesen wurde abwechselnd biologische und nicht-biologische Bewegung demonstriert. So konnte die neuronale Aktivierung bei biologischer und nicht-biologischer Bewegungswahrnehmung zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe verglichen werden. Im Anschluss erfolgten Korrelationsberechnungen zwischen diesen gemessenen Hirnaktivitäten und Autismus-spezifischen Psychopathologien.

Mittels dieser bildgebenden Verfahren können bislang noch keine konkreten Aussagen über die Ätiologie der Autismus-Spektrum-Störung getätigt werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen ausschließlich Querschnittsstudien vor. Das bedeutet, dass die einzelnen Probanden nur zu einem Zeitpunkt untersucht wurden und keine Vergleiche mit Befunden in anderen Lebensabschnitten möglich sind. Diese Untersuchungen erfordern eine hohe Kooperation, Ausdauer sowie entsprechende kognitive Fähigkeiten, so dass diese bei sehr kleinen Kindern nicht möglich sind. Insofern ist aktuell nicht endgültig geklärt, ob die nachweisbaren strukturellen und funktionellen Störungen in bestimmten Hirnarealen bei Personen mit ASD Ursache oder Folge der entsprechenden Psychopathologien sind.

Die Forschung steht im Bezug auf die Entwicklung des Gehirns und der den autistischen Verhaltensweisen zugrunde liegenden neuronalen Grundlagen noch am Anfang.

Unsere Arbeit über die Wahrnehmung und Verarbeitung biologischer Bewegung bei Personen mit ASD mittels fMRT soll hierzu einen weiterführenden Beitrag leisten.

2.2 Wahrnehmung und neuropsychologische Modelle bei Personen mit autistischer Störung

Gegenwärtig wird die Autismus-Spektrum-Störung durch Verhaltenskriterien definiert. Diese beinhalten Auffälligkeiten in der sozialen Interaktion, Schwächen in der verbalen als auch in der nonverbalen Kommunikation und eingeschränkte Interessen und Aktivitäten. Auf den ersten Blick

scheint keiner dieser Symptomenkomplexe ein Wahrnehmungs- oder kognitives Defizit zu beinhalten. Immer häufiger werden jedoch gerade diese Abweichungen in der sensorischen Wahrnehmung als mögliche Ursache für die oben genannten charakteristischen Eigenschaften des autistischen Krankheitsbildes beschrieben (Rogers & Pennington, 1991, Williams et al., 2006; Freitag et al., 2006).

2.2.1 Imitation, „Spiegelneurone“ und „theory of mind“ (ToM)

Ein Zusammenhang zwischen dem autistischen Krankheitsbild und einer Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Imitation ist mittlerweile evident. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die Imitation ein grundlegender kognitiver Prozess zu sein scheint, welcher für die Entwicklung sozialer Fähigkeiten erforderlich ist. Man geht davon aus, dass dieses Imitationsdefizit bei autistischen Kindern und Jugendlichen am ehesten in einer gestörten Selbst-Fremd-Wahrnehmung begründet ist (Williams et al., 2006; Freitag et al., 2006).

Aufgrund dieser Theorie sahen *Whiten & Brown* (1999) eine Verbindung zwischen Imitation und der „theory of mind“ (ToM). Der Begriff „theory of mind“ ist ein kognitives Paradigma und bezeichnet in der Kognitionswissenschaft die Fähigkeit, eigene und fremde psychische Zustände, wie z.B. Gedanken und Emotionen, im eigenen kognitiven System zu repräsentieren. Vereinfacht gesagt ist es die Fähigkeit, sich in das Denken und Verhalten anderer Menschen hineinzusetzen. Schon früh bewiesen *Baron-Cohen et al.* (1985), dass Kinder mit Autismus bestimmte Schwierigkeiten haben, Überzeugungen anderer Menschen zu verstehen. Die Arbeitsgruppe deutete dies als Mangel an „theory of mind“. Eine adäquate deutsche Formulierung ist derzeit noch nicht gefunden.

Rogers & Pennington (1991) beschrieben die Imitation als eine Vorstufe der ToM. Die Wurzel des Autismus sei eine gestörte Selbst-Fremd-Wahrnehmung, welche sich zuerst in der mangelnden Fähigkeit zur Imitation äußert, gefolgt von einer Kaskade an Behinderungen im Bereich des emotionalen Einfühlungsvermögens, der sozialen Aufmerksamkeit, des kindlichen Rollenspiels und der ToM.

Andere Arbeitsgruppen gingen von dem Ansatz aus, dass ToM und Imitation durch eine Dysfunktion des „Spiegelneuronen“-Systems beeinflusst sein könnten (Williams et al., 2001). Spiegelneurone sind eine bestimmte Klasse von visuell-motorischen Neuronen, welche ursprünglich im ventralen prämotorischen Kortex (Areal F5) und im anterioren parietalen Kortex bei Makaken entdeckt wurden. Das Areal F5 ist charakteristisch für eine Gruppe von Neuronen, welche zielgerichtete motorische Handlungen, wie z.B. Greifbewegungen mit Hand und Mund, koordinieren (Rizzolatti et al., 2001). Das „Spiegelneuronen“-System (mirror neurons – MN) ist sowohl bei der Beobachtung und Wahrnehmung einer bestimmten Handlung, als auch bei der Ausführung derselben Handlung aktiv. Ergebnisse über die funktionelle Lage dieser Spiegelneurone beim Menschen konnten in Studien mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Positronen-Emission-Tomographie (PET) erzielt werden. *Iacoboni et al.* (1999) und *Rizzolatti et al.* (2001) zeigten Aktivierungen im linken inferioren frontalen Kortex (Broca Areal, BA 44), rechts superior temporal und rechts anterior parietal. Andere Studien lokalisierten die Spiegelneuronenaktivität in anderen Arealen, z.B. in dem dorsalen prämotorischen Kortex, dem Sulcus temporalis superior (STS) und dem Sulcus intraparietalis (IPS) (Grèzes et al., 2003; Shmuelof & Zohary, 2005).

Die Spiegelneurone sind nicht nur für das Verstehen der Aktion, sondern auch für das Verstehen der Intention des Gegenübers von Bedeutung (Iacoboni, 2005). In jüngerer Zeit konnten Beweise erbracht

werden, dass das System der Spiegelneuronen sowohl bei der Empathie als auch bei der Beobachtung und Imitation von Gesichtsausdrücken eine Rolle spielen könnte (Wicker et al., 2003; Carr et al., 2003). Dass die Entwicklung von Sprache durch nonverbale Kommunikation wie Gestik und Mimik geprägt wird, ist kein neuer Ansatz. So entstand die Hypothese, dass die Spiegelneurone den Basismechanismus für die Sprachentwicklung darstellen (Rizzolatti, 2005). An dieser Stelle können wieder Parallelen zum autistischen Krankheitsbild gezogen werden, bei welchem wir eine stark beeinträchtigte Sprachentwicklung finden.

2.2.2 Die schwache zentrale Kohärenz

Verschiedene Studien zeigten mit Hilfe funktioneller Bildgebungsverfahren, dass bei ASD untypische Verarbeitungsprozesse in der Gesichtserkennung (Critchley et al., 2000), fehlerhafte Zuordnung von Seelenzuständen („mental state“) (Castelli et al., 2002) und eingeschränkte Sprachverarbeitung (Just et al., 2004) auftreten. Im Allgemeinen deuteten diese Ergebnisse auf einen fehlerhaften neuronalen Vernetzungsgrad hin. Dieser ist charakterisiert durch eine ineffiziente oder untypische Verarbeitung von Informationen zwischen unterschiedlichen Gehirnarealen und den daraus resultierenden Störungen in den entsprechenden Tätigkeiten. Bei den vorgenannten Studien lagen jeweils Vermutungen über unterschiedliche Fehlfunktionen im kortikalen Verarbeitungsnetzwerk zugrunde. *Castelli et al.* (2002) beschrieben einen verminderten Rückkopplungsmechanismus zwischen über- und untergeordneten kortikalen Arealen, während *Just et al.* (2004) von einem herabgesetzten Vernetzungsgrad zwischen den Hirnregionen sprachen. Allen gemeinsam ist jedoch der Hinweis auf eine atypische neuronale Vernetzung, welche ausschlaggebend für ein Problem bei der Verarbeitung von übergeordneten Informationen ist.

Im Gegensatz dazu spricht die Hypothese der schwachen zentralen Kohärenz („weak central coherence“; WCC) eher von atypischen Verarbeitungsprozessen in den untergeordneten visuellen Arealen (primär visueller Kortex) bei Personen mit autistischem Krankheitsbild. In den letzten zehn Jahren spielte die WCC eine herausragende Rolle bei den Erklärungsansätzen zu den autistischen Verhaltensmustern. Zentrale Kohärenz beschreibt die Fähigkeit, Informationen in einem Zusammenhang zu sehen und Informationen zusammensetzen zu können, um sie dann als einen Gesamtkomplex wahrzunehmen (Roy et al., 2009). Personen mit ASD widmen ihre Aufmerksamkeit im Gegensatz dazu eher den individuellen Details (Frith & Happé, 1994). Dies beschrieben verschiedene Forschungsgruppen als WCC. Die diesbezüglich zuverlässigsten Forschungsergebnisse gründeten auf der Tatsache, dass Personen mit Autismus bessere Ergebnisse beim Eingebettete Figuren-Test (EFT) im Vergleich zu Personen ohne Entwicklungsstörung erzielten (Witkin et al., 1971; Jolliffe & Baron-Cohen, 1997). Dieser Test erfordert das Lokalisieren einer Figur in einem komplexen bedeutungsvollen Bild.

Hinweise für die Hypothese lieferte zudem der Navon-Test. Er benutzt große Buchstaben, dargestellt durch viele kleine, aber jeweils andere, Buchstaben und wurde erstmalig von David Navon im Jahr 1977 beschrieben (Abbildung 3).



Abbildung 3 Navon Figur

Die Aufgabe der Probanden war es, den Zielbuchstaben zu benennen, welcher aus dem globalen oder dem lokalen Buchstaben bestehen kann. *Plaisted et al.* (1999) stellten fest, dass bei normal entwickelten Kindern das globale Gebilde vor dem lokalen, kleinen Buchstaben Vorrang hatte, während Kinder mit Autismus bevorzugt den lokalen Buchstaben wahrnahmen und weniger Fehler machten, wenn sie das lokale Objekt benennen sollten. Wenn diese Kinder allerdings explizit dazu aufgefordert wurden, auf das globale Ziel zu achten, so erzielten sie dieselben Ergebnisse wie Gleichaltrige aus der Kontrollgruppe. Aufgrund dieser Tatsache sind die Autoren der Meinung, dass die „weak central coherence“ -Theorie nicht auf der Unfähigkeit basiert, Teile in ein Ganzes zu integrieren, sondern das Ergebnis einer gesteigerten Wahrnehmung des lokalen Stimulus ist (*Plaisted et al.*, 1999). *Dakin & Frith* (2005) beschrieben dieses Phänomen als gesteigerte Wahrnehmungsfunktion („enhanced perceptual function“; EPF).

2.2.3 Bewegungswahrnehmung bei Autisten

Die gebräuchlichsten psychophysiologischen Paradigma zur näheren Beleuchtung von Bewegungswahrnehmung basieren auf Bewegungs-Kohärenz. Die Probanden müssen die allgemeine Bewegungsrichtung (z.B. links versus rechts) eines Feldes sich kohärent bewegender Punkte (gleichgerichtete Bewegung aller Punkte) benennen, während ein Teil dieser Punkte durch sich wahllos bewegende Elemente ersetzt wird. Die minimalste Anzahl an sich kohärent bewegenden Elementen, welche nötig ist um die Richtung auszumachen, wird als Schwellenwert der Bewegungs-Kohärenz („motion coherence threshold“; MCT) bezeichnet. Verschiedene Studien haben mit Hilfe dieses Paradigmas einen erhöhten Schwellenwert bei der Wahrnehmung von Bewegung bei ASD gefunden (*Milne et al.*, 2002; *Pellicano et al.*, 2005; *Spencer et al.*, 2000). *Milne et al.* (2002) bauten ihre Untersuchungen auf der Tatsache auf, dass die Verarbeitung im visuellen System von der räumlichen Frequenz abhängig ist. Der magnozelluläre (dorsale) Pfad ist empfindlicher für niedrige räumliche Frequenzen, während der parvozelluläre (ventrale) Pfad eher auf Signale mit hoher räumlicher Frequenz sensibel reagiert. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse als Beweis für eine fehlerhafte Funktion des dorsalen/magnozellulären visuellen Systems bei Personen mit Autismus. Diese Schwäche im magnozellulären Pfad, welcher für die Analyse von Informationen mit niedriger räumlicher Frequenz zuständig ist, soll auch die Neigung der Autisten erklären, den Focus auf das Einzelne zu richten und das Globale aus dem Auge zu verlieren (s. Navon-Test).

Eine andere Studie zeigte, dass Personen mit Autismus in „biologischen“ Sequenzen Personen seltener als solche erkannten, während sie bei einer anderen Aufgabe zur Erkennung von komplexen

Formen genauso gut abschnitten wie die Kontrollgruppe (Blake et al., 2003). Aufgrund dieser Ergebnisse gingen die Autoren von einem intakten ventralen System aus und erbrachten einen weiteren Hinweis für eine mögliche Schädigung des dorsalen Stroms bei ASD. Verschiedene Studien unterstützten die Aussage, dass die Wahrnehmung komplexer Bewegung bei Personen mit autistischem Krankheitsbild atypisch sei, während hingegen die Verarbeitung komplexer Formen unbeeinträchtigt bleibe (Spencer et al., 2000; Milne et al., 2002; Blake et al., 2003). Eine weitere Studie untersuchte die untergeordneten Funktionen des dorsalen Verarbeitungspfades mit Hilfe eines Flimmer-Kontrast-Sensibilitäts-Paradigmas entsprechend einem Bewegungsstimulus erster Ordnung (Pellicano et al., 2005). Bewegungsstimuli erster Ordnung werden im primär visuellen Kortex verarbeitet, während für Bewegungen zweiter Ordnung und somit komplexer Bewegungen, wie z.B. biologische Bewegung, übergeordnete neuronale Verschaltungskreisläufe, wie beispielsweise die extrastriären Bewegungsareale (V2/V3) aktiv sind. Bei *Pellicano et al.* (2005) ergaben sich bei den Untersuchungen zu Bewegungsstimuli erster Ordnung keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit ASD und der Kontrollgruppe. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass kein Beweis für eine Störung des primären visuellen Kortex und somit einer visuellen Verarbeitung auf niedrigem Niveau bei Autisten vorliegt (Pellicano et al., 2005; Blake et al., 2003; Bertone et al., 2003). Aus diesem Grund lehnten *Bertone & Faubert* (2005) die These des „dorsalen Pfad- Defizits“ bei ASD ab, da auch der primär visuelle Kortex Teil des dorsalen Verarbeitungsweges ist. Liegt keine Fehlfunktion der untergeordneten visuellen Areale vor, dann kann ihrer Meinung nach auch nicht von einer Funktionsstörung des kompletten dorsalen Pfades gesprochen werden (Bertone & Faubert, 2005). *Bertone et al.* (2003) beschrieben die Fehlfunktion bei Personen mit ASD als Mindereffizienz der integrativen Funktionen der neuronalen Mechanismen im Zusammenhang mit dem Wahrnehmungsvermögen.

All diese Studien gehen von einer Störung der Wahrnehmung und Verarbeitung visueller Reize, v.a. biologischer Bewegung, bei Personen mit ASD aus. Zum besseren Verständnis wird in den folgenden Abschnitten das visuelle System von der Sehbahn bis zur Verarbeitung in den entsprechenden kortikalen Arealen näher beleuchtet.

2.3 Das visuelle System

2.3.1 Die Sehbahn

Die Sehbahn besteht aus vier nacheinander geschalteten Neuronen. Innerhalb der Retina liegen die Perikarya der ersten drei Neurone, und zwar die Photorezeptoren (Zapfen und Stäbchen) (1. Neuron), die bipolaren Nervenzellen (2. Neuron) und die großen Ganglienzellen (3. Neuron), deren Axone im N. opticus nach hinten ziehen. Auf Höhe des Chiasmata kreuzen die Axone der nasalen Retinafelder, um sich den Axonen aus den temporalen Retinafeldern des anderen Auges, die nicht kreuzen, anzuschließen. Dies führt dazu, dass die visuellen Eindrücke aus dem linken Gesichtsfeld in die rechte Hemisphäre projiziert werden, während das rechte Gesichtsfeld in die linke Hemisphäre projiziert. Die vereinigten Axone ziehen zusammen im Tractus opticus weiter und enden im Corpus geniculatum laterale (GCL) des Diencephalon. Dort treten sie in synaptischen Kontakt mit dem 4. Neuron, dessen Axone die Sehstrahlung bilden, die im visuellen Cortex des Lobus occipitalis endet.

Dieser Teil des Kortex beginnt am Occipitalpol und befindet sich auf dem Gyrus cuneatus und dem Gyrus lingualis, die den Sulcus calcarinus begrenzen (Trepel, 1999).

Ein komplexes neuronales Netzwerk ist bereits in der Netzhaut enthalten. Hier beginnt die Weiterleitung von Reizen über das CGL zum primären visuellen Kortex. In der primären Sehrinde zeigt sich eine präzise Abbildung der Netzhaut (Retinotopie) (Karnath & Thier, 2003). Die Weiterleitung optischer Reize aus der Retina erfolgt zu zwei physiologisch und funktional trennbaren Zielneuronen. Die Literatur postuliert zwei separate visuelle Systeme: den M-Pfad (magnozellulär = M) und den P-Pfad (parvozellulär = P) (Merigan & Maunsell, 1993). Beide Pfade leiten Informationen über das CGL und V1 in extrastriäre Areale, wobei das M-System weiter in V3 und MT/V5 projiziert, während das P-System in V4 und IT projiziert (Karnath & Thier, 2003). Die Abbildung 6 verdeutlicht schematisch und stark vereinfacht die zwei separierten visuellen Systeme.

2.3.2 Der visuelle Kortex

Die Retina ist über die Sehbahn fast ausschließlich mit einem einzigen Gebiet, der primären Sehrinde des Kortex (Brodmann-Areal BA 17 oder V1), verbunden (Abbildung 4). Die topographischen Beziehungen sind weitestgehend gewahrt. Somit stellt V1 praktisch eine Karte der Netzhaut dar, d.h. in der primären Sehrinde findet sich eine genaue Retinotopie. Die benachbarten Kortexareale wurden früher als visueller Assoziationskortex, heute als extra- oder prästriärer Kortex, bezeichnet. Dieser besteht aus mehreren Teilen, die von V1 durch die die Area striata direkt umgebenden Gebiete V2 und V3 (sekundär visueller Kortex, Brodmann-Areal BA 18 und 19) getrennt sind. V2 und V3 gehören zytoarchitektonisch zu Area 18 und erhalten ihre Afferenzen aus V1. Die sekundäre Sehrinde ist für die integrative Verarbeitung, für ein erkennendes Zuordnen der visuellen Impulse und für die sinnvolle Weitergabe der sensorischen Information an andere Kortexareale zuständig. Entsprechend ist sie efferent mit zahlreichen kortikalen Arealen verbunden.

Die Region V4 (Abbildung 5) liegt an der occipitalmesialen Oberfläche des Gyrus fusiformis und ist als Farbenzentrum der visuellen Hirnregion anzusehen. Eine Läsion in diesem Bereich führt zu einer kortikalen Achromatopsie, der Farbenblindheit. Die Region V5 oder MT (mediotemporales, bewegungssensibles Areal) liegt ventrolateral, posterior der Kreuzung des Sulcus temporalis inferior mit dem Sulcus occipitalis lateralis. Die V5 Neurone reagieren auf visuelle Bewegung und zeichnen sich meistens durch eine Richtungsspezifität aus. Läsionen in diesem Bereich führen zur Akinetopsie, der Unfähigkeit, Bewegung visuell wahrzunehmen. Statische Bilder werden gesehen. An Makaken (Primatengattung aus der Unterfamilie der Backentaschenaffen) konnte gezeigt werden, dass V5/MT+ seine Informationen über M-Ganglionzellen (magnozelluläre) erhält, welche aus dem CGL entspringen (Maunsell et al., 1990). Mit nicht-invasiven Techniken wie PET und fMRI konnte die Existenz dieses bewegungssensiblen Gebiets V5/MT+ in beiden Hemisphären auch im menschlichen Gehirn nachgewiesen werden (Watson et al., 1993). Zu dieser Zeit galt dies als große Überraschung, da die Region in einem Gehirnnareal lag, welches man eher dem auditorischen Sprachverständnis zuordnete (Howard et al., 1996).

In V1 ist eine vielfältige, räumlich verteilte Antwortspezifität vorhanden, die jedoch noch sehr gering spezialisiert ist. Ihr kommt eine gewisse Omnipotenz zu, die sich dann auf hierarchisch höhere Areale zunehmend verteilt, vergleichbar einem Postamt, das die verschiedenen Signale auf die richtigen Areale verteilt. Ausgehend von V2 gibt es dann zwei verschiedene Verarbeitungswege (Abbildung 6).

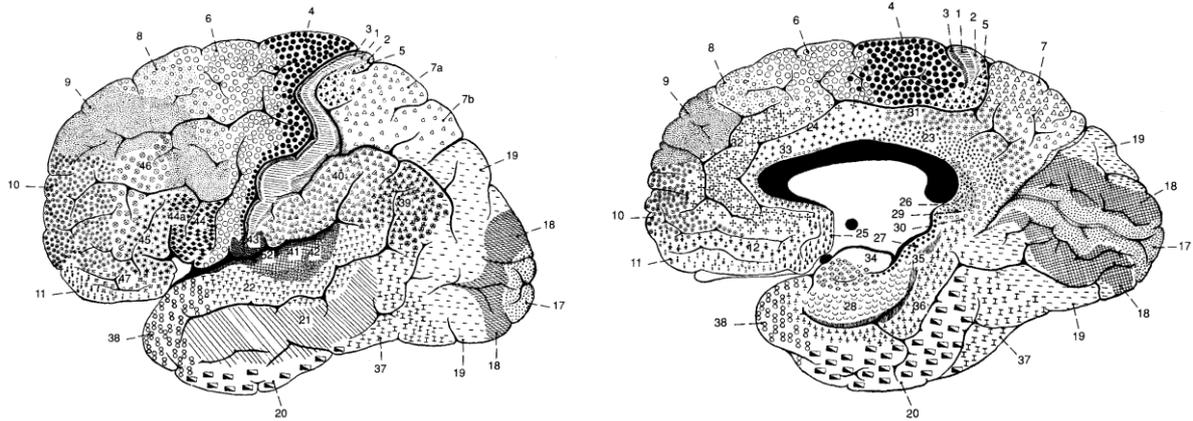


Abbildung 4 Zytoarchitektonische Rindenfelder der Großhirnhemisphären nach BRODMANN
Quelle: Putz & Pabst (2000); S. 292

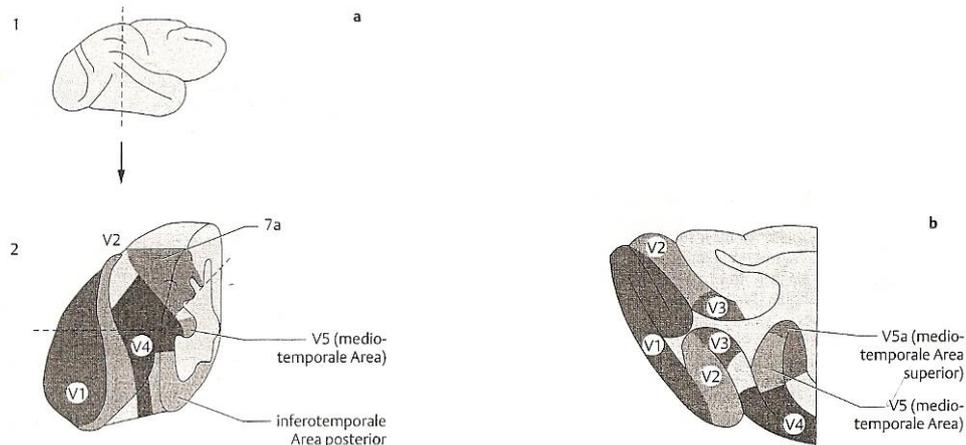


Abbildung 5 Primärer visueller und prästriärer Kortex

a1 Laterale Ansicht der rechten Hemisphäre mit dem primären visuellen Kortex V1 und dem prästriären Kortex V2 und V4. Die vertikale Linie zeigt den koronaren Schnitt an;

a2 Die vergrößerte Sicht (aus einem anterolateralen Winkel) zeigt die Areale V1, V2, V4 und V5.

b Horizontalschnitt durch den Okzipitallappen (in Höhe der gestrichelten Linie von a2) mit der entsprechenden Ausdehnung der Areale V1-V5.

Quelle: Kömpf & Wessel (1999); S. 23

Die Theorie zweier unabhängiger Informationsströme („Was“- und „Wo“- Informationen) (Abbildung 7) wurde von *Ungerleider & Mishkin (1982)* und *Mishkin et al. (1983)* durch verschiedene Läsionsstudien belegt.

Der temporale Weg erkennt und unterscheidet Objekte in Farbe, Muster und Form („Was“), hier werden diese bewusst wahrgenommen („Perzeption“). Dieser ventrale Pfad führt über V4 in den inferotemporalen Kortex.

Der parietale Weg wird bestimmt durch die räumliche Lokalisation von Objekten („Wo“). Dieser dorsale Pfad führt über V5 (MT+) und weiter auf dem Weg nach frontal über das benachbarte MST-Feld (medio-superiores Temporalareal) zum posterioren parietalen Kortex (Areale 7a/7b und andere) und zum frontalen Augenfeld. Der dorsale Pfad spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle und

Steuerung von Bewegung im Raum („Aktion“) (Goodale & Milner, 1992; Milner & Goodale, 1993; Devinsky & D'Esposito, 2004).

Die Beziehung der beiden Bahnen zur bewussten Wahrnehmung einerseits und zum motorischen Handeln andererseits wurde von *Milner & Goodale* (1993) mit den Begriffen „Perzeption“ und „Aktion“ beschrieben. Im Gegensatz zu *Ungerleider & Mishkin* (1982) stellen sie den Zweck der Information und nicht die Art der Information als Hauptkriterium in den Vordergrund.

Shmuelof & Zohary (2005) zeigten in ihrer Studie, dass die parietalen Regionen des dorsalen Pfades nicht nur für die Wahrnehmung einer Handlung, sondern auch für die Planung einer Handlung oder Bewegung zuständig sind.

Die Theorie der zwei separaten Verarbeitungswege kann durch neurophysiologische Fallstudien veranschaulicht werden. Eine Läsion des ventrolateralen Teils des occipitotemporalen Kortex führt zu einer Agnosie, der ernsthaften Beeinträchtigung der Wahrnehmung von Objekten. Gleichzeitig bleibt aber die Fähigkeit, nach demselben, nicht identifizierten Gegenstand zu greifen, erhalten (James et al., 2003). Personen mit Läsionen im superioren Teil des parietalen Kortex zeigen ein gegenteiliges Verhalten, genannt optische Ataxie. Sie sind nicht in der Lage, visuelle Informationen zu nutzen, um ihre Greifbewegungen zu steuern. Zum Beispiel zeigen sie schwache Ergebnisse bei der jeweils richtigen Auswahl von Zeigefinger und Daumen, bevor sie mit diesem das Zielobjekt berühren (Shmuelof & Zohary, 2005). Ihre Fähigkeit, Objekte visuell zu erkennen ist jedoch unbeeinträchtigt (Goodale et al., 1994).

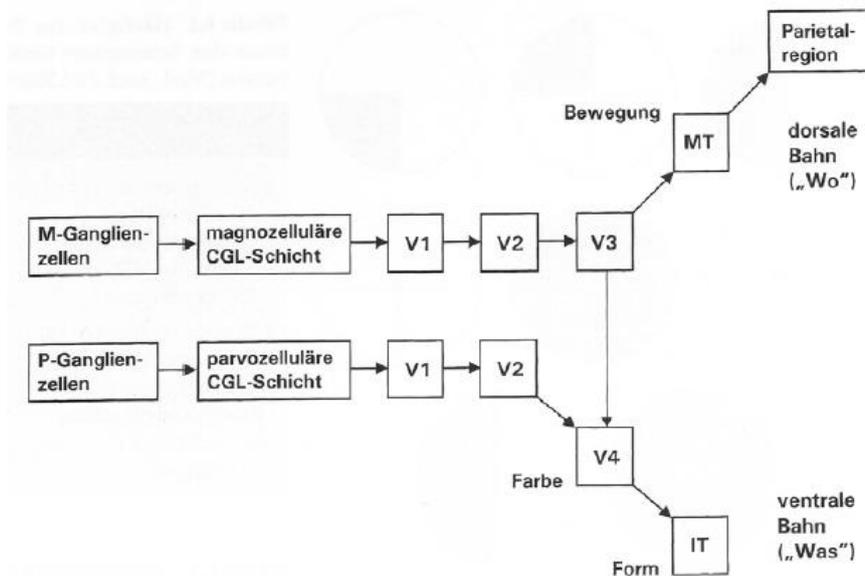


Abbildung 6 Stark vereinfachte Darstellung der retinogenikulostriären Bahn sowie ein Ausschnitt ihrer kortikalen Projektionsgebiete im menschlichen Gehirn.

Quelle: Karnath & Thier (2003); S.75

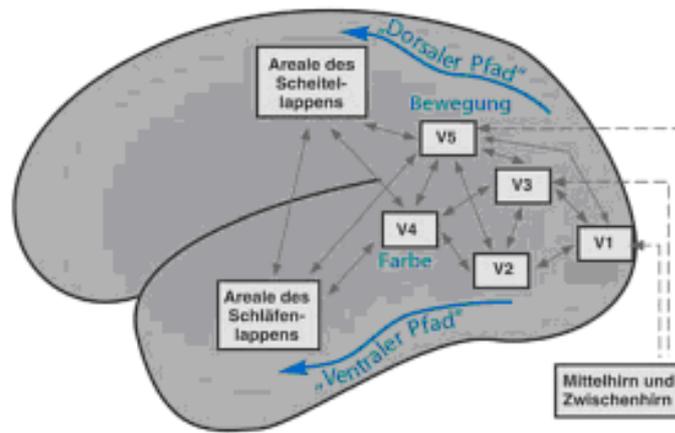


Abbildung 7 Parallelverarbeitung im Sehsystem
 Quelle: modifizierte Abbildung aus Engel (2006); S.57

Der ventrale Pfad stellt den Teil des Gyrus fusiformis dar, welcher nicht Teil des sekundär visuellen Kortex ist. Der Gyrus fusiformis entspricht den Brodmann-Arealen BA 18 und 19 (Okzipitallappen), BA 20 und 36 (Temporallappen) und BA 37 (Temporal-Okzipitallappen) (Abbildung 4).

Die ventrale Bahn wird somit durch die Brodmann-Areale 20 und 37 und die dorsale Bahn durch BA 7a und 7b gekennzeichnet. Die anatomische Lage beider Projektionsbahnen kann der Abbildung 8 entnommen werden.

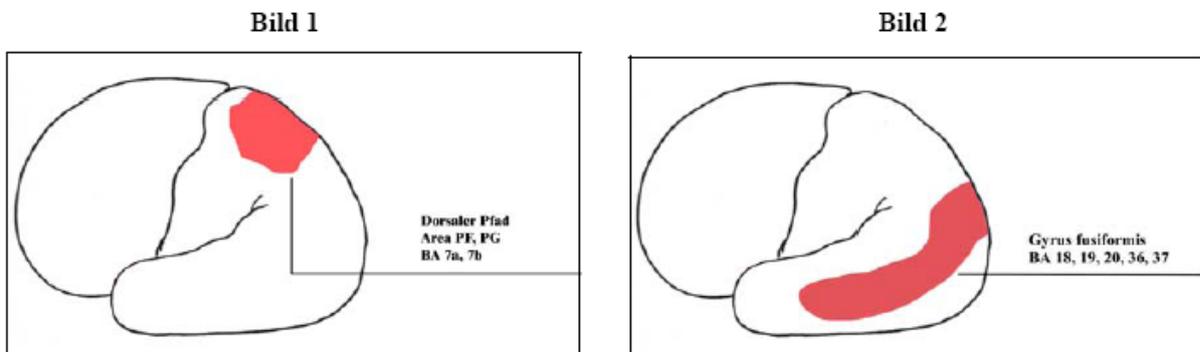


Abbildung 8 Dorsaler und ventraler Pfad
 Bild 1 Laterale Ansicht des Gehirnes: Area PG (= 7a) und Area PF (= 7b) (Dorsaler Pfad)
 Bild 2 Laterale Ansicht des Gehirnes: BA 18, 19, 20, 36, 37 (Gyrus fusiformis)
 Quelle: modifizierte Abbildung aus Trepel (1999); S. 205 nach Liebisch (2005)

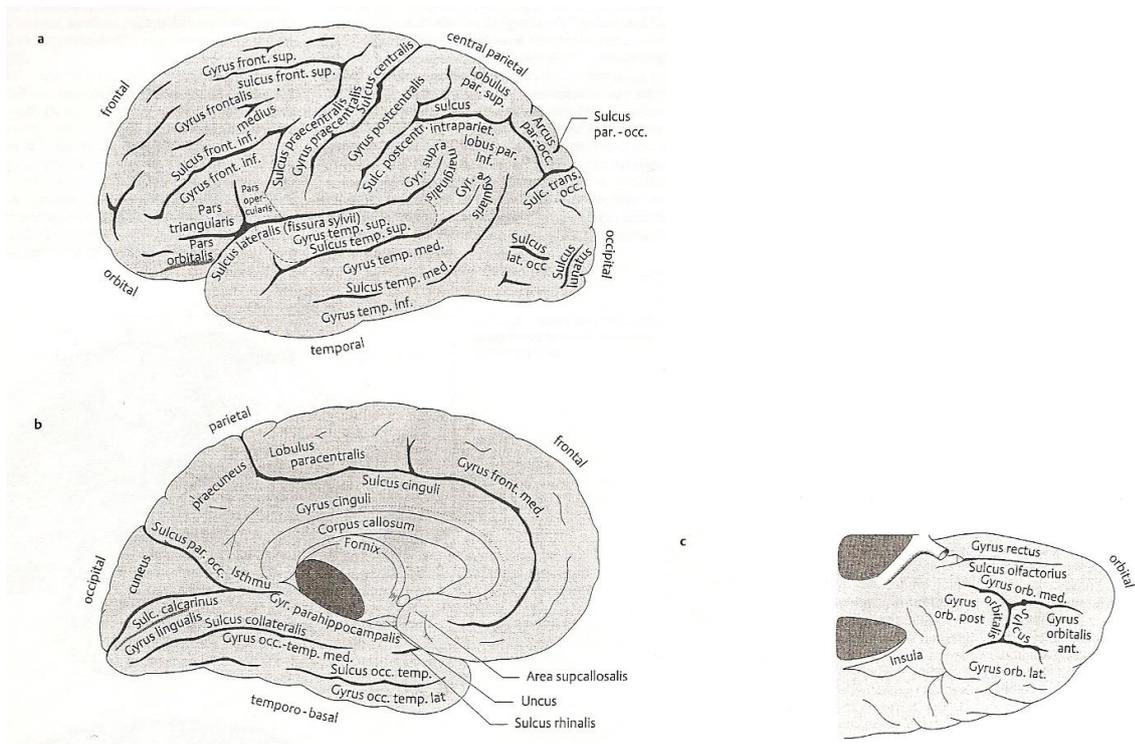


Abbildung 9 Die Gyri und Sulci der menschlichen Hirnrinde;
a Ansicht von lateral, b Ansicht von medial, c Orbitobasale Rinde
Quelle: Kömpf & Wessel (1999); S. 16

Laut *Milner und Goodale* (1993) ist die Verarbeitung im ventralen Strom mit bewusster, phänomenaler Wahrnehmung verbunden, während die dorsale Verarbeitung weitgehend automatisiert abläuft und ohne bewusste Wahrnehmung möglich ist. Neuronale Korrelate der bewussten visuellen Wahrnehmung wären nach dieser Theorie vorwiegend im unteren Temporallappen zu suchen. Ein anschauliches Beispiel hierfür ist die von Lawrence Weiskrantz erforschte Rindenblindheit. Patienten mit Rindenblindheit nehmen sich als vollständig blinde Personen wahr, sie können subjektiv keinen visuellen Input erleben. Wenn man die Patienten jedoch bittet, zu „raten“, wo sich ein gegebener, visueller Stimulus befindet, so zeigen diese Patienten Leistungen, die weit über ein zufallsgesteuertes Raten hinausgehen. Die Erklärung dafür ist, dass bei Rindenblindheit nicht die Retina, sondern der visuelle Kortex beschädigt ist. Dabei bleiben andere Verarbeitungswege wie die extrastriäre Sehbahn intakt, über welche der Informationsfluss weiterhin ermöglicht wird (Weiskrantz et al., 1995; Sahraie et al., 1997, Sahraie et al., 2003).

2.4 Wahrnehmung biologischer Bewegung

Die Wahrnehmung von Bewegung ist eine grundlegende Fähigkeit des visuellen Systems. Zu den komplexesten und vertrautesten Bewegungsarten gehören die Bewegungsmuster von Menschen während der Fortbewegung und sozialen Interaktion (Mimik & Gestik). Solche Bewegungsmuster werden in der psychologischen Forschung auch als biologische Bewegung bezeichnet. Die Fähigkeit, die Bewegungen von anderen zu identifizieren, interpretieren und vorher zusagen, ist von besonderer Bedeutung im Kontext von Handlungswahrnehmung und sozialer Interaktion. Wir können beispielsweise einen Bekannten an der Art, wie er sich bewegt, erkennen oder sehen den Bewegungen eines fremden Menschen an, ob es sich um Mann oder Frau, Kind oder Erwachsenen

handelt. Bewegungen vermitteln uns darüber hinaus einen ersten Eindruck über die Emotionen einer Person. Unser visuelles System hat eindrucksvolle Fähigkeiten entwickelt, um das Zusammenspiel der komplexen Bewegungsabläufe des menschlichen Körpers in ihrer ganzen Varianzbreite wahrnehmen zu können. So ist es möglich, allein anhand weniger sich bewegender Lichtpunkte an den Gelenkpunkten des menschlichen Körpers eine durchgeführte Handlung (Rennen, Fahrradfahren, Tanzen, Händeschütteln), das Geschlecht und sogar die Identität der handelnden Person zu erkennen.

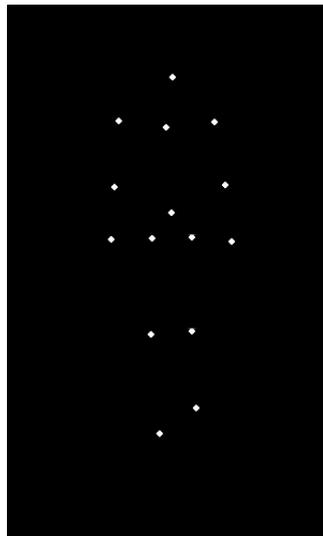


Abbildung 10 Point-light Paradigma von Johansson in computeranimierter Form (Troje, 2002)

Johansson (1973) filmte komplett in Schwarz gekleidete Schauspieler mit an den Gelenken aufgeklebten weißen Punkten. Den Beobachtern gelang es, alleine an den sich biologisch bewegenden Punkten die dargestellten Bewegungen zu erkennen. In computeranimierter Form arbeiten bis heute viele Studien mit diesem von Johansson entwickelten Paradigma (Abbildung 10) (Grèzes et al., 2001; Grossman et al., 2000; Grossman & Blake, 2002; Vaina et al., 2001).

Wie kann ein so reichhaltiger Wahrnehmungseindruck aus so wenigen Informationen gewonnen werden?

Die Bedeutung der Wahrnehmung von biologischer Bewegung spiegelt sich in der Existenz eines spezifischen neuronalen Netzwerks wieder. Während grundlegende Mechanismen der neuronal ablaufenden Basisprozesse zur Wahrnehmung von biologischer Bewegung als prinzipiell verstanden gelten können, sind viele Fragen zu spezifischen Hirnarealen, die bei der Verarbeitung solcher visueller Informationen auf weiteren Ebenen beteiligt sind, noch unbeantwortet. Die ersten Untersuchungen der neuronalen Aktivität bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung waren Einzelzelleableitungen, welche an Affen durchgeführt wurden. Heute gibt es eine Reihe von PET - und fMRT - Studien, die spezifische kortikale Netzwerke in verschiedenen Hirnarealen bei der Beobachtung von Bewegung und Aktion anderer Menschen untersuchten. Nachfolgend möchte ich einige wichtige Kortexareale und deren Funktionen bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung näher beleuchten.

2.4.1 Biologische Bewegung im STS

Wahrscheinlich sind sowohl der ventrale als auch der dorsale Verarbeitungspfad an der Erkennung biologischer Bewegung beteiligt. Der dorsale Pfad lässt sich nochmals unterteilen in zwei Unterströme, wobei der eine eher auf die räumliche Wahrnehmung spezialisiert ist (V2, V3a, PO, BA 7 und intraparietale Gebiete), während der andere der Analyse komplexer Bewegungen dient (MT, MST, STP in STS) (Vaina et al., 2001).

Der STS erhält aber auch Informationen aus dem inferioren Temporallappen, in welchem die Objekterkennung verarbeitet wird. Somit laufen im STS Informationen aus dem ventralen und dorsalen Verarbeitungspfad zusammen. Dies legt den Schluss nahe, dass der STS eine wichtige Rolle in der Wahrnehmung biologischer Bewegung spielt. Reelle wie auch schematische biologische Hand- Gesichts- und auch Ganzkörperbewegungen aktivieren den posterioren Sulcus temporalis superior (pSTS) (Abbildung 11) (Allison et al., 2000; Bonda et al., 1996; Puce & Perrett, 2003).

Sowohl *Grossman & Blake* (2002) als auch *Pelphrey et al.* (2003) zeigten, dass der STS nicht für die Form des menschlichen Körpers an sich, sondern speziell für die menschliche, sprich biologische Bewegung sensibel ist. „Diese Ergebnisse bedeuten, dass der posteriore STS für eine bestimmte Klasse dynamischer Ereignisse spezialisiert ist, nämlich für sich bewegende menschliche Körper“ (Grossman & Blake, 2002). Hieraus ist die Erkenntnis zu ziehen, dass die Neuronen des STS auch vereinfachte Darstellungen, welche in einem biologischen Rhythmus bewegt werden, erkennen. So zum Beispiel animierte Körper und geometrische Figuren, dargestellt aus Lichtpunkten, welche die Gelenke der Extremitäten markieren wie sie in unserer Studie als Paradigma genutzt wurden.

Aber auch Gesichtsbewegungen sowie Blickabweichungen sind wichtig für die Beurteilung der individuellen sozialen Haltung. All dies ruft bestimmte neuronale Antworten hervor, die uns die Unterscheidung zwischen verschiedenen Bewegungstypen ermöglicht. Solche visuellen Verarbeitungswege ermöglichen die Entschlüsselung komplexer sozialer Signale. Der STS leitet Informationen an das limbische System, den frontalen und parietalen Gyrus weiter und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Beurteilung affektiver Reaktionen und dem sozialem Verhalten (Puce & Perrett, 2003).

Andere Studien fanden keinen Zusammenhang in der Wahrnehmung von biologischer Bewegung und dem STS. Biologische Bewegung aktiviere zwar viele Regionen des dorsalen und ventralen Verarbeitungspfad, vor allem die des lateralen Occipitalkortex und die des Gyrus temporalis superior (GTS), aber der STS werde nicht bevorzugt aktiviert (Vaina et al., 2001; Howard et al., 1996).

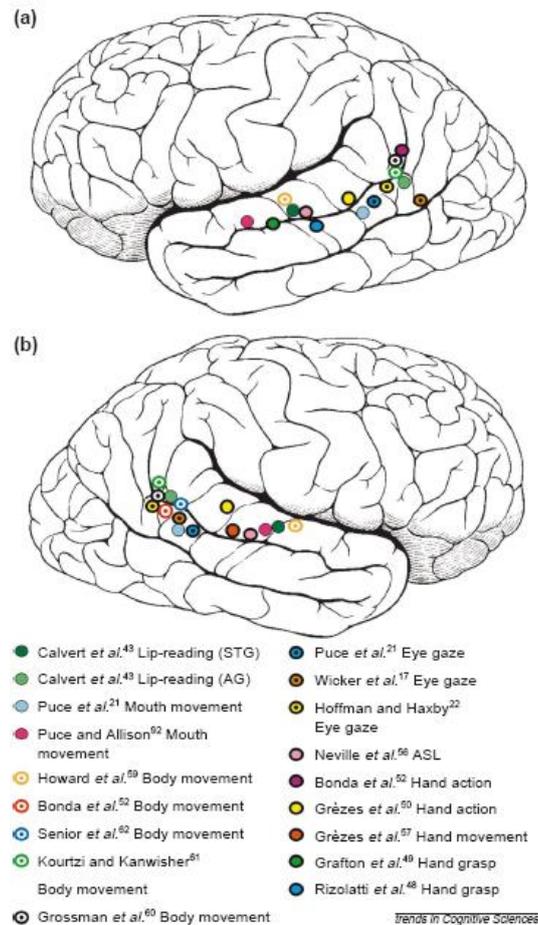


Abbildung 11 Aktivitätszentren im STS in der rechten und linken Hemisphäre während der Wahrnehmung von Gesicht-, Hand- und Körperbewegungen. Ergebnisse einer Reihe von PET und fMRI Studien. Quelle: Allison *et al.* (2000)

2.4.2 Biologische Bewegung im Sulcus intraparietalis (IPS)

In verschiedenen Studien konnten Aktivitäten im IPS bei der Beobachtung und der Planung biologischer Bewegung nachgewiesen werden (Pelphrey *et al.*, 2003; Bremner *et al.*, 2001).

Shmuelof & Zohary (2005) verdeutlichten mit drei Paradigmata die spezialisierten Funktionen des ventralen und dorsalen Pfades. Sie gingen davon aus, dass parietale Areale, wie z.B. der anteriore Sulcus intraparietalis (aIPS) sowohl bei der Handlungsplanung als auch bei der Handlungswahrnehmung aktiviert sind. Eine komplette Trennung zwischen Handlung und Objektwahrnehmung sei jedoch nicht möglich. Es scheint, als ließe sich die Repräsentation einer Bewegung im aIPS nicht komplett von der Repräsentation des Ziels dieser Handlung, also dem Objekt, trennen.

Nach *Bonda et al.* (1996) erhalten der Sulcus intraparietalis und der angrenzende Lobulus parietalis inferior (IPL) Inputs von mehreren Bereichen innerhalb des caudalen Sulcus temporalis superior, welcher beteiligt ist bei der visuellen Wahrnehmung von Bewegung. Die temporo-parietale Interaktionen, welche den caudalen STS, den IPS (beide in der linken Hemisphäre) sowie den Lobulus parietalis superior (LPS) mit einschließen, spielen eine bedeutende Rolle bei der Interpretation einer zielgerichteten Handbewegung.

2.4.3 Extrastriate Body Area (EBA)

Sowohl die die extrastriate body area (EBA) – sie befindet sich am hinteren Ende des inferioren Temporalsulcus, als auch die fusiform body area (FBA), die im posterioren Gyrus fusiformis gefunden wurde, sind für das Erkennen statischer Bilder des menschlichen Körpers zuständig. *Peelen et al.* (2006) zeigten, dass diese beiden visuelle Areale auch selektiv bei der Wahrnehmung einer sich bewegenden Person (biologische Bewegung) aktiviert werden. In dieser Studie konnte eine anatomische Überlappung von hMT+ (ein bewegungsselektives Areal) und EBA sowie FFA (fusiform face area) und FBA bewiesen werden. Allerdings zeigte sich keine Korrelation zwischen den Arealen hMT+ und FFA und der Wahrnehmung biologischer Bewegung. Somit gingen *Peelen et al.* (2006) davon aus, dass die bewegungs- und gesichterspezifischen Neuronen in den Arealen hMT+ und FFA keine funktionelle Rolle in der Wahrnehmung biologischer Bewegung spielen.

Grossmann & Blake (2002) nutzten Vergleichsuntersuchungen der Aktivitäten in EBA und pSTS bei der Beobachtung bewegter, sowie statischer Bilder. Bewegte Bilder wurden dargestellt als Punktwolke „Biologisch“, arbiträr bewegte Punktwolke und Ganzkörper-Bewegung, während statische Bilder durch kopflose menschliche Körper, Gesichter und Objekte beschrieben wurden. EBA wurde am häufigsten aktiviert bei Bildern des menschlichen Körpers, statischer kopfloser Körper, wie auch bei bewegten Ganzkörperdarstellungen. Die Aktivität in EBA bei der Beobachtung statischer Objekte war signifikant geringer als bei der Beobachtung kopfloser menschlicher Körper.

Diese Studie stellte zur Diskussion, ob für das Erkennen eines menschlichen Körpers in EBA die Form des Körpers Ausschlag gebend ist, während im STS eher das typische Bewegungsmuster einer menschlichen Bewegung eine wichtige Rolle spielt.

2.4.4 Amygdala & das limbische System

Bonda et al. (1996) zeigten bei der Beobachtung biologischer Bewegung eine Aktivierung in der Amygdala-Region und im limbischen System mit Schwerpunkt im Bereich der rechten Hirnhälfte (Gyrus subcallosus, septale Region, caudaler orbitofrontaler Cortex) auf. Es wurde beobachtet, dass der STS in die Amygdala-Region und den orbitofrontalen Cortex (OFC) projiziert, selbst jedoch auch Informationen von der Amygdala erhält (*Allison et al.*, 2000). Der OFC hat eine Verbindung zum präfrontalen Cortex (PFC), welcher wiederum mit dem primär motorischen Cortex und den Basalganglien verbunden ist. So komplementiert sich ein Verarbeitungspfad von der Bewegungswahrnehmung bis zur Aktion (*Pandya & Yeterian*, 1996).

Bei der elektrischen Stimulation der Amygdala-Region beim Menschen werden stereotype motorische Bewegungsmuster von Verteidigung und Flucht hervorgerufen (*Mark et al.*, 1972). Läsionen in der Amygdala führten beim Affen bei der Kontaktaufnahme und im Allgemeinen sozialen Verhalten zu ernsthaften Behinderungen (*Steklis & Kling*, 1985). Verschiedene Studien bei Patienten mit Amygdala-Läsionen zeigten eingeschränkte Fähigkeiten bei der Beurteilung bestimmter Gesichtsausdrücke (*Jacobson*, 1986; *Adolphs et al.*, 1994; *Young et al.*, 1995). Daher gingen *Bonda et al.* (1996) davon aus, dass die Amygdala die emotionale Erfahrung bei der Wahrnehmung eines bestimmten Verhaltens übernimmt. Neuronale Aktivität während der Beobachtung von biologischer Bewegung wurde verstärkt in der rechten Amygdala gefunden.

2.5 Ziel der Arbeit

Verschiedene Studien haben sich mit den Themenkomplexen der visuellen Informationsverarbeitung und Wahrnehmung von einfachen und komplexen Bewegungen im Zusammenhang mit dem autistischen Krankheitsbild beschäftigt. Allerdings wurde bis zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie noch keine fMRT Studie durchgeführt, welche die Bewegungswahrnehmung bei Personen mit ASD genauer untersucht.

Diese Studie hatte sich zum Ziel gesetzt, den neuronalen Hintergrund der Verarbeitung von biologischer Bewegung bei 15 Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit ASD und 15 alters-, IQ- und geschlechtsgematchten Kontrollen näher zu beleuchten. Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie und visuellen Reizen in Form von animierten Punktwolken konnten neuronale Aktivitäten bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung sichtbar gemacht werden. Den Studienteilnehmern wurden bewegte Gelenkpunkte der Bewegung von männlichen und weiblichen gehenden Personen in verschiedenen Winkelprojektionen gezeigt. Die Gangbewegungen waren jeweils „nicht-intentional“ und drückten keine Emotion aus. Als Kontrastbedingung wurden die Punktmuster so variiert, dass die mensch-typischen Gelenkpositionen vertauscht, sowie die Bewegungsdynamik und die Gangrhythmik der Animationen entfernt wurden. Die Probanden sollten von der Instruktion her erkennen, ob eine präsentierte Punktwolke einen Menschen korrekt darstellte oder nicht. Um auch die jeweiligen Verarbeitungszeiten einbeziehen zu können erfolgte zusätzlich die Erfassung von Reaktionszeiten durch den Präsentationscomputer.

Wir stellten zwei Hypothesen auf: 1) Die neuronale Aktivierung in der Fallgruppe ist bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung vermindert. 2) Die Reaktionszeiten, welche nötig sind um biologische Bewegungen korrekt zu erkennen, sind in der Fallgruppe verlängert.

Ferner untersuchten wir in beiden Gruppen explorativ die Korrelation von Imitation, erlernbaren grobmotorischen Fähigkeiten sowie autismspezifischen, psychopathologischen Messdaten mit neuronalen Aktivitätsmustern. Bereits in vorangehenden Studien konnte gezeigt werden, dass Testergebnisse bezüglich Imitation, Grobmotorik und psychopathologischen Untersuchungen zwischen Autisten und der Kontrollgruppe ohne Entwicklungsauffälligkeiten stark voneinander abweichen (Freitag et al., 2006; Freitag et al., 2007).

Im Folgenden werden die technischen Hintergründe sowie Durchführung und Analyse der Studie näher beschrieben. Nach detaillierter Darstellung der Ergebnisse werden wir in der Diskussion die Ergebnisse unseren Hypothesen gegenüberstellen und mit den Aussagen bisheriger Studien vergleichen.

3 Material und Methodik

3.1 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Alle Magnetresonanz (MR) -Verfahren beruhen auf dem Prinzip der magnetischen Kernresonanz. Das Phänomen der Kernspinresonanz wurde 1946 von F. Block und G.M. Purcell unabhängig voneinander entdeckt. 1952 erhielten die beiden Wissenschaftler den Nobelpreis für ihre Entdeckung. Diese Entdeckung bildete die Grundlage für die Entwicklung bildgebender Verfahren in der Medizin und wurde ebenfalls in der Chemie und Physik angewandt. P.C. Lauterbur gelang es 1974 erstmals, ein magnetresonanztomographisches Bild eines Lebewesens, einer Maus, darzustellen. Auch Mansfield trug dazu bei, dass diese Technik in der Medizin mehr und mehr Fuß fasste (Mansfield & Maudsley, 1976; Mansfield & Maudsley, 1977). 2003 empfingen Lauterbur und Mansfield dafür den Nobelpreis für Medizin. 1980 beschrieben *Hawkes et al.* die Vorteile der cranialen Kernspintomographie hinsichtlich der Darstellung entsprechender Pathologien gegenüber der herkömmlichen neuroradiologischen Diagnostik und der Computertomographie. Insbesondere die Möglichkeit der mehrfachen Schichtbilddarstellung - axial, coronar, sagittal- wurde als herausragender Forschungsschritt dargestellt (Hawkes et al., 1980).

Neben dem Ultraschallgerät ist die MRT das einzige radiologische Verfahren, welches ohne ionisierende Strahlen den menschlichen Körper abbilden kann. In den fast drei Jahrzehnten des Einsatzes von MRT-Scannern konnten keine langfristigen Gewebewirkungen oder gar schädigenden Wirkungen von Feldstärken bis drei Tesla nachgewiesen werden (Weintraub et al., 2007).

Der zentrale Kern einer MRT-Anlage (Magnetresonanztomographie) ist ein tonnenschwerer, zumeist mit flüssigem Helium gekühlter, supraleitender Elektromagnet. Bei Bedarf werden je nach zu untersuchender Körperregion bestimmte Antennenspulen zugeschaltet. Für spezielle Untersuchungen gibt es eigens geformte Spulen, z. B. für Schädel-Aufnahmen.

Damit die Untersuchung nicht durch andere Radiowellen gestört wird, ist der MR-Untersuchungsraum durch einen Faradayschen Käfig abgeschirmt.



Abbildung 12 MAGNETOM Sonata Maestro Class, Siemens

Bei der Kernspintomographie macht man sich den sogenannten Kernspin, ein erst in den 20er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts entdecktes und anfangs für vernachlässigbar gehaltenes physikalisches Phänomen, zunutze. Der Kernspin ist der Eigendrehimpuls, den alle Atomkerne mit ungeraden Protonen- und/oder Neutronenzahl haben. Sie gleichen darin rotierenden Kreisel. Die im menschlichen Körper am häufigsten vorkommenden Atome mit diesen Eigenschaften sind Wasserstoff, Stickstoff, Natrium und Phosphor. Das mit weitem Abstand häufigste Element ist der Wasserstoff mit einem Proton als Kern. Die klinische und funktionelle Kernspintomographie verwendet zur Bildgebung die Wasserstoffatome (Protonen), d.h. zum Bild tragen nur die im Körper befindlichen Wasserstoffatome bei (Laubenberger & Laubenberger, 1999).

Aufgrund dieses Kernspins der Atomkerne der Wasserstoffprotonen entwickelt sich ein magnetisches Moment, d.h. Protonen verhalten sich wie kleine Magnetkreisel, die sich in einem extern angelegten starken Magnetfeld anhand der Feldlinien des Magnetfeldes ausrichten.

Ein starkes homogenes Magnetfeld von 1 - 3 Tesla bewirkt eine stabile Ausrichtung der Protonen. Dies entspricht einem 20 000 – 70 000fach stärkerem Magnetfeld als das Magnetfeld der Erde. Mit der Magnetfeldstärke variiert auch die Frequenz der Eigenrotation entlang der Magnetfeldlinien (Abbildung 13). Diese Frequenz wird als Larmor-Frequenz bezeichnet.

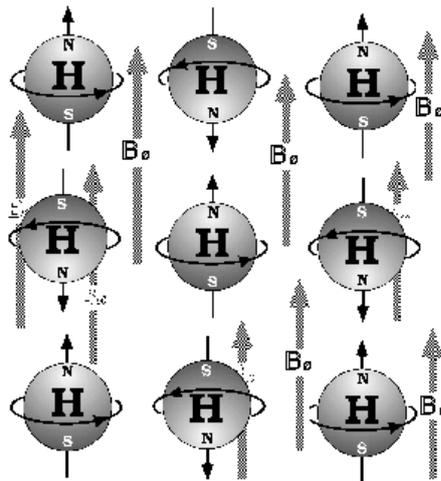


Abbildung 13 Anordnung der Atomkerne innerhalb eines angelegten Magnetfeldes B_0 .
Quelle: Wimmer, 2003

Das Verfahren läuft im Wesentlichen in zwei Schritten ab. Zunächst wird diese stabile Ausrichtung verändert, indem man eine elektromagnetische Hochfrequenzenergie in Form eines Radiosignals der Larmor-Frequenz einstrahlt. Dadurch werden die rotierenden Kernspins aus der Ruhelage bis zu 90° ausgelenkt. Diese Interaktion wird als Kernspinresonanz bezeichnet und lässt die Wasserstoffprotonen „trudeln“. Wenn die Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses beendet ist, beginnen die Kernspins der Wasserstoffprotonen wieder in ihre Ausgangslage zurückzukehren und geben dabei die Energie, die sie durch den eingestrahlteten Radioimpuls aufgenommen haben, wieder ab. Die zurückgesendeten Radiosignale erzeugen in den Empfängerspulen ein winziges elektromagnetisches Induktionsfeld, welches über Verstärker registriert werden kann. Durch sogenannte Gradientenspulen kann man in dem dreidimensionalen Raum die Magnetfeldstärke – und damit die Larmorfrequenz – so genau variieren, dass man exakt messen kann, wo die abgestrahlte

Radiowelle ihren Ursprung hatte. Die gemessenen Informationen werden durch leistungsfähige Computer dann in Bildinformationen umgerechnet (Jäncke, 2005).

3.2 Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Im Mai 1991 entwickelte der Physiker Kenneth Kwong das fMRT-Verfahren, welches als revolutionär für die Hirnforschung gilt (Kwong et al., 1991; Kwong et al., 1992). Mit seiner Methode konnten Vorgänge innerhalb des Gehirns von Wissenschaftlern mit der Magnetresonanztomographie beobachtet werden. Zwar gab es einige Jahre zuvor die Möglichkeit, Hirnaktivität bei bestimmten geistigen Funktionen und beim Ausführen von Bewegungen zu beobachten. Dabei war es jedoch notwendig, den untersuchten Personen radioaktive Substanzen zu spritzen, wie z. B. bei der Positronen-Emissions-Tomographie oder der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie war es nicht mehr erforderlich, den Patienten Kontrastmittel oder radioaktive Stoffe zu injizieren, um die entsprechend aktivierten Regionen im menschlichen Gehirn darzustellen. Auf diese Weise ist es möglich, dem Gehirn bei der Arbeit zuzuschauen.

Für die funktionelle MR- Bildgebung sind drei Kontrastmechanismen relevant: Blutvolumenänderung, Blutflussänderung und der BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) -Effekt. Der BOLD- Effekt ist der am häufigsten benutzte Kontrastmechanismus bei fMRT Studien, welche Aktivierungsmuster des menschlichen Gehirns abbilden. Die physiologische Erklärung für die Entstehung des BOLD-Signals liegt darin begründet, dass eine ansteigende neuronale Aktivität mit einer Erhöhung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF – regional cerebral blood flow) und damit auch des lokalen Sauerstoffangebotes einhergeht (Jäncke, 2005). Der Effekt macht sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin zunutze. Die magnetische Suszeptibilität von oxygeniertem Hämoglobin liegt nahe der des biologischen Gewebes. Dadurch beeinflusst es kaum das regionale magnetische Feld. Desoxygeniertes Hämoglobin dagegen ist paramagnetisch wirksam, verhält sich demzufolge wie ein kleiner Stabmagnet, der im magnetischen Feld zu Suszeptibilitätsartefakten und damit zu Signalabnahmen führt (Chen & Ogawa, 2000).

Wenn bestimmte Hirnareale aktiviert werden, steigt die lokale Durchblutung erheblich an, während der Sauerstoffmetabolismus hingegen nur gering gesteigert wird. Dies führt zu sauerstoffreicherem Blut und somit zu einem Überangebot von Oxyhämoglobin in den Kapillaren und Venolen nahe der aktiven Hirnregion (Abbildung 14). Die daraus resultierende Reduktion der Desoxyhämoglobin-Konzentration führt zu einer Reduzierung der mikroskopischen Gradienten mit Anstieg der Signalamplitude. Dieser Signalanstieg ist von der Stärke des Magnetfeldes abhängig und umso höher, je stärker das Magnetfeld ist.

Die so reproduzierbaren Aktivitäten des Gehirns können beim fMRT allerdings nie direkt bildlich dargestellt werden. Aufwendige statistische Analysen sind daher notwendig, um die aktivierten Areale wahrheitsgetreu abzubilden. Da es kein Absolutmaß der neuronalen Aktivierung gibt, bestehen die Aufgaben immer aus Kontrasten, d.h. die Aktivierung während einer durchgeführten Handlung oder Aufgabe wird mit der Aktivierung bei einer Handlung oder Aufgabe, die den zentralen zu untersuchenden Aspekt der ersten Handlung oder Aufgabe nicht enthält, verglichen (Jäncke, 2005).

fMRI BOLD: Rapid Overview

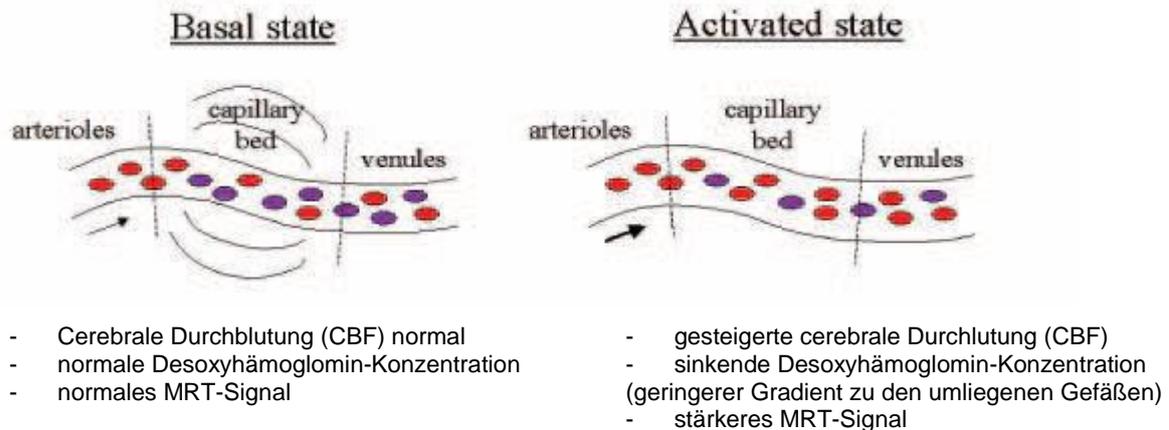


Abbildung 14 Vereinfachte Darstellung des BOLD-Effektes: Während zerebraler Aktivierung steigt die cerebrale Durchblutung (CBF) und die Konzentration des Desoxyhämoglobins (lila) sinkt. Das Blut wird sauerstoffreicher (rot). Verminderte Gradienten des magnetischen Feldes führen zu einem verstärkten MRT-Signal.
Quelle: Wimmer (2003)

Seit der Entdeckung, dass Gehirnaktivitäten mit dem BOLD-Effekt aufgespürt und lokalisiert werden können, haben viele Forschungsgruppen das fMRT zur Grundlage ihrer Studien gemacht. Das hierfür typische Studiendesign besteht aus mehrfach wechselnden Serien von Stimulus und Kontrollaufgabe. Während diesen Serien werden EPIs (echo planar images) über dem gesamten oder nur über bestimmten Teilen des Gehirns aufgenommen. Durch statistische Testverfahren können zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführte Aufnahmen (Ruhezustand und stimulierter Zustand) miteinander verglichen und die Unterschiede räumlich zugeordnet und dargestellt werden. Für diese Art der Bildgebung wird das Gehirn virtuell in mehrere Schichten, für gewöhnlich 5 bis 36 Schichten, geschnitten, welche dann fortlaufend als EPIs abgebildet werden. Dies ist eine sehr schnelle Variante der Bildgebung. Sie benötigt etwa 40-130ms, um eine Schicht vollständig zu erfassen. In ein bis drei Sekunden ist somit das komplette Gehirn aufgezeichnet. Die Bilder zeigen jedoch eine geringere räumliche Auflösung als gewöhnliche MRT- Bilder; ein Preis, der für diese Schnelligkeit gezahlt werden muss (Wimmer, 2003).

3.3 Probanden

3.3.1 Die Testgruppen

Wir untersuchten in dieser Studie zwei Vergleichsgruppen. Die erste umfasste 13 männlichen und zwei weiblichen Probanden mit ASD und einem Durchschnittsalter von 17,5 Jahren (SD 3,5). Die zweite Gruppe an Studienteilnehmern bestand aus 13 männlichen und zwei weiblichen gesunden Probanden und stellte mit einem Durchschnittsalter von 18,6 Jahren (SD 1,2) die Kontrollgruppe dar. Diese war mit der Verumgruppe nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und verbalem IQ parallelisiert (Tabelle 1).

Die Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis; von Teilnehmern unter 18 Jahren lag eine schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten vor.

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission vor Beginn der Datenerhebung genehmigt.

	ASD N=15	Kontrollen N=15	
männlich / weiblich (N/N)	13 / 2	13 / 2	
Rechtshänder / Linkshänder (N/N)	13 / 2	14 / 1	
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	T-Test/ F-Test/ χ^2 -Test, T/F/ χ^2 value (DF) p-value
Verbal-IQ (HAWIE)	107.9 (18.1)	113.8 (17.7)	-0.9 (28) p=0.38
Handlungs-IQ (HAWIE)	93.3 (23.5)	106.8 (17.8)	-1.8 (28) p=0.09
Untertest des HAWIE "Symbol-Suchtest" *	8.7 (0.8)	11.4 (0.8)	6.1 (1) p=0.020
Gesamt-IQ	101.2 (21.2)	112.1 (18.0)	-1.5 (28) p= 0.14
Alter in Jahren	17.6 (3.6)	18.6 (1.2)	-1.1 (17.1) p=0.27
Psychopathologien			
Y(A)SR Punktescore "Soziale Probleme"	65.8 (11,4)	54.2 (5.3)	3.6 (19.7) p=0.002
ADI-R Algorithmus Punktescore „Soziale Interaktion“	11.3 (4.3)	—	
ADI-R Algorithmus Punktescore „Kommunikations“	9.8 (4.6)	—	
ADI-R Algorithmus Punktescore „Stereotypes Verhalten“	4.7 (2.7)	—	

Tabelle 1 Beschreibende Daten der Testgruppen (1)
(DF- Freiheitsgrade [degrees of freedom]; IQ- Intelligenzquotient; SD- Standardabweichung [standard deviation]*
Mittelwert und Teststatistik korrigiert nach Gesamt-IQ)

3.3.2 Einschlusskriterien und Vortests

Folgende Einschlusskriterien waren für die ASD-Gruppe relevant: die revidierte Form des Diagnostischen Interviews für Autismus (ADI-R) (Lord et al., 1994; Poustka et al., 1996) wurde mit den Eltern von 13 der 15 Patienten mit ASD durchgeführt. Die Eltern zweier Probanden standen für diese Art der Diagnosestellung leider nicht zur Verfügung. ADI-R beinhaltet 93 Items zur frühkindlichen Entwicklung, zum Spracherwerb und möglichem Verlust von sprachlichen Fertigkeiten, verbalen und non-verbalen kommunikativen Fähigkeiten, Spiel- und sozialem Interaktionsverhalten, stereotypen Interessen und Aktivitäten sowie komorbiden Symptomen (Aggression, Selbstverletzung, Epilepsie). Die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse erfolgte über die Verrechnung einer Auswahl von Items in einem empirisch generierten diagnostischen Algorithmus, der sich streng an den Richtlinien zur klinischen Klassifikation nach ICD-10 und DSM-IV-TR orientierte.

Durch direkte Beobachtung bei dem ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic) (Bolte & Poustka, 2004; Lord et al., 2000) erfüllten alle Teilnehmer aus der ASD Gruppe die Diagnosekriterien für Autismus oder ein autistisches Krankheitsbild in den Bereichen Kommunikation und soziale Interaktion. Das ADOS ist ein halbstrukturiertes Beobachtungsinstrument zur Erfassung der Kommunikation, der sozialen Interaktion und des Spielverhaltens oder Phantasiespiels mit Gegenständen bei Kindern/Jugendlichen, bei denen eine autistische Störung vermutet wird. Es zielt darauf ab, die sozialen, sprachlichen und kommunikativen Verhaltensweisen zu erfassen, die für die Diagnose einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung relevant sind.

Bei allen Probanden der Verumgruppe wurde bereits früher die Diagnose Autismus oder Asperger Syndrom nach den damaligen DSM-IV Kriterien (American Psychiatric Association, 1994) gestellt. Zusätzlich erfolgte eine ausführliche Anamnese der bisherigen Krankheitsgeschichte. Der Gesamt-IQ lag bei 70 oder höher.

Alle Teilnehmer, sowohl aus der ASD- als auch aus der Kontrollgruppe, bearbeiteten den Fragebogen für Jugendliche (YSR - Youth Self Report) oder den Fragebogen für junge Erwachsene (YASR - Young Adult Self Report) (Achenbach, 1991; Achenbach, 1997). Der Fragebogen erfasste im ersten Teil psychosoziale Kompetenzen und im zweiten Teil Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und somatische Beschwerden. Die Items des ersten Teils wurden in fünf Skalen zur Erfassung des psychosozialen Funktionsniveaus in verschiedenen Funktionsbereichen (Freunde, Bildung, Beruf, Familie, Partnerschaft) unterteilt und in der Gesamtskala als „Soziale Probleme“ zusammengefasst (Tabelle 1). Aus den Items des zweiten Teils des Fragebogens wurden acht Problemskalen gebildet. Die Skalen „Sozialer Rückzug“ und „Ängstlich/Depressiv“ wurden zu der übergeordneten Skala „Internalisierende Auffälligkeiten“ zusammengefasst. Die Skalen „Aufmerksamkeitssuchendes Verhalten“, „Dissoziales Verhalten“ und „Aggressives Verhalten“ bildeten die übergeordnete Skala „Externalisierende Auffälligkeiten“.

Das Intelligenzniveau wurde mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest – Version III, ausgerichtet nach den Normen von 2000, oder der Revision des Hamburg-Wechsler Intelligenztests für Erwachsene, nach den Normen von 1991, bestimmt.

Die Händigkeit wurde nach dem Edinburgh Handedness Inventory festgelegt (Oldfield, 1971). Alle Studienteilnehmer hatten einen normalen oder mit Hilfe von Kontaktlinsen, welche wir den Probanden zur Verfügung stellten, korrigierten Visus und keiner der Probanden erhielt eine Therapie mit Psychopharmaka.

3.3.3 Ausschlusskriterien

Sowohl für die Probanden mit ASD als auch für die Kontrollen galten folgende Ausschlusskriterien: Infantile Zerebralparese, bekannter frühkindlicher Hirnschaden, Schizophrenie, bekannte genetische Syndrome (inklusive fragiles X-Syndrom), fokale Epilepsie in der Vorgeschichte sowie tuberöse Sklerose und Neurofibromatose. Bei den autistischen Jugendlichen bezogen wir die erforderlichen Daten über den Verlauf ihrer Entwicklung und der Schwangerschaft von den Eltern. In der Kontrollgruppe hingegen wurden Probleme unter der Geburt, Auffälligkeiten in der frühen Kindheit und psychiatrische Vorerkrankungen durch die direkte Befragung der Jugendlichen selbst ausgeschlossen.

3.4 Beschreibung der visuellen Reize

Um die Wahrnehmung biologischer Bewegung zu bewerten, wurden den Versuchspersonen im Kernspin zwei verschiedene visuelle Reize in Form von animierten Punktwolken als Wiederholungsschleifen eines Gangzyklus präsentiert. Die bewegten Punktwolken wurden von einem Videoprojektor auf eine halbtransparente Leinwand projiziert. Über ein an der Kopfspule befestigtes Spiegelsystem (Siemens AG) konnten die Studienteilnehmer auf der Gegenseite diese Leinwand vom Innern der MRT-Kabine aus gut einsehen.

Die Punktwolken zeigten in der „biologischen Bedingung“ (BM-Stimulus) sich bewegende Personen, welche nur durch 15 sich bewegende Punkte an den Gelenkpunkten dargestellt wurden und eine biologische Bewegung (BM) repräsentierten (Johansson, 1973; Vaina et al., 2001). Diese Animation aus 15 sich bewegenden Leuchtpunkten auf schwarzem Hintergrund (Abbildung 15), die ohne Linienverbindungen sowohl männliche als auch weibliche Charaktere darstellten, wurde jeweils für 1,5 Sekunden gezeigt. Die Animationen wurden mit Hilfe von Labview Version 6.0 (<http://www.ni.com/labview>) berechnet und präsentiert. Die Bewegungen wurden in verschiedenen Geschwindigkeiten präsentiert und vom Betrachter jeweils aus unterschiedlichen Sichtwinkeln wahrgenommen. Dieses Läufer-Paradigma beruhte auf schon früher von Troje gewonnenem und beschriebenem Datenmaterial (Troje, 2002). Die Läufer wurden variabel zwischen -90° (linke Profilansicht) und 90° (rechte Profilansicht) um die Körperachse gedreht und bestanden aus 15 Punkten, die sich mit einer Frequenz zwischen 0,5-1,0 Hz bewegten.

Die Kontrollaufgabe (Scrambled-Stimulus) bestand ebenfalls aus 15 sich willkürlich bewegenden weißen Punkten, abgeleitet von dem BM-Stimulus. Die 15 Gelenkpunkte wurden quasi-zufällig an andere Positionen verschoben, so dass die Figur eines gehenden Menschen aufgehoben wurde. Zudem wurde die zyklische Auf- und Abbewegung des Gangs entfernt. Das Grundgerüst jeder einzelnen Flugbahn wurde – räumlich verschoben – beibehalten. Aber die Dynamik in den Bewegungszyklen der einzelnen Punkte wurde durch eine konstante Geschwindigkeit ersetzt, welche aus dem Durchschnitt der Geschwindigkeiten eines Zyklus entstand. Auf diese Weise konnte dieselbe Grundfrequenz und dieselbe Komplexität wie im BM-Stimulus erhalten werden. Das biologische Bewegungsprofil wurde jedoch entfernt.

30 Läufer (BM-Stimuli) und 30 Punktwolken (Scrambled-Stimuli) wurden für je 1.5 Sekunden hintereinander präsentiert, separiert von dem in der Dauer variablen (8-20 Sekunden) Baseline-Interstimulus (Fadenkreuz) (Abbildung 16). Die gezeigte Abfolge wurde quasi-randomisiert präsentiert. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, uns nach der Messung zu berichten, was sie in den sich bewegenden Punkten jeweils erkennen konnten. Alle Teilnehmer, sowohl aus der ASD- als auch aus der Kontrollgruppe, konnten die beobachteten Bilder korrekt beschreiben. Sie erkannten mehrfach laufende Menschen, auf der anderen Seite berichteten sie auch von bedeutungslosen Anordnungen der Punktwolken.

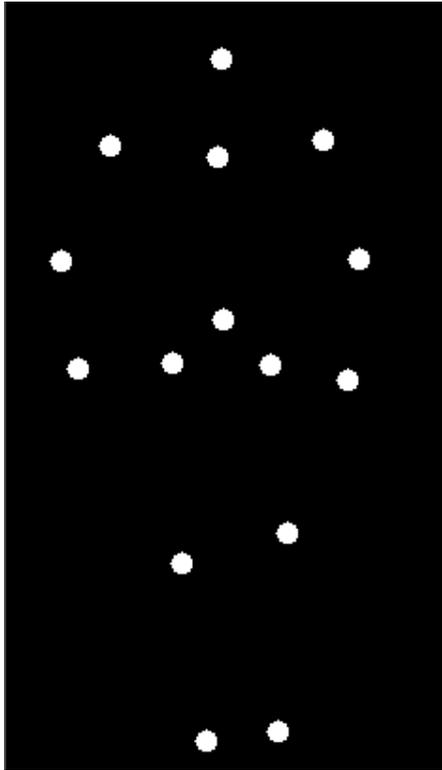


Abb.: 3.4-1a Sequenz einer sich biologisch bewegenden Person (BM)

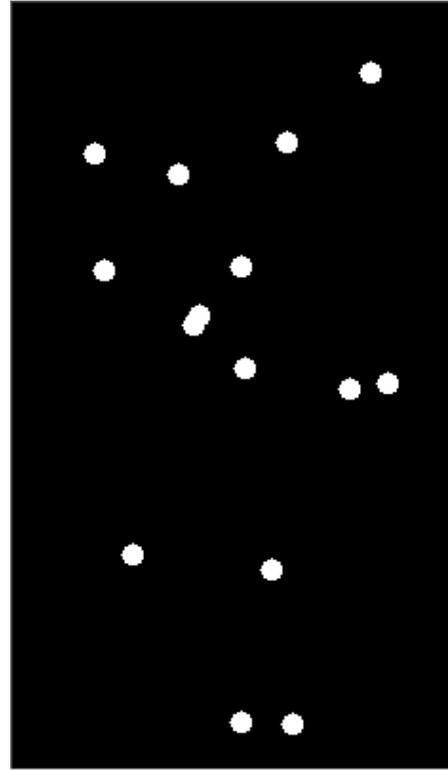


Abb.: 3.4-1b Sequenz einer sich nicht-biologisch bewegenden Punktwolke (Scrambled)

Abbildung 15 Point-light Stimuli nach Troje und Krick (<http://www.biomotionlab.ca>)



Abbildung 16 Fadenkreuz als Baseline-Interstimulus

3.5 Datenerhebung

3.5.1 Der Versuchsaufbau

Zu Beginn des 2-stündigen Aufenthaltes unserer Probanden in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg zeigten wir ihnen das MRT-Gerät und erklärten dessen Aufbau und Funktion. In unserer Studie wurde ein 1,5 Tesla Kernspingerät (MAGNETOM Sonata Maestro Class von Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard-Kopfspule verwendet (CP Kopf-Areyspule Siemens, Erlangen, Deutschland).

Es folgte die Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen der Kernspinuntersuchung, die u.a. die Vergewisserung beinhaltete, dass die Teilnehmer keine metallischen Gegenstände, wie Herzschrittmacher, Implantate, Schlüssel und Schmuck, in und am Körper trugen.

Auf der Patientenliege des Scanners bekamen die Probanden ein Vakuumkissen unter den Kopf gelegt, welches unterstützend wirken sollte, um Bildartefakte durch willkürliche oder unwillkürliche Bewegungen zu vermeiden. Sie bekamen Kopfhörer aufgesetzt; diese schützten sie einerseits vor dem Geräuschpegel im MRT und dienten zusätzlich der Kommunikation mit dem Studienleiter.

Außerdem wurde den Probanden der Notrufknopf erklärt und ängstliche Testpersonen wurden dazu aufgefordert, sich der korrekten Funktion dessen zu vergewissern. Auf der Kopfspule des Gerätes wurde ein Spiegelsystem befestigt und justiert, welches den Jugendlichen ermöglichte, die Beispielfilme problemlos auf der Leinwand zu verfolgen.

3.5.2 MRT-Messungen

3.5.2.1 Funktionelle Messungen

Während wir den Probanden die Beispiel- und Kontrollaufgaben im Scanner präsentierten, wurden mittels BOLD-Kontrast für funktionelle Analysen jeweils 36 Schichten T2*-gewichteter transversaler EPIs (TR 3,05s, TE 60ms) erfasst.

3.5.2.2 Anatomische Vermessung

Um anatomische Anomalitäten der Hirnstrukturen unserer Studienteilnehmer auszuschließen, erstellten wir strukturelle T1 und T2 gewichtete MRT-Bilder, welche von einem neuroradiologischen Dienstarzt befundet wurden.

3.5.3 Das Reaktionszeiten Experiment (RT)

Nach den fMRT-Aufnahmen wurde das entsprechende Beispiel (Abbildung 15) außerhalb des Kernspingerätes bei 15 Kontrollen und 13 Probanden mit ASD an einem Computerbildschirm wiederholt. Die Probanden saßen mit einem Abstand von ca. 75 cm vor dem Bildschirm und sollten durch Drücken zweier unterschiedlicher Tasten (F1 und F12) auf einer Standardtastatur zwischen einem laufenden Menschen und einer Punktwolke unterscheiden. Nach dem Erkennen des Bildes sollten die Probanden so schnell wie möglich die entsprechende Taste drücken. Die entsprechenden Reaktionszeiten wurden gespeichert, um sie für spätere statistische Analysen nutzbar zu machen. Die Hand, welche auf den Läufer reagieren musste, wurde bezüglich bevorzugter und schwächerer Händigkeit variiert und später im Bezug auf die Gruppe gematcht.

Die Bildsequenzen wurden mit derselben Auflösung und Dauer wie bereits im MRT präsentiert. Der Interstimulus in Form eines Fadenkreuzes wurde auf eine gleichbleibende Zeit von einer Sekunde gesetzt und es wurde ein anderer Datensatz wie im MRT benutzt. 80 männliche und weibliche Läufer sowie 80 Punktwolken wurden jeweils für 1,5 Sekunden gezeigt und durch das dazwischen geschaltete Fadenkreuz separiert.

3.6 Kontrastberechnungen

Unsere Studie beruht auf zwei verschiedenen Kontrastberechnungen.

3.6.1 Bewegte Leuchtpunkte im Raum

Bei dem ersten Kontrast stellten wir die neuronale Aktivierung während der Wahrnehmung von sich bewegenden Leuchtpunkten im Raum dar. Zur Berechnung dieses Kontrastes wurden die Messergebnisse der neuronalen Aktivität bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung und die Ergebnisse bei der Wahrnehmung nicht-biologischer Bewegungen zusammengefasst und der Aktivierung bei der Wahrnehmung des Interstimulus-Intervall (Fadenkreuz) (Abbildung 16) gegenübergestellt. Dies bedeutet, dass die aktivierten Areale bei der Betrachtung des Fadenkreuzes von den aktivierten Bereichen bei der Betrachtung von biologischer plus willkürlicher Bewegung abgezogen wurden, um auf diese Weise die neuronale Aktivität bei der Wahrnehmung von bewegten Leuchtpunkten im Raum hervorzuheben. Dieser Kontrast wurde für jede Gruppe einzeln berechnet. Im Anschluss folgte dann die Darstellung der Gruppenunterschiede. Zur Darstellung der Gruppenunterschiede wurden die aktivierten Areale der einen von denen der anderen Gruppe subtrahiert. Auf diese Weise konnten diejenigen Bereiche aufgezeigt werden, welche in der jeweiligen Gruppe eine Mehraktivität bei der Wahrnehmung bewegter Leuchtpunkte im Raum im Vergleich zur entsprechend anderen Gruppe aufwiesen.

3.6.2 Biologische versus nicht-biologische Bewegung

Der zweite Kontrast untersuchte die neuronale Mehraktivierung bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung im Vergleich zur Wahrnehmung nicht-biologischer Bewegung. Hierfür wurde die Aktivität bei der Wahrnehmung der Scrambled-Stimuli von den aktivierten Arealen bei der Wahrnehmung der BM-Stimuli subtrahiert. Somit konnten ebendiese Hirnareale hervorgehoben werden, welche speziell für die Wahrnehmung biologischer Bewegung zuständig sind. Auch dieser Kontrast wurde zuerst für jede Gruppe einzeln berechnet. Im Folgenden wurden dann die Gruppenunterschiede bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung hervorgehoben. Durch Subtraktion der aktivierten Areale bei diesem Kontrast in der Verumgruppe von den aktivierten Arealen in der Kontrollgruppe, konnten jene Hirnareale aufgezeigt werden, welche in der Kontrollgruppe eine gesteigerte Aktivität und somit in der ASD-Gruppe eine verminderte Aktivität bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung aufwiesen. Durch Subtraktion der neuronalen Aktivierung bei diesem beschriebenen Kontrast in der Kontrollgruppe von der Aktivierung in der Verumgruppe, versuchten wir entsprechend die Mehraktivierung bei Personen mit ASD während der Wahrnehmung biologischer Bewegung darzustellen.

3.7 Datenanalysen

3.7.1 Statistische Analyse der funktionellen MRT- Daten

Für die Auswertung der fMRT Daten wurde SPM99 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) genutzt und in Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA) implementiert. Die ersten vier fMRT-Scans wurden verworfen, um den initialen magnetischen Sättigungseffekt nicht miteinzubeziehen. Der erste Schritt des Präprozessings bestand in der Korrektur der Schichtzeitpunkte im Bezug zum Stimulationszeitpunkt. Da jeder Scan

etwa 3 Sekunden dauerte, wurde die beobachtete Aktivierung zu den konsekutiven Messzeitpunkten jeder Schicht in unterschiedlichen Phasen gemessen. Durch die Phasenverschiebung über eine Sinc-Interpolation konnten die Schichtmesszeitpunkte korrigiert werden (slice-time correction). Der zweite Schritt bestand in der nachträglichen Korrektur leichter Kopfbewegungen (motion correction) über das Zurückrechnen der drei Freiheitsgrade in der räumlichen Translation und der drei Freiheitsgrade in der Rotation um drei Raumachsen (rigid body transformation). Probanden, bei denen Verwacklungen durch Kopfbewegungen ein Limit von 3mm oder drei Grad überschritten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Bilder des Kopfes wurden dabei jeweils auf die Ausrichtung im ersten Scan eingepasst. Der dritte Schritt bestand in der Normierung aller Scans in den Standard-Raum des MNI-Gehirns (Montreal Neurological Institute template). Die Scans wurden dabei in diesen normierten Raum mit einer Auflösung von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ interpoliert. Als letzter Schritt des Präprozessings wurden die normalisierten Bildsequenzen mit dem Gauss-Filter von $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ geglättet.

Die Gehirnaktivierungen durch die kurzen visuellen Stimuli wurden mit einem event-related Design evaluiert. Dabei wurden die postulierten Aktivitäten als kurze „half sine events“ mit einer Dauer von 1.5 Sekunden modelliert und mit der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (HRF = hemodynamic response function) gefaltet. Die erste zeitliche Abweichung der Stimuli wurde als Regressor für individuelle Anflutungsgeschwindigkeiten ebenfalls mit implementiert, um diese Einflussgröße eliminieren zu können. Die Kopfbewegungen aus der Bewegungskorrektur wurden als weitere Regressoren in die Analyse eingefügt, um die verbleibenden bewegungsbedingten Artefakte der einzelnen Messungen zu reduzieren (Lund et al., 2005).

T-Kontraste der Aktivierungen beider Stimuli (BM, Scrambled) wurden gegen das Interstimulus-Intervall (Fadenkreuz) gerechnet. Diese Kontraste aus der individuellen Analyse jedes Studienteilnehmers wurden für das Errechnen von Gruppenkontrasten weiterverwendet (random effects analysis). Der „height threshold“ wurde auf Voxel-Niveau auf $T=3.43$ ($p < 0.001$) gesetzt, der erweiterte Grenzwert („extend threshold“) wurde bei $k=5$ Voxels (Voxelgröße $2.0 \times 2.0 \times 2.0 \text{ mm}^3$) festgelegt.

3.7.1.1 Korrelationsanalysen

Um mögliche Verhaltenskorrelate darzustellen, wurden in unserer Studie Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Korrelationsanalysen mit linearer Regression wurden mit den t-Werten der Aktivierung als abhängige und den beschreibenden gesuchten Variablen (variable of interest) als unabhängige Variable, korrigiert für IQ-Unterschiede, berechnet.

Als unabhängige Variable wurden in der Gesamtgruppe der Punktwert „Soziale Probleme“ des Y(A)SR sowie die Ergebnisse der „Hand-Finger-Imitation“, „Dynamischen Balance“ und „Diadochokinese“ aus der Testung der motorischen Fähigkeiten mittels Zürcher Neuromotorik gewählt. Für diese unabhängigen Variablen wurden Daten aus einer vorausgehenden Studie (Freitag et al., 2006; Freitag et al., 2007) zugrundegelegt. Diese beschreibenden Daten (Tabelle 1; Tabelle 2) wurden durch t-Tests bei unabhängigen Stichproben miteinander verglichen. Die Statistik in jener Studie wurde mit SAS berechnet (SAS/STAT, Version 8.2: SAS Inc., Cary, NC, USA).

Ausschließlich in der Verumgruppe erfolgten Korrelationsberechnung mit den Punktwerten „Soziale Interaktion“, „Kommunikation“ und „stereotypes Verhalten“ des Diagnostischen Interviews für Autismus (ADI-R) als gesuchte, unabhängige Variable. Diese Korrelationen konnten ausschließlich für

die Verumgruppe berechnet werden, da das Diagnostische Interview für Autismus (ADI-R) nur bei den Probanden mit ASD erfolgte.

Zusätzlich wurden die t-Werte der Korrelationsberechnungen in bestimmten hervorgehobenen Arealen, „Regions of Interest“ (ROIs) aus SPM extrahiert und Spearman-Korrelationen mit den entsprechenden gesuchten Variablen (variable of interest) berechnet. Die Spearman-Korrelation ist eine Korrelationsanalyse mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (ρ ; Rho). Da es sich bei den definierten, hervorgehobenen Arealen um Volumina handelt, werden solche Regionen auch als „Volumes of interest“ beschrieben.

Als Regions of Interest (ROIs) wählten wir für den ersten Kontrast „bewegte Leuchtpunkte im Raum“ den Sulcus temporalis superior (STS) beidseits und den Sulcus intraparietalis (IPS) beidseits.

Der STS ist Teil des dorsalen visuellen Verarbeitungspfades (siehe 2.3.2 Der visuelle Kortex), erhält aber auch Informationen aus dem inferioren Temporallappen. Somit laufen im STS Informationen aus dem ventralen und dorsalen Verarbeitungspfad zusammen. Der STS spielt vermutlich sowohl bei der Wahrnehmung und Verarbeitung komplexer Bewegungen (Shmuelof & Zohary, 2005; Vaina et al., 2001), als auch bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung eine wichtige Rolle (Allison et al., 2000; Bonda et al., 1996; Puce & Perrett, 2003; Thompson et al., 2007). Er wurde daher von uns als ROI ausgewählt. Das ROI im rechten STS wurde mit den MNI Koordinaten 58, -34, -4 festgelegt. Die Festlegung der Koordinaten für das ROI im linken STS erfolgte in Anlehnung an *Castelli et al.* (2002). Die entsprechenden Koordinaten des linken STS liegen bei *Castelli et al.* (2002) jedoch außerhalb des MNI Gehirns (*Castelli et al.*, 2002; Koordinaten STS links: -66, -52, 8). In unserer Studie wählten wir für das ROI im linken STS die MNI Koordinaten -60, -52, 8.

Der Sulcus intraparietalis scheint sowohl bei der Wahrnehmung und Interpretation einer Handlung als auch bei der Handlungsplanung von Wichtigkeit zu sein und erhält unter anderem Informationen aus dem STS (Bonda et al., 1996). Andere Autoren sehen den IPS im Rahmen der Handlungsplanung auch als wichtige Region bei der Wahrnehmung, Verarbeitung und Planung von Bewegung im Allgemeinen (Bremmer et al., 2001; Shmuelof & Zohary, 2005; Lewis et al., 2000). Für den IPS wurden folgende MNI Koordinaten bewertet: rechts: 35, -50, 49, links: -41, -44, 49 (Lewis et al., 2000). Für den zweiten Kontrast „biologische versus nicht-biologische Bewegung“ wurde ebenfalls der STS bds. (MNI Koordinaten rechts: 54, -64, 6; links in Anlehnung an *Castelli et al.*, 2002 s.o.: -60, -52, 8), sowie das Areal des Lobus parietalis inferior (IPL)/ Sulcus postcentralis (PCS) beidseits (MNI-Koordinaten rechts: 54, -20, 30 und 32, -36, 44; links: -54, -26, 24) als ROI festgelegt. Es lässt vermuten, dass der Lobus parietalis inferior und der Sulcus postcentralis aufgrund ihrer Nähe zum IPS ebenfalls eine Rolle bei der Wahrnehmung und Verarbeitung von Bewegung spielen. Außerdem ist der Lobus parietalis inferior Teil der temporo-parietalen Verbindung. Diese temporo-parietale Verbindung scheint laut *Williams et al.* (2006) im Zusammenhang zu stehen mit der Fähigkeit zum Selbst-Fremd-Abgleich und der Imitation, welche beide bei Personen mit ASD beeinträchtigt sind (*Castelli et al.*, 2002; *Williams et al.*, 2006).

Das gesuchte Volumen für jedes hervorgehobene Areal (ROI) wurde auf einen Radius von 15mm festgesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibende Daten der Probanden

Aufgrund zu starker Bewegungsartefakte mussten die Daten von zwei Probanden in jeder Gruppe verworfen werden.

Die beschreibenden Daten der Probanden sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Bezüglich Gesamt- sowie verbalem IQ und Alter unterschieden sich die beiden Testgruppen nicht. Händigkeit und Geschlechterverteilung waren ähnlich bzw. identisch. Die psychopathologischen Messwerte unterschieden sich stark zwischen den beiden Gruppen, ebenso die Ergebnisse im „Zahlen-Symbol-Test“ des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests (Tabelle 1), die Punktwerte bei der Imitation und die Übungen zur Grobmotorik (Dynamische Balance und Diadochokinese). Die Variablen „Reaktionszeit zur Erkennung von biologischer Bewegung“ sowie „Reaktionszeit zur Erkennung von nicht-biologischer Bewegung“ sind bei den Studienteilnehmern mit ASD nach der statistischen Korrektur für die Geschwindigkeit der Fingerbewegungen sowie für die Übungen zur visuell-motorischen Koordination verlängert. Die Fehlerraten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

	ASD N=15	Kontrollen N=15	
RT, Imitation, motorische Fähigkeiten	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	ANCOVA F-value / χ^2 (DF) p-value
RT biologische Bewegung [ms] **	790.3 (48.3)	640.9 (44.3)	4.3 (1) p=0.048
RT nicht-biologische Bewegung [ms] **	972.0 (66.0)	713.9 (60.6)	6.9 (1) p=0.015
Fehlerrate biologische und nicht-biologische Bewegung **	3.0 (1.1)	4.3 (1.0)	0.6 (1) p=0.460
Hand-Finger-Imitation */***	18.7 (1.0)	24.9 (1.0)	17.0 (1) p=0.0005
Dynamische Balance Z-Wert */***	-5.7 (1.0)	-0.3 (1.0)	16.3 (1) p= 0.0006
Diadochokinese Z-Wert */***	-3.0 (0.3)	-1.4 (0.3)	12.0 (1) p=0.002

Tabelle 2 Beschreibende Daten der Testgruppen (2)

DF: Freiheitsgrade (degrees of freedom); SD: Standardabweichung (standard deviation), RT: Reaktionszeit (reaction time)

* Mittelwert und Teststatistik korrigiert nach Gesamt-IQ;

** Messungen zweier Testpersonen fehlen, Mittelwert und Teststatistik korrigiert nach Gesamt-IQ, Ergebnisse im "Symbol-Suchtest" - Untertest des HAWIE und der Geschwindigkeit der repetitiven Fingerbewegungen der dominanten Seite;

*** Messungen von 12 Fällen und 12 Kontrollen; Z-Wert: standardisierter Wert mit einem Mittelwert von 0 und einer Standardabweichung [SD] von 1.

4.2 Analyse der Daten des Reaktionszeitexperiments

Ungeachtet der ursprünglichen Hypothese, dass Autisten spezielle Schwierigkeiten bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung haben, zeigten sich in der ASD-Gruppe sowohl bei der Wahrnehmung biologischer als auch willkürlicher Bewegung verlängerte Reaktionszeiten. Die Fehlerraten unterschieden sich nicht zwischen den beiden Testgruppen

4.3 Analyse funktioneller MRT- Daten

4.3.1 Bewegte Leuchtpunkte im Raum unabhängig von einer bestimmten Art der Bewegung

Die Gehirnaktivität anhand des BOLD-response wurde zuerst in jeder Gruppe einzeln untersucht bevor dann der Vergleich beider Testgruppen folgte. Um Regionen vergleichen zu können, die allgemein bei bewegten Leuchtpunkten im Raum aktiviert sind, wurden die Daten der Beispiele biologische Bewegung und willkürliche Bewegung zusammengefasst und den Aktivierungen bei der Betrachtung des Fadenkreuzes (Baseline- Interstimulus) gegenübergestellt. In beiden Stichproben zeigten sich starke Aktivitäten beidseits im posterioren Temporallappen, in den occipitalen Arealen sowie superior parietal in beiden Hemisphären (Abbildung 17). Zusätzlich war der Gyrus frontalis medius beidseits in beiden Gruppen aktiv.

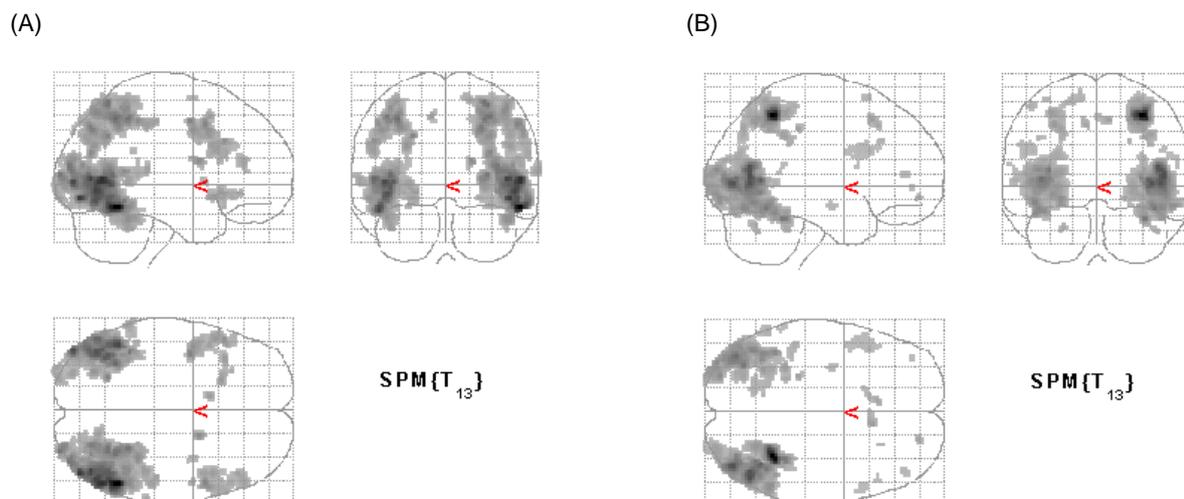


Abbildung 17 Aktivierung bei bewegten Leuchtpunkten im Raum bei Kontrollgruppe (A) und Autisten (B)
(A) Stärkste Aktivierung bei der Kontrollgruppe (set level $p=0.014$): Gyrus temporalis inferior beidseits; rechts $T=15.0$, Ausmaß 22176 mm^3 , links $T=10.5$, Ausmaß 18528 mm^3 .
(B) Stärkste Aktivierung bei den Autisten (set level $p<0.0001$): rechter Lobus parietalis superior, $T=17.3$, Ausmaß 5760 mm^3 ; rechter Gyrus temporalis medius, $T=11.3$, Ausmaß 20688 mm^3 .

Die Kontrollgruppe zeigte im Vergleich zu den Probanden mit ASD verstärkt Aktivität im rechten Gyrus temporalis medius angrenzend an den Sulcus temporalis superior (STS; MNI-Koordinaten 58, -34, -4; $T=4.0$, Größe 72 mm^3) (Abbildung 18). Verglichen mit den gesunden Studienteilnehmern zeigte die Fallgruppe gesteigerte Aktivitäten im Gyrus postcentralis beidseits (MNI-Koordinaten 34, -40, 56; $T=4.4$, Größe 120 mm^3 ; MNI-Koordinaten -28, -38, 46; $T=4.0$, Größe 40 mm^3), im linken Hippocampus (MNI-Koordinaten -30, -40, -4; $T=4.4$, Größe 112 mm^3) und im rechten Gyrus frontalis medius (MNI-Koordinaten 28, 18, 60; $T=4.2$, Größe 160 mm^3). Diese Gruppenunterschiede erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau ($p_{\text{both}}>0.05$) (Abbildung 18).

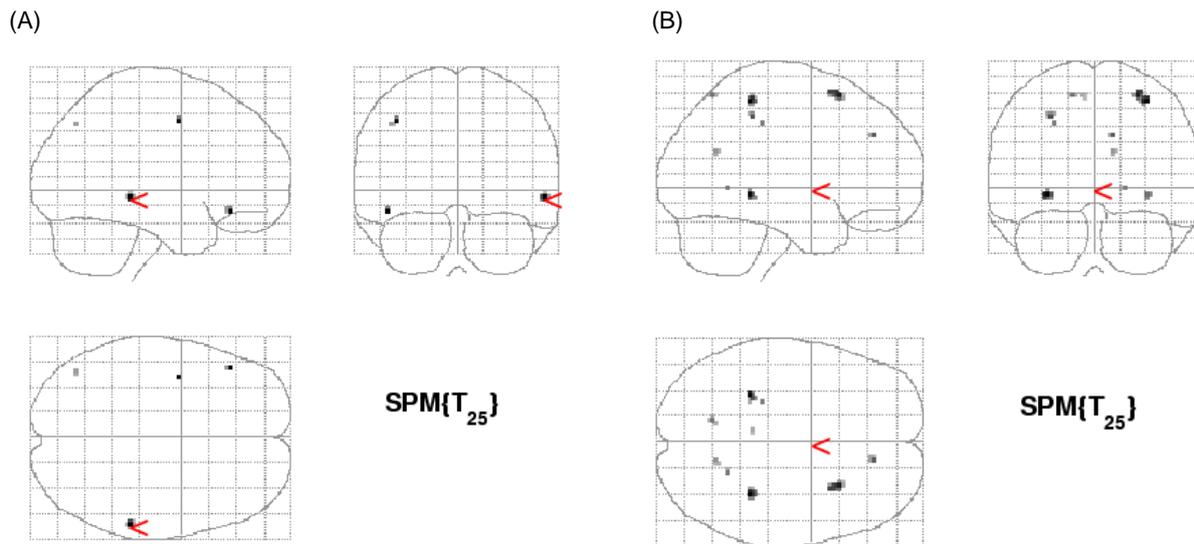


Abbildung 18 Aktivierung bei bewegten Leuchtpunkten im Raum im Gruppenvergleich

(A) Areale stärkerer Aktivität bei Kontrollen im Vergleich zu Autisten bei bewegten Leuchtpunkten im Raum. Die stärkste Aktivität zeigt sich im rechten Gyrus temporalis medius angrenzend an den Sulcus temporalis superior (MNI-Koordinaten 58, -34, -4; $T=4.0$, Größe 72 mm^3).

(B) Areale stärkerer Aktivität bei Autisten im Vergleich zu Kontrollen bei bewegten Leuchtpunkten im Raum. Die Gruppenunterschiede erreichen nicht das Signifikanzniveau (set level $p > 0,05$).

4.3.2 Biologische versus nicht-biologische Bewegung

Bei dem Vergleich Aktivierung während der Beobachtung biologischer Bewegung mit der Aktivierung bei Beobachtung nicht-biologischer Bewegung, zeigten beide Gruppen unterschiedliche Aktivierungsmuster (Abbildung 19). Bei dieser Gegenüberstellung wurden die aktivierten Areale bei der Wahrnehmung nicht-biologischer Bewegung von den aktivierten Arealen bei der biologischen Bewegungswahrnehmung subtrahiert. Daraus resultierte die cerebrale Mehraktivierung bei biologischer Bewegungswahrnehmung. Im Folgenden wird diese Mehraktivierung sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten mit ASD näher beleuchtet. In der Kontrollgruppe wurde eine gesteigerte Aktivierung beidseits im Lobus parietalis, temporalis und frontalis ebenso wie in den Basalganglien und der Insula gefunden (Tabelle 3). Diese Aktivierungen erreichten das Signifikanzniveau (set level $p=0.032$). Das Aktivierungsmuster stellt ein bilaterales überwiegend temporo-parietales Netzwerk dar, welches die Basalganglien mit einschließt und scheinbar in der Wahrnehmung nicht zielgerichteter biologischer Bewegung eine Rolle spielt. Dieses Netzwerk umfasst den rechten Sulcus temporalis superior (STS), den wir schon zuvor als zentrale Struktur in der Wahrnehmung biologischer Bewegung beschrieben haben. In der Gruppe der Autisten konnten weniger, für biologische Bewegung spezifische, aktivierte Cluster angegeben werden. Diese Aktivierungen erreichten nicht das Signifikanzniveau ($p=0.789$). Aktivität war vor allem parieto-temporal in der linken Hemisphäre nahe des limbischen Systems, und im frontalen Kortex, sowie in den Basalganglien zu finden (Tabelle 3). In der rechten Hemisphäre konnten in dieser Gruppe nur im limbischen System und im Thalamus aktivierte Areale beobachtet werden.

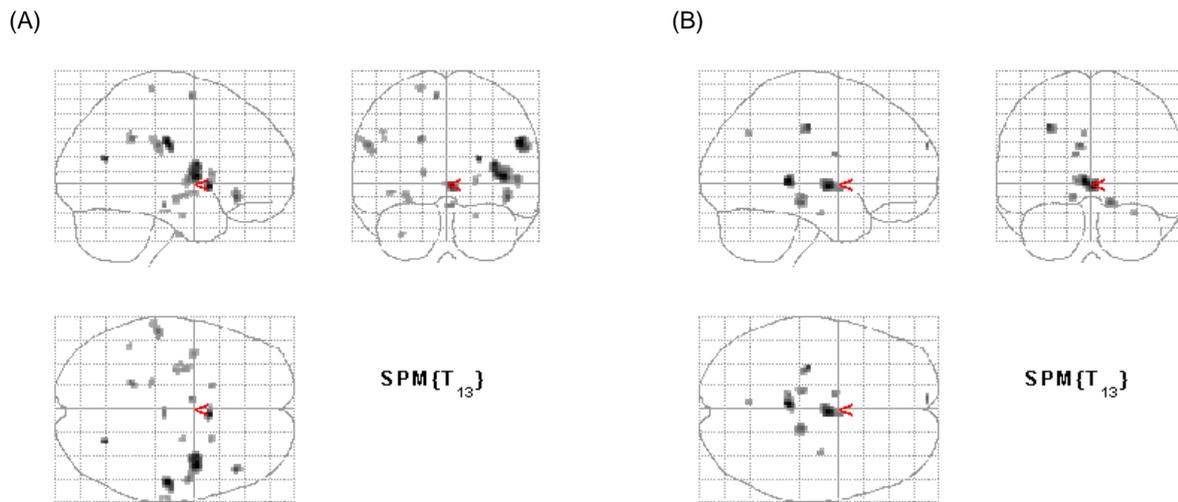


Abbildung 19 Aktivierung beim Vergleich biologische versus nicht-biologischer Bewegungswahrnehmung bei Kontrollgruppe (A) und Autisten (B)

(A) Stärkste Aktivierung bei der Kontrollgruppe (set level $p=0.032$): rechter Gyrus postcentralis, $T=7.0$, Ausmaß 496 mm^3 ; rechte Insula / Gyrus temporalis superior, $T=6.9$, Ausmaß 1440 mm^3 .

(B) Stärkste Aktivierung bei den Autisten (set level $p=0.789$): posteriores Cingulum, $T=6.2$, Ausmaß 400 mm^3 , rechter Thalamus, $T=6.0$, Ausmaß 488 mm^3 .

Hemisphäre	Region	Brodmann areal	MNI-Koordinate n x,y,z	Größen ausmaß mm^3	T-Wert	Z-Wert	unkorrigierter p-Wert
Kontrollgruppe							Signifikanzniveau $p=0.032$
Rechts	Gyrus postcentralis	1-3	54 -20 30	496	7.0	4.4	<0.001
	Sulcus parieto-occipitalis	17	24 -68 18	24	6.1	4.1	<0.001
	Gyrus temporalis medius/Sulcus temporalis superior	21	64 -20 -20	56	4.3	3.3	<0.001
	Gyrus temporalis superior	22	52 -04 02	1440	5.2	3.8	<0.001
	Insula	13	42 02 06	1440	6.9	4.4	<0.001
	Nucleus caudatus	—	04 12 -02	200	6.5	4.3	<0.001
	Putamen	—	22 12 02	64	4.5	3.4	<0.001
	Gyrus frontalis inferior	47	44 30 -10	200	5.6	3.9	<0.001
Links	Lobus parietalis inferior	40	-56 -26 28	304	5.2	3.8	<0.001
	Lobus parietalis inferior/Sulcus intraparietalis	40	-46 -46 38	80	4.4	3.4	<0.001
	posteriorer Gyrus cingula	31	-18 -44 34	128	5.2	3.8	<0.001
	Gyrus fusiformis	20	-32 -10 -38	48	4.4	3.4	<0.001
	Insula	13	-40 00 -06	88	4.7	3.5	<0.001
	Nucleus caudatus	—	-16 12 08	56	4.6	3.5	<0.001
	Putamen	—	-28 -08 -02	176	4.6	3.5	<0.001
	Gyrus frontalis superior	6	-08 -02 64	72	5.0	3.7	<0.001
Autisten							Signifikanzniveau $p=0.789$
Rechts	Gyrus cinguli posterior	35	14 -30 -14	216	5.0	3.7	<0.001
	Thalamus	—	04 -08 02	488	6.0	4.1	<0.001
	Hippocampus	34	30 -12 -20	40	4.3	3.3	<0.001
Links	Gyrus postcentralis	1-3	-32 -22 44	128	5.4	3.9	<0.001
	Precuneus	7	-04 -64 36	56	4.3	3.3	<0.001
	Gyrus cinguli posterior	29	-12 -38 04	400	6.2	4.1	<0.001
	Gyrus cinguli posterior	35	-16 -30 -10	112	4.7	3.5	<0.001
	Nucleus caudatus	—	-10 -04 22	40	4.6	3.5	<0.001
	Gyrus frontalis superior	10	-08 64 28	56	4.9	3.6	<0.001

Tabelle 3 Aktivierte Areale bei Kontrollen und Autisten beim Vergleich biologische versus nicht- biologische Bewegungswahrnehmung

Der Vergleich einzelner Aktivierungsmuster bezüglich biologischer versus nicht-biologische Bewegungswahrnehmung zwischen Fall- und Kontrollgruppe zeigte eine signifikant verminderte Aktivierung in der ASD- Gruppe ($p=0.014$). Eine Hypoaktivierung wurde bei den Autisten beidseits in temporalen sowie parietalen Arealen, und im anterioren Gyrus cinguli gefunden (Abbildung 20; Tabelle 4). In der rechten Gehirnhälfte konnte im Gyrus temporalis medius nahe dem STS, im Gyrus postcentralis und im inferioren Parietallappen eine verminderte Aktivierung nachgewiesen werden. Auch rechts occipitale und mediale Areale, sowie Teile des Gyrus frontalis medius waren in der Verumgruppe minderaktiviert. Linksseitig zeigte der anteriore Teil des Gyrus temporalis superior sowie der Gyrus fusiformis, der Gyrus postcentralis, der Lobulus parietalis inferior und das Claustrum bei den Probanden mit ASD eine verminderte Aktivierung im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

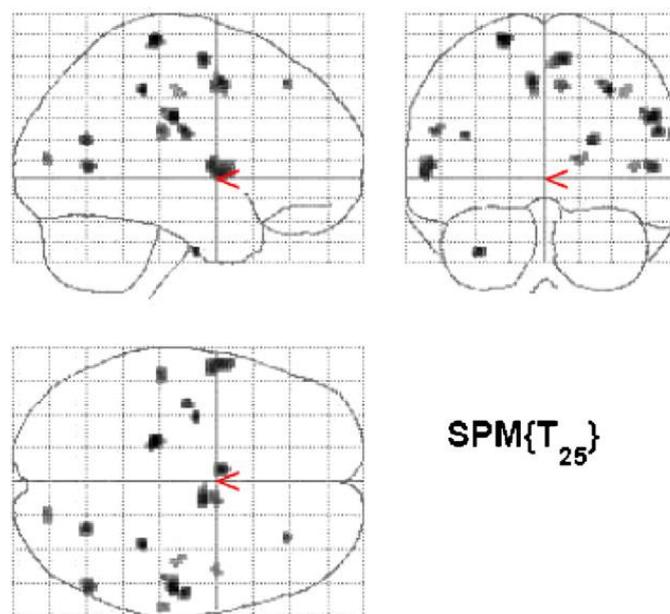


Abbildung 20 Areale stärkerer Aktivität bei Kontrollen im Vergleich zu Autisten beim Vergleich biologische versus nicht-biologischer Bewegungswahrnehmung. Stärkste Hypoaktivitäten bei Probanden mit ASD finden sich im rechten Gyrus/Sulcus postcentralis (MNI-Koordinaten 54, -20, 30; $T= 4.8$, Größe= 464 mm^3) und im linken anterioren Gyrus temporalis superior (MNI-Koordinaten -58, 2, 2; $T= 4.5$, Größe= 592 mm^3).

Hemisphäre	Region	Brod mann areal	MNI- Koordinate n x,y,z	Größen ausmaß mm^3	T-Wert	Z-Wert	unkorrigierter p-Wert
Rechts	Sulcus calcarinus	17	16 -84 10	104	3.9	3.4	<0.001
	Sulcus parieto- occipitalis	7	22 -64 18	152	4.4	3.7	<0.001
	Sulcus centralis/ Gyrus postcentralis	3	38 -16 42	64	3.6	3.2	<0.001
	Gyrus postcentralis/ Sulcus postcentralis	1-3	54 -20 30	464	4.8	4.0	<0.001
	Sulcus postcentralis/ Lobus parietalis inferior	40	32 -36 44	72	4.7	4.0	<0.001
	Lobus parietalis inferior	40	62 -26 24	88	3.8	3.3	<0.001
	Gyrus temporalis medius/ Sulcus temporalis superior	37	54 -64 6	176	4.4	3.7	<0.001

	Insula	13	44 0 4	56	3.7	3.3	<0.001
	Gyrus cinguli anterior	24/32	10 0 46	120	4.1	3.6	<0.001
	Gyrus frontalis medialis	6	10 -6 60	280	4.5	3.8	<0.001
	Gyrus frontalis medius	8	28 34 48	48	4.1	3.6	<0.001
Links	Sulcus centralis/ Gyrus postcentralis	3	-20 -30 70	224	5.4	4.3	<0.001
	Lobus parietalis inferior	40	-54 -26 24	88	4.2	3.6	<0.001
	Gyrus fusiformis	20	-32 -10 -36	56	4.5	3.8	<0.001
	Gyrus temporalis superior	22	-58 2 2	592	4.5	3.8	<0.001
	Clastrum	41	-38 -12 18	64	4.2	3.6	<0.001
	Gyrus cinguli anterior	24/32	-6 2 48	216	4.6	3.9	<0.001

Tabelle 4 Biologische versus nicht-biologischer Bewegungswahrnehmung – Stärkere Aktivitäten der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Probanden mit ASD

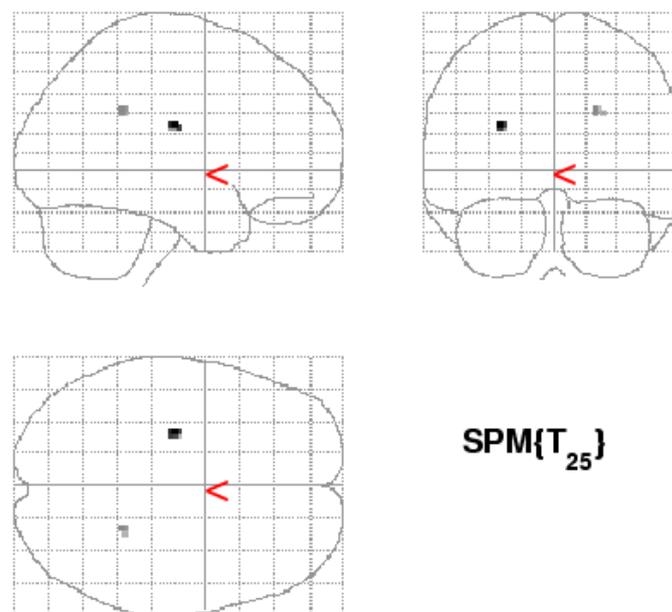


Abbildung 21 Areale stärkerer Aktivität bei Autisten im Vergleich zu Kontrollen beim Vergleich biologische versus nicht-biologische Bewegungswahrnehmung. Dieser Vergleich erreicht nicht das Signifikanzniveau (set level $p=0.999$).

Es wurden beide Stichproben bezüglich einer verstärkten Aktivierung in der ASD- Gruppe verglichen, hier zeigten sich nur zwei kleine Cluster von Hyperaktivierung (Abbildung 21): rechtes posteriores Cingulum (MNI- Koordinaten 18,-44, 32; $T=3.7$, Größe 40 mm^3) und linkes Claustrum (MNI- Koordinaten -28, -16, 20; $T=4.3$, Größe 80 mm^3), diese erreichten allerdings nicht das Signifikanzniveau ($p=0.999$).

4.3.3 Korrelationen mit neuronalen Aktivierungsmustern

Um mögliche Verhaltenskorrelate der neuronalen Aktivierung zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Diese wurden für folgende Maße in beiden Gruppen gerechnet: Punktwert „Soziale Probleme“ des Y(A)SR und die Ergebnisse der „Hand-Finger-Imitation“, „Dynamischen Balance“ und „Diadochokinese“ aus der Testung der motorischen Fähigkeiten. Die Korrelationsberechnungen der neuronalen Aktivierung mit den Punktwerten aus dem ADI-R für „Soziale Interaktion“, „Kommunikation“ und „stereotypes Verhalten“ wurden nur in der ASD Gruppe ausgeführt.

Die Korrelationen wurden aus den Aktivierungen beider Kontraste berechnet. Der erste Kontrast stellte biologische und nicht-biologische Bewegungswahrnehmung gemeinsam im Vergleich zum Baseline-Interstimulus dar, der zweite Kontrast verglich biologische Bewegungswahrnehmung mit nicht-biologischer Bewegungswahrnehmung. Dadurch wurden zum einen Korrelationsmuster für die Wahrnehmung bewegter Leuchtpunkte im Raum allgemein und zum anderen spezifische Korrelationsmuster für die Wahrnehmung biologischer Bewegung hervorgehoben.

4.3.3.1 Korrelationsanalysen bezüglich des Kontrastes „Bewegte Leuchtpunkte im Raum“

Die Jugendlichen der Kontrollgruppe zeigten im Vergleich bei der Beobachtung von biologischer und nicht-biologischer Bewegung versus Baseline-Interstimulus „Fadenkreuz“ mehr Aktivierung im rechten STS als die Probanden mit ASD. Diese Gruppenunterschiede erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Der STS wurde unter anderem von uns als Region of Interest (ROI) für Korrelationsberechnungen ausgewählt. Trotz fehlender Signifikanz der Minderaktivierung im rechten STS und komplett fehlender Minderaktivierung im linken STS, wurden Korrelationen für diesen Kontrast im rechten und linken STS berechnet. Aufgrund fehlender Minderaktivierung in unseren Versuchen im linken STS, wurde das ROI im linken STS in Anlehnung an *Castelli et al. (2002)* festgelegt (3.7.1.1 Korrelationsanalysen).

Bei den Korrelationsberechnung von biologischer und nicht-biologischer Bewegung versus Baseline-Interstimulus im rechten und linken STS zeigte sich eine ausgeprägte Negativkorrelation (ρ (rho) = -0.85) in der ASD-Gruppe zwischen der Aktivierung im linken STS (MNI Koordinaten -48, -50, 0) und dem ADI-R Algorithmus „Stereotypes Verhalten“. Negativkorrelation bedeutet, ein höherer Punktwert für „Stereotypes Verhalten“ im ADI-R, welcher einer stärkeren Einschränkung entspricht, geht mit einer geringeren neuronalen Aktivität in entsprechendem Areal einher.

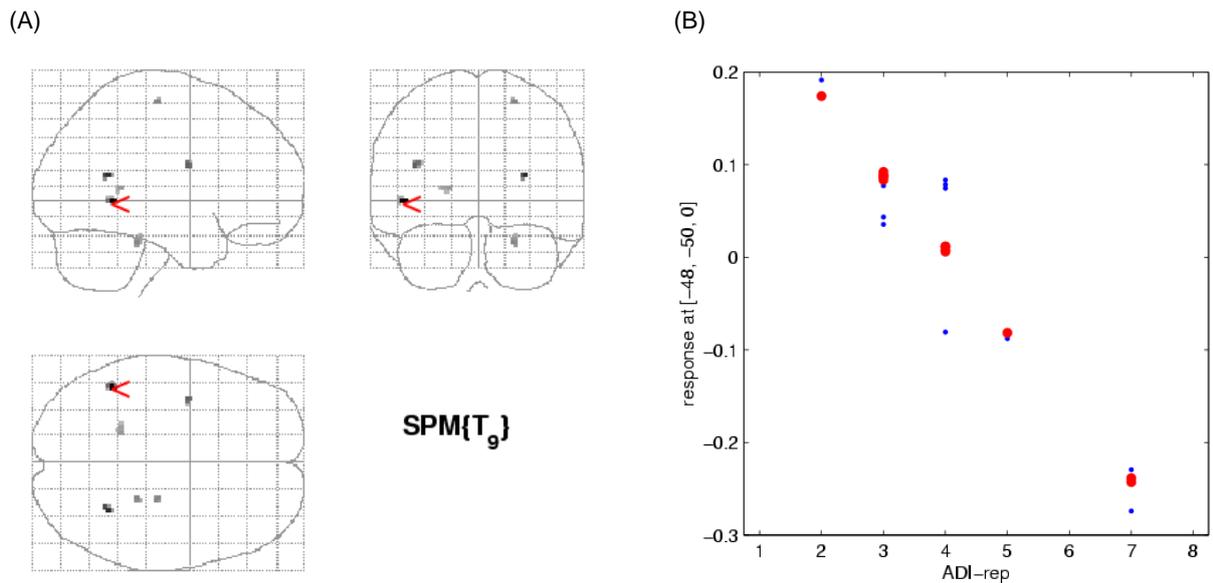


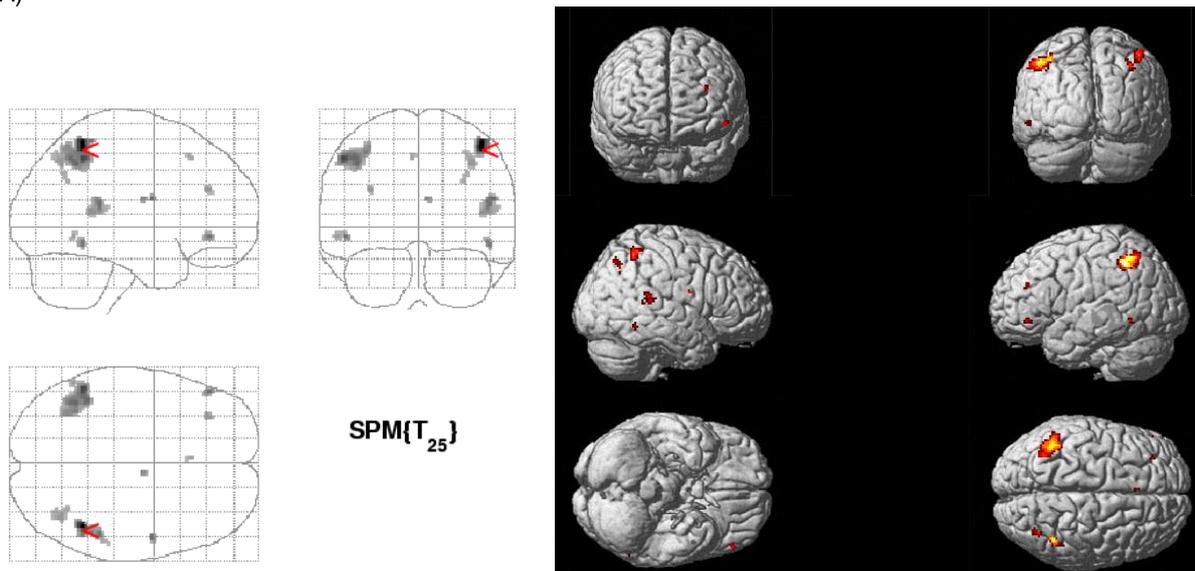
Abbildung 22 Negativkorrelationen von ADI-R Punktescore “Stereotypes Verhalten” mit der Aktivierung von biologischer kombiniert mit nicht-biologischer Bewegung gegenüber Baseline-Interstimulus in der ASD-Gruppe. (A) Aktivierte Areale, welche eine negative Korrelation des ADI-R Punktescore “Stereotypes Verhalten” (ADI-rep) und der Aktivierung bei biologischer und nicht-biologischer Bewegung versus Baseline-Interstimulus zeigen. Die stärkste Negativkorrelation zeigt sich mit der Aktivierung im linken STS (MNI-Koordinaten -48, -50, 0: $T=7.4$) (B) Punktwolken ADI-R Punktescore “Stereotypes Verhalten” gegenüber t-Werte der Aktivierung des linken Sulcus temporalis superior (STS).

Die Aktivierungen im rechten und linken IPS korrelierten einerseits negativ mit dem ADI-R Algorithmus „Soziale Interaktion“ in der Gruppe der Probanden mit ASD, sowie mit dem Y(A)SR Punktescore “Soziale Probleme” in der kompletten Gruppe (ASD + Kontrollgruppe). Der ADI-R Algorithmus „Kommunikation“ korrelierte in der Gruppe der Probanden mit autistischem Krankheitsbild negativ mit der Aktivierung im rechten IPS, und Fähigkeiten der „Hand-Finger-Imitation“ zeigten eine Positivkorrelation mit der Aktivierung im linken IPS über beide Gruppen. Diese Korrelationen waren jedoch nicht ausschließlich in den Aktivierungsmaxima der entsprechenden Areale lokalisiert, somit konnte, da SPM keinen t-Wert extrahieren konnte, keine Spearman-Korrelation für die ADI-R Algorithmen „Soziale Interaktion“ und „Kommunikation“ sowie für die Fähigkeiten der „Hand-Finger-Imitation“ berechnet werden.

Bezüglich der Aktivierungen der biologischen und nicht-biologischen Bewegung versus Baseline-Interstimulus im IPS beidseits zeigte sich die stärkste Korrelation mit dem Y(A)SR Punktescore “Soziale Probleme” (Abbildung 23). Diese Negativkorrelation zeigte den Zusammenhang eines höheren Punktescores im Y(A)SR für „Soziale Probleme“ mit einer geringeren Aktivität beidseits im IPS, sowie im nahe gelegenen Gyrus temporalis superior (STG). Demzufolge konnte von SPM für die entsprechenden hervorgehobenen Areale (ROIs) t-Werte berechnet und Spearman-Korrelationen zwischen den beiden Gruppen verglichen werden.

Im Bezug auf die gesamte Gruppe betrug die Korrelation zwischen dem Y(A)SR Punktescore “Soziale Probleme” und der Aktivität im rechten IPS $\rho = -0.75$ und im linken IPS $\rho = -0.71$. Bei einer getrennten Berechnung waren diese Korrelationen in der Kontrollgruppe weniger ausgeprägt (rechts: $\rho = -0.43$; links: $\rho = -0.19$), als bei den Probanden mit ASD (rechts: $\rho = -0.83$; links: $\rho = -0.83$). Dies war am ehesten auf die geringere Schwankungsbreite des Y(A)SR Punktescore “Soziale Probleme” bei der gesunden Kontrollgruppe zurückzuführen.

(A)



(B)

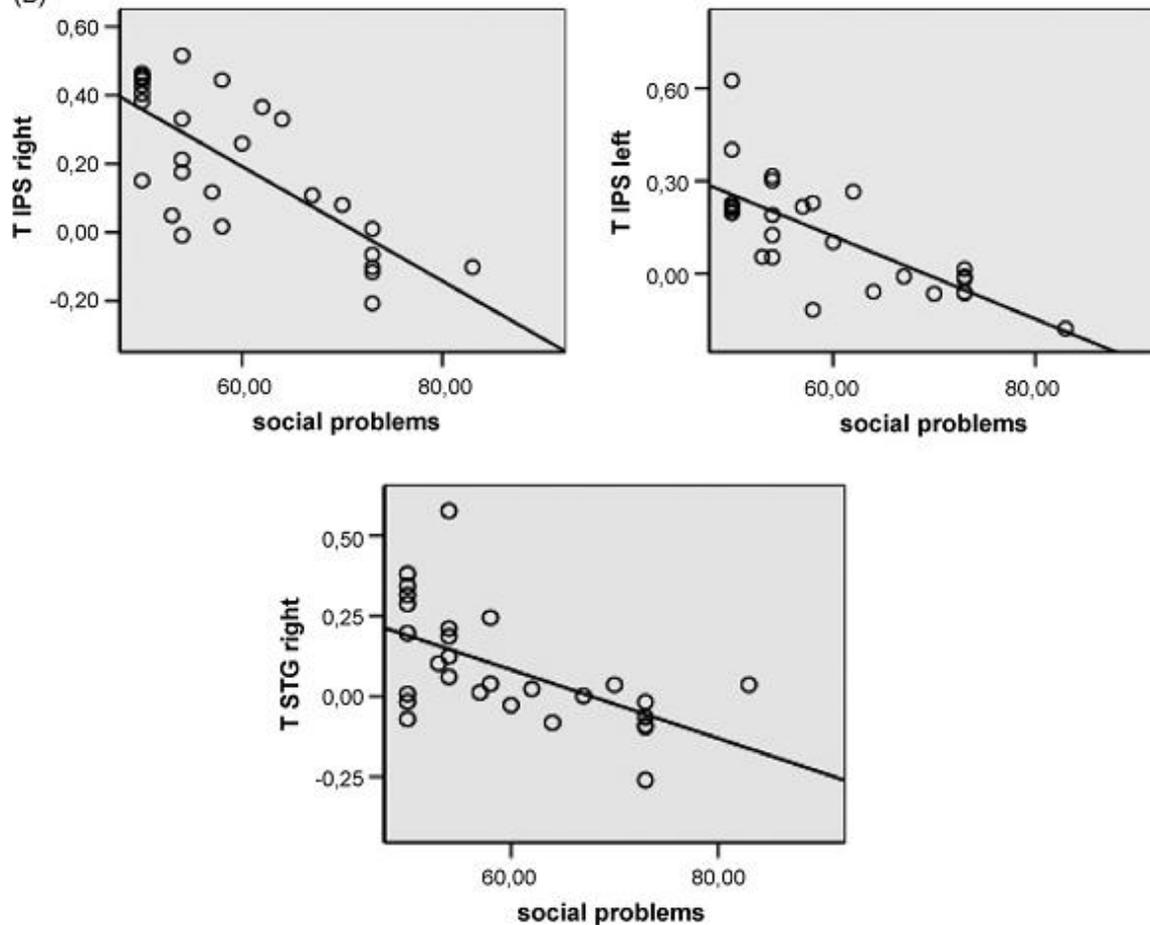


Abbildung 23 Negativkorrelationen von Y(A)SR Punktescore "Soziale Probleme" mit der Aktivierung von biologischer kombiniert mit nicht-biologischer Bewegung gegenüber Baseline-Interstimulus beide Gruppen gemeinsam betrachtet.

(A) Aktivierte Areale, welche eine negative Korrelation des Y(A)SR Punktescore "Soziale Probleme" und der Aktivierung bei biologischer und nicht-biologischer Bewegung versus Baseline-Interstimulus zeigen. Die stärkste Negativkorrelation zeigt sich mit der Aktivierung im Lobus parietalis inferior/ Sulcus intraparietalis beidseits (rechts MNI-Koordinaten 44, -50, 56:T=6.0, Größe=584mm³; links MNI-Koordinaten -52, -50, 48:T=4.9, Größe=2592mm³). Außerdem findet sich eine ausgeprägte Negativkorrelation mit der Aktivierung im rechten posterioren Gyrus temporalis superior (MNI-Koordinaten 50, -38, 16:T=4.4, Größe=616mm³).

(B) Punktwolken Y(A)SR Punktescore "Soziale Probleme" gegenüber t-Werte der Aktivierung des rechten und linken Lobus parietalis inferior/ Sulcus intraparietalis (T IPS) und des rechten Gyrus temporalis superior (T STG).

4.3.3.2 Korrelationsanalysen bezüglich des Kontrastes „Biologische versus nicht-biologische Bewegung“

Für die Korrelationsberechnungen der Aktivierungen bei biologischer im Vergleich zu nicht-biologischer Bewegung wurden ROIs im rechten STS und im Lobus parietalis inferior/ Sulcus postcentralis beidseits festgesetzt. Diese sind abgeleitet von den unterschiedlichen Aktivierungsmuster, welche für den oben genannten Kontrast vorliegen (Tabelle 4). Da der STS in der linken Hemisphäre in unseren Versuchen im Vergleich zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich stark aktiviert wurde, leiteten wir die MNI-Koordinaten, wie bereits oben beschrieben, von *Castelli et al.* (2002) ab. Da in den beiden festgesetzten ROIs des Temporallappens unterschiedliche Aktivierungen zwischen den Gruppen gefunden wurden, untersuchten wir zusätzliche Aktivierungen im linken Gyrus fusiformis (MNI-Koordinaten -32, -10, -36) und im linken anterioren Gyrus temporalis superior (MNI-Koordinaten -58, 2, 2) bezüglich Korrelationen.

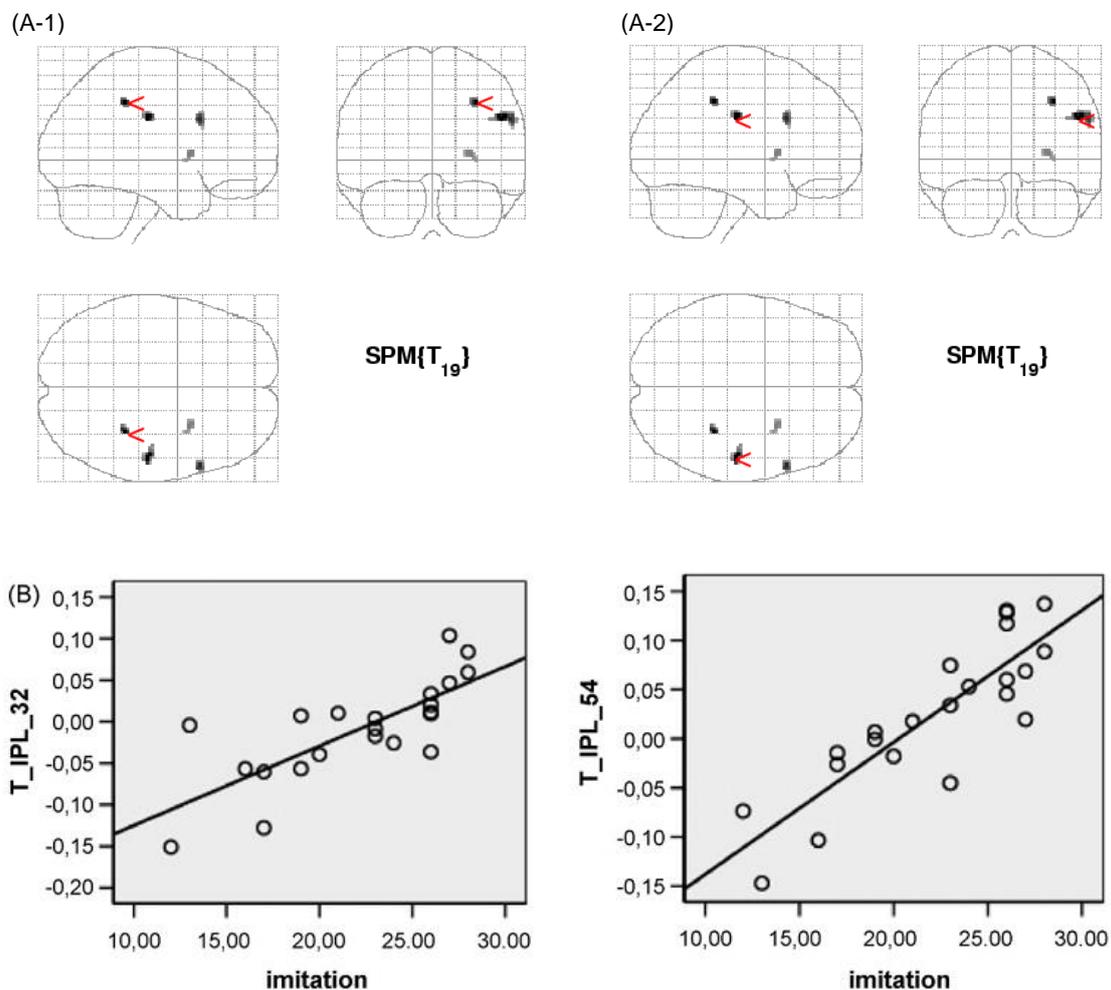


Abbildung 24 Positivkorrelation der Fähigkeiten in der „Hand-Finger-Imitation“ mit der Aktivierung biologische versus nicht-biologische Bewegung in beiden Gruppen kombiniert betrachtet.

(A) Aktivierte Areale, welche eine positive Korrelation des Punktwertes der „Hand-Finger-Imitation“ mit der Aktivierung während der Messung biologische versus nicht-biologische Bewegung zeigen. Die stärkste Korrelation findet sich mit der Aktivierung im rechten Lobus parietalis inferior (MNI-Koordinaten 32, -36, 44: $T=5.5$, Größe=136mm³ -Pfeilmarkierung (A-1) und im rechten Sulcus postcentralis (MNI-Koordinaten 54, -22, 30: $T=5.5$, Größe=272mm³ -Pfeilmarkierung (A-2). Außerdem findet sich eine starke Positivkorrelation mit der Aktivierung im rechten Gyrus frontalis inferior (MNI-Koordinaten 56, 16, 30: $T=5.1$, Größe=272mm³)

(B) Punktwolken Punktwerte „Hand-Finger-Imitation“ gegenüber t-Werte der Aktivierung im rechten Lobus parietalis inferior/Sulcus postcentralis (T_IPL_32: MNI-Koordinaten 32, -36, 44; T_IPL_54: MNI-Koordinaten 54, -22, 30).

Bezüglich des Y(A)SR Punktescores "Soziale Probleme" und den drei ADI-R Algorithmen Punktescores konnte für keines der hervorgehobenen Areale eine Korrelation für die neuronale Aktivierung bei der Beobachtung „biologische gegen nicht-biologische Bewegung“ gefunden werden. Jedoch zeigten die Fähigkeiten der „Hand-Finger-Imitation“, sowie die Bereiche „Dynamische Balance“ und „Diadochokinese“ eine starke positive Korrelation mit den beiden ROIs im rechten IPL/PCS, allerdings nicht im linken IPL/PCS. Da die Fähigkeiten in „Dynamischer Balance“, „Diadochokinese“ und „Hand-Finger-Imitation“ auch gegenseitig korrelierten ($\rho > 0.70$) und ein sehr vergleichbares Korrelationsmuster zeigten, wurden nur die Fähigkeiten in der „Hand-Finger-Imitation“ weiter beschrieben, um die Korrelation mit der Aktivierung biologische versus nicht-biologische Bewegung im rechten IPL/PCS zu quantifizieren (Abbildung 24). Die Korrelation der Fähigkeiten in der „Hand-Finger-Imitation“ mit den beiden hervorgehobenen Arealen im rechten IPL/PCS war in der kompletten Gruppe hoch ($\rho = 0.85 / \rho = 0.83$). In der Gruppe der gesunden Kontrollen zeigte sich diese Korrelation im Areal mit den Koordinaten 54, -22, 30 etwas geringer ($\rho = 0.40$) als in der ASD-Gruppe ($\rho = 0.75$). Im Areal mit den Koordinaten 32, -36, 44 dagegen war die Korrelation in der Gruppe der gesunden Kontrolle etwas höher ($\rho = 0.76$) als in der ASD-Gruppe ($\rho = 0.68$). Zusätzlich konnte eine positive Korrelation von $\rho = 0,74$ mit der Aktivierung im rechten inferioren Gyrus frontalis gefunden werden. Diese Korrelation war ebenfalls in der Gruppe der Kontrollen ($\rho = 0,86$) stärker, als in der ASD-Gruppe ($\rho = 0,49$).

5 Diskussion

In dieser Studie stellten wir die Hypothese auf, dass die neuronale Aktivität während der Wahrnehmung von biologischer Bewegung bei Personen mit ASD herabgesetzt ist und die Reaktionszeit bei der Erkennung biologischer Bewegung verlängert ist. Beide Hypothesen konnten bestätigt werden; die Nullhypothese, dass es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gibt, musste sowohl für die neuronale Aktivität, basierend auf der BOLD-Antwort der fMRT, als auch für die Daten der Reaktionszeitbestimmung abgelehnt werden. Die Ergebnisse untermauern die Vorstellung einer unterschiedlichen Verarbeitung biologischer Bewegung der Probanden mit ASD im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Ein andersgeartetes Netzwerk von Aktivierungen während des Paradigmas „biologische Bewegung“ wurde deutlich.

Bei den Verhaltenstests konnten keine Unterschiede in der Fehlerrate beobachtet werden. Dies spricht für eine intakte Fähigkeit der Personen mit ASD biologische Bewegung zu erkennen. Die Reaktionszeit bei der Erkennung willkürlicher Bewegung war in der Fallgruppe verlängert, ebenso die Reaktionszeit bei der Erkennung biologischer Bewegung. Da in dieser Studie keine Kontrollaufgabe zu der Handlungsaufgabe des Reaktionszeitexperimentes gestellt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die verlängerte Reaktionszeit mit einer langsameren visuo-motorischen-Verarbeitung bei ASD in Zusammenhang steht und nicht eigens für eine gestörte Bewegungsverarbeitung spricht. Da wir jedoch die statistischen Analysen bezüglich der individuellen Unterschiede in feinmotorischen und visuo-motorischen Leistungen kontrolliert haben, weist die verlängerte Reaktionszeit in beiden Aufgaben daraufhin, dass es eine zunehmende kognitive Herausforderung für die Verumgruppe ist, zwischen beiden Stimuli zu unterscheiden. Zusätzlich zu der differierenden Verarbeitung von biologischer Bewegung verweisen die Ergebnisse auf Unterschiede in der Verarbeitung von sich willkürlich im Raum bewegenden Leuchtpunkten bei Personen mit ASD. Diese Auffassung wird durch die Korrelationsanalysen von phänotypischen Messgrößen und der neuronalen Aktivierung der fMRT-Kontraste für biologische Bewegung und sich willkürlich im Raum bewegende Leuchtpunkte gestützt. Die für Autismus spezifische Psychopathologie (Punktescore „Soziale Probleme“ des ADI-R) korrelierte speziell mit der neuronalen Aktivierung während der Beobachtung von bewegten Leuchtpunkten im Raum, aber nicht mit der Verarbeitung biologischer Bewegung. Imitation, dynamische Balance und die Fähigkeiten der Diadochokinese differierten deutlich zwischen den beiden Gruppen und korrelierten stark mit der neuronalen Aktivierung während der Wahrnehmung biologischer Bewegung. Dies weist auf einen Einfluss der Wahrnehmung biologischer Bewegung auf das Erlernen und Durchführen komplexer motorischer Aufgaben hin.

5.1 Verarbeitungsprozesse komplexer Bewegung

Viele Studien der letzten Jahre berichten von einer veränderten Wahrnehmung von Bewegungsmuster bei Personen mit ASD. Einzelne Studien sprechen von einem allgemeinen Defizit im dorsalen visuellen Pfad bei Patienten mit ASD (Milne et al., 2002; Milne et al., 2005; Milne et al., 2006; Spencer et al., 2000), während andere Autoren für eine Schädigung auf höherer Ebene des dorsalen corticalen Verarbeitungsweges argumentieren (Bertone et al., 2005; Del Viva et al., 2006; Pellicano et al., 2005). Ebenfalls wird in einzelnen Forschungsgruppen bezüglich der Komplexität der untersuchten Bewegungsaufgaben unterschieden. Die Ergebnisse der Studie von *Bertone et al.* (2003) geben

Hinweise auf Schwierigkeiten bei der integrativen Verarbeitung komplex visueller Bewegungsmuster bei Personen mit ASD und sprechen nicht für eine spezielle Fehlfunktion des dorsalen visuellen Pfades.

Unsere Daten sind zwar nicht direkt mit diesen Studien vergleichbar, da unsere Studie dafür konstruiert wurde, Wahrnehmung biologischer Bewegung zu messen und nicht auf Bewegungswahrnehmung im Allgemeinen ausgelegt war. Das Paradigma der Leuchtpunkte unserer zwei Bewegungsaufgaben ist jedoch als komplex zu werten, da es Informationen über mehrere Ebenen im Raum beinhaltet (Dakin & Frith, 2005). Die deutliche negative Korrelation von Y(A)SR (Soziale Probleme) und dem ADI-R Algorithmus Punktescore für Soziale Interaktion und Kommunikation mit der Aktivität im rechten und linken IPS, deutet auf einen Einfluss der Fähigkeiten bei der Verarbeitung komplexer und höhergeordneter Bewegung auf die autistische Symptomatik hin. Bei Probanden mit vermehrten autistischen Symptomen war entsprechend weniger neuronale Aktivität in dieser, polymodalen Bewegung verarbeitenden Region, vorhanden (Bremmer et al., 2001; Lewis et al., 2000). Die Beteiligung des rechten IPS bei ASD wurde bereits in mehreren vorausgehenden Studien mittels Bildgebung des Gehirns gezeigt. Eine PET-Studie bei Menschen mit ASD zeigte eine Negativkorrelation von ADI-R Algorithmus Punktescore für Soziale Interaktion und der Aktivierung in der rechten Parietalregion, nahe dem hypoaktiven rechten IPS unserer Studie (Gendry Meresse et al., 2005). Zwei fMRT-Studien zeigten ebenfalls Hypoaktivität in der Gruppe der Personen mit ASD im rechten Lobus parietalis superior, nahe des rechten IPS. Eine dieser Studien nutzte den „Eingebetteten Figurentest“, ein Test der lokalen Verarbeitung und der visuellen Suche, in welchem Menschen mit ASD überdurchschnittliche Ergebnisse zeigten (Ring et al., 1999). Die zweite Studie nutzte das visuell unterstützte Lernen motorischer Abfolgen (Müller et al., 2003).

Beim Vergleich der Kontrollgruppe und den Probanden mit ASD bezüglich der Aktivierung bei der Wahrnehmung bewegter Leuchtpunkte im Raum (biologische und willkürliche Bewegung versus Fadenkreuz als Baseline-Interstimulus), konnte eine Hypoaktivierung im rechten STS in der Verumgruppe beobachtet werden, diese erreichte nicht das Signifikanzniveau. Jedoch zeigte sich eine starke Negativkorrelation zwischen ADI-R Punktescore „Stereotypes Verhalten“ und der Aktivität im linken STS. Diese Ergebnisse sprechen gegen eine isolierte Störung des dorsalen Pfades bei ASD, da im STS Informationen aus dem ventralen und dorsalen Verarbeitungsweg zusammenlaufen.

Mehrere fMRT Studien haben eine Beteiligung der STS-Region bei Menschen mit ASD beschrieben. *Pelphrey et al.* (2005) untersuchten inkongruente Blickänderungen, *Castelli et al.* (2002) eine „theory of mind“- Aufgabe, basierend auf animierte Sequenzen und *Boddaert et al.* (2004b) führten eine Voxel-basierte Morphometrie durch. Auch zwei PET-Studien, beruhend auf der Messung von Gehirnaktivität bei Kindern mit Autismus, zeigten eine signifikante Minderperfusion im Temporallappen (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000). *Gendry Meresse et al.* (2005) beschrieben ebenfalls mittels PET-Studie eine negative Korrelation zwischen dem ADI-R Algorithmus „Stereotypes Verhalten“ und der Aktivität im linken STS, nahegelegenen der Lokalisation der maximalen Negativkorrelation mit diesem Punktwert in unserer Studie.

Unsere Ergebnisse der unterschiedlichen Aktivierung während der Beobachtung von sich im Raum bewegendem Leuchtpunkten deuten demzufolge auf eine Beteiligung von Strukturen hin, welche schon im Vorfeld als das „Soziale Gehirn“ des Autismus interpretiert wurden (Zilbovicius et al., 2006). Einige oben genannte Studien nutzten bewusst Aufgabenstellungen, welche soziale Aspekte, wie

Mimik, Gestik und Emotionen, beinhalteten (Castelli et al., 2002, Pelphrey et al., 2005). Die meisten Studien arbeiteten jedoch ohne spezielle soziale Inhalte, wie dies auch in unserer Studie der Fall war. Die berichtete Hypoaktivität ebenso wie die Korrelation mit autistischen Symptomen im IPS und STS sprechen dafür, das autistische Krankheitsbild im Zusammenhang mit einer Störung des Assoziationskortex zu sehen. Diese Störung im Assoziationskortex führt zu Beeinträchtigungen bei Lösungsprozessen mit der Anforderung, Informationen zu integrieren und neuronale Systeme zu koordinieren (Minshew & Williams, 2007). Diese entsprechende Aussage wurde von Studien unterstrichen, welche die Rolle des STS nicht nur als Ort der Verarbeitung von Bewegung bestimmter Körperteile sahen, sondern als eine Region, welche möglicherweise für die Verarbeitung von Informationen von Bewegungsreizen auf höherem Niveau zuständig ist und diese Erregung an den zuständigen lateralen Temporalkortex und den inferioren Parietalkortex weiterleitet (Thompson et al., 2007). Stereotype Verhaltensweisen könnten in dieser Schwierigkeit der Integration komplexer Informationen ihren Ursprung haben. Entsprechend zeigte sich in unserer Studie eine Negativkorrelation eines erhöhten Punktescores für „Stereotypes Verhalten“ im ADI-R mit einer verminderten Aktivität des STS bei der Wahrnehmung sich bewegender Leuchtpunkte im Raum.

5.2 Verarbeitungsprozesse biologischer Bewegung

Neben den Unterschieden bei der Wahrnehmung bewegter Leuchtpunkte im Raum konnten auch deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen während der Wahrnehmung biologischer Bewegung beschrieben werden. Diese Unterschiede zeigten sich vor allem in der Aktivierung des bilateralen sensomotorischen Kortex und des inferioren Lobus parietalis, rechts deutlicher als links. Ebenfalls zeigte sich eine positive Korrelation der Hand-Finger-Imitation, Dynamische Balance und Diadochokinese mit ROIs im rechten Gyrus postcentralis und im IPL sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in der Verumgruppe. Ferner konnte in der Gruppe der Probanden mit ASD während der Verarbeitung biologischer Bewegung weniger Aktivität im rechten Gyrus temporalis medialis (MTG), welcher nahe dem STS gelegen ist, nachgewiesen werden.

In unserer Studie nachgewiesene minderaktivierte Areale im IPL und MTG überlappen mit den Ergebnissen einer fMRT-Studie, welche gestaltet wurde, um die Imitationsfähigkeiten von Personen mit ASD zu untersuchen (Williams et al., 2006). In jener Studie zeigte sich eine verminderte Aktivität im rechten IPL in allen Aufgabenstellungen, nicht nur für Imitationsaufgaben. In unserer Studie präsentierte sich die verminderte Aktivität im rechten IPL ausschließlich bei der Beobachtung sich bewegender Personen, welche mittels Leuchtpunkten dargestellt wurden; entsprechend einer biologischen Bewegung. Dies deutet daraufhin, dass die bekannte Schwäche in der Handlungsimitation bei Personen mit autistischem Krankheitsbild, ebenso wie die Beeinträchtigungen der dynamischen Balance und der Diadochokinese, entweder Ergebnisse einer Schädigung in der Verarbeitung biologischer Bewegung oder eines gestörten Selbst-Fremd-Abgleiches sind (Freitag et al., 2006; Freitag et al., 2007; Williams et al., 2004). Beide Fähigkeiten sind von einer intakten Funktion des rechten IPL abhängig (Uddin et al., 2006). Ausschließlich in der Kontrollgruppe war zusätzlich eine starke Korrelation der Hand-Finger-Imitation mit Aktivität im rechten Gyrus frontalis inferior (IFG) während des Stimulus der biologischen Bewegung nachzuweisen. 2006 wurde durch *Dapretto et al.* von einer verminderten Aktivität in dieser Region bei Menschen mit ASD, während der Imitation emotionaler Ausdrücke, berichtet. In unserer Studie konnte in dieser Region keine

unterschiedliche Aktivität zwischen den Gruppen nachgewiesen werden und auch die Fähigkeiten der Hand-Finger-Imitation der Gruppe mit ASD stand nur gering mit einer Aktivierung im rechten IFG im Zusammenhang. Der IFG scheint folglich für die Fähigkeit der Handlungsimitation bei Personen mit autistischem Krankheitsbild keine Rolle zu spielen; ganz im Gegensatz zu der stark hypoaktivierten Parietalregion, welche unsere Studie erfasste. Die Studie von *Williams et al.* (2006) beschrieb unterschiedliche Aktivität zwischen den Gruppen im rechten MTG vor allem während der Imitationsaufgabe, nicht bei der Exekutivaufgabe. Die in dieser Studie angegebenen MNI Koordinaten lagen sehr nahe bei den Koordinaten der hypoaktivierten MTG-Region in unserer Verumgruppe während der Wahrnehmung biologischer Bewegung. In einer vorangehenden Studie wurde die These aufgestellt, dass die Verarbeitung von beobachtetem Handeln und die reafferenten motorischen Kopien, welche beim Imitator entstehen, im rechten MTG/STS interagieren (Iacoboni et al., 2001). Zusammengefasst deuten diese Ergebnisse auf eine mögliche Beteiligung des rechten MTG/STS bei der Betrachtung von Handlung (Wahrnehmung biologischer Bewegung) und bei Imitation hin. Der rechte IPL scheint dagegen vor allem bei der Wahrnehmung biologischer Bewegung und beim ausführenden Handeln einbezogen zu sein, unabhängig von der gleichlaufenden Imitation.

Sowohl die Verarbeitung komplexer Bewegung, als auch die Verarbeitung biologischer Bewegung hängt von der Integration von Form und Bewegung ab (Thompson et al., 2005). Die Verarbeitung biologischer Bewegung stellt jedoch im Vergleich zur Verarbeitung bewegter Leuchtpunkte im Raum eine gesteigerte Anforderung dar Informationen einzuflechten und neuronale Systeme zu vernetzen. Bei gesunden Probanden verarbeitet der Gyrus fusiformis Informationen der Struktur-Bewegungs-Differenzierung bei der Betrachtung von Körperbewegung (Peelen et al., 2006). Vor allem im Hinblick auf die Integration von Informationen über Form und Bewegung deuten sowohl die Studienergebnisse von *Castelli et al.* (2002), welche animierte Formen untersuchte, als auch die von uns gemessene Hypoaktivierung im linken Gyrus fusiformis auf eine veränderte neuronale Aktivierung und Koordination bei Personen mit ASD hin. In ähnlicher Weise zeigte sich in unserer Studie auch im linken anterioren Gyrus temporalis superior (STG) eine stark verminderte Aktivität in der Gruppe der Probanden mit ASD während des Kontrastes der biologischen Bewegung. Der STG ist ebenfalls bei der Integration von Form und Bewegung mit eingebunden (Vaina et al., 2001) und spielt vor allem auf der linken Seite beim semantischen Prozess und der Benennung von Personen eine Rolle (Devinsky & D'Esposito, 2004). Bei Rhesusaffen fanden sich im anterioren Teil des STS Zellen, die ein objektzentriertes Gerüst nutzten, welches als Vorlage für animierte Objekte und deren Handlungen diente (Jellema & Perrett, 2006). Demzufolge scheint die starke Hypoaktivierung dieser Areale in der Verumgruppe während der Beobachtung des Stimulus der biologischen Bewegung, Unterschiede in der Differenzierung von Form und Bewegung, sowie Besonderheiten im semantischen Prozess einer Handlung zu bedeuten. Diese Sichtweise wird gestützt durch eine Studie, die Beeinträchtigungen bei Erwachsenen mit ASD bei der Zuordnung sozialer Bedeutung zu verschiedenartigen sich bewegendem visuellen Formstimuli, genannt „Sozial Attribution Task“ (SAT), beschrieb (Klin & Jones, 2006). Betrachtet man die eindeutige Verbindung des linken STG mit dem limbischen System (Zilbovicius et al., 2006), dann scheint die Hypoaktivität im linken STG darauf hin zu weisen, dass die Schwierigkeiten in der sozialen und emotionalen Wahrnehmung bei Menschen mit ASD zumindest teilweise durch die herabgesetzten Fähigkeiten, Form- und Bewegungsinformationen zu integrieren,

oder durch den beeinträchtigten semantischen Prozess bei Informationen biologischer Bewegung zu erklären ist.

Ergänzend ist die verminderte Aktivierung in frontalen Anteilen des Gehirns, dem anterioren Cingulum als Teil des limbischen Systems und in den Occipitalregionen, bei Personen mit autistischem Krankheitsbild während der Wahrnehmung biologischer Bewegung durch Gruppenunterschiede in über- oder untergeordneten Aufmerksamkeitsprozessen zu erklären (Castelli et al., 2002). Mehrere Studien, welche Aufgaben verwendeten, die auf Aufmerksamkeitsprozessen wie z.B. das Arbeitsgedächtnis beruhten, zeigten bei Personen mit ASD eine verminderte Aktivität im anterioren Cingulum sowie im medialen Frontalkortex (Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003; Pierce et al., 2001; Silk et al., 2006). Diese Ergebnisse können als echte Probleme in der Aufmerksamkeitsfähigkeit bei Menschen mit ASD interpretiert werden. Hier unterschieden sich die Ergebnisse unserer Studie; weder der Gyrus cinguli anterior, noch die präfrontalen Regionen zeigten verminderte Aktivität während der Beobachtung sich im Raum bewegendes Leuchtpunkte unabhängig von einer bestimmten Art der Bewegung. Auch neuropsychologische Studien konnten ein generelles Aufmerksamkeitsdefizit bei Menschen mit ASD nicht bestätigen (Johnson et al., 2007). Gegebenenfalls könnte man eine Minderaktivierung in diesen Arealen bei der Beobachtung biologischer Bewegung in unserer Studie auch im Bezug auf eine reduzierte parieto-frontale Konnektivität bei Personen mit autistischem Krankheitsbild sehen. Diese Hypothese ist hier bedauerlicherweise nicht untersucht worden. Herabgesetzte Konnektivität in parietalen und frontalen Arealen beschrieb jedoch eine Studie über visuomotorische Koordination bei männlichen Erwachsenen mit Autismus (Villalobos et al., 2005).

Eine strukturelle MRT-Studie zur Bestimmung der kortikalen Dicke zeigte einen verminderten Gehalt an grauer Substanz im somatosensorischen Kortex, dem IPL beidseits, sowie im rechten STS und im anterioren Cingulum bei Menschen mit ASD (Hadjikhani et al., 2006). Hierdurch kann die Bedeutung unserer Ergebnisse über die Wahrnehmung biologischer Bewegung nochmals bestätigt werden, da diese Bereiche den hypoaktivierten Arealen bei Personen mit ASD in unserer Studie entsprechen. Aufgrund der Ergebnisse von *Hadjikhani et al.* (2006) ist zu erwarten, dass neuronale Verarbeitungsprozesse bei neurophysiologischen Aufgabenstellungen, welche in diesem Bereich der verminderten grauen Substanz ablaufen, zwangsläufig zu einer verminderten Aktivität im fMRT bei Personen mit ASD führen.

Zusammenfassend berichteten wir von einer deutlich veränderten neuronalen Verarbeitung biologischer Bewegung bei Personen mit ASD und außerdem über Unterschiede in der Verarbeitung sich im Raum bewegendes Leuchtpunkte, unabhängig von biologischer Bewegung. Der Schweregrad autistischer Symptome korrelierte mit weniger Aktivierung im IPS und STS während der Wahrnehmung sich im Raum bewegendes Leuchtpunkte. Dies lässt den Schluss zu, dass Schwierigkeiten bei höher geordneter Bewegungswahrnehmung oder bei der Integration von Informationen über komplexe Bewegungsmuster im Assoziationskortex mit autistischen Symptomen in Zusammenhang stehen. Eine zielgerichtete Korrelation zwischen der neuronalen Aktivität während der Wahrnehmung biologischer Bewegung und den Fähigkeiten bei Hand-Finger-Imitation, dynamischer Balance und Diadochokinese wurde vermerkt. Diese Ergebnisse unterstreichen die mögliche Relevanz der Unterschiede in der Wahrnehmung biologischer Bewegung, eines gestörten

Selbst-Fremd-Abgleiches bei Imitation und der grobmotorischen Schwierigkeiten bei Menschen mit ASD.

Dennoch bleiben Fragen im Hinblick auf die Wahrnehmung und Verarbeitung biologischer Bewegung bei Autismus-Spektrum-Störung offen und sollten in weiterführenden Studien verifiziert werden. Sie könnten weitere Grundlagen für die Entwicklung spezifischer Therapieprogramme sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Achenbach TM (1991) Manual for the Youth Self-Report and 1991 profile. Burlington, VT: University Vermont Department of Psychiatry
2. Achenbach TM (1997) Manual for the Young Adult Self-Report and Young Adult Behaviour Checklist. Burlington, VT: University of Vermont Department of Psychiatry
3. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372:669-672
4. Allison T, Puce A, McCarthy G (2000) Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn. Sci.* 4:267-278
5. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed) DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Association
6. Asperger H (1944) Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Arch Psychiat Nerven* 117:73-136
7. Bailey A, Palferman S, Heavey L, Le Couteur A (1998) Autism: the phenotype in relatives. *J Autism Dev Disord* 28:369-392
8. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T (2006) Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 368:210-215
9. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U (1985) Does the autistic child have a "theory of mind". *Cognition* 21:37-46
10. Belmonte MK, Yurgelun-Todd DA (2003) Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Brain Research Cognitive Brain Research* 17:651-664
11. Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J (2003) Motion perception in autism: a "complex" issue. *J Cogn Neurosci* 15:218-225
12. Bertone A & Faubert J (2005a) Demonstrations of decreased sensitivity to complex motion information not enough to propose in autism-specific neural etiology. *J Autism Dev Disord* 36:55-64
13. Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J (2005b) Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain* 128:2430-2441
14. Bishop DV, Maybery M, Maley A, Wong D, Hill W, Hallmayer J (2004) Using self-report to identify the broad phenotype in parents of children with autistic spectrum disorders: a study using the Autism-Spectrum Quotient. *J Child Psychol Psychiatry* 45:1431-1436
15. Bishop DV, Maybery M, Wong D, Maley A, Hallmayer J (2006) Characteristics of the broader phenotype in autism: a study of siblings using the children's communication checklist-2. *Am J Med Genet B* 141:117-122
16. Blake R, Turner LM, Smoski MJ, Pozdol SL, Stone WL (2003) Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. *Psychol.Sci.* 14:151-157
17. Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Baumann ML (2001) Density and distribution of hippocampal neurotransmitter receptors in autism: an autoradiographic study. *J Autism Dev Disord* 31:537-543
18. Bleuler E (1911) Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenen. In: Aschaffenburg, G Hrsg. *Handbuch der Psychiatrie*. Abt. 4, Teil 1. Leipzig: Deuticke

19. Boddaert N, Chabane N, Belin P, Bourgeois M, Royer V, Barthelemy C, Mouren-Simeoni MC, Philippe A, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M (2004a) Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiat* 161:2117-2120
20. Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH et al (2004b) Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: A voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage* 23:364-369
21. Bolte S & Poustka F (2004) The German form of the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS): first results on reliability and validity. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 32:45-50
22. Bolton PF, Griffiths PD (1997) Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 349:392-395
23. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A (2002) Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 125:1247-1255
24. Bonda E, Petrides M, Ostry D, Evans A (1996) Specific involvement of human parietal systems and the amygdala in the perception of biological motion. *J. Neurosci.* 16:3737-3744
25. Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D, Dalpra L, Miozzo M, Micheli R et al (2001) Relationship between clinical and genetic features in 'inverted duplicated chromosome 15' patients. *Pediatr Neurol* 24:111-116
26. Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann KP, Zilles K, Fink GR (2001) Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 29:287-296
27. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL (2003) Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:5497-5502
28. Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 125:1839-1849
29. Chen W, Ogawa S (2000) Principles of BOLD Functional MRI. In: Moonen CTW, Bandettini PA (eds) *Functional MRI*. Springer, Berlin :103-113
30. Chen W, Landau S, Sham P, Fombonne E (2004) No evidence for links between autism, MMR and measles virus. *Psychol Med* 34:543-553
31. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, van Amelsvoort T, Robertson DM, Rowe A, Phillips M, McAlonan G, Howlin P, Murphy DG (2000) The functional neuroanatomy of social behaviour: Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expression. *Brain* 123:2203-2212
32. Dakin S & Frith U (2005) Vagaries of visual perception in autism. *Neuron* 48:497-507
33. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY et al (2006) Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* 9:28-30
34. Del Viva MM, Iglizzi R, Tancredi R, Brizzolara D (2006) Spatial and motion integration in children with autism.. *Vision Research* 46:1242-1252
35. Devinsky O, D'Esposito M (2004) *Neurology of Cognitive and Behavioural Disorders*. Oxford: Oxford University Press
36. Engel AK (2006) Neuronale Grundlagen der Merkmalsintegration. In: Karnath H-O, Thier P (eds) *Neuropsychologie*. 2. Auflage. Springer, Heidelberg

37. Folstein S & Rutter M (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18:297-321
38. Folstein S & Rutter M (1988) Autism: familial aggregation and genetic implications. *J Autism Dev Disord* 18:003-030
39. Fombonne E (2003a) Modern views of autism. *Can J Psychiatry* 8:503-505
40. Fombonne E (2003b) Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 33:365-382
41. Freitag CM (2008) *Autismus- Spektrum-Störung*. Reinhardt Verlag, München
42. Freitag CM (2007) The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular Psychiatry* 12:2-22
43. Freitag CM, Kleser C, Schneider M, Von Gontard A (2007) Quantitative assessment of neuromotor function in adolescents with high functioning autism and asperger syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 37:948-959
44. Freitag CM, Kleser C, Von Gontard A (2006) Imitation and language abilities in adolescents with Autism Spectrum Disorder without language delay. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 15:282-291
45. Freitag CM, Konrad C, Häberlen M, Kleser C, von Gontard A, Reith W, Troje NF, Krick C (2008) Perception of biological motion in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 46:1480-1494
46. Frith U & Happé F (1994) Autism: Beyond theory of mind. *Cognition* 50:115-132
47. Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I et al (2005) Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Annals of Neurology* 58:466-469
48. Goldenberg G (1996) Defective imitation of gestures in patients with damage in the left or right hemispheres. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 61:176-180
49. Goodale MA & Milner D (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.* 15:20-25
50. Goodale MA, Meenan JP, Bulthoff HH, Nicolle DA, Murphy KJ, Racicot CI (1994) Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. *Curr. Biol.* 4:604-610
51. Goswami U (2001) *So denken Kinder. Einführung in die Psychologie der kognitiven Entwicklung*. Bern: Hans Huber
52. Grèzes J, Armony JL, Rowe J, Passingham RE (2003) Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain: an fMRI study. *NeuroImage* 18:928-937
53. Grèzes J, Fonlupt P, Bertenthal B, Delon-Martin C, Segebarth C, Decety J (2001) Does perception of biological motion rely on specific brain regions. *Neuroimage* 13:775-785
54. Grossman E, Donnelly M, Price R, Pickens D, Morgan V, Neighbor G, Blake R (2000) Brain areas involved in perception of biological motion. *J. Cogn. Neurosci.* 12:711-720
55. Grossman ED & Blake R (2002) Brain areas active during visual perception of biological motion. *Neuron* 35:1167-1175
56. Gurrieri F, Battaglia A, Torrisi L, Tancredi R, Cavallaro C, Sangiorgi E et al (1999) Pervasive developmental disorder and epilepsy due to maternally derived duplication of 15q11-q13. *Neurology* 52:1694-1697
57. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H (2006) Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb Cortex* 16:1276-1282

58. Harrison RH, Newirth J (1990) The effect of sensory deprivation and ego strength on a measure of autistic thinking. *J Pers Assess* 54:694-703
59. Hawkes RC, Holland GN, Moore WS, Worthington BS (1980) Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the brain: a preliminary clinical assessment with demonstration of pathology. *J Comput Assist Tomogr* 4:577-586
60. Heilman KM, Bowers D, Valenstein E (1993) Emotional disorders with neurological diseases. In: *Clinical neuropsychology* (Heilman KM, Valenstein E, eds). New York: Oxford UP :461-497
61. Howard RJ, Brammer M, Wright I, Woodruff PW, Bullmore ET, Zeki S (1996) A direct demonstration of functional specialization within motion-related visual and auditory cortex of the human brain. *Curr. Biol.* 6:1015-1019
62. Hussman JP (2001) Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. *J Autism Dev Disord* 31:247-248
63. Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G (1999) Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 286:2526-2528
64. Iacoboni M, Koski LM, Brass M, Bekkering H, Woods RP, Dubeau MC et al (2001) Reafferent copies of imitated actions in the right superior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:13995-13999
65. Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, Rizzolatti G (2005) Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *Plos Biology* 3:529-535
66. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK (1993) Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 341:1414
67. Ito H, Mori K, Hashimoto T, Miyazaki M, Hori A, Kagami S, Kuroda Y (2005) Findings of brain 99mTc-ECD SPECT in high-functioning autism--3-dimensional stereotactic ROI template analysis of brain SPECT. *J Med Invest* 52 (1-2):49-56
68. Jacobson R (1986) Disorders of facial recognition, social behaviour and affect after combined bilateral amygdalotomy and subcaudate tractotomy - a clinical and experimental study . *Psychol Med* 16:439-450
69. James TW, Culham J, Humphrey GK, Milner AD, Goodale MA (2003) Ventral occipital lesions impair object recognition but not object-directed grasping: an fMRI study. *Brain* 126:2463-2475
70. Jäncke L (2005) *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und der kognitiven Neurowissenschaften*. Kohlhammer Verlag, Stuttgart
71. Jellema T, Perrett DI (2006) Neural representations of perceived bodily actions using a categorical frame of reference. *Neuropsychologia* 44:1535-1546
72. Johansson G (1973) Visual perception of biological motion and a model of its analysis. *Percept. Psychophys.* 14:202-211
73. Johnson KA, Robertson IH, Kelly SP, Silk TJ, Barry E, Daibhis A et al (2007) Dissociation in performance of children with ADHD and high-functioning autism on a task of sustained attention. *Neuropsychologia* 45:2234-2245
74. Jolliffe T & Baron-Cohen S (1997) Are people with autism and Asperger syndrome faster than normal on the Embedded Figures Test?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 38:527-534
75. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 127:1811-1821

76. Kanner L (1943) Autistic disturbance of affective contact. *Nervous Child* 2:217-250
77. Karnath HO & Thier P (2003) *Neuropsychologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Hongkong London Mailand Paris Tokio; 1.+ 2. Auflage
78. Klauck SM, Munstermann E, Bieber-Martig B, Ruhl D, Lisch S, Schmotzer G et al (1997) Molecular genetic analysis of the FMR-1 gene in a large collection of autistic patients. *Hum Genet* 100:224-229
79. Klin A, Jones W (2006) Attributing social and physical meaning to ambiguous visual displays in individuals with higher-functioning autism spectrum disorders. *Brain and Cognition* 61:40-53
80. Kömpf D, Wessel K (1999) Funktion und Symptomatik einzelner Hirnregionen. In: Hopf HC, Deuschl G, Dreher HC, Reichmann A (eds) *Neurologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart :001-037
81. Koyama T, Tachimori H, Osada H, Takeda T, Kurita H. (2007) Cognitive and symptom profiles in Asperger's syndrome and high-functioning autism. *Psychiatry Clin Neurosci* 61:99-104
82. Kwong KK, Hopkins AL, Belliveau JW, Chesler DA, Porkka LM, McKinstry RC, Finelli DA, Hunter GJ, Moore JB, Barr RG, et al. (1991) Proton NMR imaging of cerebral blood flow using H₂(17)O. *Magn Reson Med* 22:154-158
83. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, et al. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5675-5679
84. Largo RH, Caflisch JA, Hug F, Muggli K, Molnar K, Molinari L, Sheehy A, Gasser T (2001a) Neuromotor development from 5 to 18 years. Part 1: Timed performance. *Developmental Medicine and Child Neurology* 42:436-443
85. Largo RH, Caflisch JA, Hug F, Muggli K, Molnar K, Molinari L (2001b) Neuromotor development from 5 to 18 years. Part 2: Associated movements. *Developmental Medicine and Child Neurology* 42:444-453
86. Largo RH, Fischer J, Caflisch J (2002) *Zürcher neuromotorik*. Zürich: AWE-Verlag :
87. Largo RH, Fischer JE, Rousson V (2003) Neuromotor development from kindergarten age to adolescence: developmental course and variability. *Swiss.Med Wkly.* 133:193-199
88. Laubenberger T & Laubenberger J (1999) *Technik der medizinischen Radiologie; 7. überarbeitete Auflage*. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln
89. Lewis JW, Beauchamp MS, DeYoe EA (2000) A comparison of visual and auditory motion processing in human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 10:873-888
90. Liebisch U (2005) Kortikale Verarbeitung von bewegungs- und sprachrelevanten visuellen Stimuli bei Gehörlosen, Gebärdensprachdolmetschern und Hörenden – eine Untersuchung mit funktioneller Kernspintomografie, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Philosophie (Dr. phil.). Philosophischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
91. Lord C, Rutter M, Le Couteur A (1994) Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 24:659-685
92. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal B, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M (2000) The ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic): A standard measure of social-communication deficits associated with autism spectrum disorders.. *J Autism Dev Disord* 30:205-223
93. Lund TE, Norgaard MD, Rostrup E, Rowe, JB, Paulson OB (2005) Motion or activity: their role in intra- and inter-subject variation in fMRI. *Neuroimage* 26:960-964

94. MacLean JE, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, Mahoney WJ, Bartolucci G et al (1999) Familial factors influence level of functioning in pervasive developmental disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:746-753
95. Malikovic A, Amunts K, Schleicher A, Mohlberg H, Palomero-Gallagher N, Schormann T, Zilles K (2001) Cytoarchitecture and stereotactic location of a preoccipital area in the region of V5/MT. *NeuroImage* 13:S909
96. Mansfield P, Maudsley AA (1976) Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR. *Phys Med Biol* 21:847-852
97. Mansfield P, Maudsley AA (1977) Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 50:188-194
98. Mark VH, Ervin FR, Sweet W (1972) Deep temporal lobe stimulation in man. In: *The neurobiology of the amygdala* (Eleftheriou BE, ed). New York: Plenum :485-507
99. Maunsell JHR, Nealey TA, DePriest DD (1990) Magnocellular and parvocellular contributions to responses in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey. *J Neurosci* 10:3323-3334
100. Merigan WH & Maunsell JHR (1993) How parallel are the primates visual pathways?. *Annual Review of Neuroscience* 16:369-402
101. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G (2004) Glute- und casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD 003498:
102. Milne E, Swettenham J, Hansen P, Campbell R, Jeffries H, Plaisted K (2002) High motion coherence thresholds in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 43:255-263
103. Milne E, Swettenham J, Campbell R (2005) Motion perception and autistic spectrum disorder: A review.. *Cahiers de Psychologie Cognitive-Current Psychology of Cognition* 23:12114
104. Milne E, White S, Campbell R, Swettenham J, Hansen P, Ramus F (2006) Motion and form coherence detection in autistic spectrum disorder: Relationship to motor control and 2:4 digit ratio. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 36:225-237
105. Milner AD & Goodale MA (1993) Visual pathways to perception and action. *Prog.Brain Research* 95:317-337
106. Minshew NJ, Williams DL (2007) The new neurobiology of autism. *Archives of Neurology* 64:945-950
107. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA (1983) Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci.* 6:414-417
108. Müller RA, Kleinmans N, Kemmotsu N, Pierce K, Courchesne E (2003) Abnormal variability and distribution of functional maps in autism: An fMRI study of visuomotor learning. *American Journal of Psychiatry* 160:1847-1862
109. Noterdaeme M, Wriedt E, Höhne C. (2010) Asperger's syndrome and high-functioning autism: language, motor and cognitive profiles. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19:475-481
110. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T et al (2000) Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 123:1838-1844
111. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113
112. Pandya DN & Yeterian EH (1996) Comparison of prefrontal architecture and connections. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* 351:1423-1432

113. Peelen MV, Wiggett AJ, Downing PE (2006) Patterns of fMRI activity dissociate overlapping functional brain areas that respond to biological motion. *Neuron* 49:815-822
114. Pellicano E, Gibson L, Maybery M, Durkin K, Badcock DR (2005) Abnormal global processing along the dorsal visual pathway in autism: a possible mechanism for weak visuospatial coherence? *Neuropsychologia* 43:1044-1053
115. Pelphrey KA, Mitchell TV, McKeown MJ, Goldstein J, Allison T, McCarthy G (2003) Brain activity evoked by perception of human walking: controlling for meaningful coherent motion. *J Neurosci* 23:6819-6825
116. Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G (2005) Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain* 128:1038-1048
117. Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E (2001) Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: Evidence from functional MRI. *Brain* 124:2059-2073
118. Plaisted KC, Swettenham J, Rees L (1999) Children with autism show local precedence in a divided attention task and global precedence in a selective attention task. *Journal of Child Psychology and Child Psychiatry* 40:733-742
119. Poustka F, Lisch S, Rühl D, Schmötzer G, Werner K (1996) The standardized diagnosis of autism, Autism Diagnostic Interview-Revised: Interrater reliability of the German form of the interview. *Psychopathology* 29:145-153
120. Puce A & Perrett D (2003) Electrophysiology and brain imaging of biological motion. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 358:435-445
121. Putz R & Pabst R (eds) (2000) *Sobotta-Atlas der Anatomie des Menschen, Band 1*. Urban & Fischer, München Jena, 21. Auflage :
122. Remschmidt H, Kamp-Becker I (2007) Das Asperger-Syndrom- eine Autismus-Spektrum-Störung. *Deutsches Ärzteblatt, Jahrgang 104* 13:743-751
123. Remschmidt H (2008) *Autismus - Erscheinungsformen, Ursachen, Hilfen*. München: CH Beck; 4. Auflage
124. Remschmidt H, Martin M (2008) *Autistische Syndrome*. In: Esser, G (Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Psychologie und Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
125. Remschmidt H, Kamp-Becker I (2008) *Tiefgreifende Entwicklungsstörung: Autismus-Spektrum-Störung*. In: Remschmidt H, Mattejat F, Warnke A (eds), *Therapie psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlicher*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
126. Ring HA, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Williams SC, Brammer M, Andrew C et al (1999) Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: A functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain* 122(Pt 7):1305-1315
127. Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM (1985) Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiat* 142:74-77
128. Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V (2001) Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews. Neuroscience* 2:661-670
129. Rizzolatti G (2005) The mirror neuron system and its function in humans. *Anat Embryol* 210:419-421
130. Roach ES, Sparagana SP (2004) Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 19:643-649
131. Rogers SJ & Pennington BF (1991) A theoretical approach to the deficit in infantile autism. *Dev Psychopathol* 3:137-162

132. Roy M, Dillo W, Emrich HM, Ohlmeier MD (2009) Das Asperger-Syndrom im Erwachsenenalter. *Deutsches Ärzteblatt*, Jahrgang 106 5:59-64
133. Rutter M, Andersen-Wood L, Beckett C, Breidenkamp D, Castle J, Groothues C, Kreppner J, Keaveney L, Lord C, O'Connor TG (1999) Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. *J Child Psychol Psychiatry* 40:537-549
134. Sahraie A, Weiskrantz L, Barbur JL, Simmons A, Williams SC, Brammer MJ. (1997) Pattern of neuronal activity associated with conscious and unconscious processing of visual signals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:9406-9411
135. Sahraie A, Trevelyan CT, Weiskrantz L, Olson J, MacLeod MJ, Murray AD, Dijkhuizen RS, Counsell C, Coleman R (2003) Spatial channels of visual processing in cortical blindness. *Eur J Neurosci* 18:1189-1196
136. Schultz RT, Grelotti DJ, Klein A, Kleinman J, Van der Gaag C, Marois R, Skudlarski P (2003) The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Phil Trans R Soc Lond B* 358:415-427
137. Shmuelof L & Zohary E (2005) Dissociation between ventral and dorsal fMRI activation during object and action recognition. *Neuron* 47:457-470
138. Silk TJ, Rinehart N, Bradshaw JL, Tonge B, Egan G, O'Boyle MW et al (2006) Visuospatial processing and the function of prefrontal-parietal networks in autism spectrum disorders: A functional MRI study. *American Journal of Psychiatry* 163:1440-1443
139. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, Hall AJ (2004) MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 364:963-969
140. Spencer J, O'Brien J, Riggs K, Braddick O, Atkinson J, Wattam-Bell J (2000) Motion processing in autism: evidence for a dorsal stream deficiency. *Neuroreport* 11:2765-2767
141. Spiker D, Lotspeicher L, Kraemer HC, Hallmayer J, McMahon W, Petersen PB et al. (1994) Genetics of autism: characteristics of affected and unaffected children from 37 multiplex families. *Am J Med Genet* 54:27-35
142. Steklis HO & Kling A (1985) Neurobiology of affiliative behavior in non-human primates. In: *The psychobiology of attachment and separation* (Reite M, Field T, eds). New York: Academic :93-129
143. Sutcliffe JS, Nurmi EL, Lombroso PJ (2003) Genetics of childhood disorders: XLVII. Autism, part 6: duplication and inherited susceptibility of chromosome 15q11-q13 genes in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:253-256
144. Szatmari P, Bartolucci G, Bremner R. (1989) Asperger's syndrome and autism: comparison of early history and outcome. *Dev Med Child Neurol* 31:709-720
145. Teitelbaum O, Benton T, Shah PK, Prince A, Kelly JL, Teitelbaum P (2004) Eshkol-Wachman movement notation in diagnosis: the early detection of Asperger's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 101:11909-11914
146. Thomas JA, Johnson J, Peterson Kraai TL, Wilson R, Tartaglia N, LeRoux J et al (2003) Genetic and clinical characterization of patients with an interstitial duplication 15q11-q13, emphasizing behavioral phenotype and response to treatment. *Am J Med Genet A* 119:111-120
147. Thompson JC, Clarke M, Stewart T, Puce A (2005) Configural processing of biological motion in human superior temporal sulcus. *Journal of Neuroscience* 25:9059-9066
148. Thompson JC, Hardee JE, Panayiotou A, Crewther D, Puce A (2007) Common and distinct brain activation to viewing dynamic sequences of face and hand movements. *Neuroimage* 37:966-973

149. Trepel M (1999) *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (2., komplett überarb. Aufl.). München Stuttgart Jena Lübeck Ulm: Urban & Fischer.
150. Troje NF (2002) Decomposing biological motion: a framework for analysis and synthesis of human gait pattern. *J Vis.* 2:371-387
151. Uddin LQ, Molnar-Szakacs I, Zaidel E, Iacoboni M (2006) rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 1:65-71
152. Ungerleider LG & Mishkin M (1982) Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW (Eds.), *Analyses of Visual Behavior*, MIT Press, Cambridge, MA:549-586
153. Vaina LM, Solomon J, Chowdhury S, Sinha P, Belliveau JW (2001) Functional neuroanatomy of biological motion perception in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:11656-11661
154. Villalobos ME, Mizuno A, Dahl BC, Kemmotsu N, Muller RA (2005) Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage* 25:916-925
155. Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A (2004) Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 45:135-170
156. Waiter GD, Williams JHG, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A (2004) A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorder. *Neuroimage* 22:619-625
157. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351:637-641
158. Watson JDG, Myers R, Frackowiak RSJ, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC, Shipp S, Zeki S (1993) Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Cereb Cortex* 3:79-94
159. Weintraub MI, Khoury A, Cole SP (2007) Biologic effects of 3 Tesla (T) MR imaging comparing traditional 1.5 T and 0.6 T in 1023 consecutive outpatients. *J Neuroimaging* 17:241-245
160. Weiskrantz L, Barbur JL, Sahraie A (1995) Parameters affecting conscious versus unconscious visual discrimination with damage to the visual cortex (V1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:6122-6126
161. Whiten A & Brown J (1999) Imitation and the reading of other minds: Perspectives from the study of autism, normal children and non-human primates. In: S. Braten (ed), *Intersubjektive communication and emotion in ontogeny: a sourcebook*. Cambridge University Press :260-280
162. Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G (2003) Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 40:655-664
163. Williams JHG, Whiten A, Suddendorf T, Perrett DI (2001) Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25:287-295
164. Williams JH, Whiten A, Singh T (2004) A systematic review of action imitation in autistic spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 34:285-299
165. Williams JHG, Waiter GD, Gilchrist A, Perrett DI, Murray AD, Whiten A (2006) Neural mechanisms of imitation and "mirror neuron" functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia* 44:610-621
166. Wilms M, Eickhoff SB, Specht K, Amunts K, Shah NJ, Malikovic A, Fink GR (2005) Human V5/MT+: comparison of functional and cytoarchitectonic data. *Anat Embryol* 210:485-465

167. Wimmer K (2003) FMRI Time Series Analysis with the Software SPM99; Diplomarbeit zur Erlangung des akademischen Grades Magistra der Naturwissenschaften. Formal- und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Wien
168. Witkin HA, Oltman PK, Raskin E, Karp S (1971) A manual for the Embedded Figures Test. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press
169. World Health Organisation (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organisation: Geneva
170. Yirmiya N, Pilowsky T, Nemanov L, Arbelle S, Feinsilver T, Friedl et al (2001) Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *Am J Med Genet* 105:381-386
171. Yirmiya N, Shaked M (2005) Psychiatric disorders in parents of children with autism: a metaanalysis. *J Child Psychol Psychiatry* 46:69-83
172. Young AW, Aggleton JP, Hellawell DJ, Johnson M, Broks P, Hanley JR (1995) Face processing impairments after amygdalotomy. *Brain* 118:15-24
173. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF et al (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: A PET study. *American Journal of Psychiatry* 157:1988-1993
174. Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N (2006) Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends in Neuroscience* 29:359-366

7 Publikation

Originalarbeit

Freitag CM, Konrad C, Häberlen M, Kleser C, von Gontard A, Reith W, Troje NF, Krick C (2008)
Perception of biological motion in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 46:1480-1494

8 Dank

Abschließend möchte ich allen Probanden meinen Dank aussprechen. Sie alle haben sehr viel Zeit und Geduld aufgebracht haben, um an dieser Studie teilzunehmen.

Vor allem den Teilnehmern mit Autismus und Asperger Syndrom ist ein ganz besonderer Dank auszusprechen. Es verdient große Anerkennung, dass es ausnahmslos allen gelungen ist, über eine Stunde in dem doch sehr beengten MRT-Gerät zu verbringen und die gestellten Aufgaben gewissenhaft und konzentriert auszuführen.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Professor Dr. med. Dipl.-Theol. Christine M. Freitag für die Überlassung des Themas, für die Untersuchungsdaten vorangehender Arbeiten und für ihre allzeit freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der wissenschaftlichen Arbeit und der Erstellung der Dissertation.

Herrn Dr. Christoph Krick danke ich für die stets freundliche und kompetente Betreuung bei der Durchführung der fMRT-Aufnahmen und für seine Hilfe bei den aufwendigen Berechnungen. In zahlreichen Diskussionen habe ich von ihm wertvolle Einsichten und Anregungen erhalten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. A. von Gonthard und Prof. Dr. W. Reith für ihren Beistand und die Möglichkeit, die Dissertation in ihren Kliniken durchführen zu können.

Danke an Herrn Thomas Nagel, der mir freundlicherweise als Filialleiter eines Optikerfachgeschäftes in Homburg Kontaktlinsen für drei Probanden zur Verfügung gestellt hat.

Herzlichen Dank an meine Familie und Freunde, besonders an Elli und Thomas, die alle Ihren Teil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderes Dankeschön an meine Eltern und Großeltern, die mich während meiner Schul- und Studienzeit immer großzügig unterstützt, mir ihr Vertrauen entgegengebracht und mit viel Geduld das Ende dieser Arbeit erwartet haben.

Und natürlich Danke an meinen lieben Mann Thomas, der mit seiner grenzenlosen Geduld, seiner Unterstützung und seinen Ermutigungen das Ende dieser Arbeit begleitet hat.