

Aus dem Department für Psychische Erkrankungen
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau

Strukturelle Konnektivität der weißen Substanz in Menschen mit Autismus Spektrum Störung



INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2018

von Leonie Merz

geboren in Recklinghausen

Dekan: Prof. Dr. Norbert Südkamp

1. Gutachter: PD. Dr. Evgeniy Perlov

2. Gutachterin: Prof. Dr. Almut Zeeck

Jahr der Promotion: 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	9
1.1 Die Autismus Spektrum Störung.....	9
1.1.1 Geschichte und Klassifikation.....	9
1.1.2 Epidemiologie.....	12
1.1.4 Symptome.....	13
1.1.5 Komorbiditäten.....	14
1.1.5.1 Depression.....	15
1.1.5.2. ADHS.....	15
1.1.5.3. Angst- und Zwangsstörungen.....	16
1.1.6. Ätiologie.....	17
1.1.7. Pathogenetische Modelle.....	18
1.1.7.1. Die Theorie der schwachen Zentralen Kohärenz	18
1.1.7.2. Die Theorie der Exekutiven Dysfunktion.....	19
1.1.7.3. „Theory of Mind“.....	20
1.1.8. Diagnostik.....	21
1.1.9. Therapie und Prognose.....	24
1.2. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI).....	25
1.2.1. Funktionsweise der DTI.....	25
1.2.2. Das Ellipsoidmodell.....	29
1.2.3. Die Fraktionelle Anisotropie.....	30
1.2.4. Die Mean Diffusivity (MD), Radial Diffusivity (RD) und Axial Diffusivity (AD)	30
1.2.5. Traktographie.....	31
1.3. Studien zur Konnektivität in Patienten mit ASS.....	32
1.3.1. post-mortem Studien.....	33
1.3.2. fMRT-Studien.....	33
1.3.3. sMRT-Studien.....	34
1.3.4. DTI-Studien.....	34
1.4. Ziele und Fragestellungen dieser Arbeit.....	42
2. Material und Methoden.....	45
2.1. Stichprobe.....	45
2.1.1. Patientengruppe.....	45
2.1.2. Kontrollgruppe.....	46
2.3. Psychometrische Messinstrumente	46
2.3.1. Fragebögen.....	47
2.3.1.1. Autismus-Spektrum-Quotient (AQ).....	47
2.3.1.2. Empathie Quotient (EQ).....	47
2.3.1.3. Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität (SRS-2).....	48
2.3.1.4. Symptom-Checkliste 90 (SCL90).....	48
2.3.1.5. Beck-Depression-Inventory II (BDI-II).....	48
2.3.1.6. Wender Utah Rating Scale- kurz (WURS-k).....	49
2.3.1.7. Toronto-Alexithymie-Skala-26 (TAS -26).....	49
2.3.1.8. Saarbrücker Persönlichkeits-Fragebogen (SPF).....	49
2.3.2. Intelligenztest.....	49
2.3.2.1. Culture Fair Intelligence Test 20- revidiert (CFT 20-R).....	50
2.3.2.2. Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest B (MWT-B).....	50
2.3.3. Gesprächsbasierte psychometrische Testverfahren.....	50
2.3.3.1. Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen (ADOS).....	50
2.3.3.2. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV I (SKID I mini).....	51
2.3. Bildgebende Verfahren.....	51

2.3.1. Vorbereitung und Aufklärung.....	51
2.3.2. Anatomische MRT-Aufnahme.....	52
2.3.3. DTI-Messung.....	52
2.4. Datenverarbeitung.....	53
2.4.1. Datensicherung und Transfer.....	53
2.4.2. Co-Registrierung.....	53
2.4.3. Segmentierung.....	53
2.4.4. Tensor- & Diffusions-Berechnung.....	54
2.4.5. DARTEL Normalization.....	54
2.4.6. Smoothing.....	55
2.4.7. Global Fiber Tracking.....	55
2.5. Statistische Auswertung.....	55
2.5.1. Gruppenvergleiche demographischer, psychometrischer und volumetrischer Daten.....	55
2.5.2. Gruppenvergleiche der DTI-Daten.....	56
2.5.3. Korrelationen.....	56
3. Ergebnisse	57
3.1. Ergebnisse der demographischen Daten.....	57
3.2. Ergebnisse der psychometrischen Daten.....	59
3.3. Ergebnisse der volumetrischen Daten	62
3.4. Ergebnisse der DTI-Daten.....	63
3.4.1. Vergleich der FA und MD.....	63
3.4.2. Vergleich der Fiber Density mithilfe der Visit Maps.....	63
3.4.2. Korrelationen.....	64
4. Diskussion.....	65
4.1. Demographie.....	65
4.2. Psychometrie.....	66
4.3. Gehirnvolumina.....	68
4.4. Fraktionelle Anisotropie.....	68
4.5. Mittlere Diffusion.....	72
4.6. Faserdichte.....	73
4.7. Korrelationen.....	75
4.8. Limitationen.....	76
4.9. Blick in die Zukunft.....	77
5. Zusammenfassung	79
Literaturverzeichnis.....	80
Abbildungsverzeichnis.....	102
Tabellenverzeichnis.....	103
Publikationen.....	104
Erklärung zum Eigenanteil.....	105
Danksagung.....	107
Lebenslauf.....	108
Eidesstaatliche Erklärung	109

Abkürzungsverzeichnis

ABA	Applied Behavior Analysis
ACC	anteriorer cingulärer Kortex
AD	Axiale Diffusions
ADC	apparent diffusion coefficient
ADHS	Aufmerksamkeits Defizit Hyperaktivität Syndrom
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
AS	Asperger Syndrom
ASS	Autismus Spektrum Störung
AQ	Autismus Quotient
BAP	Breiter Autismus-Phänotyp
BDI-II	Beck-Depression-Inventory II
CC	Corpus callosum
CDC	Center for disease control
CFT20-R	Culture Fair Intelligence Test 20- revidiert
CNV	Copy Number Variants
D	Diffusionskonstante
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT	Deterministische Traktographie
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	Diffusions-gewichtete Bildgebung
DZ	Dizygote Zwillinge
EF	Exekutive Funktionen
EQ	Empathie Quotient
FA	Fraktionelle Anisotropie
FACT	Fiver assignment by continuos tracking
FASTER	das Freiburger Asperger Spezifische Therapieprogramm für Erwachsene

fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
GM	Grey Matter, Graue Substanz
HFA	Hoch-funktionaler Autismus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILF	Fasciculus longitudinalis inferior
IQ	Intelligenz Quotient
KOMPASS	Kompetenztraining für Jugendliche mit Autismus- Spektrum-Störungen
LFA	Low-functioning Autismus
m	männlich
MD	Mittlere Diffusion
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest B
MZ	Monozygote Zwillinge
NTC	neurotypische Kontrollen
OFC	orbito-frontal Kortex
PT	Probabilistische Traktographie
rACC	rostraler anteriorer cingulärer Kortex
RD	Radiale Diffusion
ROI	Region of Interest
SCL-90	Symptom Checkliste 90
SD	Standardabweichung
SLF	Fasciculus longitudinalis superior
SRS	Social Responsiveness Scale
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
TBV	Total Brain Volumene
TEACCH	Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children
ToM	Theory of Mind
TOMTASS	Theory Of Mind Training für Autismus-Spektrum-Störungen
UF	Fasciculus uncinatus
UZASF	Universitären Zentrum Autismus Spektrum Freiburg

VBA	Voxelbasierte Analyse
w	weiblich
WM	White Matter, Weiße Substanz

1. Einleitung

Die folgende Arbeit beschreibt eine Studie des Departments für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Freiburg zur strukturellen Konnektivität im Gehirn von Menschen mit Autismus Spektrum Störung (ASS). In der Studie wurden Patienten mit ASS mittels MR-Tomographie untersucht, wobei eine Diffusions-Tensor-Messung durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen von gesunden Probanden statistisch verglichen.

Zunächst wird ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand des Krankheitsbildes der Autismus Spektrum Störung gegeben und in die Methode der Diffusions-Tensor-Bildgebung und des „Global Fiber Tracking“ eingeführt, sodass die in dieser Studie gemessenen Werte eingeschätzt und interpretiert werden können. Außerdem wird speziell auf andere MRT-Studien zur Konnektivität eingegangen und eine ausführliche Beschreibung der bestehenden Studienergebnisse dargelegt. Die Einleitung endet mit einer Zusammenfassung der Ziele und Fragestellungen unserer Studie.

1.1 Die Autismus Spektrum Störung

1.1.1 Geschichte und Klassifikation

Im Jahre 1926 beschrieb die russische Ärztin Grunja E. Ssucharewa (1891-1981) vermutlich erstmals das Krankheitsbild Autismus, welches sie als „*schizoide Psychopathie*“ (Ssucharewa, Dr., 1926) bezeichnete. Die Symptome der Autismus-Spektrum-Störung waren bis dato nicht benannt worden und die Studien von Ssucharewa erlangten wenig Aufmerksamkeit. Fast 20 Jahre später verwendeten Hans Asperger (1906-1980) und Leo Kanner (1894-1981) unabhängig voneinander für ähnliche klinische Bilder den Begriff *Autismus*. Ursprünglich geht der Begriff *Autismus* auf den Schweizer Psychiater Eugen Bleuler (1857-1939) zurück. Er beschrieb mit dem Begriff sozialen Rückzug und Selbstzentriertheit bei Patienten mit Schizophrenie (Barahona-Corrêa & Filipe, 2016; Biscaldi, 2016).

1943 veröffentlichte Leo Kanner einen Artikel über 11 Kindern, an denen ihm die mangelnde Fähigkeit emotionale Beziehungen aufzubauen, stereotype, rigide Verhaltensweisen,

Sprachschwierigkeiten sowie Schwierigkeiten im Umgang mit Veränderungen in der Umwelt oder Tagesabläufen auffielen (Kanner, 1943). Seine Studie erlangte nach und nach Aufmerksamkeit in der wissenschaftlichen Welt, bis Autismus schließlich im Jahre 1980 erstmals als Erkrankung in die DSM-III aufgenommen wurde (Barahona-Corrêa & Filipe, 2016).

Hans Aspergers Habilitation „Die autistischen Psychopathen im Kindesalter“ (1944) (Asperger, 1944) erlangte international zunächst wenig Aufmerksamkeit und wurde erst 1991 ins Englische übersetzt. Er studierte in seiner Arbeit, das Verhalten von vier Jungen im Grundschulalter, die Defizite in Kommunikation, emotionalem Ausdruck, motorischem Geschick und Sprache aufwiesen. 1994 wurde in der DSM-IV das Krankheitsbild Autismus erweitert und das „Asperger-Syndrom“ als eine Untergruppe aufgenommen.

Kanner und Asperger grenzten Autismus beide erstmals von Schizophrenien im Kinder- und Jugendalter ab, mit der Begründung, dass diese sich im Gegensatz zur Schizophrenie von Geburt an manifestiert und mit dem Alter besser wird.

Obwohl Hans Asperger und Leo Kanner für ihre beschriebene Erkrankung beide den gleichen Begriff verwendeten, stellte Asperger schon damals die Unterschiede in den Charakterzügen seiner beschriebenen Kinder von denen Kanners dar. Der beschriebene Autismus von Kanner gilt als stärker ausgeprägt und beeinträchtigender und wird später auch als „frühkindlicher Autismus“ oder einfach „Kanner-Syndrom“ bezeichnet. Dagegen scheinen die untersuchten Kinder Aspergers eine mildere Form von Autismus zu haben, die auch positive Eigenschaften, wie originelle Einfälle und intellektuelle Interessen (Asperger, 1944) beinhaltet. Diese Form wird deshalb später Asperger-Syndrom genannt.

Frühkindlicher Autismus	Manifestiert sich vor dem 3. Lebensjahr. Zeichnet sich durch qualitative Beeinträchtigung der sozialen Interaktion und Kommunikation, durch stereotype und zwangsartig Verhaltensweisen, Sprachentwicklungsverzögerung sowie unspezifische Probleme (Phobien, Schlaf- und Essstörungen, Wutausbrüche und (autodestruktive) Aggression) aus.
Atypischer Autismus	Das Manifestationsalter ist höher und/oder die Symptomatik ist unvollständig. Betroffene sind häufig geistig behindert.
Asperger-Autismus	Asperger Autismus ist wie frühkindlicher Autismus durch qualitative Beeinträchtigung der sozialen Interaktion und Kommunikation, durch stereotype und zwangsartige Verhaltensweisen gekennzeichnet. Er unterscheidet sich von diesem durch eine normale allgemeine und sprachliche Entwicklung.
Primärer Autismus	Das Autismus-Syndrom kann nicht als Folge einer Erkrankung erklärt werden und gilt als angeboren.
Sekundärer Autismus	Auch symptomatischer Autismus genannt. Das Syndrom ist Folge einer bekannten Erkrankung. Diese kann genetisch sein (z.B.: Rett-Syndrom) oder erworben (z.B.: Rötelninfektion oder Herpes-Encephalitis in der Schwangerschaft)
Hoch-funktionaler Autismus	Wird oft Synonym mit Asperger-Autismus verwendet. Häufig mildere Form mit IQ>70. Im Vergleich zum Asperger-Autismus soll die Sprachentwicklung verzögert sein. Der Unterschied zum Asperger-Autismus wird in der Literatur diskutiert.

Tabelle 1: Definitionen der verschiedenen Begrifflichkeiten zur Autismus Spektrum Störung (Chiang, Tsai, Cheung, Brown, & Li, 2014; Elst, 2016; „ICD-10-GM-2016 F84.0 Frühkindlicher Autismus ICD10“, o. J.)

Diese historisch geprägte, starre Einteilung in frühkindlichen Autismus, Asperger-Syndrom und atypischen Autismus aus dem DSM-IV wird heute zugunsten eines dimensional Krankheitsbegriffs aufgelöst. In der DSM-5 (Mai 2013) werden alle diese Subtypen im Begriff Autismus Spektrum Störung (ASS) zusammengefasst, mit der Begründung, dass die Übergänge der einzelnen Subtypen ohnehin fließend seien und eine Diagnosestellung so vereinfacht werden könne. Es werden 6 verschiedene Kriterien angegeben (A-E) wobei die ersten beiden jeweils in drei Schweregrade 1-3 eingeteilt werden (vgl. Abbildung 1). Vermissen lässt diese Einteilung jedoch die Unterscheidung zwischen sogenanntem „high-functioning“ (hoch-funktionalem) Autismus (HFA) und „low-functioning“ Autismus (LFA), sowie zwischen primärem und sekundärem Autismus (vgl. Tabelle 1). In der aktuell gültigen ICD-10 (Krollner 2016) wird noch die alte diskrete Zuordnung benutzt (vgl. Abbildung 1), bei der die autistischen Störungen den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zugerechnet werden. In der kommenden Ausgabe der ICD-11 wird voraussichtlich ebenfalls eine kontinuierliche Krankheitsdefinition beschrieben. (Biscaldi, 2016) (Barahona-Corrêa &

Filipe, 2016)

ICD-10 (1992)	DSM-V (2013)
F84- tiefgreifende Entwicklungsstörungen	Autismus Spektrum Störung
F84.0 Frühkindlicher Autismus	A Soziale Kommunikation
F84.1 Atypischer Autismus	B Restriktive, repetitive Verhaltensweisen, Interessen und Aktivitäten
F84.2 Rett-Syndrom	C Symptome müssen in früher Kindheit vorhanden sein, können sich aber erst dann voll manifestieren, wenn die sozialen Anforderungen entsprechend hoch sind.
F84.3 Andere desintegrative Störung des Kindesalters	D Symptome müssen zu klinisch bedeutsamer Behinderung im Alltag (z.b. sozial, schulisch, beruflich) führen.
F84.4 Überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien	E Ausschlussdiagnosen: Symptome lassen sich nicht durch intellektuelle Behinderung oder globale Entwicklungsstörung erklären.
F84.5 Asperger-Syndrom	<u>Schweregrade für Domäne A und B:</u>
F84.8 Sonstige tief greifende Entwicklungsstörungen	Stufe 1 (Unterstützung erforderlich)
F84.9 Tief greifende Entwicklungsstörung, nicht näher bezeichnet	Stufe 2 (Umfangreiche Unterstützung erforderlich)
	Stufe 3 (Sehr umfangreiche Unterstützung erforderlich)

Abbildung 1: Die ICD-10 ordnet Autismus den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zu und unterscheidet frühkindlichen Autismus (F84.0), atypischen Autismus (F84.1) und Asperger Autismus (F84.5). Der DSM-V nennt nur noch die Autismus Spektrum Störung. Die Subgruppen werden nicht genannt und befinden sich innerhalb des Spektrums. Die Domänen A-E beschreiben die Diagnosekriterien. Diese sind hier der Übersicht halber nur zusammenfassend erwähnt und im DSM-V noch ausführlicher beschrieben. A und B werden jeweils in drei Schweregrade eingeteilt (Biscaldi 2016, Krollner 2016)

1.1.2 Epidemiologie

In den USA hat die CDC (Center for disease control) des „U.S Department of health and human services“ im Mai 2015 epidemiologische Zahlen bezüglich der Autismus Spektrum Störung aus einer großen Umfrage veröffentlicht. In dieser Umfrage wurden von 2011–2014 43.283 Interviews geführt mit jeweils einem Kind aus einem Haushalt im Alter von 3–17 Jahren. Dies ergab eine Prävalenz von 2,24% für ASS im Jahre 2014 und ein Geschlechterverhältnis von Jungen zu Mädchen von 3:1. Die durchschnittliche Prävalenz errechnet aus den Daten von 2011–2013 beträgt jedoch nur 1,25%. Dieser starke Unterschied zwischen dem Jahr 2014 und den Durchschnittswerten aus den Jahren 2011–2013 kann durch

eine Verbesserung des Fragenkatalogs dieser Interviews erklärt werden. Es wird vermutet, dass die Prävalenz aus dem Jahre 2014 näher an der Realität liegt (Zablotsky, Black, Maenner, Schieve, & Blumberg, 2015).

So wie die Zahlen bereits innerhalb dieser einen Studie variieren, tun sie es auch in der gesamten Literatur. Durch das Fehlen einer einheitlichen Methode zur Erfassung der Prävalenz, schwanken epidemiologische Angaben aus Studien teilweise erheblich (Fombonne, 2005). In einer Metaanalyse von Fombonne im Jahre 2015 aus 34 Umfragen wurde eine Prävalenz von 13 pro 10.000 Einwohner für Autismus, 3 pro 10.000 für das Asperger-Syndrom und 36,6 für alle tiefgreifenden Entwicklungsstörungen errechnet. Autismus wurde in diesen Studien noch nicht als spektrale Erkrankung verstanden und so gingen einige Erkrankungen, z.B. atypischer Autismus, nicht in die Prävalenz mit ein.

Eine neuere Studie aus Südkorea die alle Schulkinder im Alter von 7–12 Jahren untersuchte schätzte eine Prävalenz von 2,64% (Kim et al., 2011).

Insgesamt scheint die Prävalenz, seit Leo Kanner die ersten autistischen Kinder beschrieb, stark gestiegen zu sein. In den 60er Jahren ging man noch von einer Prävalenz von 4–5 pro 10.000 Einwohnern aus. Diese Zunahme der ASS Diagnose ist vermutlich nicht auf eine erhöhte Erkrankungsrate zurückzuführen, sondern auf erweiterte Diagnosekriterien und einem größeren Bewusstsein für die Erkrankung innerhalb der Bevölkerung und des medizinischen Personals. Menschen mit ASS werden heutzutage wahrscheinlich viel eher diagnostiziert, als dies noch vor Jahren der Fall war (Dodd Inglese & Harrison Elder, 2009); (Wing & Potter, 2002).

1.1.4 Symptome

Die Diagnosekriterien der DSM-5 fasst die Symptomatik der Autismus Spektrum Störung in zwei Oberbegriffen zusammen:

- Auffälligkeiten in der sozialen Kommunikation
- restriktive, repetitive Verhaltensmuster

Autisten fehlt die Fähigkeit eine normale, auf Gegenseitigkeit beruhende Konversation zu führen oder überhaupt sozial angemessen auf Ansprache zu reagieren. Non-verbale Kommunikation wie Augenkontakt, Körpersprache und Gestikulation sind gestört so wie die Fähigkeit soziale Beziehungen zu pflegen und zu verstehen. Dies reicht bis zu einem vollständigen Desinteresse an Gleichaltrigen.

Zu den restriktiven, repetitiven Verhaltensmustern zählt die Angewohnheit bestimmte Bewegungen zu wiederholen. Dies kann auch in Verbindung mit einem Gegenstand passieren oder sich sprachlich zum Beispiel in Echolalie abzeichnen. Ferner brauchen viele Autisten Rituale bzw. wiederkehrende Abläufe. Hiermit ist beispielsweise gemeint immer den gleichen Weg zu gehen oder das gleiche zu essen oder auch dieselbe Begrüßungsformel zu benutzen. Die Interessen von autistischen Menschen sind häufig stark beschränkt auf wenige Dinge, die oft ungewöhnlich erscheinen können. Ein Beispiel wäre, wenn sich ein autistisches Kind besonders für verschiedene Staubsauger begeistert, mit anderen alterstypischen Spielen aber wenig anfangen kann.

Die Reizwahrnehmung bzw. der Umgang mit Sinneseindrücken kann verändert sein. Reize können hyper- oder hyposensibel wahrgenommen werden. Manche Kinder reagieren indifferent auf Hitze, Kälte oder Schmerz, während andere sehr sensibel gegenüber Geräuschen oder Oberflächen sind. Wieder andere sind fasziniert von beispielsweise Lichtern oder drehenden Objekten.

Zu diesen spezifischen Symptomen kann zusätzlich eine Beeinträchtigung der Intelligenz oder Sprache hinzukommen (Association, 2013).

Am stärksten tritt die Symptomatik im Kindesalter auf. Im Erwachsenenalter sind viele hochfunktionale Autisten in der Lage diese zu kompensieren oder die Symptome sind deutlich schwächer ausgeprägt. Diagnosenstellungen können daher erheblich erschwert sein. Hochfunktionale, autistische Erwachsene fallen oft eher durch schwere psycho-soziale Konflikte, ein sonderbares Essverhalten oder seltsame zwangsähnliche Phänomene auf und werden dann oft fehldiagnostiziert (Biscaldi, 2016).

1.1.5 Komorbiditäten

Bei der ASS ist das Auftreten von psychiatrischen Komorbiditäten generell hoch. So findet man Zahlen von 60–80% (de Bruin, Ferdinand, Meester, de Nijs, & Verheij, 2007; Leyfer et al., 2006). Im Vergleich zu intelligenzgeminderten Individuen ohne eine ASS scheint die Komorbiditätsrate erhöht zu sein (Brereton, Tonge, & Einfeld, 2006). Die Symptome der Komorbidität können so sehr im Vordergrund stehen oder die Symptomatik der ASS überlappen, dass die Diagnosestellung erschwert wird. Erwachsene, die eine noch undiagnostizierte ASS haben, stellen sich beim Psychiater nicht selten wegen einer Komorbidität vor (Biscaldi, 2016; Mohammad Ghaziuddin & Zafar, 2008). Zu den häufigsten

Komorbiditäten, auf die im Folgenden näher eingegangen wird, zählen Depression, Angst- und Zwangsstörungen und ADHS. Andere komorbide Erkrankungen sind Essstörungen (2,7% (Mukaddes & Fateh, 2009) , Schlafstörungen (Tani et al., 2003), Tourette-Syndrom (8 % (S. Baron-Cohen, Mortimore, Moriarty, Izaguirre, & Robertson, 1999)), Psychosen (Lugnegård, Hallerbäck, & Gillberg, 2011; Mannion & Leader, 2013) und Epilepsie (30% (Tuchman & Rapin, 2002)).

1.1.5.1 Depression

Es ist umstritten, ob die Depression bei Autisten die am häufigsten vorkommende Komorbidität ist (Mohammad Ghaziuddin, Ghaziuddin, & Greden, 2002). Besonders bei hoch-funktionalen Autisten oder Asperger-Autisten kommt es oft zu depressiven Symptomen. Zwei verschiedene Studien maßen den Anteil depressiver hoch-funktionaler oder Asperger-Autisten mit 30% und 37% (M. Ghaziuddin, Weidmer-Mikhail, & Ghaziuddin, 1998; Wing, 1981). In einer Studie von *Sterling et al. (2008)* mit 46 autistischen Probanden hatten 43% depressive Symptome. Die Patientengruppe mit einer zusätzlichen Depression besaß durchschnittlich bessere kognitive Fähigkeiten und größere Sozialkompetenz als die nicht-depressive Gruppe. Der Grund hierfür könnte sein, dass sich hoch-funktionale Autisten ihrer Schwächen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr bewusst sind und häufiger ein Gefühl der Andersartigkeit empfinden. Zusätzlich könnten an sie von ihrem Umfeld wiederum höhere Erwartungen gestellt werden, da eine Beeinträchtigung nicht sofort ersichtlich ist (Hedley & Young, 2006). Bei Autisten mit vergleichsweise milder Symptomatik ist ein Bedürfnis nach Freundschaften und sozialen Beziehungen sehr wohl vorhanden, weshalb diese unter Ablehnung ihrer Peer-Group stark leiden können. Wenn zufriedenstellende Beziehungen nicht hergestellt werden können, entsteht ein Gefühl des Versagens, welches die depressive Symptomatik fördert. Depressionen als Komorbidität bei ASS gehen oft Hand in Hand mit einer komorbiden Angst- oder Zwangsstörung, wie dies auch bei der neurotypischen Bevölkerung zu beobachten ist (Sterling, Dawson, Estes, & Greenon, 2008).

1.1.5.2. ADHS

Die Häufigkeit von ADHS als Komorbidität bei einer ASS schwankt in der Literatur zwischen 14–78% (Gargaro, Rinehart, Bradshaw, Tonge, & Sheppard, 2011). Da ADHS sehr ähnliche Symptome wie die ASS verursacht und beide Erkrankungen im Kindesalter beginnen ist eine

Unterscheidung oft schwierig und Fehldiagnosen sind häufig, gerade wenn es sich um einen hoch-funktionalen Autismus handelt (Hartley & Sikora, 2009). Typische Störungen der Aufmerksamkeit, Impulsivität und Selbstregulation sowie Hyperaktivität bei ADHS Patienten können ebenso bei autistischen Patienten auftreten. Der zugrunde liegende Mechanismus ist jedoch meist anders. Während zwischenmenschliche Schwierigkeiten bei ADHS Patienten eher durch Sprunghaftigkeit, Ungeduld und Impulsivität verursacht werden, steht bei der ASS die mangelnde soziale Kompetenz und Kommunikationsfähigkeit im Vordergrund. ADHS als Komorbidität kann genau wie eine isoliert auftretende ADHS mit Methylphenidat behandelt werden (Biscaldi, 2016).

1.1.5.3. Angst- und Zwangsstörungen

Neben Depressionen und ADHS zählen die Angststörungen zu den häufigsten Komorbiditäten.

In einer Studie mit 54 erwachsenen Asperger-Autisten hatten 56% mindestens eine Angststörung. 22% der Probanden litten unter einer sozialen Phobie, 22% unter einer generalisierten Angststörung, 13% hatte Panikattacken, 15% Agoraphobie und 7% eine Zwangsstörung. Das Auftreten einer sozialen Phobie kann gut mit den sozialen Schwierigkeiten von ASS Patienten erklärt werden. Es treten Ängste auf sich sozial untypisch oder unangemessenes zu verhalten und zu blamieren, sodass öffentliches Auftreten dann generell gemieden wird (Lugnegård et al., 2011).

Zwangsstörungen als Komorbidität sind umstritten, da die Symptomatik sich mit der ASS überschneidet. Ritualisierte Verhaltensmuster und das strikte Einhalten von Routinen sind Symptome beider Erkrankungen (Vannucchi et al., 2014). Zwangshandlungen und Zwangsgedanken werden bei einer „echten“ Zwangsstörung als ich-dyston wahrgenommen und führen zu erheblichem Leiden des Betroffenen. Dies kann bei autistischen Menschen fehlen, wenn die Symptome eher der ASS zuzuschreiben sind (Biscaldi, 2016). Bei einer komorbiden Zwangsstörung jedoch empfinden autistische Patienten diese ebenfalls als ich-dyston und haben dadurch auch einen erhöhten Leidensdruck, der mit einer Therapie durchaus gebessert werden kann (Cath, Ran, Smit, van Balkom, & Comijs, 2008). Betroffene berichten auch von den für eine Zwangsstörung typischen aufdringlichen Zwangsgedanken (Russell, Mataix-Cols, Anson, & Murphy, 2005).

1.1.6. Ätiologie

Die Ursachen der Autismus Spektrum Störung sind bis heute nicht vollständig geklärt. Viele Zwillings- und Familienstudien konnten jedoch ein erhöhtes Auftreten von Autismus im Vergleich zur restlichen Bevölkerung zeigen. Dies lässt auf eine starke genetische Komponente schließen (Bourgeron, 2016). 1977 fanden *Folstein et al. (1977)* eine Konkordanz der ASS von monozygoten Zwillingen von 36% und dizygoten Zwillingen von 0%. Man vermutete damals, dass ca. 2% der Geschwister von Autisten das gleiche Syndrom aufweisen, eine 50 mal höhere Rate als für die Restbevölkerung. Daraufhin testeten die Forscher Familienmitglieder statt mit den strengen Diagnosekriterien für Autismus auf einen „breiteren Autismus-Phänotyp“ (BAP) und konnten so eine noch höhere Konkordanz (83% für MZ, 10% für DZ) berechnen. Der Begriff BAP wird für eine leichtere oder mildere Form von Autismus verwendet. Betroffene des BAPs zeigen einige autistische Eigenschaften, jedoch sind nicht alle Diagnosekriterien erfüllt (Folstein & Rutter, 1977); (Piven, 2001).

In einer aktuellen Metaanalyse von Zwillingsstudien von *Tick et al. (2016)*, die sieben Studien (Colvert et al., 2015; Hallmayer, 2011; Le Couteur et al., 1996; Lichtenstein, Carlström, Råstam, Gillberg, & Anckarsäter, 2010; Nordenbæk, Jørgensen, Kyvik, & Bilenberg, 2014; Steffenburg et al., 1989; Taniai, Nishiyama, Miyachi, Imaeda, & Sumi, 2008) aus einem Zeitraum von 1989–2015 miteinbezog, konnten ähnliche Werte der Konkordanz bestimmt werden, die eine genetische Ursache einer ASS unterstützen.

Die Genetik der Erkrankung wird bis dato rege erforscht und stellt sich als sehr komplex heraus. In 10% der Fälle ist die autistische Störung Teil eines genetischen Syndroms wie des fragilen X- Syndroms, Tuberöser Sklerose, Neurofibromatose, unbehandelter Phenylketonurie, Angelmannsyndroms oder Downsyndroms. In diesem Fall spricht man auch von sekundärem Autismus.

Andere seltene monogenetische Ursachen sind „copy number variants“ (CNVs, zu deutsch „Kopienzahlvariation“), Mutationen der Neuroligine, Neurexine und SHANK Gene, wichtig für den synaptischen Aufbau, Mutationen des MECP2 Gens, welches für eine regelrechte Gehirnentwicklung unerlässlich ist, Mutationen in morphogenetischen und Wachstum regulierenden Genen HOXA1, PTEN, EIF4E, sowie kalziumregulierenden Genen CACNA1C, CACNA1F, KCNMA1 und SCN2A. Diese monogenetischen Mutationen können vererbt werden oder de-novo entstehen und können je für bis zu 1% der Fälle als Ursache gelten (Persico & Napolioni, 2013)

Viel häufiger handelt es sich um primären oder idiopathischen Autismus der polygenetischen Ursprungs ist. „Common variants“ spielen hierbei wahrscheinlich eine große Rolle. Das bedeutet, dass das Zusammenspiel von verschiedenen Genvarianten, die auch in der gesunden Bevölkerung häufig vorkommen, die Erkrankung verursachen oder die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen. Dies würde auch den spektralen Charakter der Erkrankung und den BAP gut erklären (Persico & Napolioni, 2013).

In wie fern Umweltfaktoren bei der Erkrankungsursache eine Rolle spielen ist noch unklar. Es wird diskutiert, ob ein erhöhtes Alter des Vaters (Hultman, Sandin, Levine, Lichtenstein, & Reichenberg, 2011), Toxine wie Quecksilber (Palmer, Blanchard, & Wood, 2009), Cadmium, Nickel, Trichlorethylen und Vinylchloride oder Vitamin-D-Mangel (Vinkhuyzen et al., 2016) de-novo Mutationen auslösen könnten und somit für die Entstehung von Autismus mit verantwortlich sind (Kinney, Barch, Chayka, Napoleon, & Munir, 2010). Dies konnte bisher jedoch nicht belegt werden (Biscaldi, 2016). Viruserkrankungen wie Röteln (Hutton, 2016) oder Herpes (Elst, 2016) sowie Valproatexposition (Elst, 2016) während der Schwangerschaft können für einzelne Fälle verantwortlich gemacht werden. In einer Studie wurde vermutet, dass die Masern-Mumps-Röteln Impfung zu Autismus führen würde (Wakefield & Montgomery, 2000). Diese konnte jedoch eindeutig widerlegt werden (Wing & Potter, 2002).

1.1.7. Pathogenetische Modelle

Nachdem mögliche Ursachen der ASS im vorigen Abschnitt näher beleuchtet werden, sollen nun Theorien zur Krankheitsentstehung betrachtet werden. In der Neuropsychologie haben drei verschiedene Theorien besondere Aufmerksamkeit erlangt:

- die Theorie der schwachen Zentralen Kohärenz
- die Theorie der Exekutiven Dysfunktion
- die „Theory of Mind“ Hypothese

Im Folgenden sollen diese Theorien näher beleuchtet werden.

1.1.7.1. Die Theorie der schwachen Zentralen Kohärenz

Die Theorie der schwachen zentralen Kohärenz wurde 1994 von Uta Frith und Francesca Happé ausgearbeitet (U. Frith & Happé, 1994). Demnach würden neurotypisch entwickelte Menschen Informationen verarbeiten, in dem sie diese in einen größeren Gesamtzusammenhang einordnen. Dies wird zentrale Kohärenz genannt. Menschen mit ASS

haben eine detail-fokussierte Informationsverarbeitung und Schwierigkeiten damit einen größeren Zusammenhang zu erkennen. Sie schneiden daher im „eingebettete Figurentest“ und im „Block Design Test“ (eine Aufgabe der „Wechsler Intelligence Scales“) besser ab als neurotypische Personen, da hier nach einem speziellen Detail eines Bildes gesucht werden muss. Beim Ausfüllen eines Lückentexts, welcher ein Verständnis des ganzen Satzes erfordert, um das richtige Wort einzusetzen, machen sie im Vergleich allerdings mehr Fehler. Dieser „kognitive Stil“ hat also durchaus auch Vorteile und kann einige besondere Begabungen autistischer Menschen erklären (F. Happé & Frith, 2006). Durch die Theorie der schwachen Kohärenz können unterschiedliche IQ-Profile, repetitives bzw. stereotypes Verhalten und die Fixierung auf Details begründet werden (Beaumont & Newcombe, 2006). Man geht heute davon aus, dass nicht alle Menschen mit ASS eine schwache zentrale Kohärenz aufweisen und auch nicht alle Symptome durch diese Theorie erklärbar sind bzw. sein müssen. Menschen mit einer schwachen zentralen Kohärenz sind auch in der Lage Informationen global zu prozessieren und in einen höheren Kontext einzuordnen, aber ihre intuitive Informationsverarbeitung erfolgt nach einem detail-fokussierten kognitiven Stil (F. Happé & Frith, 2006).

1.1.7.2. Die Theorie der Exekutiven Dysfunktion

Einige Symptome von Autisten, zum Beispiel das starke Bedürfnis nach „Gleichheit“, Schwierigkeiten die Aufmerksamkeit zu verlagern, hartnäckiges Beharren und Impulskontrollstörungen sind der Symptomatik von Patienten mit Schäden des Frontallappens (Dysexekutives Syndrom) sehr ähnlich (Rajendran & Mitchell, 2007). Deshalb entstand eine neue Theorie, die Theorie der exekutiven Dysfunktion.

Exekutive Funktionen (EF) umfassen Prozesse wie Planung, Impulskontrolle, Arbeitsgedächtnis, mentale Flexibilität, Beginn und Aufrechterhaltung, sowie Wechseln oder Abbrechen von Arbeitsvorgängen (Denckla, 1996). Es gibt verschiedene neuropsychologische Tests, um die Fähigkeiten dieser einzelnen Prozesse zu prüfen (z.B.: Tower of Hanoi, Wisconsin Card Sorting test (Nelson, 1976)). Die Ergebnisse aus Studien mit Autisten sind diesbezüglich sehr unterschiedlich. Während in vielen Studien Menschen mit ASS eine schlechtere EF aufweisen, gibt es auch eine große Anzahl an Studien die keinen Unterschied feststellen können (Hill & Bird, 2006). Die Ausprägung der Exekutiven Dysfunktion könnte bei Menschen mit ASS variieren. *Ozonoff et al.* (1991) fanden bei 96% der Probanden

innerhalb der ASS-Gruppe Störungen der Exekutiven Funktion während *Pelliciano et al. (2006)* dies nur bei 50% ihrer Stichprobe feststellen konnten.

Eine Schwäche in exekutiven Funktionen ist nicht spezifisch für Autismus, sondern wird auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen beobachtet, so zum Beispiel bei ADHS, Zwangsstörungen, Tourette-Syndrom, Schizophrenie und Phenylketonurie (Hill, 2004) .

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Theorie der exekutiven Dysfunktion zwar weder universell noch spezifisch für Autismus-Spektrum-Störungen gilt, dafür aber einige Symptome aus dem Bereich der repetitiven Stereotypen Verhaltensweisen sehr gut erfasst. Außerdem kann diese Theorie sowohl für die kognitiven als auch die motorischen Charakteristika der ASS eine Erklärung bieten (Rajendran & Mitchell, 2007).

1.1.7.3. „Theory of Mind“

Die „Theory of mind“ beschreibt die Fähigkeit zu verstehen, dass andere Menschen ein eigenes Bewusstsein haben mit eigenen Wissens- und Glaubenssetzen. Aus diesem Verständnis heraus kann man Schlussfolgerungen ziehen, wie sich eine Person beispielsweise verhalten wird (Premack & Woodruff, 1978)

Ein häufig benutzte Paradigma um die „Theory of Mind“ zu testen ist der „False-Belief-Test“. Eine Person A legt ein bestimmtes Objekt an einen Ort x und geht weg. In der Zwischenzeit kommt eine Person B und legt das Objekt von Ort x an einen anderen Ort y. Wenn nun die Person A wieder zurückkommt, wird sie an Ort x nach dem Objekt suchen, da sie nicht weiß, dass Person B dieses Objekt verlegt hat. Um vorherzusagen, dass Person A an Ort x danach suchen wird, braucht man eine „Theory of Mind“ (Wimmer, 1983). Man muss nach dem was Person A weiß und glaubt, schlussfolgern wie diese Person handeln wird, obwohl man selber weiß, dass das Objekt jetzt an Ort y liegt. Kinder müssen diese Fähigkeit erst erlernen. In der Studie von Wimmer 1983 sagten 57 % der 4-6 Jährigen und 86% der 6-9 Jährigen richtig vorher, wo Person A nach dem Objekt suchen wird.

Menschen mit einer Autismus-Spektrum-Störung haben häufig Probleme die „Theory of Mind“ zu erlernen und brauchen dafür viel länger als neurotypische Kinder (C. Frith & Frith, 2005). Bahnbrechend für diese Theorie war eine Studie von *Simon Baron-Cohen et al.*, in der gezeigt wurde, dass autistische Kinder das Paradigma nach Wimmer (vgl. Abbildung 2) viel seltener richtig lösen. Diese mangelnde Fähigkeit kann von einer geistigen Behinderung

abgegrenzt werden und ist spezifisch für die ASS (S. Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Viele Wissenschaftler glauben, dass fehlende „Theory of Mind“ bei Autisten die Probleme im sozialen Bereich und in der Kommunikation hervorruft (Simon Baron-Cohen, 1997).

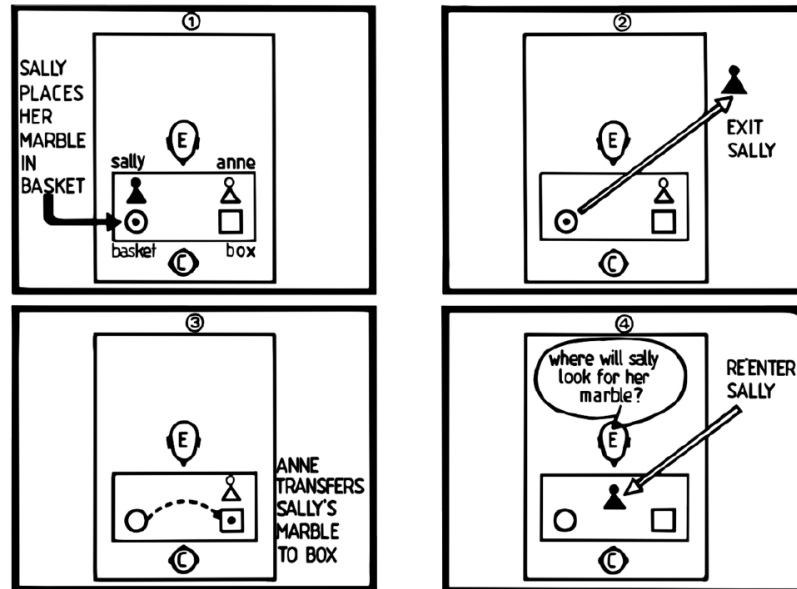


Abbildung 2: Das Paradigma aus der Studie von Baron-Cohen et al. In diesem Fall legt Sally (Person A) eine Murmel (marble) in einen Korb (Ort x). Während Sally weg ist legt Anne (Person B) die Murmel in eine Box. Die Frage an die Probanden lautet nun: "Wo wird Sally die Murmel suchen?" (S. Baron-Cohen et al., 1985)

Happé et al. fand heraus, dass das richtige Antworten des „False-Belief-Tests“ mit dem sprachlichen Niveau autistischer Kinder zusammenhängt und ab dem Erreichen der Sprachfertigkeiten eines/r Zwölfjährigen zum Bestehen des Tests führt (F. G. Happé, 1995).

1.1.8. Diagnostik

Der Goldstandard der Diagnostik ist die klinische Beurteilung eines Expertenteams, da es für die ASS bisher keine objektivierbaren Befunde wie Laborwerte gibt. Diese Beurteilung umfasst die Eigenanamnese, die Fremdanamnese, den psychiatrischen Befund, die körperliche Untersuchung und ggf. organische Zusatzuntersuchungen (Biscaldi, 2016). Zusätzlich zu dieser zeitaufwändigen Diagnostik kann man psychometrische Testverfahren hinzuziehen, von denen einige einen vergleichbar hohen Prozentsatz an richtigen Diagnosen aufweisen. Der ADOS („Autism Diagnostic Observation Schedule“) und der ADI-R („Autism Diagnostic

Interview-Revised“) zusammen haben eine korrekte Klassifikationsrate von 80%. Dies entspricht fast der Klassifikationsrate des Expertenteams, welche bei 80,7% liegt (Falkmer, Anderson, Falkmer, & Horlin, 2013).

Bei dem ADOS handelt es sich um eine strukturierte Beurteilung der sozialen Interaktion, Kommunikation, der Vorstellungskraft und der Fähigkeit zu Rollenspielen der Testperson. Das Verfahren besteht aus vier Modulen die je nach Alter und Sprachniveau angewendet werden. Testpersonen sollen gezielt in Situationen gebracht werden, in denen Defizite in diesen Bereichen zutage treten können. So werden Versuchspersonen beispielsweise gebeten eine Bildergeschichte nachzuerzählen, um zu beobachten, wie sehr sich die Testperson in die gezeichneten Figuren hineinversetzen kann (Lord et al., 1989).

Bei dem ADI-R wird ein Interview mit den Eltern oder anderen Bezugspersonen der betroffenen Individuen geführt. Dieses besteht aus 93 Items, die gezielt nach der Symptomatik der ASS fragen: Auffälligkeiten in der sozialen Kommunikation (sozialer Umgang mit anderen Kindern, Austauschen von Emotionen, stereotype sich wiederholende Ausdrücke) und restriktive, repetitive Verhaltensmuster (Hand und Finger Manirismen, Spezialinteressen, ungewöhnliche Reaktionen auf Sinneseindrücke) als auch hinzukommende Symptome wie Selbstverletzung und Hyperaktivität (Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994).

Einen Überblick über weitere Fragebögen und deren Validität bietet Tabelle 2.

	Beschreibung	Diagnostische Genauigkeit
<u>Testverfahren mit Interviewcharakter</u>		
ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule)	Strukturiertes Interview mit Verhaltensbeobachtung	Sensitivität: 0,87; Spezifität: 0,78 (Mittelwerte aus mehreren Studien aus dem Review von (Falkmer et al., 2013))
ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised)	Interview mit 96 Items mit Eltern oder Bezugsperson	Sensitivität: 0,91 (>3Jahre); Spezifität: 0,78 (>3Jahre) (Mittelwerte aus mehreren Studien aus dem Review von Falkmer et al. 2013)
ADOS+ADI-R		Sensitivität: 0,86 (>3Jahre); Spezifität: 0,76 (>3Jahre) (Mittelwerte aus mehreren Studien aus dem Review von Falkmer et al. 2013)
CARS (Childhood autism rating scale)	Klinische Beurteilungsskala mit 15 Items, die jeweils nach Auffälligkeit von 1-4 bewertet werden	Sensitivität: 0,82; Spezifität: 0,80 (Mittelwerte aus mehreren Studien aus dem Review von Falkmer et al. 2013)
<u>Fragebögen mit Selbstauskunft</u>		
EQ (Empathy Quotient)	Fragebogen mit 60 Fragen zur Beurteilung der Empathiefähigkeit	Sensitivität: 81,1%; Spezifität: 87,8% (Simon Baron-Cohen & Wheelwright, 2004)
AQ (Autism Spectrum Quotient)	Fragebogen mit 50 Items zur quantitativen Erfassung autistischer Züge	Sensitivität: 0,77; Spezifität: 0,29 (Werte aus einer Studie von (Ashwood et al., 2016))
FQLP (Freiburg Questionnaire of linguistic pragmatics)	Selbstauskunftsfragebogen mit 11 Items zu sprachpragmatischen Auffälligkeiten vor allem für HFA	Sensitivität: 0,77; Spezifität: 0,29 (Werte aus einer Studie der Autoren des Fragebogens von (Riedel, Suh, et al., 2014))
<u>Fragebögen mit Auskunft der Eltern oder einer nahen Bezugsperson</u>		
SCQ (Social Communication Questionnaire)	Elternfragebogen mit 41 Items abgeleitet aus dem ADI-R	Sensitivität: 0,88; Spezifität: 0,72 (Werte aus einer Studie von (Chandler et al., 2007))
SRS (Social Responsivenss Scale)	Elternfragebogen zur Beurteilung sozialer, kommunikativer und rigider Verhaltensweisen mit 65 Items	Sensitivität: 0,73; Spezifität: 0,81 (Werte aus Studie zur deutschen Version des SRS von (Bölte, Poustka, & Constantino, 2008))
MBAS (Marburger Beurteilung zum Asperger-Syndrom)	Fragebogen mit 51 Items von einer engen Bezugsperson auszufüllen	Sensitivität: 95,5; Spezifität: 95,7 (Werte aus einer Studie der Autoren des Fragebogens (Kamp-Becker, Mattejat, Wolf-Ostermann, & Remschmidt, 2005))

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen psychometrischen Testverfahren zur ASS und deren Validität. Anzumerken ist, dass die Werte für Sensitivität und Spezifität teilweise Mittelwerte aus mehreren Studien aus einem Review sind und teilweise einzelnen Studien entnommen, da nur wenige Studien zu dem speziellen Fragebogen bestehen. KK= Korrekte Klassifikationsrate

1.1.9. Therapie und Prognose

Autismus ist eine Erkrankung, die im Kindesalter beginnt und bei fast allen Patienten ein Leben lang persistiert (Billstedt, Gillberg, Gillberg, & Gillberg, 2005). Dabei ist die Prognose von Low-functioning Autisten generell schlechter als die von hochfunktionalen Autisten (McGovern & Sigman, 2005). Patienten mit LFA brauchen oft eine intensive Betreuung und können kein selbstständiges Leben führen (Billstedt et al., 2005; Biscaldi, Tebartz van Elst, & Riedel, 2012). Bei HFA kann der Verlauf sehr unterschiedlich sein. Während es einige schaffen ein eigenständiges Leben mit Beruf und einigen sozialen Beziehungen zu führen, bleiben andere von der Hilfe ihrer Eltern oder Institutionen abhängig. Neben höheren kognitiven Fähigkeiten, scheint eine höhere Anpassungsfähigkeit und Alltagskompetenz prognostisch günstig zu sein (Farley et al., 2009). Eine spätere Diagnosestellung ist wahrscheinlich eher ungünstig (Biscaldi, 2016).

Die ASS kann sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter behandelt werden, einen kurativen Ansatz gibt es jedoch nicht. Komorbide, psychiatrische Störungen und begleitende Symptome lassen sich oftmals medikamentös behandeln. Die Integration in die Gesellschaft und soziale Fertigkeiten können sich durch Selbsthilfegruppen, Elternschulungen und verhaltenstherapeutische Ansätzen deutlich verbessern. Im Kindeshalter gibt es viele gut beschriebene Therapieansätze (Biscaldi et al., 2012). Das ABA (Applied Behavior Analysis) ist ein Verhaltenstherapeutischer Ansatz für die Frühförderung von kleinen Kindern mit frühkindlichem Autismus und deutlicher Entwicklungsverzögerung (Lovass, 1981). Das TEACCH-Programm (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children), das 1966 von Eric Schopler entwickelt wurde, hat einen pädagogisch therapeutischen Ansatz und basiert auf „Visualisierung“ und „strukturiertem Unterrichten“ (Mesibov, Shea, & Schopler, 2005). Speziell für HFA gibt es das Programm KONTAKT (Frankfurter Kommunikati- ons- und soziales Interaktions-Gruppen- training bei Autismus-Spektrum-Störungen), das KOMPASS-Kompetenz- training für Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störungen (Jenny, Goetschel, Isenschmid, & Steinhausen, 2011) und das TOMTASS (Theory Of Mind Training für Autismus-Spektrum-Störungen) (Paschke-Müller, Biscaldi, Rauh, Fleischhaker, & Schulz, 2016), die alle für Kinder und Jugendliche im Alter von 8–18 Jahren gedacht sind.

Für Erwachsene ist das Angebot spezieller Therapiekonzepte gering. Einzeltherapie und Selbsthilfegruppen zeigen sich dennoch als wirksam. In Freiburg wurde das FASTER (das

Freiburger Asperger Spezifische Therapieprogramm für Erwachsene) als gruppentherapeutisches, manualisiertes Therapiekonzept entwickelt, welches speziell auf die Bedürfnisse erwachsener Patienten zugeschnitten ist (Biscaldi et al., 2012).

1.2. Die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)

Die Diffusionsgewichtete MR-Bildgebung (DWI) ist eine spezielle Technik, die heutzutage von fast allen MR-Tomographen unterstützt wird. Im klinischen Alltag wird sie routinemäßig zur Schlaganfalldiagnostik, zur Charakterisierung verschiedener Tumortypen, Unterscheidung zwischen soliden Tumoren, Nekrosen und Abszessen, sowie zur Untersuchung demyelinisierender Erkrankungen und traumatischer Verletzungen eingesetzt. Von dieser Methode leitet sich die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) ab. Sie ermöglicht nicht nur eine nicht-invasive Aussage über die Integrität der weißen Substanz, sondern kann über die Methode des „Fibertracking“ auch den Verlauf von Nervenfaserbahnbündeln innerhalb der weißen Substanz dreidimensional abbilden. Deshalb sind DTI-Studien für die Erforschung von neurologischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen seit ihrer Entdeckung in den 90er Jahren (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994b) interessant geworden (Susumu Mori & Zhang, 2016).

Im Folgenden soll die Funktionsweise der DTI, quantitative Messwerte, wie die Fraktionelle Anisotropie und Mean Diffusivity, und die Traktographie erklärt werden.

1.2.1. Funktionsweise der DTI

Die Diffusions-Tensor Bildgebung basiert auf der Diffusion von Wassermolekülen. Diese ist grundsätzlich eine ungerichtet, zufällige Bewegung der Teilchen aufgrund von thermischer Energie, die auch Brown'sche Molekularbewegung genannt wird. Der durchschnittliche Abstand von einem Teilchen nach einer gewissen Zeit t , kann über die Einstein-Gleichung beschrieben werden:

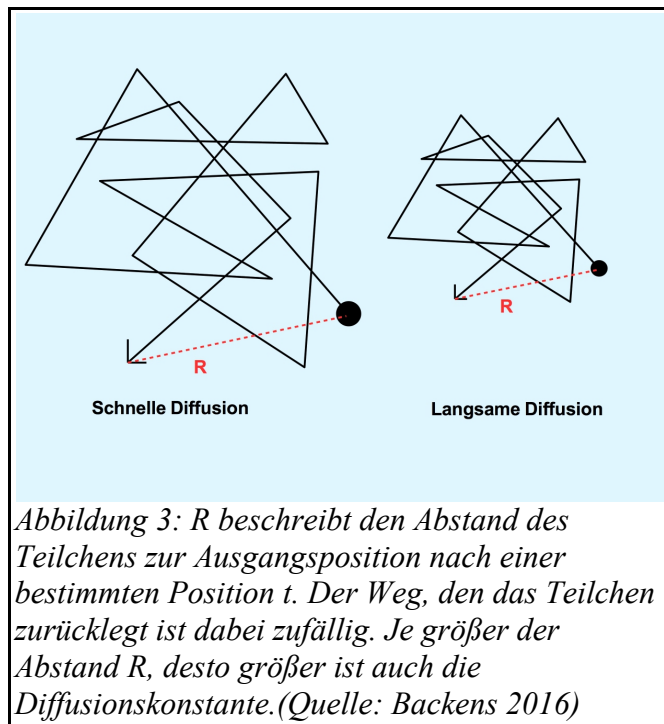
$$r^2 = 6 * D * t$$

r^2 = das Quadrat des durchschnittlichen Abstands eines Teilchens
 t = Zeit
 D = Diffusionskonstante

(1)

1. Einleitung

Die Diffusionskonstante D beschreibt die durchschnittliche Verschiebung eines Moleküls pro Zeiteinheit und hat die Einheit mm^2/s (vgl. Abbildung 3). Unter in-vivo Bedingungen wird



statt der wirklichen Diffusionskonstante D allerdings eine annähernde Konstante ADC gemessen, da es unmöglich ist andere Ursachen der Bewegung von Wassermolekülen (wie zum Beispiel aktiven Transport, Membranpermeabilität oder Druckgradienten) von der reinen Diffusion abzugrenzen. Die diffusionsgewichtete MRT Messung wird meist mit einer T2-gewichtete Spinechosequenz durchgeführt. Nach dem HF-Puls wird ein zusätzliches Gradientenpaar geschaltet. Zwischen

dem Gradientenpaar wird ein 180° -Radiofrequenzpuls appliziert. Anschließend kann eine Signalabschwächung gemessen werden, die abhängig von der mittleren Verschiebungsdistanz einzelnen Teilchen und der Stärke des Gradienten ist (Susumu Mori & Zhang, 2016).

Der MR-Tomograph erhält für jedes Voxel ein bestimmtes Signal, dessen Stärke sich mit folgender Gleichung beschreiben lässt (bekannt als „Stejskal Tanner Diffusion Encoding“) (Backens, 2016; Basser et al., 1994b):

$$S = PD * (1 - e^{-TR/T1}) * e^{-TE/T2} * e^{-bD} \quad (2)$$

TR stellt die Repetitionszeit dar und TE die Echozeit. b ist ein diffusionsgewichteter Faktor. Die drei Parameter TR, TE und b sind einstellbare Größen, sodass die Wichtung von T1, T2, b oder D mehr oder weniger hervortritt.

Indem man nun zwei verschiedene MRT Messungen mit 2 verschiedenen b Werten durchführt, wobei alle anderen Parameter gleich bleiben, kann man die Diffusionskonstante D wie folgt berechnen (Stejskal & Tanner, 1965):

1. Einleitung

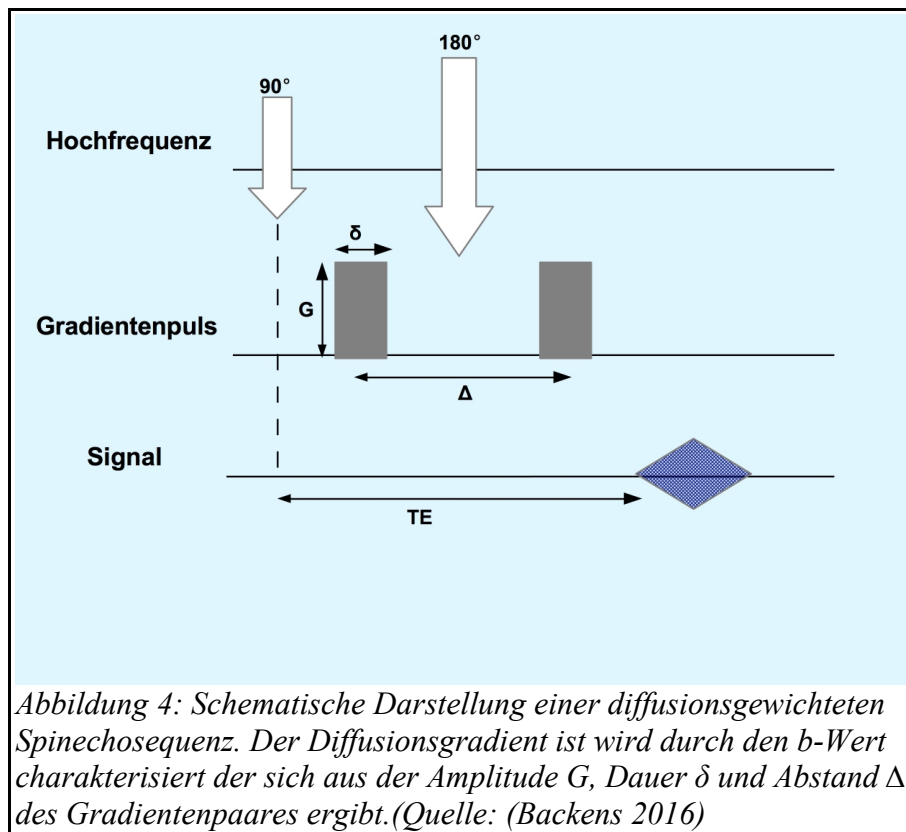
$$S_1 = PD * (1 - e^{-TR/T_1}) * e^{-TE/T_2} * e^{-b_1 * D} \quad (3)$$

$$S_2 = PD * (1 - e^{-TR/T_1}) * e^{-TE/T_2} * e^{-b_2 * D} \quad (4)$$

$$\frac{(1)}{(2)}: \frac{S_1}{S_2} = e^{-(b_2 - b_1) * D} \quad (5)$$

$$\text{Aufgelöst nach } D: \quad D = -\ln\left(\frac{S_2}{S_1}\right) / (b_2 - b_1) \quad (6)$$

Das Signal S_1 und S_2 wird jeweils in 2 verschiedenen Messungen gemessen, während der b Wert eine einstellbare Größe darstellt.



Auf molekularer Ebene passiert bei der diffusions-gewichteten MRT Messung Folgendes:

Zum Magnetfeld B_0 wird ein zusätzliches Gradientenpaar in einer anderen Richtung geschaltet. Dadurch rotieren die Wassermoleküle der verschiedenen Schichten nun mit unterschiedlicher Frequenz. Anschließend wird das Gradientenpaar wieder abgeschaltet. Nun rotieren die Moleküle wieder in der gleichen Frequenz aber in unterschiedlicher Phase. Zur

Rephasierung wird nun wieder das Gradientenpaar mit umgekehrter Polarisation dazugeschaltet. Nach dieser Rephasierung rotieren die Moleküle aller Schichten wieder mit gleicher Frequenz und in gleicher Phase. Das gemessene Signal S wäre nun wieder genau gleich groß, wenn sich die Wassermoleküle in der Zwischenzeit nicht bewegt hätten. Durch die Diffusion der Wassermoleküle wird jedoch ein schwächeres Signal gemessen (vgl. Abbildung 5), da einige Wassermoleküle vor der Rephasierung in eine andere Schicht diffundiert sind. Diese können dann nach der Rephasierung nicht wieder mit den anderen in Phase gebracht werden. Deshalb wird ein schwächeres Signal S_2 gemessen. Der diffusionsgewichtete Faktor b ist dabei abhängig von der Stärke des Gradientenpaares und dem Zeitabstand zwischen den beiden Gradientenpulsen (vgl. Abbildung 4). Setzt man also S_1 , S_2 und b in die Gleichung ((6), so kann man die Diffusionskonstante berechnen.

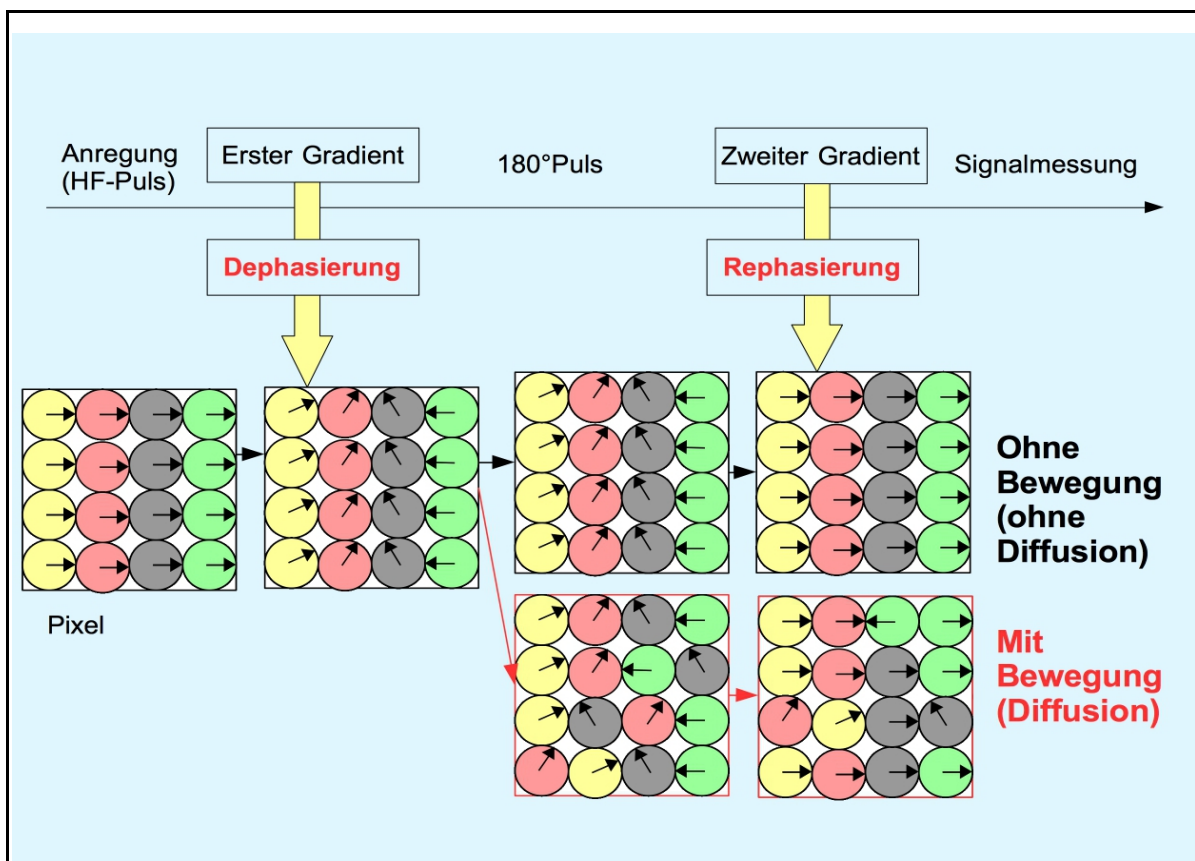


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Ablaufs einer Signalmessung mit Diffusionswichtung auf molekularer Ebene. Nach der Anregung wird der erste Gradient für kurze Zeit dazu geschaltet. Danach rotieren die Moleküle der einzelnen Schichten (hier gelb, rot, grau und grün dargestellt) in unterschiedlicher Phase. Nach dem zweiten Gradienten findet die Rephasierung statt. Man kann sehen, dass ohne Bewegung der Moleküle alle Moleküle in gleicher Phase rotieren. Durch Bewegung der Moleküle verschieben sich einzelne in eine andere Schicht und können dann nicht wieder in Phase gebracht werden. Dies löst die Signalabschwächung aus. (Quelle: (Susumu Mori and Zhang 2016))

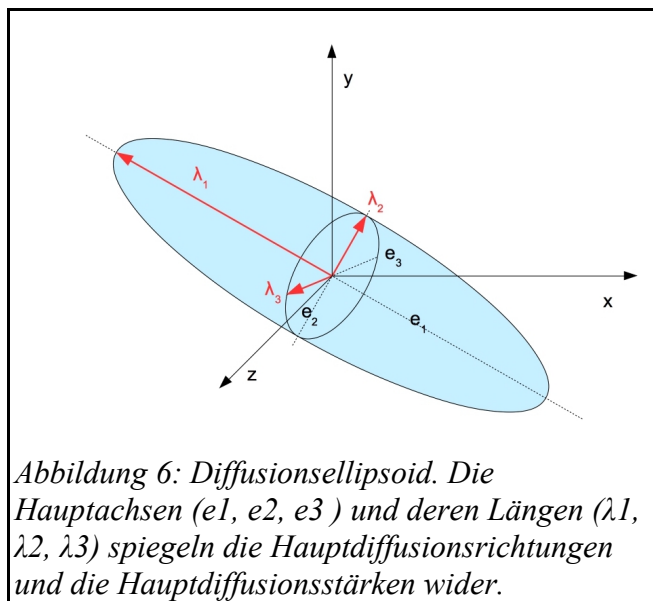
Da wir Diffusionsbewegung nicht von anderer Bewegung unterscheiden können messen wir nicht den wirklichen Diffusionskoeffizienten, sondern nur die ADC. So kann eine Karte mit den Diffusionskoeffizienten erstellt werden die wir ADC-map (apparent diffusion coefficient) nennen (Backens 2016; Susumu Mori and Zhang 2016).

Im nächsten Schritt spielt die Richtung der Diffusion eine entscheidende Rolle. Die Diffusion der Wassermoleküle kann grundsätzlich isotrop sein (in alle Raumrichtungen gleich groß) oder anisotrop (nicht in alle Raumrichtungen gleich groß). Innerhalb von Nervenfaserbündeln ist die Diffusion anisotrop, denn Wassermoleküle bewegen sich eher parallel zum Axon, als orthogonal dazu.

Die ADC ist somit eine richtungsabhängige Größe, denn ein Gradientenpaar misst die Diffusion in nur einer Raumrichtung. Wenn man aber ein Gradientenpaar in X, Y und Z Richtung benutzt, kann man für jedes Voxel die größte Diffusion innerhalb einer der drei Richtungen ermitteln. So können sogenannte ADC-maps erstellt werden (Backens, 2016; Susumu Mori & Zhang, 2016).

1.2.2. Das Ellipsoidmodell

Da man davon ausgeht, dass die größte Diffusion längs der Axone stattfindet und diese meist nicht parallel einer Raumrichtung verlaufen, reichen die drei Raumrichtungen nicht aus um die größte Diffusion abzubilden. Aufgrund dessen wurde das Konzept von Diffusionstensenoren



eingeführt, welche die Ausbreitung der Wassermoleküle im dreidimensionalen Raum darstellt. Dabei beschreibt man die Diffusionskonstante D als Tensor in einer 3×3 Vektorenmatrix.

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

(Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994a)

Der Diffusionstensor ist symmetrisch ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{yz}=D_{zy}$, $D_{xz}=D_{zx}$), was die Punktsymmetrie der Brown'schen

Molekularbewegung widerspiegelt, sodass man 6 verschiedene, nicht-kollineare Vektoren

messen muss.

Das Tensorenmodell beschreibt geometrisch die Figur eines 3D-Ellipsoids. Die Hauptachsen des Ellipsoids e_1 , e_2 und e_3 und deren Eigenwerte λ_1 , λ_2 und λ_3 kann man berechnen, in dem man eine Diagonalisierung des Diffusionstensors (Diagonale Matrix) durchführt (Basser et al., 1994b; Mukherjee, Berman, Chung, Hess, & Henry, 2008).

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

Λ = Diagonale Matrix

1.2.3. Die Fraktionelle Anisotropie

Bei isotroper Diffusion ist $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$ und das Ellipsoid wäre eine Kugel. Bei anisotroper Diffusion kann man den Grad der Anisotropie über die Fraktionelle Anisotropie (FA) vergleichen. Diese berechnet sich folgendermaßen (Pierpaoli & Basser, 1996):

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} * \left(\frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \right)} \quad (7)$$

Die FA kann Werte von 0–1 annehmen. Eine hohe FA zeigt, dass in dem gemessenen Bereich (Voxel), die weißen Nervenfasern stark in eine Richtung tendieren. Ist die FA klein, so ist eine Richtung der Nervenfasern weniger klar auszumachen. Die FA reagiert sehr sensibel auf Veränderungen in der weißen Substanz, wie zum Beispiel Myelinisierung und axonale Dichte, und dient deshalb auch als Maßeinheit für die Integrität der weißen Substanz (Backens, 2016; Mukherjee et al., 2008).

1.2.4. Die Mean Diffusivity (MD), Radial Diffusivity (RD) und Axial Diffusivity (AD)

Die Mean Diffusivity (MD) beschreibt den mittleren Radius Diffusions-Tensor-Ellipsoids und berechnet sich aus dem Durchschnitt der drei Eigenwerte:

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (8)$$

Die MD enthält also Information über Gewebegbarrieren in allen Richtungen (Travers et al.,

2012).

Die Radial Diffusivity (RD) beschreibt den Durchschnitt des zweiten und dritten Eigenvektors:

$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (9)$$

Die Axial Diffusivity (AD) entspricht dem ersten Eigenvektor und hat damit den Wert λ_1 :

$$AD = \lambda_1 \quad (10)$$

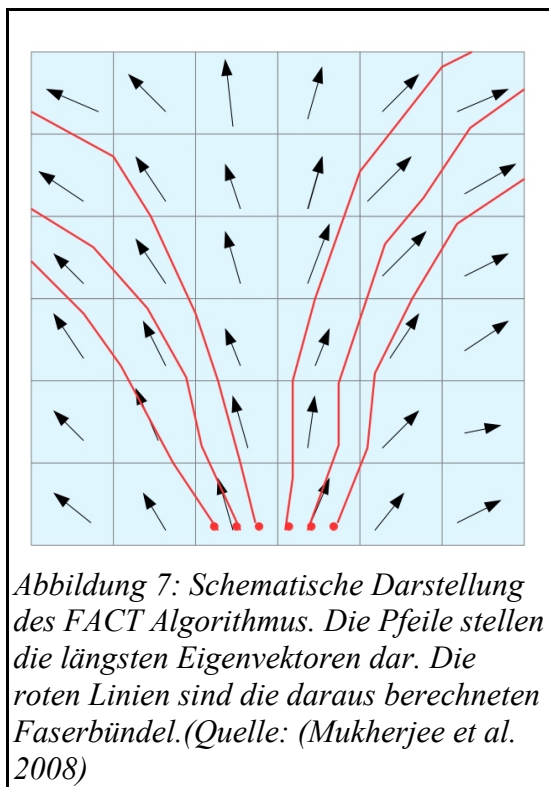
Die RD wird vom Myelin der Weißen Substanz beeinflusst, während die AD Aufschluss über axonale Degeneration geben kann (Andrew L. Alexander, Lee, Lazar, & Field, 2007; Song et al., 2002; Travers et al., 2012).

1.2.5. Traktographie

Mit Hilfe der Traktographie (*engl. „Fiber tracking“*) kann man die Nervenfaserbündel nun dreidimensional darstellen. Diese Methode geht von einem Vektorfeld aus den Eigenvektoren e_1 aus. Da man annimmt, dass der Vektor e_1 in etwa die gleiche Richtung hat, wie die Nervenfaserbündel, kann man aus einem Tensorenfeld leicht eine drei- oder zweidimensionale Karte mit den verschiedenen Vektoren erstellen (Basser, Pajevic, Pierpaoli, Duda, & Aldroubi, 2000).

Aufgrund der niedrigen räumlichen Auflösung der DTI-Aufnahmen werden diese zum Fiber Tracking meist noch mit einer hochauflösenden anatomischen MRT Darstellung kombiniert (Conturo et al., 1999).

Man unterscheidet beim Fiber Tracking lokale und globales Tracking sowie deterministische und probabilistische Methoden. „Fiber assignment by continuous tracking“ (FACT) ist eine deterministische, lokale Methode, die Nervenfaserbahnen aus benutzerdefinierten Voxeln in Richtung der Eigenvektoren berechnet (vgl. Abbildung 7).



Hierzu werden Startpunkte definiert und das „Tracking“ der Nervenfaserbahn verläuft dann Stück für Stück, abhängig vom längsten Eigenvektor. Der Nachteil dieser Methode besteht allerdings darin, dass sich kleine, lokale Ungenauigkeiten bei den einzelnen Schritten potenzieren und so das Endergebnis stark verfälschen können. Im Gegensatz dazu ziehen probabilistische Methoden zusätzlich die Unsicherheit durch Artefakte, wie z.B.: Bewegungen des Probanden, mit in ihre Berechnungen mit ein. Das „Global Fiber Tracking“ nach dem „Gibb's Tracking“-Ansatz rekonstruiert die Nervenfaserbahnen nicht Stück für Stück, sondern simultan. Modellhaft

werden hier die einzelnen „Nervenfaserstücke“ als Hohlzylinder dargestellt. Ähnlich der chemischen Reaktion der Polymerisation verbinden sich diese Hohlzylinder zu langen Ketten, um die günstigste energetische Konstitution zu erreichen. Hierfür wird eine globale Funktion errechnet. Der theoretische Hintergrund stammt aus dem Bayes-Theorem und der statistischen Physik. Vergleiche mit histologischen Studien an post-mortalen Gehirnen und Tierversuchen validieren die Ergebnisse der Traktographie (Kreher, Mader, & Kiselev, 2008; Susumu Mori & van Zijl, 2002; Mukherjee et al., 2008; Reisert et al., 2011).

Durch die Traktographie kann man zum einen die Nervenfaserbahnen dreidimensional abbilden, zum anderen kann man auch quantitative Werte bestimmen. Durch das Fiber Tracking kann man objektiv Regions of Interest (ROIs) bestimmen, die dann weiter mit Messwerten wie der FA oder MD analysiert werden können. Außerdem kann über die Traktographie die Dichte und Länge einzelner Faserbündel bestimmt werden (Conturo et al., 1999; S. Mori, Crain, Chacko, & van Zijl, 1999).

1.3. Studien zur Konnektivität in Patienten mit ASS

Wie bereits erwähnt sind die Ursachen der ASS bis heute bei primärem Autismus ungeklärt.

Aus Zwillingsstudien weiß man, dass erbliche Ursachen höchstwahrscheinlich eine Rolle spielen. Es wird angenommen, dass mehr als 100 Gene zusammen mit Umweltfaktoren für die Ätiologie verantwortlich sind. Da sich primärer und sekundärer Autismus jedoch in der Symptomatik nicht voneinander unterscheiden, wird ein gemeinsamer pathophysiologischer Mechanismus der Erkrankung vermutet. Vor allem Studien mit bildgebenden Verfahren führten zu der Theorie einer gestörten Konnektivität in Patienten mit ASS. Diese besagt, dass die Konnektivität entfernter Hirnregionen bei Autismus vermindert ist, während die lokale Konnektivität verstärkt sein könnte. Der dimensionale Charakter der Erkrankung bis hin zum „breiteren autistischen Phenotyp“, die Theorie der zentralen Koheränz, und die unterschiedlichen genetischen und umweltbedingten Ursachen der Erkrankungen können mithilfe dieser Theorie in Einklang gebracht werden (Tebartz van Elst, Riedel, & Maier, 2016; Vissers, Cohen, & Geurts, 2012)

Im Folgenden sollen Forschungsergebnisse zur Theorie der gestörten Konnektivität in Patienten mit ASS vorgestellt werden, wobei ein wesentliches Augenmerk auf den DTI-Studien liegen soll.

1.3.1. post-mortem Studien

Zikopoulos und Barbas (2010) fanden in fünf erwachsenen post-mortem Gehirnen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Unterschiede in der weißen Substanz des Frontallappens. Unterhalb des anterioren cingulären Kortex (ACC) wurde bei der ASD-Gruppe im Vergleich eine geringere Anzahl an langen Nervenfasern und eine höhere Anzahl an kurzen Nervenfasern ermittelt. In der weißen Substanz unterhalb des orbito-frontalen Kortex (OFC) konnte eine geringere Dicke der Myelinschicht festgestellt werden. Man vermutet daher eine verstärkte lokale Konnektivität, während die Konnektivität des ACC und OFC zu entfernten Hirnregionen vermindert ist (Zikopoulos & Barbas, 2010). Die langen Nervenfasern unterhalb des ACC könnten zu dem Nervenfasertrakt des Cingulums, den Assoziationsfasern des Fasciculus uncinatus oder des inferior frontal-okzipital Fasciculus gehören (Ameis & Catani, 2015).

1.3.2. fMRT-Studien

Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) wird der Grad der Durchblutung im Gehirn optisch sichtbar gemacht. Man geht davon aus, dass Gehirnregionen die aktiv sind,

stärker durchblutet werden. Man kann nun weiter schlussfolgern, dass, wenn verschiedene Hirnregionen gleichzeitig aktiv sind, diese über neuronale Netzwerke verbunden sind. Auch wenn das Gehirn sich gerade in einem „Resting State“ befindet, also nicht aktiv eine bestimmte Aufgabe durchführt, werden die gleichen neuronalen Schaltkreise aktiviert. In einem Review von *Rane et al. (2015)* zu fMRT-Studien im Resting State stellten die Autoren eine reduzierte cortico-corticale Konnektivität in der Mehrzahl der Studien fest. Zehn von 33 Studien beschreiben eine niedrige Konnektivität, die den Präfrontalen Cortex mit einschließt. Mehrere Studien beschrieben außerdem eine geringe Konnektivität des posterioren cingulären Cortex (PCC), anterioren cingulären Cortex (ACC), des Präcuneus, der Insula, und des superioren temporalen Gyrus. Diese Strukturen werden alle über das Cingulum verbunden. Einige Studien zeigen im Gruppenvergleich jedoch auch stärker Konnektivität oder keinen Unterschied (*Rane et al., 2015*).

1.3.3. sMRT-Studien

Strukturelle MRT-Studien beschäftigen sich vor allem mit den Volumina unterschiedlicher Hirnstrukturen. Verschiedene Wissenschaftler konnten eine Erhöhung des Kopfumfangs und ein vergrößertes Hirnvolumen bei Kindern feststellen (*Stanfield et al., 2008*). Es wird jedoch diskutiert ab wann diese beginnt, und ob die Vergrößerung im Erwachsenenalter anhält (*Palmen & van Engeland, 2004*). Bisher wurden keine strukturellen Veränderungen des Gehirns vor dem 12. Lebensmonat gefunden (*Ismail et al., 2016*). Während in einigen Studien mit jugendlichen und erwachsenen Probanden weiterhin ein vergrößertes TBV (total brain volume) beschrieben wird, wurde in anderen Studien im Vergleich zur neurotypischen Probanden kein Unterschied gefunden. Es wird vermutet, dass nur bei hochfunktionalen Autisten das gesamte Hirnvolumen auch im Erwachsenenalter erhöht ist (*Palmen & van Engeland, 2004*). *Riedel et al. (2014b)* haben in einer Studie allerdings zeigen können, dass es bei erwachsenen Menschen mit HFA keinen Unterschied im gesamten Gehirnvolumen im Vergleich zu neurotypischen Probanden gibt.

1.3.4. DTI-Studien

Die Diffusions-Tensor-Bildgebung ist eine gute Methode die Mikro- und Makrostruktur der weißen Substanz zu untersuchen. DTI-Studien zur Erforschung der Integrität und Konnektivität der weißen Substanz in Patienten mit Autismus benutzen unterschiedliche

Analysetechniken (Travers et al., 2012). Die voxelbasierte Analyse (Voxel Based Analysis, VBA) wird wegen ihrer einfachen Anwendung sehr häufig benutzt. Bei der VBA gleicht man zunächst alle DTI-Bilder des Gehirns einander an (räumliche Normalisierung), sodass sich alle Regionen des Gehirns bei allen Probanden an gleicher Stelle befinden. Anschließend kann man die Aufnahmen in einzelne Voxel gliedern und diese dann statistisch miteinander vergleichen (Ismail et al., 2016). Kritiker bemängeln jedoch die fehlende Genauigkeit der räumlichen Normalisierung sowie die geringe statistische Aussagekraft durch die zahlreichen Vergleiche einzelner Voxel. Weiterentwickelte Methoden wie TBSS verbessern diese Technik (Smith et al., 2006). Bei der ROI-Analyse („Region of Interest“-Analyse) werden bestimmte Hirnregionen definiert, die vor der Analyse manuell (abhängig vom Benutzer) oder automatisch (abhängig von der Methode) festgesetzt werden. Man kann dann die ROIs der Probanden als eine gesamte Einheit vergleichen und hat dadurch eine stärkere statistische Aussagekraft als bei der VBA (Travers et al., 2012). Mit Hilfe der Traktographie kann man Nervenfaserbahnen dreidimensional rekonstruieren und so ROIs bestimmen, sowie zusätzlich die Dichte und Länge der Bahnen (Conturo et al., 1999; S. Mori et al., 1999). Problematisch bei dieser Methode ist allerdings die Ungenauigkeit für Hirnregionen mit kreuzenden Nervenfaserbahnen (A. L. Alexander, Hasan, Lazar, Tsuruda, & Parker, 2001). Jedoch können neuere Methoden dieses Problem minimieren (Fillard et al., 2011).

Travers et al. (2012) vergleicht in einem Review Ergebnisse von 48 DTI-Studien mit allen Altersstufen und fand in der Mehrheit eine verringerte FA und eine erhöhte MD vor allem im Corpus Callosum (CC), im Cingulum und in Nervenfaserbahnen, die den Temporallappen miteinbeziehen (Fasciculus uncinatus (UF), Fasciculus longitudinalis superior (SLF), Fasciculus arcuatus). Diese Regionen spielen vermutlich für motorische Fertigkeiten und komplexe Informationsverarbeitung (Corpus Callosum), exekutive Funktionen (Cingulum) und Sozialverhalten (Temporallappen) eine Rolle. Zusätzlich konnte in vielen Studien eine fehlende Lateralisierung in Patienten mit ASS festgestellt werden (Travers et al., 2012). Während die meisten neurotypischen Menschen in der linken, dominanten Gehirnhälfte eine größere FA und geringere MD als in der rechten Gehirnhälfte aufweisen (Catani et al., 2007), war diese Lateralisierung in Studien mit Autisten im linken Fasciculus arcuatus, Fasciculus uncinatus und der WM des Gyrus temporalis superior schwächer (Fletcher et al., 2010; Lange et al., 2010; Lo et al., 2011).

Neuere Reviews (Ameis & Catani, 2015, S. 62; Ismail et al., 2016) bestätigen den Trend einer

verminderten Fraktionellen Anisotropie sowie erhöhten mittleren Diffusivität.

Dennoch sind die Ergebnisse sehr uneinheitlich. Die geringe Anzahl (weniger als 20) an Studienteilnehmern vieler Studien sowie das breite Altersspektrum der Versuchsteilnehmer zwischen den Studien erschwert die Vergleichbarkeit und begründet somit die Widersprüchlichkeit mancher Studienergebnisse. Veränderungen der weißen Substanz sind möglicherweise auch vom Alter der Betroffenen abhängig. Es wurde beispielsweise festgestellt, dass Studien, die auch Kleinkinder unter vier Jahren miteinschlossen, oft zu gegensätzlichen Ergebnissen bezüglich der FA und MD kamen, als die Mehrzahl der Studien mit älteren Kindern oder Erwachsenen. Neben dem Alter der Probanden und der unterschiedlichen Gruppengrößen sorgen noch weitere Merkmale (Geschlecht, Diagnose) für eine große Heterogenität der Patientengruppe, die mit der Uneinheitlichkeit der Studienergebnisse zusammenhängen könnte. Hinzu kommen noch die unterschiedlichen Methoden der Datengewinnung und Analyse, die ebenfalls den Vergleich der Studien untereinander erschwert (Ameis & Catani, 2015; Ismail et al., 2016; Travers et al., 2012)

Im Folgenden sollen deshalb DTI-Studien mit überwiegend erwachsenen, hoch-funktionalen Patienten einer Autismus-Spektrum-Störung näher erläutert werden.

In einer VBA Studie von *Bloemen et al.* wurden das gesamte Gehirn von 13 männlichen Asperger-Autisten mit einer alters- und intelligenzentsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Dabei konnte eine statistisch signifikant niedrigere FA in Frontal-, Temporal-, Okzipital- und Parietallappen, sowie im Corpus Callosum und Cingulum festgestellt werden. Zudem wurde in mehreren Regionen eine erhöhte RD gemessen, die im Temporallappen und Frontallappen Regionen mit niedrigerer FA überlappen. Dies könnte für Unterschiede in der Myelinisierung sprechen. Im Hirnstamm wurde eine einzelne Region mit einer niedrigeren MD gefunden (Bloemen et al., 2010).

Nickel et al. konnten die Ergebnisse von Bloemen et al. teilweise in einem größeren Patientenkollektiv von 30 Hoch-funktionalen erwachsenen Autisten replizieren. Sie fanden eine verminderte FA im Genu des Corpus callosum und eine erhöhte MD im subgenualen ACC (Nickel et al., 2017).

Perkins et al. konnte in einer TBSS Studie mit 12 männlichen Patienten mit HFA oder AS bilateral eine verminderte FA in einigen Regionen finden. Diese schlossen den Fasciculus longitudinalis superior, Fasciculus uncinatus, das Cingulum und das Corpus Callosum mit ein,

Regionen die bereits in früheren Studien häufig eine verminderte FA aufwiesen (siehe oben). Zusätzlich konnte bilateral auch in subcorticalen Strukturen wie der Capsula interna eine verminderte FA gemessen werden. Bei Anwendung eines niedrigeren p-Wertes ($p < 0,01$) treten Unterschiede der FA nur noch in der linken Hemisphäre auf. Während die MD und AD keinen Gruppenunterschied ergab, war die RD in der ASS-Gruppe in der linken Hemisphäre in corticalen Strukturen (SLF, Fasciculus fronto-occipitalis, Cingulum, fasciculus longitudinalis inferior und CC) und subcorticalen Strukturen (Radiatio thalami anterior) erhöht. Zusätzlich wurde innerhalb der ASS-Gruppe in der linken Hemisphäre im Vergleich zur rechten eine niedrigere FA gefunden. Die Studienergebnisse unterstützen somit die These einer geringeren Lateralisierung in Patienten mit ASS (*Perkins et al., 2014*).

Kana et al. (2014) führte eine kombinierte DTI (mit TBSS Analyse) und fMRT-Studie mit 15 Patienten mit HFA und 15 alters- und IQ-entsprechende Kontrollpersonen durch. Die FA war im Temporallappen signifikant niedriger. Die fMRT Analyse ergab eine niedrigere funktionelle Konnektivität in der ASS Gruppe zwischen Regionen, die mit der Theory of Mind assoziiert sind (posteriorer Sulcus temporalis superior und temporoparietaler Übergang) and motor Arealen (Supplementär-motorischen Rinde, Gyrus Präcentralis und Gyrus frontalis superior). Die verminderte FA konnte jedoch nicht direkt mit den fMRT Ergebnissen korreliert werden (*Kana, Libero, Hu, Deshpande, & Colburn, 2014*).

In einer neueren TBSS Studie von *Kirkovski et al. (2015)* konnte kein Unterschied in der FA, MD, AD oder RD gefunden werden. Eine andere Studie von *Bakhtiari et al.* mit Erwachsenen und Jugendlichen zeigte nur zwischen der Gruppe der jugendlichen Autisten und den Kontrollprobanden eine Verminderung der FA. Im Gruppenvergleich der Erwachsenen konnten keine Unterschiede entdeckt werden. Zwischen der FA und dem Alter bestand in der ASS-Gruppe eine positive Korrelation in den Bereichen des CC und des Fasciculus longitudinalis superior, die sich signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Zusätzlich gab es auch negative Korrelationen zwischen der FA und Ergebnissen des ADOS und ADI-R (bei Jugendlichen) sowie des AQ (bei Erwachsenen und Jugendlichen) (*Bakhtiari et al., 2012*).

In einer größeren Studie mit 46 männlichen, hoch-funktionalen Autisten aus Japan wurde mithilfe der TBSS Analyse eine FA Verminderung (bilateral Radiatio thalami anterior, CC, linker UF, bilateral SFL und IFL, bilateral Fasciculus fronto-occipitalis inferior) und eine MD Erhöhung (bilateraler Corticospinaltrakt, bilateral Radiatio thalami anterior, CC, bilateral

UF, bilateral SFL und IFL, bilateral Fasciculus fronto-occipitalis inferior und linkes Cingulum) festgestellt (*Itahashi et al., 2015*).

Thakkar et al. (2008) legten bei ihrer Studie besonderes Augenmerk auf das ACC (in dieser Studie ROI), über welches bereits in anderen post-mortem-, fMRT- und DTI-Studien Veränderungen beschrieben worden sind (siehe oben). Dabei fanden sie eine signifikant geringere FA in beiden Hemisphären vor allem in der weißen Substanz unterhalb des rACC und dACC bis hin zum CC, aber auch in anderen Bereichen des Frontal- und Parietallappens. Außerdem wurde eine negative Korrelation zwischen FA-Wert in der WM unterhalb des rACC und dem Punktwert für repetitive Verhaltensweisen des ADI-R festgestellt. Im Bereich der rechten Insula war die FA erhöht. (*Thakkar et al., 2008*).

In einer anderen Studie beschäftigten sich Wissenschaftler mit dem frontostriatalen Regelkreis, indem sie mittels Traktographie in diesen Bereichen ROIs definierten. Es wurde eine verminderte FA in Nervenfaserbahnen, die das Putamen mit der Frontalhirnrinde verbinden, und eine höhere MD von Bahnen zwischen Ncl. Accumbens und Cortex entdeckt. *Langen et al. (2010)* stellten die These auf, dass die weiße Substanz bei Autisten schneller ausgereift sei und die FA dann altersbedingt früher abnehme als bei neurotypischen Menschen.

Catani et al. (2010) betrachteten in ihrer Studie das Cerebellum genauer, indem sie mithilfe von der deterministischen Traktographie genau Nervenfaserbahnen sichtbar machten und so ROIs bestimmten, die afferente und efferente Bahnen des Kleinhirnstiels sowie intracerebelläre Verbindungen untersuchten. Während die MD keine Unterschiede aufwies, war die FA vermindert (*Catani et al., 2008*). Veränderungen des Cerebellums bei Autisten werden in vielen anderen Studien beschrieben und sind wahrscheinlich mit motorischer Ungeschicklichkeit und mangelnder Fähigkeit zu emotionaler Mimik und Gestik bei ASS assoziiert (Becker & Stoodley, 2013).

Mit der gleichen Methode untersuchte *Conturo et al. (2008)* Nervenfaserbahnen von der Amygdala und dem Hippocampus zum Gyrus fusiformis auf. Der fusiforme Kortex (auch fusiform face area) ist für die Gesichtserkennung zuständig (Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997). Die ASS-Gruppe wies eine erhöhte RD bilateral in der Verbindung zwischen Amygdala und fusiformen Kortex und in der linken Hemisphäre zwischen Hippocampus und fusiformen Kortex. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht spezifisch für die Nervenfaserbahnen, sondern wahrscheinlich Teil einer RD-Erhöhung des ganzen Gehirns. Rechts war die RD

dagegen zwischen Hippocampus und Gyrus fusiformis vermindert. Diese Ergebnisse konnte mit einer niedrigeren Punktzahl beim Benton Facial Recognition Test korreliert werden. Dies ist ungewöhnlich, da eine niedrige RD normalerweise aufgrund von stärker Myelinisierung oder höherer Dichte für eine schnellere Verbindung zwischen zwei Hirnregionen spricht. Die Autoren vermuten, dass in dieser Region der Durchmesser der Axone kleiner ist, was sowohl eine langsamere axonale Verbindung als auch eine niedrigere RD erklären würde (*Conturo et al., 2008*)

Pugliese et al. (2009) und *Thomas et al. (2011)* konnten in ihren Studien, jeweils mit Traktographie und ROI Analyse, keine Unterschiede der FA feststellen. Beide Studien untersuchten außerdem die Anzahl an Nervensträngen in einer Nervenfaserbahn. *Pugliese et al.* fanden dabei eine höhere Anzahl an Nervensträngen im Cingulum und im Fasciculus longitudinalis inferior beider Hemisphären, wobei dies im rechten Cingulum auch nach Bonferroni Korrektur noch statistisch signifikant war. Im rechten Fasciculus uncinatus wurde eine geringere Anzahl an Nervensträngen (Streamlines) gefunden. Die höhere Anzahl an Streamlines könnte für ein größeres Volumen, aufgrund einer stärkeren Myelinisierung oder einer größeren Anzahl an einzelnen Nervenfasern, oder einer komplexeren konnektiven Struktur sprechen (*Pugliese et al., 2009*).

Thomas et al. (2011) stellten einerseits eine Volumenreduktion in interhemisphärischen Bahnen und andererseits eine Volumenzunahme in intrahemisphärischen Bahnen linksseitig fest. Das Volumen (Anzahl an Streamlines sowie Voxel) des Forceps minor und Truncus des CC war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant vermindert. Dieses Ergebnis stimmt mit vielen anderen morphometrischen Studien überein. Das niedrige Volumen des Forceps minor korrelierte mit höheren Werten im ADI-R für repetitive und stereotype Verhaltensweisen. Im Forceps minor verlaufen unter anderem Nervenfasern aus dem rACC. (*Thakkar et al., 2008*) hatte im rACC eine Korrelation zwischen niedrige FA Werte mit stereotypen Verhalten aufgezeigt (siehe oben). Das Volumen des linken Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus uncinatus und Fasciculus fronto-occipitalis war erhöht, während sich die gleichen Bahnen rechtsseitig nicht signifikant unterschieden. Innerhalb der ASS-Gruppe zeigte sich eine Asymmetrie der Volumina der Bahnen, die links deutlich größer waren, während in der Kontrollgruppe die Gehirnhälften keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Die Hypothese einer Lateralisierung der linken Gehirnhälfte wird durch das Ergebnis der Studie bekräftigt (*Thomas, Humphreys, Jung, Minshew, & Behrmann, 2011*).

Bisher gibt es nur eine Studie mit erwachsenen autistischen Probanden, die globale Unterschiede in der FA und MD mittels Traktographie als auch TBSS Analyse untersuchte. Es wurden dafür 14 männliche, erwachsene Asperger-Autisten rekrutiert. Überraschenderweise war die durchschnittlich FA des gesamten Gehirns mit beiden Analysemethoden in der AS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (*Roine et al., 2013*). Eine Erklärungsmöglichkeit könnte die Analysemethode sein. Eine mittlere FA des gesamten Gehirns wurde bisher nicht gemessen. VBA Analysen zeigen Unterschiede in einzelnen Voxeln. *Bloemen et al. (2010)* konnten in ihrer VBA-Studie beispielsweise auch Regionen aus Voxeln mit höherer FA nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten Studien mit hochfunktionalen Autisten im Jugend- und Erwachsenenalter eine verringerte FA feststellen (*Bloemen et al., 2010; Catani et al., 2008; Ikuta et al., 2014; Itahashi et al., 2015; Kana et al., 2014; Langen et al., 2012; Perkins et al., 2014*). Dennoch sind die Studienergebnisse zur FA nicht einheitlich. Manche Forscher fanden keinen Unterschied der FA (*Kirkovski, Enticott, Maller, Rossell, & Fitzgerald, 2015; Pugliese et al., 2009; Thomas et al., 2011*), eine erhöhte FA (*Roine et al., 2013*), oder sowohl erhöhte als auch verminderte FA (*Thakkar et al., 2008*).

Einige Studien maßen auch eine Erhöhung der MD oder RD (*Bloemen et al., 2010; Conturo et al., 2008; Itahashi et al., 2015; Lange et al., 2010; Perkins et al., 2014*), jedoch sind diesbezüglich die Ergebnisse weniger einheitlich, da sie bei vielen beispielsweise gar nicht gemessen wurde. Einen Überblick über die Studien gibt Tabelle 3.

1. Einleitung

Studie	ASS-Gruppe		NTC-Gruppe		Daten-analyse	Ergebnisse
	Alter (Mittel $\pm$ SD)	Anzahl (m/w)	Alter (Mittel $\pm$ SD)	Anzahl (m/W)		
<i>Bloemen et al. (2010)</i>	39 $\pm$ 9.8	13m ASP	37 $\pm$ 9.6	13m	VBA	FA↓ RD↑: über weite Bereiche des Gehirns inklusive CC und Cingulum
<i>Perkins et al. (2014)</i>	19.75 $\pm$ 4.93	12m (HFA, AS)	18.50 $\pm$ 2.50	12m	TBSS	FA↓: bilateral SLF, UF, das Cingulum und CC, bei $p<0,01$ nur noch in der linken Hemisphere; RD↑: bei $p<0,05$ nur in der linken Hemisphäre SLF, Fasc. fronto-occipitalis, cingulum, ILF und CC; Reduzierte FA in der linken Hemisphäre im Vergleich zur rechten in ASS-Gruppe
<i>Kana et al. (2014)</i>	21.14 $\pm$ 0.99	15 (7HFA; 8AS)	22.28 $\pm$ 1.08	15	TBSS; zusätzlich fMRI	FA↓: innerhalb der WM des rechten Temporallappens fMRI: niedrigere funktionelle Konnektivität in der ASS Gruppe zwischen ToM-assozierten Regionen (posteriorer Sulcus temporalis superior und temporoparietaler Übergang) und Prämotorikortex
<i>Kirkowski et al. (2015)</i>	30.60 $\pm$ 8.98	12m (1HFA, 11AS) +13w (3HFA, 10AS)	30.25 $\pm$ 10.08	12m +12w	TBSS	keine Unterschiede in der FA, MD, AD oder RD zwischen ASD und NTC
<i>Itahashi et al. (2015)</i>	30.21 $\pm$ 7.48	46m (HFA)	30.54 $\pm$ 6.39	46m	TBSS, linked ICA, PT	FA↓RD↑: bilaterale Tracti corticospinalis, anteriore Radiatio thalami, CC, linker UF, bilateral SLF und ILF (RD↑ zusätzlich in bilaterale inferior fronto-occipital fasciculi und linkem Cingulum) linked ICA: GM-Volumen↓ bilaterale Gyri fusiformes, Cortices orbitofrontales, und Gyri prä- und postcentrales zusammen mit FA-Verminderung bilateral im ILF, UF und den Tracti corticospinales
<i>Bakthiriari et al. (2012)</i>	15.5 $\pm$ 2.8; 28.1 $\pm$ 6.5	27m+3w (HFA)	15.5 $\pm$ 2.0 ; 28.6 $\pm$ 5.6	33m +4w	TBSS	FA↓: über weite Bereiche des Gehirns in der Gruppe der Jugendlichen; keine FA-Unterschiede in der Gruppe der Erwachsenen; positive Korrelation zwischen FA und Alter nur in der ASS-Gruppe: im rechten Fasciculus frontal-okzipitale inferior, linken Fasciculus longitudinale superior, bilateral im CC und Tractus corticospinalis; negative Korrelationen zwischen FA und Ergebnissen des ADOS und ADI-R (bei Jugendlichen) sowie des AQ (bei Erwachsenen und Jugendlichen)
<i>Thakkar et al. (2008)</i>	30 $\pm$ 11	10m+2w (ASD)	27 $\pm$ 8	8m+6w	ROI: ACC WM	FA↓: bilateral WM unterhalb des rACC und dACC; negative Korrelation zwischen ADI-R Score repetitives Verhalten und FA im rACC

<i>Langen et al. (2012)</i>	26±6	12m (HFA)	28±6	18m	DT, ROI	FA↓: Bahnen zwischen Putamen und Frontalhirnrinde; MD↑: Bahnen zwischen Ncl. Accumbens und Cortex TBV↓: bilateral
<i>Catani et al. (2008)</i>	31±9	15m (AS)	35±11	15m	DT, ROIs: Cerebellare Bahnen	FA↓: rechter Pedunculus cerebellaris superior, rechte kurze intracerebelläre Fasern; kein Unterschied in der MD; negative Korrelation zwischen ADI-social domain score und FA des linken Pedunculus cerebellaris superior
<i>Conturo et al. (2008)</i>	27±3	14m+3w (HFA)	26±3	14m+3w	DT, ROI	RD↑: bilateral in der Verbindung zwischen Amygdale und fusiformen Kortex und in der linken Hemisphäre zwischen Hippocampus und fusiformen Kortex RD↓: Rechts zwischen Hippocampus und Gyrus fusiformis; korreliert mit niedriger Punktzahl beim Benton Facial Recognition Test
<i>Pugliese et al. (2009)</i>	23±12	24m (AS)	25±10	42m	DT, ROI	keine Unterschiede in der FA, MD, AD oder RD zwischen ASD und NTC, ↑Anzahl an Nervensträngen: bilateral im Cingulum und im Fasciculus longitudinalis inferior ↓Anzahl an Nervensträngen: rechten Fasciculus uncinatus
<i>Thomas et al. (2011)</i>	28,5±9,7	12m (HFA)	22,4±4,1	18m	DT, ROI	↓Volumen: Forceps minor und Truncus des CC; negative Korrelation zwischen Volumen des Forceps minor und dem ADI-R Score für repetitive Verhaltensweisen ↑Volumen: Fasciculus longitudinalis inferior, Fasciculus uncinatus und Fasciculus fronto-occipitalis der linken Hemisphäre; keine Unterschiede in der FA
<i>Roine et al. (2013)</i>	28.6±5.7	14m (AS)	26.4 ±4.7	19m	TBSS, DT	FA↑: durchschnittliche FA des gesamten Gehirns; kein Unterschied in der durchschnittlichen MD
<i>Nickel et al. (2017)</i>	35,4±9,065	19m+11w (HFA)	35,53±8,3	19m+11w	VBA	FA↓: Genu des CC MD↑: subgenual ACC

Tabelle 3: Zusammenfassung relevanter DTI-Studien. m=männlich, w=weiblich, VBA=Voxel based Analysis, DT=Deterministische Traktographie, PT= Probabilistische Traktographie, ROI=Region of Interest, CC=Corpus Callosum, FA=Fraktionelle Anisotropie, MD=Mittlere Diffusion, RD=Radiale Diffusion, ACC=anteriöer cingulärer Cortex

1.4. Ziele und Fragestellungen dieser Arbeit

In dieser Arbeit soll die Integrität und Konnektivität der weißen Substanz in Menschen mit ASS untersucht werden. Dazu haben wir eine DTI-Studie durchgeführt, in welcher wir ASS-Patienten mit neurotypischen Menschen verglichen haben.

Der am häufigsten gemessene Wert, der Auskunft über die Integrität der WM gibt, ist die FA. In den meisten Studien ist die FA bei ASS verringert, wobei unterschiedliche Lokalisationen gefunden wurden und verschiedene Methodiken angewandt wurden. Die MD wird nicht ganz so häufig gemessen und die Studienergebnisse sind wenig einheitlich, wobei die Tendenz zu einer Erhöhung der MD in Patienten mit ASS besteht. Wir haben es uns daher zum Ziel gesetzt, mit Hilfe eines voxelbasierten Ansatzes die FA und die MD bei Gesunden und Betroffenen zu untersuchen um mögliche Unterschiede zu lokalisieren. Der Vorteil eines voxelbasierten Ansatzes besteht darin, dass, frei von a priori Annahmen über die räumliche Lage möglicher Unterschiede, das gesamte Gehirn untersucht wird. Zudem wollten wir eine größere Stichprobe mit einem gemischten Geschlechterverhältnis in unsere Studie einschließen, da die Ergebnisse aus vielen anderen Studien nur aus kleinen Gruppen (weniger als 20 Probanden) mit ausschließlich männlichen Versuchsteilnehmern bestanden. Das wirft die Frage auf, ob sich in unsere Studie die Ergebnisse aus vergangenen Studien bestätigen lassen.

Das Globale Fibertracking ist eine erst seit kürzerem verfügbare Methode um die Nervenfaserbahnen der weißen Substanz dreidimensional darzustellen. Viele Studien benutzen das Fibertracking, um ROIs zu bestimmen, in welchen in der Folge die FA, MD, RD und AD gemessen werden kann. Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Dichte der Nervenfaserbahnen beschäftigt. Wir wollen mithilfe eines globalen, probabilistischen Ansatzes der Traktographie die Nervenfaserdichte voxelweise bestimmen und miteinander vergleichen. Wir erwarten hier innerhalb der autistischen Gruppe eine geringere Dichte in den Nervenfaserbahnen zu finden, die besonders mit der autistischen Symptomatik in Verbindung gebracht werden. Wenn wir annehmen, dass die Verbindung von bestimmten Hirnregionen in Menschen mit ASS weniger stark ausgeprägt ist, liegt die Vermutung nahe, dass sich dort auch weniger Nervenfaserbahnen pro Voxel finden lassen. Ob sich diese Vermutung in einer großen Stichprobe bestätigt, soll in unserer Studie geprüft werden. Tabelle 4 gibt einen Überblick über alle relevanten Fragestellungen.

	Fragestellungen
Psychometrie	• Wie hoch ist die Depression als Komorbidität einzuschätzen? • Wie hoch ist ADHS als Komorbidität einzuschätzen?
Gehirnvolumina	• Gibt es einen Gruppenunterschied der GM, WM, CSF, TIV oder TBV?
FA	• Gibt es Gruppenunterschiede in der FA und wenn ja, wo sind diese lokalisiert? Lässt sich das Ergebnis einer verminderten FA im Corpus und Genu des CC von unserer Vorgängerstudie (Nickel et. 2017) anhand einer größeren Stichprobe replizieren?
MD	• Gibt es Gruppenunterschiede in der MD und wenn ja, wo sind diese lokalisiert? Lässt sich das Ergebnis einer erhöhten MD im sACC Vorgängerstudie (Nickel et. 2017) anhand einer größeren Stichprobe replizieren?
Fiber density	• Gibt es Gruppenunterschiede in der Fiber density (Dichte der Nervenfaserbahnen)? Wo sind diese zu finden?
Konnektivität	• Welche Bedeutung haben die Forschungsergebnisse für die Theorie einer gestörten Konnektivität bei ASS und in welchem Zusammenhang stehen sie?
Korrelationen	• Gibt es Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen aus den psychometrischen Testverfahren und den Messwerten der DTI?

Tabelle 4: Übersicht über die Fragestellungen der Studie

2. Material und Methoden

2.1. Stichprobe

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission unter der Kennung 253/12 am 27.06.2012 zugelassen. Anschließend begann die Rekrutierung der Patientengruppe, sowie einer Alters- und Geschlechts-entsprechenden Kontrollgruppe. Alle Probanden entschieden sich nach einer Aufklärung über Inhalt, Ablauf, Risiken und Datenschutz der Studie freiwillig zu einer Teilnahme. Für den Aufwand wurden sie mit 75 Euro entschädigt.

2.1.1. Patientengruppe

Patienten des Universitären Zentrum Autismus Spektrum Freiburg (UZASF) sowie aus der Kinder- und Jugendpsychiatrie wurden mit deren Einverständnis per E-Mail oder telefonisch kontaktiert und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, die die diagnostischen Kriterien nach ICD-10 für Asperger-Autismus (F84.5) und nach DSM-5 für ASS (299.00) erfüllen. Zusätzlich musste ein erfahrener Psychiater oder Psychologe die Diagnose nach den Leitlinien für Autismus bei Erwachsenen des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) stellen. Als weitere Einschlusskriterien galt ein IQ über 75, welcher mit Hilfe des Culture Fair Intelligence Test 20- revidiert (CFT20-R) und des Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest B (MWT-B) im Rahmen der Studie gemessen wurde, sowie ein Alter von mindestens 18 und maximal 60 Jahren. Somit wurde gewährleistet, dass alle Patienten von einem hochfunktionalen Autismus betroffen waren.

Manche Komorbiditäten, wie die bipolare Störung, Schizophrenie, Borderline-Störung, antisoziale Persönlichkeitsstörung führten zu einem Ausschluss aus der Studie, um eine möglichst homogene Patientengruppe zu erhalten und mögliche Auswirkungen auf die MRT Messung zu verhindern. Aus diesem Grund wurden auch jegliche neurologischen Vorerkrankungen als Ausschlusskriterium festgelegt. Es durfte bei den Probanden keine Essstörung (Body mass index > 18), kein Substanz- oder Alkoholmissbrauch in den letzten sechs Monaten und keine Einnahme von Benzodiazepinen oder Sedativa in den letzten 12 Monaten vorliegen. Weitere Ausschlussgründe waren Kontraindikationen für das MRT wie Schwangerschaft, Klaustrophobie, starkes Übergewicht und nicht-entfernbarer ferromagnetische Gegenstände im Körper (zum Beispiel Herzschrittmacher oder Implantate).

Typische Komorbiditäten wie Depressionen, ADHS, und leicht ausgeprägte Angst- und Zwangsstörungen als auch Nikotinabusus wurden aufgrund ihrer Häufigkeit nicht als Ausschlusskriterium aufgenommen. Nebendiagnosen, sowie die Einnahme von Psychopharmaka wurde vermerkt. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Komorbiditäten und entsprechende Medikamenteneinnahme.

Insgesamt wurden 51 Probanden mit ASS rekrutiert, von denen 48 in der Auswertung berücksichtigt werden konnten. Ein Proband wurde wegen einer verwackelten MPRAGE Messung ausgeschlossen, ein anderer aufgrund von Drogenabusus und eine weitere Testperson wegen einer Intelligenzminderung und fraglicher Schizophrenie in der Vorgeschichte. Insgesamt flossen die Ergebnisse von 36 Männer und 12 Frauen im Alter von 18- 60 Jahre in die Auswertung mit ein.

2.1.2. Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe wurden Probanden überwiegend mit Hilfe von Aushängen auf dem Gelände der Uniklinik rekrutiert. Als Ausschlusskriterium galten allgemeine Kontraindikation für das MRT, jegliche psychiatrischen und neurologischen Vorerkrankungen in der Anamnese und Alkohol- bzw. Drogenabusus in den letzten 12 Monaten. Diese Kriterien wurden zusätzlich mithilfe des SKID-I-mini vor der MRT-Untersuchung erfragt. Probanden mit Nikotinabusus wurden nicht ausgeschlossen.

So konnte eine Kontrollgruppe bestehend aus 26 Männern und 12 Frauen ausgewertet werden. 7 Personen wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen. Der Grund hierfür waren bei 6 Probanden der Verlust von Daten und bei einem Patienten Auffälligkeiten in der Psychometrie.

2.3. Psychometrische Messinstrumente

Für die Datenerhebung der Probanden wurden verschiedene Testverfahren angewandt. So konnten mögliche Komorbiditäten oder Ausschlusskriterien von autistischen und neurotypischen Probanden erkannt, die Schwere und Ausprägung der Autismussymptomatik quantifiziert und der IQ gemessen werden.

2.3.1. Fragebögen

Die im Folgenden beschriebenen Fragebögen wurden von den Probanden bereits vor der MRT Messung online von zu Hause aus ausgefüllt.

2.3.1.1. *Autismus-Spektrum-Quotient (AQ)*

2001 entwickelten Simon Baron-Cohen et al. am Autism Research Centre in Cambridge den Autismus-Spektrum-Quotient, einen Fragebogen zur Selbstauskunft. Er besteht aus insgesamt 50 Fragen mit je 10 Fragen aus den 5 verschiedenen Kategorien *social skill* (Soziale Fähigkeiten), *attention switching* (Aufmerksamkeitswechsel), *attention to detail* (detailbezogene Aufmerksamkeit), *communication* (Kommunikation), *imagination* (Vorstellungsvermögen). Mit dem Fragebogen können autistische Eigenschaften quantifiziert werden. Er wurde speziell für hochfunktionalen Autismus entwickelt, da er die Fähigkeit die Fragen zu lesen und zu verstehen voraussetzt. Die Autoren schlagen einen Cutoff-Wert von 32 Punkten vor. Asperger-Autisten und hochfunktionale-Autisten erreichen zu 80% 32 oder mehr Punkte während neurotypische Personen dieses Ergebnis nur zu 2% erreichen. Der Test eignet sich jedoch nicht zur Diagnosestellung, sondern kann als Hilfsmittel z.B. für Screeningverfahren genutzt werden (S. Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001).

2.3.1.2. *Empathie Quotient (EQ)*

Simon Baron-Cohen and Sally Wheelwright sind der Meinung, Empathie habe eine affektive und eine kognitive Komponente. Um empathisch zu sein, muss man einerseits emotional angemessen auf die Gefühle einer anderen Person reagieren (affektive Komponente) und gleichzeitig die Emotionen der anderen Person verstehen (kognitive Komponente oder Theory of Mind). Auf der Grundlage dieser Definition entwickelten sie den Empathie Quotient, einen Fragebogen zum Selbstauffüllen der die Empathiefähigkeit quantifiziert. Dabei werden 40 Fragen zur Empathie, deren Beantwortung mit 0,1 oder 2 Punkten bewertet wird, und 20 Fragen zur Ablenkung ohne Punktwert gestellt. Ein Cut-off-Wert von 30 und weniger Punkte hat sich als sinnvoll erwiesen. Der EQ zeigte auch eine positive Korrelation mit dem AQ (Simon Baron-Cohen & Wheelwright, 2004).

2.3.1.3. Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität (SRS-2)

Die Skala zur Erfassung sozialer Reaktivität (Constantino et al., 2003) stellt einen Fragebogen mit 65 Items dar, der von Eltern und/oder Lehrern des betroffenen Kindes oder Jugendlichen ausgefüllt wird. Dabei sind 45 Fragen zu reziproker sozialer Interaktion, 12 zu repetitiv-stereotypem Verhalten und 6 zu sozialem Sprachgebrauch. In unserer Studie wurde der Fragebogen von den Probanden selbst ausgefüllt. Nach *Bölte et al.* (Bölte et al., 2008) grenzt ein Punktscore von 85 die ASS signifikant von anderen psychischen Erkrankungen ab. Die Sensitivität liegt dabei bei 73% und die Spezifität bei 81%.

2.3.1.4. Symptom-Checkliste 90 (SCL90)

Die Symptom-Checkliste 90 (Derogatis, 1983) beinhaltet 90 Fragen zu verschiedenen psychologischen und körperlichen Symptomen, die innerhalb der letzten 7 Tage aufgetreten sind. Diese werden mit einer Punktzahl 0=„überhaupt nicht“ bis 4=„sehr stark“. Die Items können zu den Symptomkomplexen Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität, Phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizismus. Aus den Items können zusätzlich 3 verschiedene Indices berechnet werden: der Global Severity Index (GSI, durchschnittliche psychische Belastung aller 90 Items), Positive Symptom Distress Index (PSDI, bezieht sich auf die Schwere der Beeinträchtigung bei den Items, bei denen eine psychische Belastung vorliegt) und Positive Symptom Total (PST, Anzahl aller Items, bei denen psychische Beschwerden vorliegen).

2.3.1.5. Beck-Depression-Inventary II (BDI-II)

Das Beck-Depressions-Inventar (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) ist ein Fragebogen, der mit 21 Items den Schweregrad einer depressiven Symptomatik erfasst. Der Test erfasst das Befinden der letzten zwei Wochen, indem zu jeder Frage zwischen vier Aussagen mit einem Punktwert von 0–3 ausgewählt werden muss. So können insgesamt 63 Punkte erreicht werden. Bei einem Ergebnis von 8 oder weniger Punkten wird eine Depression ausgeschlossen. Ab 1996 erschien die 2. überarbeitete Version des Fragebogens, der stärker an die DSM-IV Kriterien angepasst wurde und die Verständlichkeit der Aussagen insgesamt verbessert hat.

2.3.1.6. Wender Utah Rating Scale- kurz (WURS-k)

Die Wender Utah Rating Scale- kurz erfasst im Erwachsenenalter retrospektiv Symptome einer Hyperkinetischen Störung oder einer Aufmerksamkeit Defizit/Hyperaktivitäts-Störung in der Kindheit (im Alter von 8-10 Jahren). Der Selbstbeurteilungsbogen besteht aus 61 Items mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten (0-4 Punkte) (Ward, Wender, & Reimherr, 1993). Der WURS-k stellt eine deutsche, verkürzte Version mit 21 verbliebenen Fragen und 4 zusätzlichen Kontrollfragen. Die Retest-reliabilität der gekürzten Version war dennoch sehr hoch ($r=0,9$) (Retz-Junginger et al., 2002). Der Cut-off-Wert von 30 Punkten für den WURS-k weist eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 74% auf (Retz-Junginger et al., 2003).

2.3.1.7. Toronto-Alexithymie-Skala-26 (TAS -26)

Alexithymie ist ein Begriff aus der Psychosomatischen Medizin. Er beschreibt die Unfähigkeit Gefühle zu verbalisieren und emotionale Zustände von körperlichen Empfindungen zu unterscheiden (Fitzgerald & Bellgrove, 2006). Die Toronto-Alexithymie-Skala-26 (Bagby, Taylor, & Ryan, 1986) ist ein Test zur Selbstauskunft mit 18 Items die in 3 Skalen eingeteilt werden können: „Schwierigkeiten bei der Identifikation von Gefühlen“, „Schwierigkeiten bei der Beschreibung von Gefühlen“ und „extern orientierter Denkstil“. Die einzelnen Fragen werden mit 1 („trifft gar nicht zu“) bis 5 („trifft völlig zu“) Punkten bewertet. Das Ergebnis besteht aus der Summe der einzelnen Antworten. Ein Cut-off-Wert von 54 Punkten hat sich als sinnvoll erwiesen.

2.3.1.8. Saarbrücker Persönlichkeits-Fragebogen (SPF)

Der Saarbrücker Persönlichkeits-Fragebogen (Paulus C., o.J.) ist ein psychometrischer Test zur Messung der Empathiefähigkeit. Er stellt eine Übersetzung und Weiterentwicklung des Interpersonality Reactivity Index (IRI) (Davis, 1980) dar. Der Test besteht aus 16 Fragen die jeweils mit „Nie“ (1 Punkt) bis „Immer“ (5 Punkte) beantwortet werden.

2.3.2. Intelligenztest

Die im Folgenden beschriebenen Intelligenztests wurden von allen Probanden vor der MRT Messung unter Aufsicht durchgeführt.

2.3.2.1. Culture Fair Intelligence Test 20- revidiert (CFT 20-R)

Die Probanden unserer Studie haben die Kurzversion des CFT 20-r ausgefüllt, welche für 20–60-Jährige normiert ist. Diese besteht aus dem 1. Testteil und dauert ca. 35–40 Minuten. Der erste Teil besteht aus vier Subtests: Reihenfortsetzen, Klassifikationen, Matrizen und topologische Schlussfolgerungen. Dieser Intelligenztest basiert auf der zwei-Faktoren-Theorie von Cattell und misst besonders die fluide Intelligenz. Der Test ist sprachfrei und kann so kulturunabhängig angewendet werden. Der IQ-Wert berechnet sich durch die Anzahl der richtigen Antworten und dem Alter.

2.3.2.2. Mehrfachwahl Wortschatz Intelligenztest B (MWT-B)

Ergänzend zum CFT 20-r wurde noch der MWT-B von den Probanden ausgefüllt, der die kristalline Intelligenz misst. Bei diesem Test müssen die Probanden aus jeder Reihe mit 5 Worten dasjenige auswählen, welches in der deutschen Sprache existiert. Die anderen 4 Wörter sind frei erfunden. Insgesamt werden 37 solcher Wortreihen beantwortet, die nach Schwierigkeit geordnet sind. Deutsch als Muttersprache ist eine Voraussetzung für die Validität der Ergebnisse.

2.3.3. Gesprächsbasierte psychometrische Testverfahren

Neben den Fragebogen zur Selbstauskunft und den IQ-Tests, wurden noch psychometrische Verfahren mit Interviewcharakter und Verhaltensbeobachtung angewendet. Alle autistischen Probanden haben bereits im Vorfeld oder im Rahmen der Studie einen ADOS durchgeführt, ein etabliertes Verfahren zur Quantifizierung Auffälligkeiten der sozialen Interaktion und reziproken Kommunikation im Sinne einer autistischen Störung. Mit Probanden aus der Kontrollgruppe wurde vor der MRT-Messung der SKID-I-mini zum Ausschluss von psychischen Störungen durchgeführt.

2.3.3.1. Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen (ADOS)

Der ADOS ist ein standardisiertes Verfahren zur Beobachtung einer autistischen Symptomatik (Lord et al., 1989). Neben dem ADI-R zählt der ADOS zu den psychometrischen Verfahren mit der höchsten korrekten Klassifikationsrate (80%) (Falkmer et al., 2013). Für den ADOS gibt es 4 Module, die sich an jeweilige Altersgruppen bzw.

Sprachfertigkeiten richten. Für Erwachsene und ältere Jugendliche mit fließender Sprache wird das 4. Modul angewendet. Der Untersucher protokolliert während des Tests seine Eindrücke und bewertet diese unmittelbar nach dem Test mit je nach Item unterschiedlicher Punktvergabe. Das Interview dauert insgesamt ca. eine Stunde.

2.3.3.2. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV I (SKID I mini)

Der SKID I mini dient zum Ausschluss von Achse-I-Störungen (affektive Störungen, psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen, Anpassungsstörungen) bei den gesunden Probanden. In der Kurzversion wurden dazu 12 Fragen gestellt.

2.3. Bildgebende Verfahren

2.3.1. Vorbereitung und Aufklärung

Alle Probanden wurden ausführlich über die Durchführung und Ziele der MRT-Studie in einem Gespräch sowie durch einen Informationsbogen hingewiesen. Anschließend musste von den Probanden eine Einverständniserklärung unterschrieben werden.

Vor der MRT-Messung wurde mehrfach darauf aufmerksam gemacht, dass keine ferromagnetischen Gegenstände am (wie zum Beispiel Schmuck) oder im Körper (Implantate, Herzschrittmacher) sein dürfen. Außerdem mussten alle elektronischen Gegenstände abgelegt werden. Ein Hörschutz wurde jedem Patienten angeboten. Die Probanden wurden gebeten, sich während der Messung möglichst wenig zu bewegen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Um den Kopf zusätzlich in der Spule zu fixieren wurden Polster benutzt.

Die Probanden bekamen einen Alarmknopf, mit dem Sie bei einem Notfall die Messung unterbrechen konnten.

2.3.2. Anatomische MRT-Aufnahme

Die MRT-Messungen fanden im Schnittbildzentrum der radiologischen Klinik der Uniklinik Freiburg mit einem 3 Tesla Siemens Prisma Scanner (Erlangen, Deutschland) statt. Es wurde dafür eine 64-Kanal-Kopfspule verwendet. Die anatomische Messung wurde mit der Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) Sequenz in T1-Wichtung durchgeführt.

Field of view (FOV)	256 mm
Schichtdicke	1mm
Slice orientation	sagittal
TR (repetition time)	2300 ms
TE (echo time)	2,98 ms
TI (inversion time)	900ms
Flipwinkel (flip angle)	9°
Voxelgröße	1x1x1mm ²
Bandbreite	240 Hz/Px

Tabelle 5: Tabelle der Messparameter der MPRAGE Sequenz.

2.3.3. DTI-Messung

Die DTI-Messung erfolgte mit single-shot spin-echo echo-planar (EPI) Sequenzen. Es wurden insgesamt 70 DTI-Bilder aufgenommen. Davon waren 9 Bilder b0-Bilder, die nicht diffusionsgewichtet sind und somit mit einem b-Wert von 0 mm²/s aufgenommen wurden. Die restlichen 61 Aufnahmen erfolgten in jeweils verschiedenen Raumrichtungen, die gleichmäßig auf eine einheitliche Sphäre verteilt waren. Es wurde hier ein effektiver b-Wert von 1000mm²/s angewendet. Ein Datensatz konnte aufgrund von schlechter Qualität der MPRAGE-Sequenz nicht ausgewertet werden.

Field of view (FOV)	192mm
Anzahl der Schichten (slices)	60
face oversampling	0,00%
slice orientation	transversal
TR (repetition time)	6600 ms
TE (echo time)	80 ms
Bandbreite	2084 Hz/Px
Voxelgröße	2*2*2 mm ²
Messzeit	08:03 min

Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der Messparameter der DTI Sequenz.

2.4. Datenverarbeitung

2.4.1. Datensicherung und Transfer

Die MRT-Daten der 48 autistischen Probanden und 38 gesunden Kontrollen wurden im DICOM Format über eine Netzwerkverbindung an den Server des Freiburger Brain Imaging versandt. Die Weiterverarbeitung der Datensätze erfolgte an einem Computer der Psychiatrie Freiburg mit der auf MATLAB-basierenden (The MathWorks, Massachusetts, USA) Software SPM12 (Statistical Parametric Mapping, University College London) und „DTI & Fiber Tools“ (Kreher, 2006). Dafür wurden die Daten zunächst manuell auf Vollständigkeit und Bildqualität überprüft und anschließend wurden Sie in das NIfTI- Format (Neuroimaging InformaticsTechnology Initiative) konvertiert. Mithilfe der B0-Bilder wurden die DTI-Bilder nun bewegungskorrigiert (realigned).

2.4.2. Co-Registrierung

Anschließend wurden die anatomischen Bilder mit der MPRAGE-Sequenz auf die DTI-Bilder (B0 Bilder) co-registriert. Bei der Co-Registrierung werden die Bilder aufeinander gelegt und einander so angepasst, dass alle Voxel in beiden Bildern die gleiche Hirnregion repräsentieren. Dies ist für die weitere quantitative Analyse der MRT-Daten unerlässlich.

2.4.3. Segmentierung

Die Segmentierung in weiße Substanz (WM), graue Substanz (GM), Liquor (CSF), totales

intrakranielles Volumen (TIV), und totales Hirnvolumen (TBV) erfolgte mit dem Programm CAT12 (Computational Anatomy Toolbox). Das Programm läuft als eine Erweiterung von SPM12 und hat das Programm VBM8 abgelöst. Für die Segmentierung wird bei CAT12 die Adaptive Maximum-A-Posteriori (AMAP)-Technik verwendet. Diese kommt fast ohne a priori Wahrscheinlichkeiten über das Gewebe (Tissue Probability Maps) (Ashburner & Friston, 2005) aus. Bei der AMAP-Technik werden Bildrauschen, Intensitätsrauschen und andere lokale Variationen erfasst und in die Berechnung miteinbezogen (Rajapakse, Giedd, & Rapoport, 1997).

Ein Filter (adaptive Non Local Means (SANLM) denoising filter) soll zusätzliches Rauschen verringern. Inhomogenitäten in der Intensität der grauen und weißen Substanz sollen durch die lokale adaptive Segmentation (Dahnke et al., o.J.) ausgeglichen werden.

Zusätzlich zur AMAP Segmentierung wird noch eine Segmentierung in gemischtes Gewebe durchgeführt, die Partial Volume Estimation (PVE), da einzelne Voxel vermutlich mehr als nur eine Gewebeart enthalten. So wird in einem Voxel der Anteil von GM, WM und CSF als Verhältnis GM/WM und GM/CSF angegeben.

2.4.4. Tensor- & Diffusions-Berechnung

Aus den insgesamt 86 DTI-Aufnahmen der neurotypischen und autistischen Probanden wurde eine Tensormatrix errechnet und anschließend die jeweiligen MD- und FA-Werte in den einzelnen Volumeneinheiten (Voxel) berechnet (Tensor indices). Die Berechnung erfolgte mit dem Programm DTI&Fibertools unter MATLAB.

2.4.5. DARTEL Normalization

Bei CAT12 ist die DARTEL Normalization (Ashburner, 2007) bereits integriert und nutzt dazu ein bereits existierendes DARTEL Template im MNI (Montreal-Neurological-Institute) Raum. Es ist daher nicht nötig individuelle DARTEL Templates der Probandengehirne zu erstellen. Mithilfe der integrierten DARTEL Normalisierung in den MNI Raum wird sichergestellt, dass korrespondierende Voxel in der gleichen Position zu finden sind und somit ein Vergleich der Voxel ermöglicht wird.

2.4.6. Smoothing

Zuletzt wurden die Bilder geglättet (Smoothing). Somit wird das Bildrauschen erneut verringert und die Daten normalverteilt. Die Glättung erfolgte mit einem Gauss-Kernel und einer Halbwertsbreite (FWHM = full width at half-maximum) von 8 mm.

2.4.7. Global Fiber Tracking

Unsere Methode des „Global Fiber Tracking“ ist dem „Gibbs-Tracking-Ansatz“ sehr ähnlich (Kreher et al., 2008). Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die Rekonstruktion der Nervenfaserbahnen gleichzeitig ausgerichtet werden. Sie beruht auf dem Bayes-Theorem und bezieht dadurch unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten mit ein. Die Arbeitsgruppe von Marco Reisert (Reisert et al., 2011) hat die Methode verbessert, indem sie unter anderem die Scanzeit verkürzt haben und die Anwendung so nun für eine klinische Studie praktikabel ist. Die Datenverarbeitung ist für HARDI (high angular resolution diffusion imaging)-Daten erstellt und läuft unter dem Programm „DTI & Fibertools“ in SPM12. Für das Global Tracking wurden Standardparameter angewendet und 10 Wiederholungen durchgeführt.

Anschließend wurden über die „Fibertracks“ sogenannte „Visitmaps“ generiert. Diese erschließen die Nervenfaserbahnen voxelweise. So konnte in jedem dieser Voxel die Anzahl der Nervenfasern gezählt werden. Diese Anzahl pro Voxel wird „Nervenfaserdichte“ (Fiber Density) genannt.

2.5. Statistische Auswertung

2.5.1. Gruppenvergleiche demographischer, psychometrischer und volumetrischer Daten

Die statistische Analyse der demographischen, psychometrischen und volumetrischen Daten erfolgt mit dem Programm R (Version 3.2.4, The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Es wurde anhand mehrerer Tests geprüft, ob die Kontrollgruppe und die ASS-Gruppe sich in Alter, Geschlecht und IQ entsprechen. Das Alter, die Ergebnisse der zwei verschiedenen Intelligenztests (CFT20-R und MWTB) und die Ergebnisse der verschiedenen Psychometrischen Tests (AQ, EQ, WUR-Sk, SRS2, BDI-2) beider Gruppen wurden jeweils mit einem Zweistichproben-

t-Tests (two-sample t-test) für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde für das „Geschlecht“ als kategoriale Variable verwendet.

Mögliche volumetrische Unterschiede (GM, WM und CSF) der Gehirne wurden über beide Gruppen hinweg ebenfalls mit einem t-Test berechnet.

2.5.2. Gruppenvergleiche der DTI-Daten

Die statistische Analyse der Bildgebungsdaten erfolgte in SPM12. Es wurden Zweistichproben t-Tests durchgeführt um Unterschiede zwischen der FA und der MD von Probanden mit ASS und neurotypischen Probanden aufzuzeigen. Als Kovarianten wurde das Alter, das Geschlecht und das TBV definiert. So sollten mögliche Confounder ausgeschlossen werden. Um die Fiber density voxelweise zu vergleichen wurden ebenfalls ein SPM-two-sample t-test durchgeführt, mit den gleichen Covariaten.

2.5.3. Korrelationen

Um mögliche Korrelationen zwischen den Bildgebungsdaten und den psychometrischen Daten zu identifizieren, wurde in SPM12 ein Regressionsmodell berechnet. Hierfür wurde jeweils die FA, MD und die Faserdichte als unabhängige Variable festgesetzt. Als abhängige Variable untersuchten wir jeweils die Werte der Fragebögen des SRS, EQ, AQ und BDI. Auch hier wurden die Störfaktoren Alter, Geschlecht, IQ und TBV als Covariaten definiert. Wir berechneten die Korrelationen sowohl innerhalb der Gruppe, als auch gruppenübergreifend.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der demographischen Daten

Insgesamt konnten die Ergebnisse von 36 männlichen und 12 weiblichen Probanden in der ASS-Gruppe (ASS) und 27 männlichen und 12 weiblichen Probanden der neurotypischen Kontrollgruppe (NTC) analysiert werden. Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem Alter von 18-61 Jahre. Die ASS-Gruppe unterscheidet sich nicht signifikant in Alter, Geschlecht und IQ (siehe Tabelle 7).

	Gruppe	Spannweite	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
IQ (CFT20-R)	ASS	63-160	117,3	23,2	0,9994
	NTC	78-155	117,3	17,94	
IQ (MWTb)	ASS	94-145	118,5	14,52	0,8717
	NTC	93-143	118	12,58	
Alter	ASS	18-60	34,85	11,88	0,7162
	NTC	20-61	34,00	9,83	

*Tabelle 7 **Gruppenvergleich der demographischen Daten.** Anmerkungen: ASS=Gruppe mit Probanden mit Autismus-Spektrum-Störung, NTC=Gruppe mit neurotypischen Probanden*

Aus Tabelle 8 können zusätzlich Informationen zum Bildungsgrad, Erwerbstätigkeit und Beziehungsstatus entnommen werden sowie dem Vorhandensein von ASS in der Verwandtschaft.

	Kontrollgruppe (NTC)		Patientengruppe (ASS)	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Höchster Bildungsabschluss				
Hauptschulabschluss	0	0	4	8
Mittlere Reife	3	8	4	8
(Fach-)Hochschulabschluss	19	50	20	42
Studienabschluss	14	37	19	40
anderer Abschluss	2	5	1	2
Erwerbstätigkeit				
arbeitslos	2	5	6	13
In Ausbildung	13	34	16	33
Teilzeit	11	29	8	17
Vollzeit	12	32	17	35
Rente	0	0	1	2
Beziehungsstatus				
Keine Partnerschaft	18	47	33	69
Partnerschaft	12	32	8	17
mit getrennten Wohnungen	9	24	5	10
mit gemeinsamer Wohnung	3	8	3	6
Verheiratet	7	18	6	13
Geschieden	1	3	1	2
ASS in der Verwandtschaft				
Verwandte 1. Grades	2	5	3	6
Mutter	1	3	1	2
Geschwister	0	0	0	0
Kinder	1	3	2	4
Höhergradige Verwandte	0	0	5	10

Tabelle 8: demographische Beschreibung der Kontrollgruppe (NTC) und Patientengruppe (ASS)

Während die Probanden aus der neurotypischen Kontrollgruppe keine psychiatrischen Vorerkrankungen haben durften, wurden innerhalb der ASS-Gruppe die Komorbiditäten ADHS, Depression, Angst- und Zwangsstörungen aufgrund deren Häufigkeit nicht als

Ausschlusskriterium betrachtet ebenso wenig eine dementsprechende Medikamenteneinnahme. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Anzahl der vorkommenden Nebendiagnosen der autistischen Probanden.

Komorbiditäten	Anzahl	Anteil in %
Depression	31	65
Angststörung	9	19
Zwangsstörung	2	4
ADHS	8	17
Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Messung		
Methylphenidat	6	13
Antidepressiva	18	38
Atypische Neuroleptika	5	10
Neuroleptika	0	0

Tabelle 9: Übersicht über die Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme innerhalb der Patientengruppe

3.2. Ergebnisse der psychometrischen Daten

Die folgende Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der psychometrischen Fragebögen. Die Kontrollgruppe wurde im Vorfeld nach psychischen und neurologischen Erkrankungen befragt und mittels SKID-I-mini sollten Achse-I-Störungen ausgeschlossen werden. Ein Proband wurde nachträglich aufgrund von hohen Punktwerten im SCL-90 ausgeschlossen und in allen Ergebnissen (einschließlich folgender Auswertung der Fragebögen) nicht berücksichtigt.

	Gruppe	Spannweite	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
AQ	ASS	12-49	35,29	8,74	>0,0000
	NTC	3-34	12,66	7,00	
EQ	ASS	2-61	22,98	12,43	>0,0000
	NTC	23-76	50,26	11,68	
SRS-2	ASS	30-136	90,56	23,54	>0,0000
	NTC	31-80	48,13	11,01	
BDI-II	ASS	0-56	19,33	14,26	>0,0000
	NTC	0-20	4,50	5,20	
WURS-k	ASS	2-61	29,62	14,69	>0,0000
	NTC	0-59	11,49	12,02	
ADOS*	ASS	0-14	8,16	3,45	-

Tabelle 10: Gruppenvergleich der erhobenen Fragebögen. Anmerkungen: ASS=Gruppe mit Probanden mit Autismus-Spektrum-Störung, NTC=Gruppe mit neurotypischen Probanden
*insgesamt hatten 42 Patienten einen ADOS-Score, die Probanden wurden nicht getestet

Für den Gruppenvergleich wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt mit dem Signifikanzniveau $p < 0,05$. Die Probanden der ASS-Gruppe und der Kontrollgruppe unterscheiden sich in allen Fragebögen signifikant voneinander (vgl. Tabelle 10).

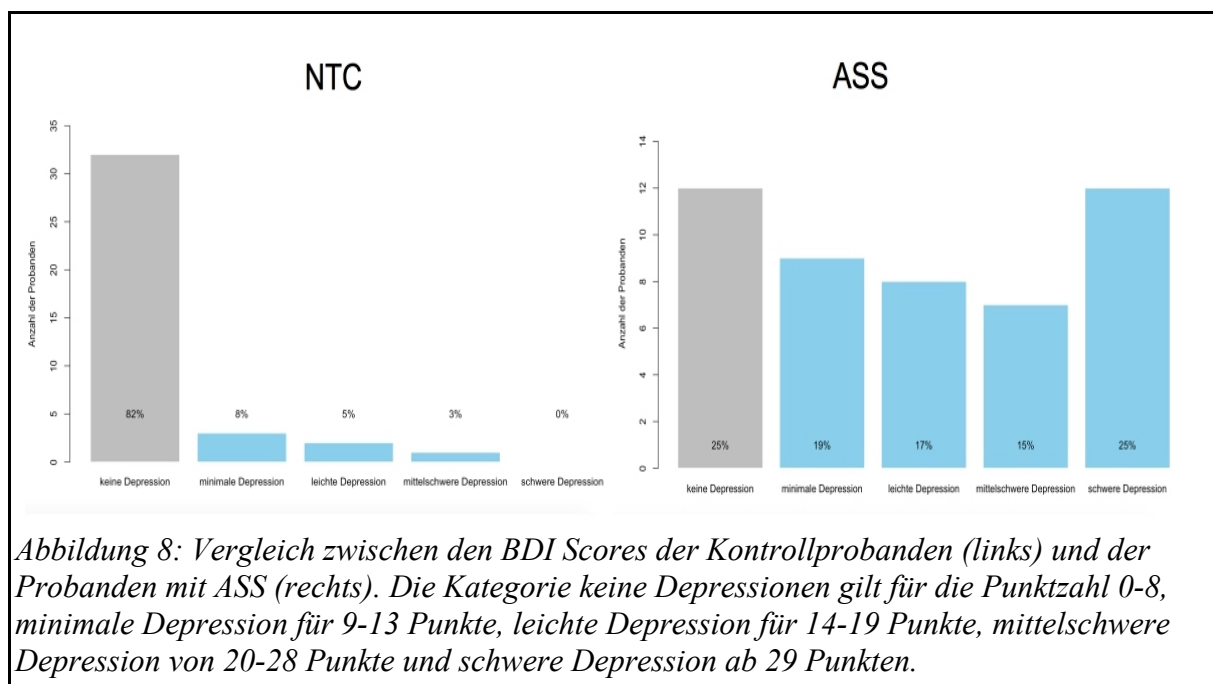


Abbildung 8: Vergleich zwischen den BDI Scores der Kontrollprobanden (links) und der Probanden mit ASS (rechts). Die Kategorie keine Depressionen gilt für die Punktzahl 0-8, minimale Depression für 9-13 Punkte, leichte Depression für 14-19 Punkte, mittelschwere Depression von 20-28 Punkte und schwere Depression ab 29 Punkten.

Der durchschnittliche AQ, EQ und SRS-2 lag in der ASS Gruppe deutlich im autistischen

3. Ergebnisse

Bereich (über bzw. unter den Cut-off-Werten). Beim BDI-II liegt die durchschnittliche Punktzahl der Patientengruppe bei 19,33. Der Cut-off-Wert für eine leichte Depression liegt bei 14 Punkten. Innerhalb der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 4,50 Punkten, 82% der Kontrollprobanden erreichten 8 oder weniger Punkte. Abbildung 8 visualisiert die Punkteverteilung und den damit einhergehenden Schweregrad der Depression innerhalb der Patientengruppe und der Kontrollgruppe.

Der Mittelwert des WURS-k innerhalb der Patientengruppe liegt bei 29,62. Damit ist der Grenzwert von 30 Punkten für ADHS in der Kindheit knapp unterschritten. Es erreichten dennoch 24 Probanden (50%) 30 oder mehr Punkte.

35 Probanden innerhalb der Patientengruppe erreichen im AQ einen Wert von 32 oder mehr Punkten, welches den Autoren *S. Baron-Cohen et al.* sinnvoller Grenzwert für die ASS erschien (vgl. Abbildung 9). Beim EQ scorten 36 Personen (75%) der ASS-Gruppe unterhalb des Cutoff-Wertes von 30 Punkten (vgl. Abbildung 9). Im ADOS erreichten 29 Patienten (69 %) ein Ergebnis oberhalb des Cut-Off-Points. Der Mittelwert lag bei 8,16 mit einer Streuung von 3,45. Insgesamt hatten 42 der 46 Probanden innerhalb der ASS Gruppe ein ADOS-Testergebnis vorliegen.

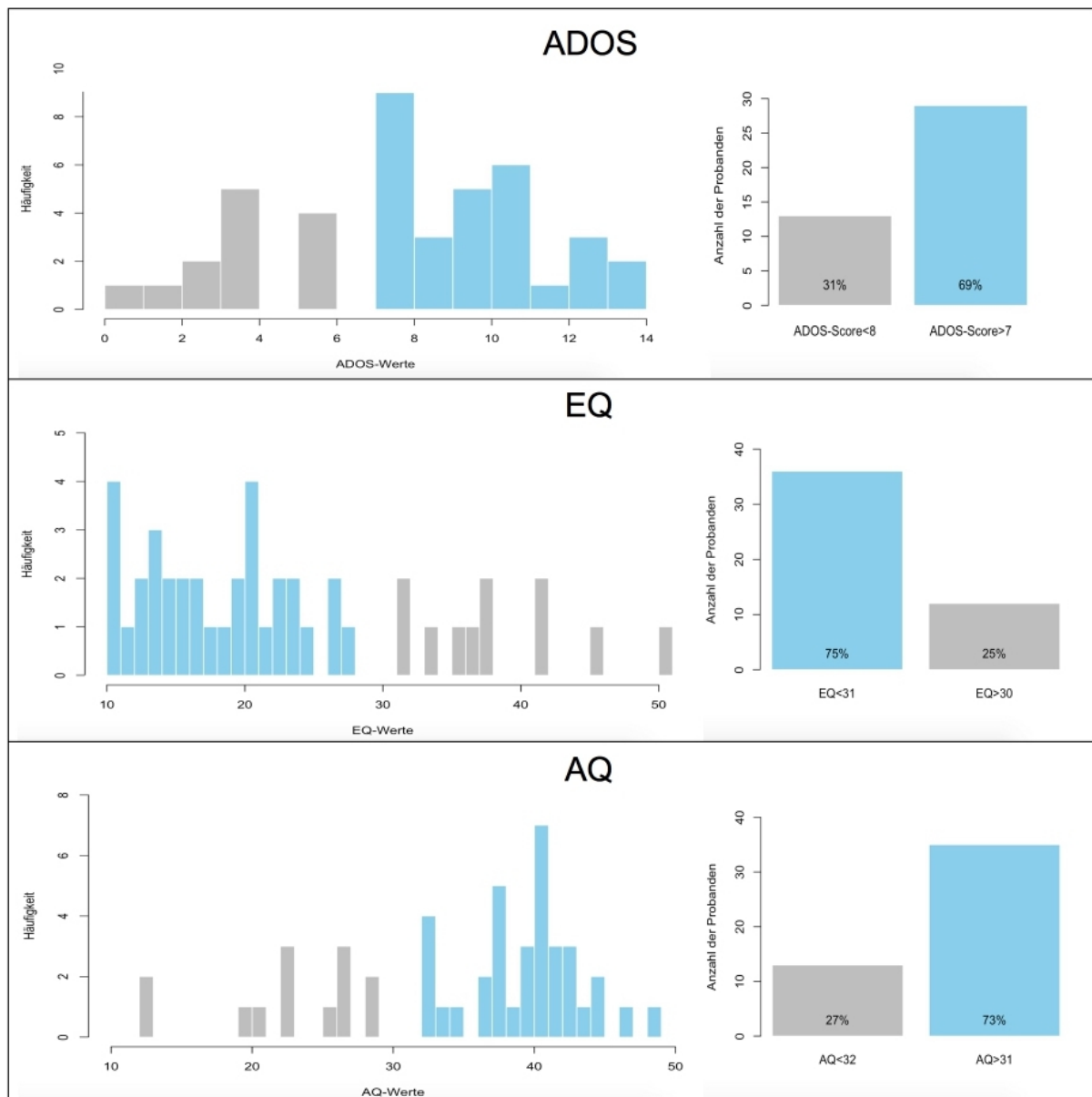


Abbildung 9: Die Abbildung zeigt jeweils für die verschiedenen psychometrischen Tests die Verteilung der Werte innerhalb der ASS-Gruppe (links) und die Häufigkeit der Ergebnisse oberhalb/unterhalb des Cut-off-points des jeweiligen Tests (rechts). Die Ergebnisse, die innerhalb des Autistischen Spektrums liegen, sind in blau dargestellt, die, die außerhalb liegen in grau.

3.3. Ergebnisse der volumetrischen Daten

Tabelle 11 zeigt eine Gegenüberstellung der volumetrischen Daten zwischen Patienten und Kontrollen. Mithilfe der Segmentierung durch das Programm CAT12 konnte für jeden Probanden das Volumen der GM, WM, TIV und TBV bestimmt werden. Es wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben mit dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ durchgeführt.

3. Ergebnisse

Es konnte zwischen den Probanden und den Patienten kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Zwar sind die Mittelwerte der Volumina der einzelnen Segmente innerhalb der ASS-Gruppe geringer, sowie die maximalen und minimalen Volumina innerhalb der ASS-Gruppe geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch überschreitet der p-Wert das Signifikanzniveau deutlich.

	Gruppe	Spannweite	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
GM	ASS	567-871	722,4	77,5	0,7453
	NTC	601-882	727,4	66,0	
WM	ASS	431-671	539,6	61,2	0,3912
	NTC	441-732	551,5	65,5	
CSF	ASS	266-516	382,2	53,5	0,5862
	NTC	303-460	376,5	44,5	
TIV	ASS	1346-1948	1644	143	0,7239
	NTC	1352-2007	1655	146	
TBV	ASS	1008-1538	1262	126	0,5315
	NTC	1043-1577	1279	123	

Tabelle 11: Gruppenvergleich der volumetrischen MRT Daten. GM= Graue Substanz; WM= Weiße Substanz; CSF= Liquor; TIV= Totales intrakranielles Volumen; TBV= Totales Hirnvolumen

3.4. Ergebnisse der DTI-Daten

3.4.1. Vergleich der FA und MD

Die voxelbasierte Analyse der Fraktionellen Anisotropie und Mittleren Diffusion ergab keine Regionen mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dies wurde mit einem two-sample-t-Test mit den Covariaten Alter, Geschlecht, IQ und TBV auf dem Signifikanzniveau $p < 0,05$ berechnet. So wurden die Covarianten als mögliche störende Einflüsse ausgeschlossen.

3.4.2. Vergleich der Fiber Density mithilfe der Visit Maps

Mithilfe der voxelbasierten Visit Maps konnte die Fiber Density (Dichte der Nervenfasern, Anzahl der Nervenfasern pro Voxel) aller Nervenfaserbahnen errechnet werden. Es konnte trotz Ausschluss von Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, IQ und TBV kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden.

3.4.2. Korrelationen

Wir konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der FA, MD und Faserdichte und den Fragebögen AQ, EQ, BDI, SRS und ADOS finden. Weder innerhalb der Patienten- bzw. Kontrollgruppe noch gruppenübergreifend traten korrelierende Effekte auf Cluster-, oder Peak-Level hervor, die eine ausreichende Signifikanz erreichten.

4. Diskussion

Wir haben in unserer Studie die strukturelle Konnektivität der Weißen Substanz in Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung untersucht. Dazu haben wir eine anatomische MRT-Aufnahme sowie eine Diffusions-Tensor-Messung durchgeführt und ausgewertet. Insgesamt konnte so das Ergebnis von 48 Probanden mit ASS und 38 neurotypischen Probanden in die Auswertung mit einfließen. Wir führten zunächst eine voxel-basierte Analyse durch um die Fraktionelle Anisotropie und die mittlere Diffusion pro Voxel als ein Maß der Integrität der weißen Substanz zu berechnen. Wir konnten bezüglich dieser Werte keine signifikanten Unterschiede finden. Anschließend erstellten wir auf der Grundlage der probabilistischen Traktographie Visitmaps, mit denen wir die Faserdichte pro Voxel errechnen konnten. Auch hier fanden sich zwischen ASS- und Kontrollgruppe keine Unterschiede.

4.1. Demographie

Die Probanden hatten ein Alter von 18–61 Jahren. Die ASS ist eine Erkrankung, die in der Regel auch im Erwachsenenalter anhält und für die bis dato keine kurative Therapie existiert (Billstedt et al., 2005). Dennoch kann sich die Ausprägung der Erkrankung im Erwachsenenalter durch erlernte Kompensationsstrategien anders darstellen. Da Studien gezeigt haben, dass die strukturelle Entwicklung des Gehirns bei Personen mit ASS bis ins Erwachsenenalter atypisch verläuft (Lange et al., 2015), haben wir uns bewusst für ein Mindestalter von 18 Jahren entschieden. Zusätzlich haben wir auch autistische Probanden in höherem Erwachsenenalter (50-65 Jahren) rekrutieren können. Bisher ist die Studienlage zu erwachsenen Menschen mit ASS (die insbesondere auch Probanden über 50 Jahren miteinbezieht) auch bei den bildgebenden Studien gering. Ein linearer Störeinfluss, der durch die Veränderung der Hirnstrukturen im Zuge alterbedingter Degenerationsprozesse auftreten könnte, wurde durch die Alters-Kovariate ausgeschlossen.

Das Geschlechterverhältnis (m:w=3:1) in der ASS-Gruppe unserer Studie entspricht dem in vielen epidemiologischen Studien ermittelten, allgemeinen Geschlechterverhältnis der ASS.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden zuvor hinsichtlich Alter, IQ und Geschlecht mit der ASS-Gruppe gematcht. Wie erwartet, unterscheiden sie sich daher in diesen Kategorien nicht signifikant (vgl. Tabelle Tabelle 7).

Der Anteil an psychiatrischen Komorbiditäten in der Krankengeschichte innerhalb der Patientengruppe war sehr hoch. Nur wenige Probanden mit ASS litten unter keinerlei anderen psychischen Erkrankungen. Komorbiditäten bei der ASS gelten in der Literatur als ein häufiger Bestandteil des Krankheitsbildes, wobei prozentuale Angaben jedoch schwanken. Zu berücksichtigen ist, dass die Rekrutierung der Patienten hauptsächlich über die Hochschulambulanz für Autismus erfolgte. Erwachsene Autisten suchen häufig dann medizinische Hilfe, wenn entweder der Leidensdruck sehr hoch ist, sodass oft schon eine komorbide Depression vorliegt, oder wenn eine andere Komorbidität für den Patienten im Vordergrund steht (Biscaldi, 2016). Dies passt zu dem hohen Anteil an Depressionen in der Krankengeschichte innerhalb der Patientengruppe, die in unserer Stichprobe die häufigste Komorbidität darstellte. Andere Studien zu Komorbiditäten der ASS kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Mohammad Ghaziuddin et al., 2002).

Die Einnahme von Psychopharmaka (Antidepressiva, Antipsychotika, Psychostimulanzien) war für die Studie kein Ausschlusskriterium und wurde für die MRT-Messung nicht unterbrochen, um gesundheitliche Schäden für die Probanden zu vermeiden. Somit besteht die Möglichkeit, dass die Einnahme von Psychopharmaka einen Störfaktor darstellt. Der Effekt von psychotropen Medikamenten auf die DTI Messung ist bisher weitestgehend unbekannt, jedoch konnten andere DTI Studien keine korrelierenden Effekte feststellen (Andrew L. Alexander, Lee, Lazar, Boudos, et al., 2007; Barnea-Goraly, Chang, Karchemskiy, Howe, & Reiss, 2009)

4.2. Psychometrie

Die Ergebnisse des AQ und EQ stimmen in etwa mit denen von Baron-Cohens Arbeitsgruppe überein, die diese Tests entwickelt haben (S. Baron-Cohen et al., 2001; Simon Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). In unserer Stichprobe lagen 73 % der ASS-Gruppe oberhalb des Cut-off-Wertes des AQ und 75 % unterhalb des Cut-off-Wertes des EQ, während es in den Studien von *Simon Baron-Cohen* jeweils 80 % waren. Nur jeweils ein Proband der gesunden Kontrollgruppe hatte beim AQ bzw. EQ ein Ergebnis im autistischen Bereich. Dies entspricht der gemessenen falsch-positiven Rate von *Baron-Cohen et al.* Der durchschnittliche SRS Score der ASS-Gruppe lag oberhalb des von *Bölte et al.* vorgeschlagenen Cut-off-Wertes.

Der Mittelwert des ADOS von 8 Punkten liegt über dem Cut-off für eine Autismus-Spektrum-

Störung von 7 Punkten. Die Standardabweichung von 4,4 ist jedoch relativ breit und es gab viele Probanden, die den Cut-off-Wert nicht erreicht haben. Der ADOS als Testverfahren gilt in der Fachliteratur als Goldstandard und weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (Falkmer et al., 2013), wobei dies vor allem für autistische Kinder und Jugendliche gilt. Bei Erwachsenen, vor allem hoch-funktionalen Autisten, kann die Sensitivität geringer sein (Bastiaansen et al., 2011). Der ADOS ist ursprünglich für Kinder konzipiert und seine Module werden nach Sprachfähigkeit eingeteilt. So fallen Kinder mit flüssiger Sprache in die gleiche Kategorie wie Erwachsene. Die Aufgaben erscheinen kindlich und weniger passend dafür, Erwachsene in eine Lage zu bringen, in der autistische Verhaltensweisen besonders zutage treten. Die Punktvergabe erfolgt dabei ausschließlich durch Verhaltensbeobachtung und bezieht Inhalte des Gesprächs nicht in die Auswertung mit ein. Da erwachsene, hoch-funktionale Autisten häufig Kompensationsstrategien erlernt haben, kann das Verhalten nach außen aber wenig auffällig erscheinen und sich trotz eindeutiger Diagnose in einem niedrigen Punktwert niederschlagen.

Fünzig Prozent unserer autistischen Probanden hatten im WURS-k einen Punktwert von mehr als 30 Punkten, also oberhalb des Cut-off-Wertes für ADHS im Kindesalter. Nur 14 % der Probanden hatten jedoch eine ADHS Diagnose in ihrer Krankengeschichte. Dies könnte zum einen daran liegen, dass ADHS und HFA teilweise sehr ähnliche Symptome haben und Fehldiagnosen häufig sind (Nydén et al., 2010). Zum anderen ist ADHS eine Erkrankung, die sich häufig im Erwachsenenalter bessert. Es wäre also möglich, dass einige Probanden in der Kindheit eine komorbide Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Störung hatten, die mit dem Alter „verschwunden“ ist (Faraone, Biederman, & Mick, 2005). Da sich der Fragebogen retrospektiv auf das Grundschulalter bezieht, sind auch Verzerrungen bei der Erinnerungsleistung der Probanden nicht auszuschließen.

53% der Probanden aus der ASS-Gruppe hatten nach dem BDI-II Ergebnis eine leichte bis schwere Depression, 17 % eine schwere Depression. In der Kontrollgruppe hatten lagen jeweils 5 % im Bereich einer leichten bzw. mittelschweren Depression und niemand im Bereich einer schweren Depression. Dieses Ergebnis verstärkt die Annahme, dass Depressionen bei HFA die häufigste Komorbidität darstellt (Mohammad Ghaziuddin et al., 2002) und stimmt auch mit den Nebendiagnosen der autistischen Probanden überein.

Die Ergebnisse der psychometrischen Tests innerhalb der ASS-Gruppe und der

Kontrollgruppe unterscheiden sich alle höchst signifikant. Jeweils ein Proband der Kontrollgruppe scorete im AQ bzw. EQ im autistischen Bereich, was wir als falsch-positive Ergebnisse interpretierten. Im WURS-k und im BDI-II waren die Ergebnisse der Kontrollgruppe auch fast ausschließlich unauffällig.

4.3. Gehirnvolumina

Das Total Brain Volume sowie die Volumina der GM und WM und des Liquors zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied. Während es weitgehend als gesichert gelten kann, dass der Kopfumfang sowie das TBV im Kindesalter erhöht sind, ist unklar, bis zu welchem Alter dies in der Regel der Fall ist (Sacco, Gabriele, & Persico, 2015). Unserer Studie mit ausschließlich erwachsenen, hoch-funktionalen Autisten stimmt mit vielen anderen Studien mit ähnlichem Probandenkollektiv überein (Catani et al., 2008; Courchesne et al., 2001; Ecker, 2012; Pugliese et al., 2009; Riedel, Maier, et al., 2014), sodass angenommen werden kann, dass ein erhöhtes Gesamtvolumen bei hoch-funktionalen Erwachsenen nicht bis ins Erwachsenenalter persistiert.

4.4. Fraktionelle Anisotropie

Die FA ist ein Maß für die Gerichtetheit der Diffusion und somit indirekt der Integrität der WM. In zahlreichen Studien war sie in unterschiedlichen Strukturen des Gehirns vermindert (Bakhtiari et al., 2012; Bloemen et al., 2010; Catani et al., 2008; Itahashi et al., 2015; Kana et al., 2014; Langen et al., 2012; Nickel et al., 2017; Perkins et al., 2014; Thakkar et al., 2008). In einer vorherigen DTI-Studie unserer Arbeitsgruppe mit VBA-Analyse wurde ebenfalls eine verminderte FA im Genu des Corpus Callosum gefunden (Nickel et al., 2017). Entgegen unserer Erwartung konnten wir keine signifikanten Unterschiede der FA und MD feststellen.

Hierfür gibt es zwei verschiedene Erklärungsmöglichkeiten:

- a) Zum einen ist es möglich, dass keine spezifischen Störungen der Integrität in der Mehrheit der hochfunktionalen, autistischen Menschen im Erwachsenenalter existieren. Dies würde nicht automatisch die Theorie der gestörten Konnektivität widerlegen, sondern nur, dass es für Erwachsene mit HFA kein einheitliches, spezifisches Muster einer solchen Störung gibt. Möglicherweise gibt es Subgruppen (Andrew L. Alexander, Lee, Lazar, Boudos, et al., 2007; Bakhtiari et al., 2012;

Travers et al., 2012) mit unterschiedlichen Veränderungsmustern die sich in einer Gruppenanalyse bei sehr großen Stichprobengrößen nur mit einer geringen Effektstärke niederschlagen würden.

b) Die andere Erklärung ist, dass die Konnektivität der weißen Substanz zwar gestört ist, sich jedoch nicht in voxelweise bestimmten FA-Unterschieden darstellt. Die Konnektivitäts-Veränderungen müssen nicht die Dichte der Fasern betreffen, sondern können beispielsweise molekulare oder synaptische Veränderungen betreffen.

Wenn auch die Mehrheit der Studien des Gehirns FA-Unterschiede zeigen konnte, so stimmt unser Ergebnis dennoch mit einigen früheren DTI- Studien mit erwachsenen Patientenkollektiv überein (Bakhtiari et al., 2012; Kirkovski et al., 2015; Pugliese et al., 2009; Thomas et al., 2011). Unsere Studie grenzt sich durch die große Anzahl an Probanden zum Teil deutlich von den restlichen Studien ab. Viele ältere Studien untersuchten weniger als 15 Probanden mit ASS (Bloemen et al., 2010; Langen et al., 2012; Perkins et al., 2014; Thakkar et al., 2008) und fanden multiple Lokalisationen mit FA-Reduktion. In der VBA-Analyse von Nickel et al. mit einer ASS-Gruppe aus 30 Personen zeigte sich eine FA-Reduktion lediglich im Genu des CC. Die einzige weitere Studie mit einer größeren erwachsenen Probandenanzahl, die FA-Verminderungen in der ASS-Gruppe feststellte, hatte im Vergleich zu unserer Studie ausschließlich männliche Probanden untersucht. Sehr kleine Stichproben erhöhen das Risiko eines Beta-Fehlers, sprich das Risiko eine de-facto falsche Hypothese nicht zu verwerfen. Einzelne Ausreißer in den Messwerten der FA fallen so stärker ins Gewicht.

Zudem ist es bei einer kleinen Stichprobe eher möglich, zufällig bestimmte Subgruppen der Autismus-Spektrum-Störung abzubilden, beispielsweise solche die stark durch repetitive Verhaltensweisen, jedoch weniger durch Mängel in der Kommunikation auffallen. Hierfür spricht, dass FA-Verminderungen zwar häufig gemessen werden, aber in der Lokalisation nicht konsistent sind (vgl. Tabelle 3). Dies wirft die Frage auf, warum sich Lokalisationen nicht häufiger replizieren lassen. Eine Subgruppe mit bestimmten stärker ausgeprägten Symptomen in der Patientengruppe abzubilden, wäre hierfür eine Erklärung. In der Studie von (Catani et al., 2008) konnte die FA beispielsweise negativ mit hohen Werten im ADI-social domain korreliert werden.

Unter dem Begriff Asperger Syndrom oder hoch-funktionaler Autismus werden sehr

verschiedene Individuen zusammengefasst die ganz unterschiedliche Symptommuster aufzeigen können. Der Begriff des hoch-funktionalen Autismus oder auch Asperger Autismus bezieht sich letztlich vor allem auf kognitive Fähigkeiten, wie die Sprachentwicklung. Der Leidensdruck als auch mögliche Komorbiditäten können trotzdem ganz unterschiedlich ausgeprägt sein. So ist letztlich nicht auszuschließen, dass FA-Verminderungen Ausdruck der Komorbidität und nicht spezifisch für ASS sind, da auch Studien zu anderen psychiatrischen Erkrankungen FA-Veränderungen aufzeigen konnten (Ayling, Aghajani, Fouche, & van der Wee, 2012; Liao et al., 2013; van Ewijk, Heslenfeld, Zwiers, Buitelaar, & Oosterlaan, 2012). Hinzukommt, dass der Grad der Kompensation sowie die erlernten Kompensationsstrategien gerade bei älteren Menschen mit HFA oft eine große Rolle spielen. Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit „Kompensation“ von neurologischen Entwicklungsstörungen auseinandersetzen. (Livingston & Happé, 2017) haben sich mit dem Thema insbesondere auch in Bezug auf ASS auseinandergesetzt und unterscheiden „oberflächliche“ und „tiefgehende“ Kompensationsstrategien voneinander. Während oberflächliche Strategien unflexibel sind und besonders stressigen Situationen meist nicht standhalten, können tiefgehende Strategien flexibler und erfolgreicher eingesetzt werden, da sie stabile kognitive Wege darstellen mit Defiziten bei zum Beispiel ToM-assozierten Aufgaben umzugehen. Es liegt nahe, dass die Kompensation der ASS-Störung neuronalen Mechanismen zugrunde liegt. Möglicherweise könnten ASS-Patienten, die „tiefgehende“ Kompensationsstrategien entwickelt haben, weniger ASS-spezifische Gehirnstrukturen aufweisen (Livingston & Happé, 2017). Menschen mit ASS lernen oft kognitiv, wie sie sich in bestimmten Alltagssituationen verhalten sollen. Darauf zielen beispielsweise auch die Therapiekonzepte TOMTASS und FASTER der Freiburger Uniklinik ab. Die Arbeitsgruppe von Scholz et al. (2009) hat in einer longitudinalen Studie den Effekt von Übung auf die weiße Substanz untersucht, in dem eine Gruppe Erwachsener Jonglieren geübt hat und jeweils vor dem Üben, 6 Wochen nach Training und anschließend 4 Wochen ohne Training eine DTI-Messungen durchgeführt wurde. Es konnte eine signifikante FA-Erhöhung in der zugehörigen Hirnregion festgestellt werden, die auch nach Beendigung des Trainings noch anhielt und nicht mit dem Trainingsoutcome, sondern ausschließlich mit der Trainingszeit in Verbindung stand (Scholz, Klein, Behrens, & Johansen-Berg, 2009). Es ist also durchaus denkbar, dass die Patienten aus unserer Studiengruppe mehr „Training“ in autismus-spezifischen Problemverhalten hatten. Dafür spricht zum Beispiel, dass die Patienten älter waren als in vielen anderen Studien und

so in ihrem Alltag schon mehr „Übungssituationen“ ausgesetzt waren. Zum anderen befanden sich alle Probanden aktuell oder in der Vergangenheit in psychiatrisch-psychotherapeutischer Behandlung und konnten in dem Rahmen Kompensationsstrategien erlernen.

Interessanterweise fand die Arbeitsgruppe von (Bakhtiari et al., 2012) nur bei einer jugendlichen Gruppe FA-Reduktionen während sie im Vergleich der erwachsenen Gruppen keine Unterschiede feststellten. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf ob Veränderungen der weißen Substanz in jüngeren Jahren stärker sind. Denkbar wäre auch die Hypothese, dass jüngere Patienten weniger gut kompensieren und daher größere strukturelle Ungleichheiten aufweisen. In der Studie von Bakhtiari et al. war der durchschnittliche ADOS Wert der unter-20Jährigen 15,3 und bei den Über-20Jährigen nur 11,4. Da bei dem Testverfahren ADOS nur das Verhalten der Probanden beurteilt wird, scoren gut kompensierte Menschen mit ASS trotz eindeutiger Diagnosestellung oft niedrig. Auch in unserer Studie ist die durchschnittliche Punktzahl nur knapp über dem Cut-off-Wert und weist eine relativ große Streuung auf.

In unserer Studie untersuchten wir Probanden mit großem Altersunterschied von 18–61 Jahre. Um den Einfluss des Alters gering zu halten, legten wir das Alter (sowie auch IQ und TBV) als Covariaten fest um sie als Confounder ausschließen zu können. Dennoch könnte gerade zwischen den Altersgruppen der Erwachsenen und der Jugendlichen Unterschiede bestehen, wie die Ergebnisse von (Bakhtiari et al., 2012) vermuten lassen. Longitudinale sMRT Studien haben wiederholt unterschiedliche atypische Entwicklungen gezeigt (Barnea-Goraly et al., 2014; Frazier, Keshavan, Minshew, & Hardan, 2012; Hardan, Libove, Keshavan, Melhem, & Minshew, 2009; Lange et al., 2015; Nordahl, 2012). Bisher gibt es erst eine longitudinale DTI-Studie, welche unterschiedliche Entwicklung der weißen Substanz bei Kinder im Alter von 6 Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten, die später eine Autismus-Spektrum-Störung entwickelten (Wolff et al., 2012). Weitere longitudinale DTI Studien, gerade zwischen Kindes- und Erwachsenenalter könnten Aufschluss über die Entwicklung der Konnektivität geben.

Die Voxel-basierte Methode zur Untersuchung der FA vergleicht entsprechende Voxel in einer Größe von 2*2*2 mm miteinander. Vorteil dieser Methode ist, dass das gesamte Gehirn untersucht werden kann und auch kleine regionale Unterschiede untersucht werden können. Allerdings könnten so feine Unterschiede in größeren zusammengekommenen Arealen maskiert werden. Ebenso werden regionale volumetrische Unterschiede nicht abgebildet.

Viele sMRT-Studien beschreiben ein verringertes Volumen des Corpus Callosum in Menschen mit ASS (Elnakib, Casanova, Gimel'farb, Switala, & El-Baz, 2011; Frazier et al., 2012; Just, Cherkassky, Keller, Kana, & Minshew, 2007; Palmen & van Engeland, 2004).

Letztlich muss man sich die Frage stellen, welche Aussagekraft die FA als Messgröße hat. Eine FA-Verminderung kann durch eine erhöhte querverlaufende Diffusion, eine verminderte axonal gerichtete Diffusion oder eine Mischung aus beidem entstehen. Läsionen in der weißen Substanz wie axonale Verletzungen (verminderte axonal gerichtete Diffusion) oder Demyelinisierung (erhöhte querverlaufende Diffusion) verändern die Diffusionsrichtung und können so die FA verringern (Song et al., 2002). Letztlich ist die FA jedoch nur ein Marker für Unterschiede in der Diffusion, die auf verschiedenen molekularen Ursachen beruhen kann. Viele Faktoren, wie die Faserausrichtung, der Myelinisierungsgrad, Faserdurchmesser, -dichte und -kohärenz können dabei eine Rolle spielen. Kreuzende Nervenfaserbahnen führen ebenfalls zu einer geringeren FA, ohne eine Störung der Integrität darzustellen. Es gibt es keinen linearen quantitativen Zusammenhang zwischen der FA und der Konnektivität an sich, FA-Unterschiede sind daher nicht eindeutig interpretierbar (Jones, Knösche, & Turner, 2013). Denkbar wäre daher auch, dass sich Ursachen gegenseitig aufheben könnten, sodass keine FA-Veränderung auftritt, aber dennoch Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Substanz zu finden sind. Beispielsweise konnten (Thomas et al., 2011) ein vermindertes Volumen im Forceps minor und Truncus des Corpus callosum feststellen und (Pugliese et al., 2009) fand eine verminderte Anzahl an Nervensträngen im Fasciculus uncinatus. Bei beiden Studien wurde in den untersuchten Hirnregionen jedoch keine relevanten FA-Veränderungen gefunden, wie eigentlich zu vermuten wäre.

4.5. Mittlere Diffusion

Die mittlere Diffusion wird aus dem Durchschnitt der drei Eigenwerte des Ellipsoids berechnet und wird neben der FA ebenfalls als ein Maß der Integrität der weißen Substanz gebraucht. Im Einklang mit einer fehlenden FA-Veränderung, konnten wir auch für die MD keine signifikanten Veränderungen feststellen.

Im Vergleich zur FA wird die MD in vorherigen Studien seltener gemessen und zeigt noch uneinheitlichere Ergebnisse. Dennoch kann ein Trend hin zu einer erhöhten MD vor allem im Corpus Callosum (CC), im Cingulum und in Nervenfaserbahnen, die den Temporallappen

miteinbeziehen (Fasciculus uncinatus (UF), Fasciculus longitudinalis superior (SLF), Fasciculus arcuatus) beobachtet werden, die in der Regel mit einer verminderten FA einhergeht (Travers et al., 2012). Diese Ergebnisse lassen sich in unserer Studie nicht reproduzieren. Gründe für die Unterschiede könnten analog zur FA sein, dass keine spezifischen Störungen in einer allgemeinen Patientengruppe von hochfunktionalen, erwachsenen Autisten existieren, oder aber sich die gestörte Integrität der weißen Substanz mit unserer Messmethode nicht in den Messwerten der FA und der MD abbildet.

4.6. Faserdichte

Mithilfe der probabilistischen Traktographie und den so erstellten Visitmaps konnten wir für jedes Voxel die Anzahl der durchlaufenden Nervenfasern und somit die Faserdichte des gesamten Gehirns bestimmen. Dieser Ansatz ist nach unserem Wissen bisher einzigartig in der Erforschung der Integrität der weißen Substanz bei Menschen mit ASS.

Verschiedene bildgebende aber auch neuropsychologische Studien unterstützen die Hypothese einer verminderten Konnektivität entfernter Hirnregionen im Gegensatz zu einer verstärkten lokalen Konnektivität. Wir erwarteten daher in den Nervenfaserbahnen die typischerweise bei den Symptomen der ASS eine Rolle spielen, eine verminderte Faserdichte zu finden als Ausdruck einer geringeren Konnektivität im Vergleich zu neurotypischen Probanden. Es traten jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Faserdichte in Patienten mit ASS beschäftigen und diese sind aufgrund der unterschiedlichen Methoden und Altersgruppen nur schwierig mit unserem Ergebnis zu vergleichen. (Thomas et al., 2011) fanden eine geringere Faserdichte im Forceps minor und Truncus des Corpus callosum, jedoch keinen Unterschied im Forceps major. Die geringere Faserdichte des Forceps minor konnte mit einer hohen Anzahl an Punkten im ADI-R für repetitive Verhaltensweisen korreliert werden. Der Forceps minor verbindet über das Genu und das Rostrum des Corpus callosum, das rACC, frontopolare Regionen und ventrale sowie medialen Präfrontalkortices der beiden Hemisphären.

Dem widersprüchlich erscheinend fand (Pugliese et al., 2009) jedoch eine erhöhte Anzahl an Streamlines und Voxel, und damit fiber density, vor allem im rechten Cingulum. Der cinguläre Cortex kann mit Empathie, Sozialverhalten und Schmerzwahrnehmung in Verbindung gebracht werden. (Kumar et al., 2010) bemerkte an autistischen Kindern

ebenfalls eine größere Faserdichte im rechten Fasciculus uncinatus, im Corpus callosum und im linken Cingulum mit einer gleichzeitig geringeren FA. Es ist also letztlich unklar, ob eine höhere oder geringere Faserdichte für eine schwächere Konnektivität verantwortlich ist und welcher pathophysiologische Mechanismus hinter den DTI-Ergebnissen steht. *Kumar et al. (2010)* vermutete, dies könne mit einer großen Anzahl an nicht synaptisch verbundenen Axonen erklärt werden. Diese Axone könnten Querverbindungen bilden und so Störfaktoren darstellen.

Während sMRT, fMRT und DTI-Studien (Ismail et al., 2016; Rane et al., 2015) immer wieder Hinweise auf eine gestörte Integrität der weißen Substanz geben, sind die Ergebnisse dennoch sehr uneinheitlich bezüglich ihrer Lokalisationen. Ebenfalls sind die methodischen Unterschiede sowie die Unterschiede in Stichproben so groß, dass eine Vergleichbarkeit nur mühsam möglich ist. Nichtsdestoweniger gibt es auch Studien, die keine Hinweise auf Unterschiede in der Struktur der Weißen Substanz geben. Es stellt sich folglich die Frage, ob die Hypothese einer intrahemisphärischen verminderten Konnektivität aufgrund unserer Studienergebnisse verworfen werden sollte.

Hierbei sei zu bedenken, dass wir die Faserdichte der einzelnen Voxel miteinander vergleichen. Es ist folglich nicht ausgeschlossen, dass auf einer Ebene die Nervenfaserbahnen als ganzes betrachtet dennoch signifikante Unterschiede bestehen. Ein anderer Aspekt ist die zuvor bereits erläuterte Kontroverse, ob eine erhöhte oder erniedrigte Faserdichte Ausdruck einer verminderten Konnektivität ist. Angenommen beides (verminderte Faserdichte funktionaler Fasern und erhöhte Faserdichte nicht-funktionaler Fasern) sei in Patienten mit ASS vorhanden, so könnten auffällige Messergebnisse sich gegenseitig aufheben.

Letztlich kann und soll die Hypothese einer verminderten Konnektivität der weißen Substanz auch aufgrund fehlender Unterschiede in der Faserdichte in unserer Studie nicht verworfen werden. Dennoch stellt unserer Studie mit ihren Gütekriterien und vor allem der bisher größten gemischtgeschlechtlichen Anzahl an erwachsenen Patienten die bisherigen Studienergebnisse einer verminderten FA und MD sowie der Unterschiede in der Faserdichte infrage. Letztlich sind die bisherigen Studienergebnisse so unterschiedlich, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sich für eine allgemeine Gruppe mit ASS keine spezifischen Unterschiede in der Diffusions-Tensor-Messung ergeben. Spezifische Unterschiede könnten allerdings für bestimmte Subgruppen bestehen, sodass andere Studienergebnisse als auch das

Ergebnis einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe erklärt werden können und wichtige Hinweise auf Lokalisationen einer möglichen gestörten Konnektivität in der weißen Substanz in Menschen mit ASS geben.

4.7. Korrelationen

Um der Frage nachzugehen, ob es möglicherweise einen Zusammenhang zwischen FA-, MD- oder FD-Werten und der Symptomatik der ASS gibt, haben wir in einem Regressionsmodell Korrelationen zwischen den MRT-Messwerten und den Ergebnissen des AQ, EQ, BDI, SRS und ADOS innerhalb der einzelnen Gruppen sowie gruppenübergreifend berechnet. Wir konnten keine signifikanten Zusammenhänge feststellen.

In zwei Studien mit erwachsenem Probandenkollektiv konnten sowohl FA-Reduktionen sowie negative Korrelationen zwischen FA-Werten und AQ bzw. ADI-R Scores gezeigt werden (Bakhtiari et al., 2012; Catani et al., 2008). In einer anderen Studie konnten zwar keine FA-Unterschiede ermittelt werden, allerdings ein geringeres Volumen des Forceps minor und Truncus des CC sowie eine negative Korrelation zwischen Volumen des Forceps minor und dem ADI-R Score für repetitive Verhaltensweisen (Thomas et al., 2011). In der Studie von (Langen et al., 2012) konnte allerdings keine Korrelation zwischen psychometrischen Daten und FA bzw. MD-Werten gefunden werden, trotz vorhandener FA- und MD-Unterschiede. Ebenso in unserer vorangegangenen Studie (Nickel et al., 2017). Die Arbeitsgruppe von *Kirkovski et al. (2015)* fand weder FA- und MD-Unterschiede noch korrelierten die Werte mit der Symptomschwere erhoben durch den RAADS-R Fragebogen.

Die Studienlage zu Korrelationen von DTI-Daten mit diagnostischen Testverfahren ist uneinheitlich und scheint unabhängig von den Gruppenunterschieden der Messwerte zu sein.

Möglicherweise lassen sich keine Zusammenhänge zwischen den Fragebögen und den MRT-Messwerten feststellen, da es in der Patientengruppe eine sehr heterogen ausgeprägte Symptomatik zwischen den vielen Probanden gibt. So wie wir auch kein spezifisches Störungsmuster der Konnektivität der weißen Substanz eruieren konnten, gibt es auch keine allgemeingültigen Zusammenhänge zwischen den DTI Daten und den Werten der psychometrischen Fragebögen. In einer Subgruppe von ASS-Patienten, die besonders durch eine spezifische Symptomatik auffallen, beispielsweise ein ausgeprägtes Spezialinteresse, könnten durchaus Korrelationen zu finden sein.

Auf der anderen Seite ist auch in Erwägung zu ziehen, dass die erhobenen Fragebögen den Schweregrad der ASS nur unzureichend wiedergeben und dadurch Korrelationen zwischen einer gestörten Integrität der weißen Substanz und dem Grad der Beeinträchtigung der Patienten maskiert werden. Psychometrische Diagnostik ist nur ein Hilfsmittel bei der Diagnosestellung und kann nicht 1:1 die Defizite, die bei ASS-Patienten zutage treten, abbilden. Letztlich gilt die Expertenmeinung immer noch als Goldstandard.

4.8. Limitationen

Eine Limitation der Studienergebnisse stellt die große Altersspanne der Probanden dar. Zwar haben wir gezielt nur erwachsene Probanden rekrutiert, allerdings ist ein Einfluss des Alters auf die Messwerte der DTI nicht auszuschließen. Der generelle Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit korreliert mit verminderten Werten der FA (Charlton et al., 2006; Pfefferbaum et al., 2000). Um den Effekt des Alters und der unterschiedlichen kognitiven Leistungen minimal zu halten, wurde das Alter und der IQ als Covariate in der statistischen Auswertung berücksichtigt (Lange et al., 2015)

Außerdem wurde noch das TBV als Covariate eingesetzt, um es als Confounder auszuschließen. Eine Längsschnittstudie konnte unterschiedliche Entwicklungen des TBV im Alter für Personen mit ASS im Vergleich zu neurotypischen Menschen finden (Lange et al., 2015)

Während in vielen Studien in der Vergangenheit ausschließlich männliche Probanden untersucht wurden, haben wir eine gemischtgeschlechtliche Patientengruppe untersucht mit einem ungefähren Geschlechterverhältnis von 3:1 Männern zu Frauen. Wir können nicht ausschließen, dass das Geschlecht unser Ergebnis beeinflusst. Die ASS- und Kontrollgruppe wurde allerdings hinsichtlich Geschlecht, Alter und IQ individuell gematcht. Außerdem entspricht das Geschlechterverhältnis in unserer Studie annähernd dem Verhältnis für die ASS allgemein.

Zusätzlich haben wir eine hohe Anzahl an Komorbiditäten in der ASS-Gruppe, sowie auch die Einnahme von Psychopharmaka. Forscher konnten auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen Hinweise auf eine gestörte Integrität der weißen Substanz finden. In einigen Studien wurde von einer FA-Reduktionen in Nervenfaserbahnen ausgehend vom Präfrontalcortex bei Patienten mit Depression berichtet (Liao et al., 2013). Da ADHS in

neuropsychologischen Tests oft ähnliche Schwächen zeigt wie ASS, ist es nicht überraschend, dass auch hier viele Studien Hinweise auf eine gestörten Konnektivität geben (van Ewijk et al., 2012). Komorbiditäten sind gerade im Erwachsenenalter oft eng mit der Autismus Spektrum Störung verknüpft und eine Patientengruppe ohne jegliche Nebendiagnosen zu rekrutieren ist äußerst schwierig. Während sehr viele Studien Hinweise auf eine gestörte Konnektivität bei ASS geben, ist die Datenlage bei komorbiden Störungen wie Depression und Angststörungen viel geringer (Ayling et al., 2012; Liao et al., 2013).

Eine technische Limitation stellt der sogenannte ‚Partial Volumen Effekt‘ dar. Je größer die einzelnen Voxel sind, desto mehr unterschiedliches Gewebe kann auf die Messung der Signalstärke Einfluss nehmen. Je mehr unterschiedliches Gewebe den Mittelwert des Voxels bestimmt, desto stärker kann dieser von den realen Signalen der Gewebe abweichen. Die Dicke, Orientierung, Krümmung sowie Form von Faserbahnen könnte Einfluss auf die Messung der FA und MD haben (Vos, Jones, Viergever, & Leemans, 2011). Um diesen Einfluss gering zu halten, haben wir die Voxelgröße mit 2*2*2 mm möglichst klein bestimmt.

4.9. Blick in die Zukunft

Um in der Zukunft gezielte Aussagen zu Befunden der Diffusions-Tensor-Bildgebung bei Menschen mit ASS machen zu können, wäre es wichtig vermehrt Studien mit großen, homologen Stichproben und gleicher, adäquater Methodik durchzuführen.

In der Vergangenheit untersuchten viele Forschungsgruppen nur eine relativ kleine Anzahl an Probanden. Hierbei kann es jedoch zu Typ I und Typ II Verzerrungen der Ergebnisse kommen, sodass diese nur eingeschränkt auf die Allgemeinbevölkerung mit ASS übertragen werden können. Zudem unterscheiden sich die Gruppen in vielen Eigenschaften wie Ausmaß und Einschränkungen durch die ASS, Intelligenz, Alter und Geschlecht. Diese vielen Einflussgrößen macht eine Vergleichbarkeit zwischen den Studien enorm schwierig. Die Autismus-Spektrum-Störung wird als Oberbegriff für die autistischen Syndrome gefasst, die bestimmte Hauptmerkmale gemeinsam haben und auch in Ihrem Schweregrad unterschieden werden können (vgl. Tabelle Abbildung 1). Dies könnte eine Erklärung für die vielversprechenden jedoch sehr heterogenen Ergebnisse bisheriger Studien darstellen. In der Zukunft wäre es daher sinnvoll Subgruppen zu identifizieren und anschließend dediziert untersucht. Insbesondere könnte es gerade in Bezug auf erwachsene hoch-funktionale

Autisten interessant sein, den Grad an Kompensation in die Bewertung von Studien mit einzubeziehen. Es ist denkbar, dass erlernte Kompensationsstrategien Einfluss auf die Konnektivität der weißen Substanz und somit dem DTI-Signal haben.

Ein weiterer Faktor, der eine Vergleichbarkeit schwierig macht, ist die unterschiedliche Methodik der Studien. Während grundlegende Unterschiede zwischen VBA, ROI-Verfahren, deterministische und probabilistische Traktographie bestehen, gibt es auch keine einheitlich standardisierte Protokolle und eine Vielzahl an unterschiedlicher Software zur Analyse der DTI-Daten (Soares, Marques, Alves, & Sousa, 2013). Zusätzlich sind auch die MRT Geräte unterschiedlich und nicht alle haben eine gute Auflösung, was die Qualität der DTI Aufnahmen beeinflusst. Standardisierte Analysemethoden könnten die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Studienergebnissen zukünftig erhöhen.

Sollten sich dann spezifische Unterschiede zwischen Menschen mit ASS und neurotypischen Personen ergeben, so wäre die Diffusions-Tensor-Messung ein gutes, schnelles und objektives Diagnoseinstrument. Falls der Grad an Kompensation der Störung in der MRT-Untersuchung messbar gemacht werden könnte, wäre die DTI oder andere kernspintomographische Messungen auch als Verlaufsparemeter einer Therapie einsetzbar. Nichtsdestoweniger könnten Hinweise auf strukturelle Störungen der weißen Substanz weitere neuropathologische und pathogenetische Erkenntnisse mit sich bringen und somit das Krankheitsverständnis der ASS verbessern. Wenn der Pathomechanismus hinter der tiefgreifenden Entwicklungsstörung ASS entschlüsselt werden kann, so könnten diese Informationen zur Entwicklung spezifischer pharmakologischer Therapien eingesetzt werden.

5. Zusammenfassung

Der Begriff Autismus-Spektrum-Störung fasst die autistischen Syndrome des Kindes- und Erwachsenenalters zu einer Diagnose zusammen. Betroffene fallen durch Schwierigkeiten im Sozialverhalten und der Kommunikation, sowie durch repetitive, stereotype Verhaltensweisen auf. Ätiologisch geht man von einer multifaktoriellen Vererbung aus, der Pathomechanismus der Erkrankung ist jedoch weitestgehend ungeklärt. Bildgebende Studien der letzten Jahre wiesen darauf hin, dass die Konnektivität der weißen Substanz in Menschen mit ASS gestört ist. Insbesondere Diffusions-Tensor-Studien zeigen gehäuft eine gestörte Integrität der weißen Substanz in Betroffenen. Ziel unserer Studie, die im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation durchgeführt wurde, war es die Integrität der weißen Substanz in einer größeren, gemischtgeschlechtlichen Stichprobe von ausschließlich Erwachsenen mit hoch-funktionalen Autismus zu untersuchen.

Wir konnten insgesamt 48 Patienten mit ASS im hoch-funktionalen Bereich, und 38 gesunde neurotypische Probanden im Alter von 18–61 Jahre in unsere Auswertung miteinbeziehen. Neben verschiedenen psychometrischen Tests, führten wir eine Diffusions-Tensor-Bildgebung durch. Durch eine VBA Analyse konnten Gehirnvolumina sowie FA, MD berechnet werden. Mittels probabilistischer Traktographie nach Gibb'schem Ansatz konnte für jedes Voxel die Faserdichte berechnet werden.

Wir stellten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gehirnvolumina, FA und MD, sowie der Faserdichte fest.

Verschiedene Faktoren könnten für das Negativergebnis der FA, MD und Faserdichte eine Rolle spielen. Möglich wäre es, dass auch bei primärem hoch-funktionalem Autismus verschiedene Subtypen bestehen, die in unserer vergleichsweise großen Stichprobe so keine Signifikanz zeigen konnten. Ein anderer Faktor stellt die voxelbasierte Analysemethode dar, bei welcher jedes entsprechende Voxel einzeln miteinander verglichen wird. Kleine Veränderungen die in größeren zusammenhängenden Hirnstrukturen auftreten, könnten so maskiert werden.

Sollten sich die Ergebnisse zur strukturellen Konnektivität der weißen Substanz in ASS-Patienten spezifizieren und verifizieren lassen, könnte die Diffusions-Tensor-Bildgebung zu einem objektiven und schnellen Diagnoseverfahren werden.

Literaturverzeichnis

- Alexander, A. L., Hasan, K. M., Lazar, M., Tsuruda, J. S., & Parker, D. L. (2001). Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(5), 770–780.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., Miller J.N., Lu, J., Eun-Kee, J., McMahon, W.N., Bigler, E.D. & Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *NeuroImage*, 34(1), 61–73.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.032>
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4(3), 316–329. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011>
- Ameis, S. H., & Catani, M. (2015). Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 62, 158–181.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.014>
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 38(1), 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839–851.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Ashwood, K. L., Gillan, N., Horder, J., Hayward, H., Woodhouse, E., McEwen, F. S., Findon, J., Eklund, H., Spain, D., Wilson, C.E., Cadman, T., Young, S., Stoencheva, V., Murphy, C.M., Robertson D, Charman, T., Bolton, P., Glaser, K., Asherson, P., Simonoff & E., Murphy, D. G. (2016). Predicting the diagnosis of autism in adults using the Autism-Spectrum Quotient (AQ) questionnaire. *Psychological Medicine*, 46(12), 2595–2604. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001082>
- Asperger, H. (1944). Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117(1), 76–136. <https://doi.org/10.1007/BF01837709>

- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5 Rev ed.). Washington, D.C: American Psychiatric Association Publishing.
- Ayling, E., Aghajani, M., Fouche, J.-P., & van der Wee, N. (2012). Diffusion Tensor Imaging in Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 14(3), 197–202.
<https://doi.org/10.1007/s11920-012-0273-z>
- Backens, M. (2016). Grundlagen und Technik der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung und der Diffusions-Tensor-Bildgebung. *Radiologe*, (55), 762–770. <https://doi.org/DOI10.1007/s00117-015-0004-7>
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Ryan, D. (1986). Toronto Alexithymia Scale: relationship with personality and psychopathology measures. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 45(4), 207–215.
- Bakhtiari, R., Zürcher, N. R., Rogier, O., Russo, B., Hippolyte, L., Granziera, C., Araabi, B. N., Ahmadabadi, M. N. & Hadjikhani, N. (2012). Differences in white matter reflect atypical developmental trajectory in autism: A Tract-based Spatial Statistics study. *NeuroImage: Clinical*, 1(1), 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.09.001>
- Barahona-Corrêa, J. B., & Filipe, C. N. (2016). A Concise History of Asperger Syndrome: The Short Reign of a Troublesome Diagnosis. *Frontiers in Psychology*, 6.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.02024>
- Barnea-Goraly, N., Chang, K. D., Karchemskiy, A., Howe, M. E., & Reiss, A. L. (2009). Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biological Psychiatry*, 66(3), 238–244.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.025>
- Barnea-Goraly, N., Frazier, T. W., Piacenza, L., Minshew, N. J., Keshavan, M. S., Reiss, A. L., & Hardan, A. Y. (2014). A preliminary longitudinal volumetric MRI study of amygdala and hippocampal volumes in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 48, 124–128.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.010>
- Baron-Cohen, S. (1997). *Mindblindness: An Essay on Autism and Theory of Mind*. MIT Press.

- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a „theory of mind“? *Cognition*, 21(1), 37–46.
- Baron-Cohen, S., Mortimore, C., Moriarty, J., Izaguirre, J., & Robertson, M. (1999). The prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in children and adolescents with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 40(2), 213–218.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The Empathy Quotient: An Investigation of Adults with Asperger Syndrome or High Functioning Autism, and Normal Sex Differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(2), 163–175.
<https://doi.org/10.1023/B:JADD.0000022607.19833.00>
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 5–17.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994a). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance. Series B*, 103(3), 247–254.
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994b). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(4), 625–632.
- Bastiaansen, J. A., Meffert, H., Hein, S., Huizinga, P., Ketelaars, C., Pijnenborg, M., Bartels, A., Minderaa, R., Keyzers, C. & de Bildt, A. (2011). Diagnosing Autism Spectrum Disorders in Adults: the Use of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) Module 4. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(9), 1256–1266.
<https://doi.org/10.1007/s10803-010-1157-x>
- Beaumont, R., & Newcombe, P. (2006). Theory of mind and central coherence in adults with

- high-functioning autism or Asperger syndrome. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 10(4), 365–382. <https://doi.org/10.1177/1362361306064416>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.
- Becker, E. B. E., & Stoodley, C. J. (2013). Autism spectrum disorder and the cerebellum. *International Review of Neurobiology*, 113, 1–34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418700-9.00001-0>
- Billstedt, E., Gillberg, I. C., Gillberg, C., & Gillberg, C. (2005). Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 351–360.
- Biscaldi, M. (2016). *Das Asperger-Syndrom im Erwachsenenalter und andere hochfunktionale Autismus-Spektrum-Störungen* (2. Auflage; L. Tebartz van Elst, Hrsg.). Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Biscaldi, M., Tebartz van Elst, L., & Riedel, A. (2012). Autismus-Spektrum-Störungen vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter Klinische Aspekte, Differenzialdiagnose und Therapie. *Nervenheilkunde* 31, 31, 498–507.
- Bloemen, O. J. N., Deeley, Q., Sundram, F., Daly, E. M., Barker, G. J., Jones, D. K., van Amelsvoort, T. A. M. J., Schmitz, N., Robertson, D., Murphy, K. C. & Murphy, D. G. M. (2010). White matter integrity in Asperger syndrome: a preliminary diffusion tensor magnetic resonance imaging study in adults. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 3(5), 203–213. <https://doi.org/10.1002/aur.146>
- Bölte, S., Poustka, F., & Constantino, J. N. (2008). Assessing autistic traits: cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 1(6), 354–363. <https://doi.org/10.1002/aur.49>
- Bourgeron, T. (2016). Current knowledge on the genetics of autism and propositions for

- future research. *Comptes Rendus Biologies*, 339(7–8), 300–307.
<https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.05.004>
- Brereton, A. V., Tonge, B. J., & Einfeld, S. L. (2006). Psychopathology in children and adolescents with autism compared to young people with intellectual disability. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(7), 863–870.
<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0125-y>
- Catani, M., Allin, M. P. G., Husain, M., Pugliese, L., Mesulam, M. M., Murray, R. M., & Jones, D. K. (2007). Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(43), 17163–17168. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702116104>
- Catani, M., Jones, D. K., Daly, E., Embiricos, N., Deeley, Q., Pugliese, L., Curran, S., Robertson, D. & Murphy, D. G. M. (2008). Altered cerebellar feedback projections in Asperger syndrome. *NeuroImage*, 41(4), 1184–1191.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.041>
- Cath, D. C., Ran, N., Smit, J. H., van Balkom, A. J. L. M., & Comijs, H. C. (2008). Symptom overlap between autism spectrum disorder, generalized social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in adults: a preliminary case-controlled study. *Psychopathology*, 41(2), 101–110. <https://doi.org/10.1159/000111555>
- Chandler, S., Charman, T., Baird, G., Simonoff, E., Loucas, T., Meldrum, D., Scott, M. & Pickles, A. (2007). Validation of the Social Communication Questionnaire in a Population Cohort of Children With Autism Spectrum Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(10), 1324–1332.
<https://doi.org/10.1097/chi.0b013e31812f7d8d>
- Charlton, R. A., Barrick, T. R., McIntyre, D. J., Shen, Y., O’Sullivan, M., Howe, F. A., Clark, C. A., Morris, R. B. & Markus, H. S. (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*, 66(2), 217–222.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194256.15247.83>
- Chiang, H.-M., Tsai, L. Y., Cheung, Y. K., Brown, A., & Li, H. (2014). A Meta-Analysis of

- Differences in IQ Profiles Between Individuals with Asperger's Disorder and High-Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(7), 1577–1596. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-2025-2>
- Colvert, E., Tick, B., McEwen, F., Stewart, C., Curran, S. R., Woodhouse, E., Gillan, N., Hallett, V., Lietz, S., Garnett, T., Ronald, A., Plomin, R., Rijdsdijk, R., Happé, F. & Bolton, P. (2015). Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 415–423. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3028>
- Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., Metzger, L. M., Shoushtari, C. S. & Reich, W. (2003). Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(4), 427–433.
- Conturo, T. E., Lori, N. F., Cull, T. S., Akbudak, E., Snyder, A. Z., Shimony, J. S., McKinstry, R. C., Burton, H. & Raichle, M. E. (1999). Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(18), 10422–10427.
- Conturo, T. E., Williams, D. L., Smith, C. D., Gultepe, E., Akbudak, E., & Minshew, N. J. (2008). Neuronal fiber pathway abnormalities in autism: an initial MRI diffusion tensor tracking study of hippocampo-fusiform and amygdalo-fusiform pathways. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 14(6), 933–946. <https://doi.org/10.1017/S1355617708081381>
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., Chisum, H. J., Moses, P., Pierce, K., Lord, C., Lincoln, A. J., Pizzo, S., Schreibmann, L., Haas, R. H., Akshoomoff, N. A. & Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 57(2), 245–254.
- Davis, M. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS*

- Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10(85).
- de Bruin, E. I., Ferdinand, R. F., Meester, S., de Nijs, P. F. A., & Verheij, F. (2007). High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 877–886. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0215-x>
- Denckla, M. B. (1996). Biological correlates of learning and attention: what is relevant to learning disability and attention-deficit hyperactivity disorder? *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 17(2), 114–119.
- Derogatis, L. R. (1983). *SCL-90-R: Administration, scoring & procedures manual-II for the R (revised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series* (2nd edition). Clinic Psychometric Research.
- Dodd Inglese, M., & Harrison Elder, J. (2009). Caring for Children With Autism Spectrum Disorder, Part I: Prevalence, Etiology, and Core Features. *Journal of Pediatric Nursing*, 24(1), 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2007.12.006>
- Ecker, C. (2012). Brain Anatomy and Its Relationship to Behavior in Adults With Autism Spectrum Disorder: A Multicenter Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 195. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1251>
- Elnakib, A., Casanova, M. F., Gimel'farb, G., Switala, A. E., & El-Baz, A. (2011, März). *Autism diagnostics by centerline-based shape analysis of the Corpus Callosum*. 1843–1846. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2011.5872766>
- Elst, L. T. V. (2016). *Autismus und ADHS: Zwischen Normvariante, Persönlichkeitsstörung und neuropsychiatrischer Krankheit*. Kohlhammer Verlag.
- Falkmer, T., Anderson, K., Falkmer, M., & Horlin, C. (2013). Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22(6), 329–340. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0375-0>
- Faraone, S. V., Biederman, J., & Mick, E. (2005). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*, 36(2), 159. <https://doi.org/10.1017/S003329170500471X>
- Farley, M. A., McMahon, W. M., Fombonne, E., Jenson, W. R., Miller, J., Gardner, M.,

- Block, H., Pingree, C. B., Ritvo, E. R., Ritvo, R. A. & Coon, H. (2009). Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 2(2), 109–118. <https://doi.org/10.1002/aur.69>
- Fillard, P., Descoteaux, M., Goh, A., Gouttard, S., Jeurissen, B., Malcolm, J., Ramiraz-Manzanares, A., Reisert, M., Sakaie, K., Tensaouti, F., Yo, T., Mangin, J.-F. & Poupon, C. (2011). Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *NeuroImage*, 56(1), 220–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.032>
- Fitzgerald, M., & Bellgrove, M. A. (2006). THE OVERLAP BETWEEN ALEXITHYMIA AND ASPERGER'S SYNDROME. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(4), 573–576. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0096-z>
- Fletcher, P. T., Whitaker, R. T., Tao, R., DuBray, M. B., Froehlich, A., Ravichandran, C., Alexander, A. L., Bigler, E.D., Lange, N. & Lainhart, J. E. (2010). Microstructural connectivity of the arcuate fasciculus in adolescents with high-functioning autism. *NeuroImage*, 51(3), 1117–1125. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.083>
- Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 18(4), 297–321.
- Fombonne, E. (2005). Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66 Suppl 10, 3–8.
- Frazier, T. W., Keshavan, M. S., Minshew, N. J., & Hardan, A. Y. (2012). A Two-Year Longitudinal MRI Study of the Corpus Callosum in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(11), 2312–2322. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1478-z>
- Frith, C., & Frith, U. (2005). Theory of mind. *Current Biology*, 15(17), R644–R645. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.08.041>
- Frith, U., & Happé, F. (1994). Autism: beyond „theory of mind“. *Cognition*, 50(1–3), 115–132.

- Gargaro, B. A., Rinehart, N. J., Bradshaw, J. L., Tonge, B. J., & Sheppard, D. M. (2011). Autism and ADHD: how far have we come in the comorbidity debate? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1081–1088.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.002>
- Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N., & Greden, J. (2002). Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(4), 299–306.
- Ghaziuddin, M., Weidmer-Mikhail, E., & Ghaziuddin, N. (1998). Comorbidity of Asperger syndrome: a preliminary report. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 42 (Pt 4), 279–283.
- Ghaziuddin, M., & Zafar, S. (2008). Psychiatric comorbidity of adults with autism spectrum disorders. *Clinical Neuropsychiatry*, 5(1), 9–12.
- Hallmayer, J. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 5–25. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0039-0>
- Happé, F. G. (1995). The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child Development*, 66(3), 843–855.
- Hardan, A. Y., Libove, R. A., Keshavan, M. S., Melhem, N. M., & Minshew, N. J. (2009). A Preliminary Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Brain Volume and Cortical Thickness in Autism. *Biological Psychiatry*, 66(4), 320–326.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.024>
- Hartley, S. L., & Sikora, D. M. (2009). Which DSM-IV-TR criteria best differentiate high-functioning autism spectrum disorder from ADHD and anxiety disorders in older children? *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 13(5), 485–509. <https://doi.org/10.1177/1362361309335717>

- Hedley, D., & Young, R. (2006). Social comparison processes and depressive symptoms in children and adolescents with Asperger syndrome. *Autism, 10*(2), 139–153.
<https://doi.org/10.1177/1362361306062020>
- Hill, E. L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences, 8*(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2003.11.003>
- Hill, E. L., & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia, 44*(14), 2822–2835.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.007>
- Hultman, C. M., Sandin, S., Levine, S. Z., Lichtenstein, P., & Reichenberg, A. (2011). Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular Psychiatry, 16*(12), 1203–1212. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.121>
- Hutton, J. (2016). Does Rubella Cause Autism: A 2015 Reappraisal? *Frontiers in Human Neuroscience, 10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00025>
- Ikuta, T., Shafritz, K. M., Bregman, J., Peters, B. D., Gruner, P., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2014). Abnormal cingulum bundle development in autism: a probabilistic tractography study. *Psychiatry Research, 221*(1), 63–68.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.08.002>
- Ismail, M. M. T., Keynton, R. S., Mostapha, M. M. M. O., ElTanboly, A. H., Casanova, M. F., Gimel'farb, G. L., & El-Baz, A. (2016). Studying Autism Spectrum Disorder with Structural and Diffusion Magnetic Resonance Imaging: A Survey. *Frontiers in Human Neuroscience, 10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00211>
- Itahashi, T., Yamada, T., Nakamura, M., Watanabe, H., Yamagata, B., Jimbo, D., Shioda, S., Kuroda, M., Toriizuka, K., Kato, N., & Hashimoto, R. (2015). Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: a multimodal brain imaging study. *NeuroImage. Clinical, 7*, 155–169.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.019>
- Jenny, B., Goetschel, P., Isenschmid, M., & Steinhausen, H.-C. (2011). *KOMPASS -Zürcher*

- Kompetenztraining für Jugendliche mit Autismus-Spektrum-Störungen; Ein Praxishandbuch für Gruppen- und Einzelinterventionen* (1. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Jones, D. K., Knösche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73, 239–254.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081>
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(4), 951–961.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl006>
- Kamp-Becker, I., Mattejat, F., Wolf-Ostermann, K., & Remschmidt, H. (2005). Die Marburger Beurteilungsskala zum Asperger-Syndrom (MBAS) - ein Screening-Verfahren für autistische Störungen auf hohem Funktionsniveau. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 33(1), 15–26.
<https://doi.org/10.1024/1422-4917.33.1.15>
- Kana, R. K., Libero, L. E., Hu, C. P., Deshpande, H. D., & Colburn, J. S. (2014). Functional Brain Networks and White Matter Underlying Theory-of-Mind in Autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(1), 98–105.
<https://doi.org/10.1093/scan/nss106>
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nerv. Child*, (2).
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(11), 4302–4311.
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y.-J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E.-C., Cheon, K.-A., Kim, S.-J., Kim, Y.-K., Lee, H., Song, D.-H. & Grinker, R. R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *The American Journal of*

- Psychiatry, 168(9), 904–912. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532>
- Kinney, D. K., Barch, D. H., Chayka, B., Napoleon, S., & Munir, K. M. (2010). Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Medical Hypotheses*, 74(1), 102–106. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.07.052>
- Kirkovski, M., Enticott, P. G., Maller, J. J., Rossell, S. L., & Fitzgerald, P. B. (2015). Diffusion tensor imaging reveals no white matter impairments among adults with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 233(1), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.05.003>
- Kreher, B. w., Mader, I., & Kiselev, V. g. (2008). Gibbs tracking: A novel approach for the reconstruction of neuronal pathways. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(4), 953–963. <https://doi.org/10.1002/mrm.21749>
- Kumar, A., Sundaram, S. K., Sivaswamy, L., Behen, M. E., Makki, M. I., Ager, J., Janisse, J., Chugani, H.T. & Chugani, D. C. (2010). Alterations in Frontal Lobe Tracts and Corpus Callosum in Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Cerebral Cortex*, 20(9), 2103–2113. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp278>
- Lange, N., Dubray, M. B., Lee, J. E., Froimowitz, M. P., Froehlich, A., Adluru, N., Wright, B., Ravichandran, C., Fletcher, P.T., Bigler, E.D., Alexander, A.L. & Lainhart, J. E. (2010). Atypical diffusion tensor hemispheric asymmetry in autism. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 3(6), 350–358. <https://doi.org/10.1002/aur.162>
- Lange, N., Travers, B. G., Bigler, E. D., Prigge, M. B. D., Froehlich, A. L., Nielsen, J. A., Cariello, A.N., Zielinski, B.A., Anderson, J.S., Fletcher, P.T., Alexaner, A. & Lainhart, J. E. (2015). Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6-35 years. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 8(1), 82–93. <https://doi.org/10.1002/aur.1427>
- Langen, M., Leemans, A., Johnston, P., Ecker, C., Daly, E., Murphy, C. M., Dell’acqua, F., Durston, S., AIMS Consortium & Murphy, D. G. M. (2012). Fronto-striatal circuitry

- and inhibitory control in autism: findings from diffusion tensor imaging tractography. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 48(2), 183–193. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.05.018>
- Le Couteur, A., Bailey, A., Goode, S., Pickles, A., Robertson, S., Gottesman, I., & Rutter, M. (1996). A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 37(7), 785–801.
- Leyfer, O. T., Folstein, S. E., Bacalman, S., Davis, N. O., Dinh, E., Morgan, J., Tager-Flusberg, H., Lainhart, J. E. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(7), 849–861. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0123-0>
- Liao, Y., Huang, X., Wu, Q., Yang, C., Kuang, W., Du, M., Lui, S., Yue, Q., Chan, R.C.K., Kemp, G.j. & Gong, Q. (2013). Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 38(1), 49–56. <https://doi.org/10.1503/jpn.110180>
- Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., & Anckarsäter, H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *The American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1357–1363. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10020223>
- Livingston, L. A., & Happé, F. (2017). Conceptualising compensation in neurodevelopmental disorders: Reflections from autism spectrum disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 80, 729–742. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.005>
- Lo, Y.-C., Soong, W.-T., Gau, S. S.-F., Wu, Y.-Y., Lai, M.-C., Yeh, F.-C., Chiang, W.Y., Kuo, L.W., Jaw, F.S. & Tseng, W.-Y. I. (2011). The loss of asymmetry and reduced interhemispheric connectivity in adolescents with autism: a study using diffusion spectrum imaging tractography. *Psychiatry Research*, 192(1), 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.09.008>
- Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of

- communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19(2), 185–212.
- 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5), 659–685.
- Lovass, O. I. (1981). *Teaching Developmentally Disabled Children: The „Me“ Book*. Austin, TX: Pro-ed.
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M. U., & Gillberg, C. (2011). Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32(5), 1910–1917. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.03.025>
- Mannion, A., & Leader, G. (2013). Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(12), 1595–1616. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.09.006>
- McGovern, C. W., & Sigman, M. (2005). Continuity and change from early childhood to adolescence in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 46(4), 401–408. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00361.x>
- Mesibov, G. B., Shea, V., & Schopler, E. (2005). *The TEACCH Approach to Autism Spectrum Disorders*. Springer Science & Business Media.
- Mori, S., Crain, B. J., Chacko, V. P., & van Zijl, P. C. (1999). Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, 45(2), 265–269.
- Mori, S., & van Zijl, P. C. M. (2002). Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), 468–480. <https://doi.org/10.1002/nbm.781>
- Mori, S., & Zhang, J. (2016). Principles of Diffusion Tensor Primer Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron*, (51), 527–539. <https://doi.org/DOI 10.1016/j.neuron.2006.08.012>
- Mukaddes, N. M., & Fateh, R. (2009). High rates of psychiatric co-morbidity in individuals

- with Asperger's disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 1–7.
<https://doi.org/10.1080/15622970902789130>
- Mukherjee, P., Berman, J. I., Chung, S. W., Hess, C. P., & Henry, R. G. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(4), 632–641. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1051>
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 12(4), 313–324.
- Nickel, K., Tebartz van Elst, L., Perlov, E., Endres, D., Müller, G. T., Riedel, A., Fangmeier, T. & Maier, S. (2017). Altered white matter integrity in adults with autism spectrum disorder and an IQ >100: a diffusion tensor imaging study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(6), 573–583. <https://doi.org/10.1111/acps.12731>
- Nordahl, C. W. (2012). Increased Rate of Amygdala Growth in Children Aged 2 to 4 Years With Autism Spectrum Disorders: A Longitudinal Study. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 53. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.145>
- Nordenbæk, C., Jørgensen, M., Kyvik, K. O., & Bilenberg, N. (2014). A Danish population-based twin study on autism spectrum disorders. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(1), 35–43. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0419-5>
- Nydén, A., Niklasson, L., Stahlberg, O., Anckarsater, H., Wentz, E., Rastam, M., & Gillberg, C. (2010). Adults with autism spectrum disorders and ADHD neuropsychological aspects. *Research in Developmental Disabilities*, 31(6), 1659–1668.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.04.010>
- Palmen, S. J. M. C., & van Engeland, H. (2004). Review on structural neuroimaging findings in autism. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 111(7), 903–929.
<https://doi.org/10.1007/s00702-003-0068-9>
- Palmer, R. F., Blanchard, S., & Wood, R. (2009). Proximity to point sources of environmental mercury release as a predictor of autism prevalence. *Health & Place*, 15(1), 18–24.
<https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2008.02.001>
- Paschke-Müller, M. S., Biscaldi, M., Rauh, R., Fleischhaker, C., & Schulz, E. (2016).

- TOMTASS - Theory-of-Mind-Training bei Autismusspektrumstörungen: Freiburger Therapiemanual für Kinder und Jugendliche* (2. Aufl.). Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer.
- Perkins, T. J., Stokes, M. A., McGillivray, J. A., Mussap, A. J., Cox, I. A., Maller, J. J., & Bittar, R. G. (2014). Increased left hemisphere impairment in high-functioning autism: a tract based spatial statistics study. *Psychiatry Research*, 224(2), 119–123.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.003>
- Persico, A. M., & Napolioni, V. (2013). Autism genetics. *Behavioural Brain Research*, 251, 95–112. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.012>
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Hedehus, M., Lim, K. O., Adalsteinsson, E., & Moseley, M. (2000). Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(2), 259–268. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200008\)44:2<259::AID-MRM13>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200008)44:2<259::AID-MRM13>3.0.CO;2-6)
- Pierpaoli, C., & Basser, P. J. (1996). Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36(6), 893–906.
- Piven, J. (2001). The broad autism phenotype: a complementary strategy for molecular genetic studies of autism. *American Journal of Medical Genetics*, 105(1), 34–35.
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Pugliese, L., Catani, M., Ameis, S., Dell’Acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., Murphy, C., Robertosn, D., Deeley, Q., Daly, E. & Murphy, D. G. M. (2009). The anatomy of extended limbic pathways in Asperger syndrome: a preliminary diffusion tensor imaging tractography study. *NeuroImage*, 47(2), 427–434.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.014>
- Rajapakse, J. C., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (1997). Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2),

- 176–186. <https://doi.org/10.1109/42.563663>
- Rajendran, G., & Mitchell, P. (2007). Cognitive theories of autism. *Developmental Review*, 27(2), 224–260. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2007.02.001>
- Rane, P., Cochran, D., Hodge, S. M., Haselgrove, C., Kennedy, D. N., & Frazier, J. A. (2015). Connectivity in Autism: A Review of MRI Connectivity Studies. *Harvard Review of Psychiatry*, 23(4), 223–244. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000072>
- Reisert, M., Mader, I., Anastasopoulos, C., Weigel, M., Schnell, S., & Kiselev, V. (2011). Global fiber reconstruction becomes practical. *NeuroImage*, 54(2), 955–962. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.016>
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Stieglitz, R.-D., Georg, T., Supprian, T., Wender, P.H. & Rösler, M. (2003). Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform. *Der Nervenarzt*, 74(11), 987–993. <https://doi.org/10.1007/s00115-002-1447-4>
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H. G., Trott, G. E., Wender, P. H., & Rössler, M. (2002). [Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults]. *Der Nervenarzt*, 73(9), 830–838. <https://doi.org/10.1007/s00115-001-1215-x>
- Riedel, A., Maier, S., Ulbrich, M., Biscaldi, M., Ebert, D., Fangmeier, T., Perlov & E., Tebartz van Elst, L. (2014). No significant brain volume decreases or increases in adults with high-functioning autism spectrum disorder and above average intelligence: A voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 223(2), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.05.013>
- Riedel, A., Suh, H., Haser, V., Hermann, I., Ebert, D., Riemann, D., Bubl, E., van Elst, L. T. & Hölzel, L. P. (2014). Freiburg Questionnaire of linguistic pragmatics (FQLP): psychometric properties based on a psychiatric sample. *BMC Psychiatry*, 14, 374. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0374-9>
- Roine, U., Roine, T., Salmi, J., Nieminen-Von Wendt, T., Leppämäki, S., Rintahaka, P., Tani, P., Leemans & A., Sams, M. (2013). Increased coherence of white matter fiber tract

- organization in adults with Asperger syndrome: a diffusion tensor imaging study. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 6(6), 642–650. <https://doi.org/10.1002/aur.1332>
- Russell, A. J., Mataix-Cols, D., Anson, M., & Murphy, D. G. M. (2005). Obsessions and compulsions in Asperger syndrome and high-functioning autism. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 186, 525–528. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.6.525>
- Sacco, R., Gabriele, S., & Persico, A. M. (2015). Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(2), 239–251. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.08.016>
- Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E. J., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience*, 12(11), 1370–1371. <https://doi.org/10.1038/nn.2412>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M. & Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Soares, J. M., Marques, P., Alves, V., & Sousa, N. (2013). A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00031>
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ramsbottom, M. J., Chang, C., Russell, J., & Cross, A. H. (2002). Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*, 17(3), 1429–1436.
- Ssucharewa, Dr., G. E. (1926). Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter. (Part 1 of 2). *European Neurology*, 60(3–4), 235–247. <https://doi.org/10.1159/000190478>
- Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M. D., Philip, R., Gaur, S., & Lawrie, S. M. (2008). Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of

- structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(4), 289–299.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.05.006>
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Andersson, L., Gillberg, I. C., Jakobsson, G., & Bohman, M. (1989). A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 30(3), 405–416.
- Stejskal, E. O., & Tanner, J. E. (1965). Spin diffusion measurement: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *Chem. Phys.*, (42), 288.
- Sterling, L., Dawson, G., Estes, A., & Greenson, J. (2008). Characteristics Associated with Presence of Depressive Symptoms in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(6), 1011–1018.
<https://doi.org/10.1007/s10803-007-0477-y>
- Tani, P., Lindberg, N., Wendt, T. N., Wendt, L. von, Alanko, L., Appelberg, B., & Porkka-Heiskanen, T. (2003). Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *ResearchGate*, 3(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-3-12>
- Taniai, H., Nishiyama, T., Miyachi, T., Imaeda, M., & Sumi, S. (2008). Genetic influences on the broad spectrum of autism: Study of proband-ascertained twins. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(6), 844–849.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30740>
- Tebartz van Elst, L., Riedel, A., & Maier, S. (2016). Autism as a Disorder of Altered Global Functional and Structural Connectivity. *Biological Psychiatry*, 79(8), 626–627.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.003>
- Thakkar, K. N., Polli, F. E., Joseph, R. M., Tuch, D. S., Hadjikhani, N., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2008). Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD). *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 9), 2464–2478. <https://doi.org/10.1093/brain/awn099>
- Thomas, C., Humphreys, K., Jung, K.-J., Minshew, N., & Behrmann, M. (2011). The

- anatomy of the callosal and visual-association pathways in high-functioning autism: A DTI tractography study. *Cortex*, 47(7), 863–873.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2010.07.006>
- Travers, B., Adluru, N., Ennis, C., Tromp, D., Destiche, D., Doran, S., Bigler, E., Lange, N., Lainhart, J. E. & Alexander, A. (2012). Diffusion Tensor Imaging in Autism Spectrum Disorder: A Review. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 5(5), 289–313. <https://doi.org/10.1002/aur.1243>
- Tuchman, R., & Rapin, I. (2002). Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*, 1(6), 352–358.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00160-6)
- van Ewijk, H., Heslenfeld, D. J., Zwiers, M. P., Buitelaar, J. K., & Oosterlaan, J. (2012). Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1093–1106.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.003>
- Vannucchi, G., Masi, G., Toni, C., Dell’Osso, L., Marazziti, D., & Perugi, G. (2014). Clinical features, developmental course, and psychiatric comorbidity of adult autism spectrum disorders. *CNS Spectrums*, 19(2), 157–164.
<https://doi.org/10.1017/S1092852913000941>
- Vinkhuyzen, A. a. E., Eyles, D. W., Burne, T. H. J., Blanken, L. M. E., Kruithof, C. J., Verhulst, F., Jaddoe, V.W., Tiemeier, H. & McGrath, J. J. (2016). Gestational vitamin D deficiency and autism-related traits: the Generation R Study. *Molecular Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.213>
- Vissers, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 604–625.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.003>
- Vos, S. B., Jones, D. K., Viergever, M. A., & Leemans, A. (2011). Partial volume effect as a hidden covariate in DTI analyses. *NeuroImage*, 55(4), 1566–1576.

- <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.048>
- Wakefield, A. J., & Montgomery, S. M. (2000). Measles, mumps, rubella vaccine: through a glass, darkly. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 19(4), 265-283-292.
- Ward, M. F., Wender, P. H., & Reimherr, F. W. (1993). The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 150(6), 885–890.
<https://doi.org/10.1176/ajp.150.6.885>
- Wimmer, H. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13(1), 103–128.
[https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90004-5)
- Wing, L. (1981). Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*, 11(1), 115. <https://doi.org/10.1017/S0033291700053332>
- Wing, L., & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 8(3), 151–161. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10029>
- Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., Botteron, K.N., Dager, S.R., Dawson, G., Estes, A.M., Evans, A.C., Hazlett, H.C., Kostopoulos, P., McKinstry, R. C., Paterson, S. J., Schultz, R. T., Zwaigenbaum, L., Piven, J. & the IBIS Network. (2012). Differences in White Matter Fiber Tract Development Present From 6 to 24 Months in Infants With Autism. *American Journal of Psychiatry*, 169(6), 589–600. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11091447>
- Zablotsky, B., Black, L. I., Maenner, M. J., Schieve, L. A., & Blumberg, S. J. (2015). Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. *National Health Statistics Reports*, (87), 1–20.
- Zikopoulos, B., & Barbas, H. (2010). Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for*

Neuroscience, 30(44), 14595–14609. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2257-10.2010>

Internetseiten:

Dahnke, R., Ziegler G. und Gaser C (o.J.) Local adaptative Segmentation URL:
<http://dbm.neuro.uni-jena.de/HBM2012/HBM2012-Dahnke02.pdf> (Stand 01.02.2018)

Paulus C. (o.J.), DER SAARBRÜCKER PERSÖNLICHKEITSFRAGEBOGEN
SPF (IRI) ZUR MESSUNG VON EMPATHIE- Psychometrische Evaluation der deutschen
Version des Interpersonal Reactivity Index URL:
http://psydok.psycharchives.de/jspui/bitstream/20.500.11780/3343/1/SPF_Artikel.pdf (Stand
01.02.2018)

Krollner B. und Krollner D. (2016), ICD-10-Code URL: <http://www.icd-code.de/icd/code/F84.-.html> (Stand 01.02.2018)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die ICD-10 ordnet Autismus den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen zu und unterscheidet frühkindlichen Autismus (F84.0), atypischen Autismus (F84.1) und Asperger Autismus (F84.5). Der DSM-V nennt nur noch die Autismus Spektrum Störung. Die Subgruppen werden nicht genannt und befinden sich innerhalb des Spektrums. Die Domänen A-E beschreiben die Diagnosekriterien. Diese sind hier der Übersicht halber nur zusammenfassend erwähnt und im DSM-V noch ausführlicher beschrieben. A und B werden jeweils in drei Schweregrade eingeteilt (Biscaldi 2016, Krollner 2016).....	7
Abbildung 2: Das Paradigma aus der Studie von Baron-Cohen et al. In diesem Fall legt Sally (Person A) ein Marmor (marble) in einen Korb (Ort x). Während Sally weg ist legt Anne (Person B) die Marmor in eine Box. Die Frage an die Probanden lautet nun: "Wo wird Sally die Marmor suchen?"(S. Baron-Cohen, Leslie, und Frith 1985).....	16
Abbildung 3: R beschreibt den Abstand des Teilchens zur Ausgangsposition nach einer bestimmten Position t. Der Weg, den das Teilchen zurücklegt ist dabei zufällig. Je größer der Abstand R, desto größer ist auch die Diffusionskonstante.(Quelle: Backens 2016).....	21
Abbildung 4: Schematische Darstellung einer diffusionsgewichteten Spinechosequenz. Der Diffusionsgradient ist wird durch den b-Wert charakterisiert der sich aus der Amplitude G, Dauer δ und Abstand Δ des Gradientenpaares ergibt.(Quelle: (Backens 2016).....	22
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Ablaufs einer Signalmessung mit Diffusionswichtung auf molekularer Ebene. Nach der Anregung wird der erste Gradient für kurze Zeit dazu geschaltet. Danach rotieren die Moleküle der einzelnen Schichten (hier gelb,rot, grau und grün dargestellt) in unterschiedlicher Phase. Nach dem zweiten Gradienten findet die Rephasierung statt. Man kann sehen, dass ohne Bewegung der Moleküle alle Moleküle in gleicher Phase rotieren. Durch Bewegung der Moleküle verschieben sich einzelne in eine andere Schicht und können dann nicht wieder in Phase gebracht werden. Dies löst die Signalabschwächung aus. (Quelle: (Susumu Mori and Zhang 2016).....	23
Abbildung 6: Diffusionsellipsoid. Die Hauptachsen (e_1 , e_2 , e_3) und deren Längen (λ_1 , λ_2 , λ_3) spiegeln die Hauptdiffusionsrichtungen und die Hauptdiffusionsstärken wider.....	24
Abbildung 7: Schematische Darstellung des FACT Algorithmus. Die Pfeile stellen die längsten Eigenvektoren dar. Die roten Linien sind die daraus berechneten Faserbündel. (Quelle: (Mukherjee et al. 2008).....	27
Abbildung 8: Vergleich zwischen den BDI Scores der Kontrollprobanden (links) und der Probanden mit ASS (rechts). Die Kategorie keine Depressionen gilt für die Punktzahl 0-8, minimale Depression für 9-13 Punkte, leichte Depression für 14-19 Punkte, mittelschwere Depression von 20-28 Punkte und schwere Depression ab 29 Punkten.....	55
Abbildung 9: Die Abbildung zeigt jeweils für die verschiedenen psychometrischen Tests die Verteilung der Werte innerhalb der ASS-Gruppe (links) und die Häufigkeit der Ergebnisse oberhalb/unterhalb des Cut-off-points des jeweiligen Tests (rechts). Die Ergebnisse, die innerhalb des Autistischen Spektrums liegen, sind in blau dargestellt, die, die außerhalb liegen in grau.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen der verschiedenen Begrifflichkeiten zur Autismus Spektrum Störung («ICD-10-GM-2016 F84.0 Frühkindlicher Autismus ICD10» o. J.; Chiang u. a. 2014; Elst 2016).....	6
Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen psychometrischen Testverfahren zur ASS und deren Validität. Anzumerken ist, dass die Werte für Sensitivität und Spezifität teilweise Mittelwerte aus mehreren Studien aus einem Review sind und teilweise einzelnen Studien entnommen, da nur wenige Studien zu dem speziellen Fragebogen bestehen. KK= Korrekte Klassifikationsrate.....	18
Tabelle 3: Zusammenfassung relevanter DTI-Studien. m=männlich, w=weiblich, VBA=Voxel based Analysis, DT=Deterministische Traktographie, PT= Probabilistische Traktographie, ROI=Region of Interest, CC=Corpus Callosum, FA=Fraktionelle Anisotropie, MD=Mittlere Diffusion, RD=Radiale Diffusion, ACC=anteriöer cingulärer Cortex.....	37
Tabelle 4: Übersicht über die Fragestellungen der Studie.....	39
Tabelle 5: Tabelle der Messparameter der MPRAGE Sequenz.....	47
Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der Messparameter der DTI Sequenz.....	47
Tabelle 7 Gruppenvergleich der demographischen Daten. Anmerkungen: ASS=Gruppe mit Probanden mit Autismus-Spektrum-Störung, NTC=Gruppe mit neurotypischen Probanden. .	52
Tabelle 8: demographische Beschreibung der Kontrollgruppe (NTC) und Patientengruppe (ASS).....	53
Tabelle 9: Übersicht über die Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme innerhalb der Patientengruppe.....	54
Tabelle 10: Gruppenvergleich der erhobenen Fragebögen. Anmerkungen: ASS=Gruppe mit Probanden mit Autismus-Spektrum-Störung, NTC=Gruppe mit neurotypischen Probanden *insgesamt hatten 42 Patienten einen ADOS-Score, die Probanden wurden nicht getestet.....	55
Tabelle 11: Gruppenvergleich der volumetrischen MRT Daten. GM= Graue Substanz; WM= Weiße Substanz; CSF= Liquor; TIV= Totales intrakranielles Volumen; TBV= Totales Hirnvolumen.....	58

Publikationen

Maier S., Düppers A. L., Nickel K., Dacko D., Lange T., Merz L., Fangmeier T., Endres D., Riedel A., Perlov E., van Elst L. T. (2020), Increased Prefrontal GABA Concentrations in Adults with Autism Spectrum Disorders, *Molecular Autism*

Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, Leonie Merz, den Eigenanteil zur vorliegenden Dissertation sowie der darauf basierenden Studie zum Erreichen des Doktorgrades Dr. med. Für die vorliegende Studie rekrutierte ich selbstständig Probanden für die Kontroll- sowie die Patientengruppe. Zusätzlich führte ich die psychometrischen Tests durch und wertete diese aus. Ebenso wurde die MRT-Messung selbstständig durchgeführt. Die statistische Auswertung der demographischen sowie der psychometrischen Daten erfolgte selbstständig. Die statistische Auswertung der MRT-Messung erfolgte gemeinsam mit Dr. Simon Maier. Die Abfassung der vorliegenden Dissertation, sowie die Auswahl der Quellen, erfolgte selbstständig.

An der vorliegenden Studie waren desweiteren folgende Personen beteiligt: Simon Maier, Ansgard Lena Düppers, Michael Dacko, Thomas Lange, Thomas Fangmeier, Dominique Endres, Andreas Riedel, Barbara Jakober-Clausen, Evgeniy Perlov und Ludger Tebartz van Elst. Simon Maier koordinierte die Studie und half in jeder Hinsicht bei der Durchführung. Zusätzlich war er maßgeblich an der statischen Auswertung der MRT Daten beteiligt. Ansgard Lena Düppers rekrutierte ebenfalls Probanden und führte die psychometrische Datenerhebung sowie die MRT-Messungen durch. Michael Dacko erstellte die notwendigen MRT-Sequenzen, führte Qualitätskontrollen der Messungen durch und prozessierte die Daten zur weiteren Auswertung. Thomas Lange war an der Erstellung des Studiendesigns beteiligt und erstellte die MRT-Sequenzen. Thomas Fangmeier, Dominique Endres und Andreas Riedel halfen bei der Rekrutierung der Probanden mit ASS und der psychometrischen Testung dieser. Barbara Jakober-Clausen führte ADOS-Untersuchungen bei einem Teil Probanden der Patientengruppe durch. Evgeniy Perlov und Ludgar Tebartz van Elst stellten die Finanzierung der Studie sicher und erstellten das Studiendesign.

Die demographischen und psychometrisch erhobenen Daten sowie die volumetrische MRT-Messung wurden zusätzlich für eine MR-Spektroskopie Studie verwendet. Die MRS-Messungen aus der MR-Spektroskopie Studie, die volumetrische MRT-Messung und die Diffusions-Messung (vorliegende Studie) wurden innerhalb einer MRT-Untersuchung durchgeführt. Aus der MR-Spektroskopie-studie geht der Artikel „Increased Prefrontal GABA Concentrations in Adults with Autism Spectrum Disorders“ hervor. Folgende Personen sind als Autoren dieses Artikels benannt: Simon Maier, Ansgard Lena Düppers, Kathrin Nickel, Michael Dacko, Thomas Lange, Leonie Merz, Thomas Fangmeier, Dominique Endres, Andreas Riedel, Evgeniy Perlov und Ludger Tebartz van Elst. Ich, Leonie Merz, rekrutierte auch für diese Studie die Probanden, führte die psychometrischen Testungen sowie die vollständige MRT-Untersuchung durch, wobei selbiges auch von Ansgard Düppers und Kathrin Nickel vorgenommen wurde. Simon Maier koordinierte die Studie, unterstützte die Durchführung und führte die statischen Analysen durch. Ebenso schrieb er das Manuskript des Artikels. Am Entwurf des Artikels waren außerdem Ansgard Lena Düppers, Kathrin Nickel und Thomas Lange beteiligt. Michael Dacko und Thomas Lange erstellten die Messungen für die vollständige MRT-Untersuchung. Die entstandenen Daten wurden von Michael Dacko prozessiert und auf die erforderliche Qualität hin untersucht. Thomas Lange wirkte ebenfalls am Studiendesign mit. Dominique Endres, Thomas Fangmeier und Andreas Riedel rekrutierten Patienten und führten psychometrische Tests durch. Evgeniy Perlov und Ludgar Tebartz van Elst stellten die Finanzierung sicher und designten sowie koordinierten die Studie.

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei allen Probandinnen und Probanden bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne Ihren Beitrag wäre diese Arbeit nie zu Stande gekommen. Insbesondere den Probanden mit ASS, aber auch den neurotypischen Probanden, ist die lange, unbequeme und laute Messzeit im MR-Scanner nicht immer leicht gefallen. Hinzu kam das Ausfüllen etlicher Fragebögen, der IQ-Test und bei den Probanden mit ASS noch ein zusätzliches diagnostisches Interview. Vielen Dank für Ihre Mühen und Ihr Durchhaltevermögen!

Als nächstes möchte ich mich ganz besonders herzlich bei meinem Doktorvater Evgeniy Perlov bedanken, der mich stets bei jeglichen Fragen unterstützt hat und das Projekt überhaupt erst möglich gemacht. Danke für deine sympathische und unkomplizierte Art der Betreuung in den letzten Jahren!

Vielen lieben Dank auch an Prof. Dr. Almut Zeeck für die Übernahme der Zweitkorrektur. Ich weiß Ihre Unterstützung sehr zu schätzen.

Simon Maier danke ich ganz besonders für die überaus gute Betreuung bei dieser Doktorarbeit. Danke, dass du dir immer Zeit für meine Fragen genommen hast, mir und Ansi stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden und nicht zuletzt für deine sympathische und persönliche Art! Es hat mich sehr gefreut mit dir zusammen an diesem Projekt zu arbeiten

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Ludger Tebartz van Elst für die Förderung und Beratung dieser Studie. Nicht unerwähnt lassen möchte ich auch Frau Renate Scheld, die mir sehr häufig wichtige Informationen geben konnte und stets bemüht und zügig meine Fragen beantwortet hat.

Danke Ansi Düppers fürs gemeinsame Arbeiten. Ohne dich und deine strukturierte und engagierte Art hätten wir es nie so schnell geschafft. Die Messungen mit dir waren immer ein Vergnügen. Ich wünsch dir von Herzen alles gute für die Facharztausbildung!

Frau Barbara Jakober Clausen danke ich für das Durchführen des ADOS-Testverfahrens und das Einlernen in diese Testdiagnostik. Ich habe dabei sehr viel über die Autismus-Spektrum-Störung gelernt!

Ich danke Dominik Endres, für deine engagierte Hilfe bei der Probandenrekrutierung und auch sonstigem Informationsaustausch. In diesem Sinne gilt mein Dank auch Andreas Riedel, Monika Biscaldi-Schäfer und Tobias Sonntag, die ebenfalls Kontakt zu mehreren Probanden hergestellt haben.

Bei Herrn Dr. Thomas Lange, Herrn Dr. Volkmar Glauche, Herrn Dr. Bernd Feige und Herrn Bernd Tritschler möchte ich mich für die Unterstützung in technischen Fragen bedanken.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die Begleitung in der Zeit der Erstellung dieser Arbeit und darüber hinaus bedanken. Meinen Eltern Ursula und Ludwig Merz möchte ich nicht nur für die finanzielle, sondern auch die mentale Unterstützung dieser Dissertation besonders danken. Meinem lieben Arne danke ich fürs gelegentlich sanfte „in den Hintern treten“, sprich deine motivierenden Worte, wodurch ich diese Arbeit nun auch endlich zu Ende zu bringen.

Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten. Sie ist nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Diese Seite enthält persönliche Daten. Sie ist nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- beziehungsweise Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.