Nervenarzt 2008 · 79:261–274
DOI 10.1007/s00115-008-2409-2
Online publiziert: 15. Februar 2008
© Springer Medizin Verlag 2008

G. Domes[1] · E. Kumbier[1] · B. Herpertz-Dahlmann[2] · S.C. Herpertz[1]
[1] Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für Nervenheilkunde der Universität Rostock
[2] Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie des Universitätsklinikums Aachen, RWTH Aachen

Autismus und soziale Kognition

Eine Übersicht funktioneller Bildgebungsstudien

Der Autismus zählt zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen. Dies beinhaltet, dass die Entwicklung autistischer Kinder in der Mehrzahl von Anfang an beeinträchtigt verläuft und ein Aufholen der Entwicklungsrückstände in den meisten Fällen nicht möglich ist. Zu den autistischen Spektrumsstörungen werden in erster Linie der frühkindliche Autismus (FA, Morbus Kanner), das Asperger-Syndrom (AS), der atypische Autismus und der so genannte „high functioning autism" (HFA) gezählt [74]. Der HFA (Autismus mit hohem Entwicklungsfunktionsniveau) weist keine geistige Behinderung auf und ist nicht immer leicht vom Asperger-Autismus abzugrenzen [33].

Die autistische Störung zeichnet sich durch *drei Kernsymptomgruppen* aus:

1. Störung der sozialen Interaktion,
2. Störung der Kommunikation,
3. eingeschränkte (stereotype) Verhaltensmuster und Interessen.

Es wird davon ausgegangen, dass sich die autistischen Störungen in Bezug auf diese Merkmale lediglich quantitativ, nicht jedoch qualitativ voneinander unterscheiden. Wie der Name schon sagt, wird die Diagnose heute eher dimensional als kategorial verstanden. Die Mehrzahl der Kinder mit Morbus Kanner hat eine deutliche Intelligenzminderung und weist fast immer eine ausgeprägte Sprachentwicklungsverzögerung oder -behinderung auf. Personen mit Asperger-Autismus haben in der Regel keine oder allenfalls geringfügige kognitive Defizite. Die Sprache ist vielfach elaboriert und durch eine monotone Sprachmelodie gekennzeichnet. Stereotype, repetetive Verhaltensweisen und Aktivitäten sind eher typisch für den frühkindlichen Autismus, während sich Sonderinteressen und Inselbegabungen vor allem beim AS beobachten lassen. Darüber hinaus zeichnet sich das AS vielfach durch fein- und grobmotorische Koordinationsstörungen aus.

Bei allen autistischen Spektrumsstörungen imponiert eine Störung der sozialen Interaktion (s. oben), die sich u.a. als mangelndes Einfühlungsvermögen (Empathie) einschließlich der unzureichenden Fähigkeit, Mimik und Gestik des Gegenübers adäquat zu interpretieren, äußert. Diese resultiert wahrscheinlich aus der Unfähigkeit, soziale Reize adäquat zu verarbeiten [72, 74]. Der frühe Beginn und die familiäre Häufung autistischer Störungen lassen die Beteiligung biologischer, insbesondere genetischer Faktoren in der Pathogenese als sehr wahrscheinlich erscheinen [19].

In zahlreichen experimentellen Studien konnte inzwischen gezeigt werden, dass unabhängig von den allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten ein erhebliches Defizit in der Verarbeitung emotionaler sozialer Reize (z. B. Mimik, Sprachmelodie) und der sozialen Attribution („theory of mind", ToM) bei Kindern und Erwachsenen mit Autismus vorliegt [16, 34]. Bemerkenswert ist, dass auch bei Erwachsenen mit AS und HFA mit durchschnittlicher bis überdurchschnittlicher allgemeiner Intelligenz deutliche Defizite in dieser Hinsicht bestehen, welche die Betroffenen in ihrem sozialen Funktionsniveau erheblich beeinträchtigen [8]. Einzelne Untersuchungen konnten keine derartigen Defizite nachweisen [13], was jedoch auf die mangelnde Sensitivität der verwendeten Aufgaben zurückgeführt werden könnte.

Die beeinträchtigte Expertise für Gesichterdiskriminierung könnte das Ergebnis einer gestörten neuronalen Entwicklung sein, die durch genetische und Umweltfaktoren bedingt ist [80]. Tatsächlich scheinen mimische Reize für Menschen mit Störungen des autistischen Spektrums eine weniger herausragende Bedeutung zu besitzen [90]. Die neuronalen Grundlagen der beschriebenen sozialen Defizite sind Gegenstand aktueller Forschung auf verschiedenen Betrachtungsebenen: Neurochemie, Neuroanatomie und Neurophysiologie (vgl. [15, 84]).

Neuroanatomische Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren bei autistischen Kleinkindern berichten von einer allgemeinen Vergrößerung des Hirnvolumens, v.a. des Frontal- und Temporallappens und der zerebellären Hemisphären (Übersicht bei [14]). Aktuelle Untersuchungen lassen vermuten, dass das be-

Tab. 1 Funktionelle Bildgebungsstudien zur Gesichtererkennung bei autistischen Probanden

Studie	Methode	Autistische Gruppe	Kontrollenprobanden	Stimuli/Aufgabe	Hauptergebnisse
Dalton et al. [24] Studie 2:	fMRT (3T)	14 AU oder AS (ADI-R), M, 15,9±4,7 Jahre, IQ=94±19,5	16 gesunde Kontrollen, M, 14,5±4,6 Jahre, IQ=123,1±12,7	Bekannt vs. Unbekannte Gesichter, Bekanntheit der Gesichter einschätzen	Testleistung beeinträchtigt (mehr Fehler bei Gesichtern) geringere Fixationsdauer für die Augenregion der Gesichter unabhängig von der Bekanntheit der abgebildeten Person Verminderte Aktivierung im FG, MOG und MFG Erhöhte Aktivierung in linker Amygdala Positive Korrelation zwischen Fixationsdauer (Augenregion) und Aktivierung in rechter Amygdala und rechtem FG in der autistischen Gruppen
Hadjikhani et al. 2004 [40]	fMRT (3T)	11 AU, AS oder PDD (DSM-IV, ADOS; ADI-R), M, 36±12 (18–52) Jahre, IQ=119±8 (105–128)	10 gesunde Kontrollen, M, 26±6 (20–43) Jahre, IQ=119±5 (112–129)	Gesichter vs. Objekte, passives Betrachten	Keine Gruppenunterschiede Beide Gruppen zeigten stärkere Aktivierungen im lateralen FG bei Gesichtern verglichen mit Objekten
Hubl et al. 2003 [50]	fMRT (1,5T)	10 AU (ICD-10, ADOS, ADI-R), M, 27,7±7,8 Jahre, IQ=98±17	10 gesunde Kontrollen, M, 25,3±6,9 Jahre, IQ=112±9	Gesichter vs. Objekte, Emotion vs. Geschlecht diskriminieren	Normale Testleistung Verminderte Aktivierung im FG Erhöhte Aktivierung im MOG, SPL, MFG
Pierce et al. 2001 [70]	fMRT (1,5T)	7 AU (DSM IV, ADOS & ADI), M, 4 rechtshändig, 29,5±8,0 (21–41) Jahre, IQ=83,7±10,9 (73–102)	8 gesunde Kontrollen, M, 4 rechtshändig, 28,3 (20–42) Jahre	Gesichtern vs. Formen, Geschlecht vs. Form diskriminieren	Normale Testleistung, Verminderte Aktivierung bilateral im FG, linker Amygdala, STS und IOG
Pierce et al. 2004 [69]	fMRT (1,5)	7 AU (DSM-IV, ADOS, ADI-R), M, 6 rechtshändig, 27,1±9,2 (16–42) Jahre, IQ=80,3±17,7 (55–104)	9 gesunde Kontrollen, M, (16–40) Jahre	Bekannte vs. Unbekannte Gesichter, Geschlecht benennen	Normale Testleitung Keine Gruppenunterschiede hinsichtlich Aktivierung in FG und Amygdala Trend in Richtung verminderter MFG Aktivierung
Schultz et al. 2000 [81]	fMRT (1,5T)	14 M: AU (8) und AS (6) (ICD-10, ADI & ADOS), rechtshändig, 23,8±12,4 Jahre, IQ=109,1±19,5	28 normale M, rechtshändig, 21,6±8,9 Jahre, IQ=109,6±16,8	Objekten vs. Gesichtern, Diskriminieren innerhalb einer Kategorie	Diskriminationsleistung für Gesichter beeinträchtigt Aktivierung bei AU während Gesichtswahrnehmung: rechter und linker ITG Aktivierung bei Kontrollen während Gesichts- und Objektwahrnehmung: jeweils rechte FG und ITG

M Männer, **AU** Autismus, **AS** Asperger-Syndrom, **HFA** High-functioning-Autismus, **ADI** Autismus-diagnostisches-Interview, **ADOS** diagnostische Beobachtungsskala für autistische Störungen, **ToM** „theory of mind", **STG** superiorer temporaler Gyrus, **IFC** inferiorer frontaler Kortex, **IOG** inferiorer okzipitaler Gyrus, **DLPFC** dorsolateraler präfrontaler Kortex, **MFG** mittlerer frontaler Gyrus, **SFG** superiorer frontaler Gyrus, **ITG** inferiorer temporaler Gyrus, **FG** fusiformer Gyrus, **mPFC** medialer präfrontaler Kortex, **MTG** mittlerer temporaler Gyrus, **TmP** temporaler Pol, **VOC** ventraler okzipitaler Kortex, **fMRT** funktionelle Magnetresonanztomographie, **PDD** „persistene developmental disorder".

schleunigte Hirnwachstum im 1. Lebensjahr mit anschließender verzögerter Ausreifung eine Ursache für die verminderte Konnektivität des frontalen Kortex mit anderen Hirnregionen sein könnte [20, 73].

Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) steht seit einigen Jahren ein nichtinvasives Verfahren zur Verfügung, das die Zuordnung neuropsychologischer Leistungen zu neuronalen Prozessen auf makroskopischer Ebene mit hoher räumlicher Auflösung erlaubt. Damit ist es grundsätzlich möglich, Erkenntnisse über die funktionellen neuronalen Veränderungen zu erlangen, die spezifischen Verhaltensauffälligkeiten zugrunde liegen.

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick zum aktuellen Stand der Forschung zu den funktionellen Veränderungen, die den sozialen Defiziten bei autistischen Störungen zugrunde liegen könnten (vgl. [15, 84]).

Ziel und Methodik der Arbeit

Die Recherche erfolgte in der Datenbank „Medline" (National Library of Medicine, USA) anhand einer Freitextsuche folgender Suchbegriffe: „autistic disorder" und „asperger syndrome" in Kombination mit „brain mapping", „magnetic resonance imaging" und „tomography, emission computed". Eingeschlossen wurden experimentelle Gruppenstudien bis Dezember 2006, in denen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mittels fMRT und Positronenemissionstomographie (PET) hinsichtlich verschiedener sozial-affektiver Funktionen (Gesichterwahrnehmung, Erkennung mimischer Emotionen und „theory of mind") untersucht wurden.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Validität der Diagnostik gelegt. Üblicherweise erfolgt die Diagnosestellung klinisch unter Zuhilfenahme etablierter und validierter autismusspezifischer Diagno-

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Tab. 2 Funktionelle Bildgebungsstudien zur Verarbeitung emotionaler Mimik bei Autisten

Studie	Methode	Autistische Gruppe	Kontrollenprobanden	Stimuli/ Aufgabe	Hauptergebnisse
Baron-Cohen et al. 1999 [7]	fMRT (1,5T)	6 AU oder AS (DSM IV & ICD-10), 4 M, rechtshändig, 26,3±2,1 Jahre, IQ=108,5±10,5	12 normale Kontrollen, 6 M, rechtshändig, 25,5±2,8 Jahre, IQ=110±8,5	Augenregion unbekannter Gesichter, Attribution komplexer Emotionen/mentaler Zustände	Testleistung beeinträchtigt Erhöhte Aktivität bilateral im STG Verminderte Aktivität in linker Amygdala, rechter Insula, linken IFC
Critchley et al. 2000 [23]	fMRT (1,5T)	9 AU (2) oder AS (7) (ICD-10, ADI), M, rechtshändig, 37±7 Jahre, IQ=102,1±15	9 normale, rechtshändig, M, 25,5±2,8 Jahre, IQ=116±10	Gesichter mit unterschiedlicher emotionaler Mimik, Benennen der Emotion	Normale Testleistung Aktivierung bei AU: linke STG und linke peristriäre visuelle Kortex Aktivierung bei Kontrollen: rechter FG und linkes Zerebellum, amygdalohippokampale Region und MTG
Dalton et al. 2005 [24] Studie 1	fMRT (3T)	14 AU oder AS (ADI-R), M, 15,9±4,7 Jahre, IQ=94±19,5	16 gesunde Kontrollen, M, 14,5±4,6 Jahre, IQ=123,1±12,7	Emotionale und neutrale Gesichter unterschiedlicher Orientierung, Diskrimination neutraler und emotionaler Gesichter	Testleistung beeinträchtigt (höhere Anzahl Fehler und höhere Antwortlatenz) Geringere Fixationsdauer für Augenregion der Gesichter Verminderte Aktivierung im FG, MOG und MFG Erhöhte Aktivierung in linker Amygdala und OFG Positive Korrelation zwischen Fixationsdauer (Augenregion) und Aktivierung in linker Amygdala und rechtem FG in der autistischen Gruppen
Dapretto et al. 2006 [25]	fMRT (3T)	9 AU (ADOS/ADI-R), M, 12,1±2,5 Jahre, IQ=96,4±18,3	9 gesunde Kontrollen, M, 12,4±2,2 Jahre, IQ=106,7±15,9	Gesichter mit unterschiedlicher emotionaler Mimik, passives Betrachten und Imitieren	Normale Testleistungen (Imitieren) Verminderte Aktivierung des inferioren frontalen Kortex (Pars opercularis; „Spiegelneurone“) Negative Korrelation zwischen Aktivierung im Pars opercularis und ADI-R/ADOS-Subskala „Soziale Defizite“
Hall et al. 2003 [42]	$H_2[^{15}O]$ PET	8 AU (6) und AS (2) (DSM-IV), M, alle rechthändig, (20–33) Jahre, IQ=105±18 (80–130)	8 gesunde Kontrollen, M, alle rechtshändig, IQ=109±16 (90–135)	Gesichter mit unterschiedlicher emotionaler Mimik und gesprochene Namen mit emotionaler Intonation, Zuordnen von Gesichtern und Sprache hinsichtlich Emotion oder Geschlecht	Testleistung beeinträchtigt für emotionale Aufgabe Verminderte Aktivierung in rechtem FG und linkem IFC Erhöhte Aktivierung in rechtem temporalen Pol, rechtem Thalamus, linkem anteriorem Zingulum
Ogai et al. 2003 [64]	fMRT (1,5T)	5 HFA (DSM IV), M, rechtshändig, 21,8±5,9 Jahre, IQ=112,4±10,5	9 normale Kontrollen, M, rechtshändig, 23,0±5,2 Jahre, IQ=113,3±5,2	Gesichter mit unterschiedlicher emotionaler Mimik (Furcht, Ekel, Freude), Erkennung von mimischen Emotionen	Normale Testleistung (erhoben außerhalb des MRT) Verminderte Aktivierung: linker MFG bei Wahrnehmung von Furcht und linke Insula, linker IFG und linkes Putamen bei Wahrnehmung von Ekel Keine Gruppenunterschiede bei Wahrnehmung von Freude

Gyrus [50]. Da diese Areale bei gesunden Probanden mit der Objekterkennung assoziiert sind, kann dies als Hinweis auf eine fehlende kortikale Spezialisierung für die Gesichtererkennung bei autistischen Störungen gedeutet werden.

In der Studie von Dalton et al. [24] zeigte sich ein deutlicher statistischer Zusammenhang zwischen der Fixationsdauer der Probanden auf die Augenregion der Bildvorlage und der Aktivität in FFA und Amygdala, unabhängig davon, ob die autistischen Probanden Emotionen erkennen oder Gesichter diskriminieren sollten. Insofern könnten Gruppenunterschiede zwischen autistischen Probanden und Kontrollpersonen mit der geringeren Fixationsdauer auf die Augenregion bei den autistischen Probanden zusammenhängen. Schließlich fanden sich bei den gesunden Probanden Aktivierungen der rechtsseitigen FFA [70, 81], im linken Zerebellum, linken amygdalohippokampalen Komplex, linken mediotemporalen Gyrus [22] und linken inferioren und mittleren frontalen Gyrus [64] bei der Diskriminierung von Gesichtern, welche nicht in den autistischen Gruppen nachgewiesen werden konnten.

Anzumerken ist an dieser Stelle, dass nur in 2 Studien Leistungsdefizite der autistischen Probanden auf Verhaltensebene nachgewiesen wurden [24, 81].

Zusammengefasst konnte eine geringere Aktivierung der FFA bei Störungen des autistischen Spektrums inzwischen mehrfach repliziert werden. Es scheint, als ob autistischen Probanden die kortikale Spezialisierung für die Gesichtserkennung fehlt und sie stattdessen neuronale Netzwerke aktivieren, die mit der allgemeinen Objekterkennung assoziiert sind.

Verarbeitung emotionaler Mimik

Das Erkennen und Deuten sozialer Signale, z. B. des mimischen Emotionsausdrucks, dient dem Verständnis und der Vorhersage des Verhaltens von Interaktionspartnern und ist eine wesentliche Voraussetzung sozial angemessenen Verhaltens. Menschen mit Autismus haben im Alltag oft Probleme, sich in sozialen Situationen angemessen zu verhalten und zeigen in einer Reihe von experimentellen Studien deutliche Defizite bei der Dif-

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2008 · 79:261–274 DOI 10.1007/s00115-008-2409-2
© Springer Medizin Verlag 2008

G. Domes · E. Kumbier · B. Herpertz-Dahlmann · S.C. Herpertz

Autismus und soziale Kognition. Eine Übersicht funktioneller Bildgebungsstudien

Zusammenfassung

Störungen des autistischen Spektrums (frühkindlicher Autismus, Asperger-Syndrom und High-functioning-Autismus) gehören zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen und weisen ein gemeinsames Muster von erheblichen Beeinträchtigungen der sozialen Interaktion auf. Dazu gehören Einschränkungen der Gesichter- und Emotionswahrnehmung und der sozialen Attribution („theory of mind"), allgemein gesprochen der „sozialen Kognition". Einige Studien zeigen, dass sich diese Einschränkungen bereits in der frühen Kindheit zeigen, wobei als Ursache eine frühe Schädigung der neuronalen Entwicklung vermutet wird. Damit übereinstimmend konnten sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen des Gehirns bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Autismus nachgewiesen werden.

Die vorliegende Arbeit gibt einen systematischen Überblick über die existierenden funktionellen Bildgebungsstudien mit experimentellen Paradigmen der sozialen Kognition bzw. Gesichterdiskriminierung, Emotionserkennung und sozialen Attribution („theory of mind") bei Störungen des autistischen Spektrums.

Schlüsselwörter

Autistische Störungen · Autismus · Asperger-Syndrom · Funktionelle Bildgebung · Soziale Kognition · Theory of mind · Emotionserkennung · Gesichterwahrnehmung

Social cognition in autism. A survey of functional imaging studies

Summary

Autism spectrum disorders (autism, Asperger's syndrome, high-functioning autism) are characterized by a common pattern of marked impairments in social interactions. Deficits have been described in face processing, facial emotion recognition, and social attribution ("theory of mind") or generally speaking in social cognition. Some studies have shown that these impairments are already detectable in early childhood, leading to the assumption that the underlying cause is an early disruption of neuronal development. Accordingly, neuroimaging data have revealed alterations of structure and function in the brains of autistic children, adolescents, and adults. The present review gives a systematic overview of the existing literature on functional imaging studies using experimental paradigms of social cognition, i.e. face discrimination, facial emotion recognition, and theory of mind in autistic disorders.

Keywords

Autistic disorders · Asperger's syndrome · Functional neuroimaging · Social cognition · Theory of mind · Emotion recognition · Face perception

Tab. 2 Funktionelle Bildgebungsstudien zur Verarbeitung emotionaler Mimik bei Autisten Fortsetzung

Studie	Methode	Autistische Gruppe	Kontrollenprobanden	Stimuli/ Aufgabe	Hauptergebnisse
Piggot et al. 2004 [71]	fMRT (3T)	14 HFA oder AS (DSM-IV, ADOS & ADI-R), M, rechtshändig, 13,1±2,5 (9–17) Jahre, IQ=112±15,9 (alle >70)	10 gesunde Kontrollen, M, rechtshändig, 14,4±3,3 (10–18) Jahre, IQ=116±10,5 (alle >70)	Gesichter mit unterschiedlicher emotionaler Mimik (Furcht, Ärger, Überraschung), Zuordnen („matching") und Benennen („labelling") der gezeigten Emotion	Keine Gruppenunterschiede beim „labelling" Beim „matching" erhöhte Antwortlatenz und verminderte Aktivierung im FG
Wang et al. 2004 [89]	fMRT (3T)	12 HFA, AS, oder PDD (ADOS, ADI-R), M, 12,2±4,8 (8–23) Jahre	12 gesunde Kontrollen, M, 11,8±2,5 (8–16) Jahre	Gesichter mit unterschiedlicher emotionaler Mimik (Furcht, Ärger, Überraschung), Zuordnen („matching") und Benennen („labelling") der gezeigten Emotion	Keine Gruppenunterschiede beim „labelling" Beim „matching" verminderte Aktivierung im FG, erhöhte Aktivierung im Präkuneus
Welchew et al. 2005 [91]	fMRT (3T)	13 HFA oder AS, M, rechthändig, 31,2±9,1 Jahre, IQ=108,6±17,1	13 gesunde Kontrollen, M, rechtshändig, 25,6±5,1 Jahre, IQ=117,9±9,6	Ängstliche Gesichter mit hoher und niedriger Emotionsintensität, neutrale Gesichter, Passives Betrachten	Verminderte funktionelle Konnektivität von Amygdala, parahippokampalem Gyrus und ACC

M Männer, **AU** Autismus, **AS** Asperger-Syndrom, **HFA** High-functioning-Autismus, **ADI** Autismus-diagnostisches-Interview, **ADOS** diagnostische Beobachtungsskala für autistische Störungen, **ToM** „theory of mind", **STG** superiorer temporaler Gyrus, **IFC** inferiorer frontaler Kortex, **IOG** inferiorer okzipitaler Gyrus, **DLPFC** dorsolateraler präfrontaler Kortex, **MFG** mittlerer frontaler Gyrus, **SFG** superiorer frontaler Gyrus, **ITG** inferiorer temporaler Gyrus, **FG** fusiformer Gyrus, **mPFC** medialer präfrontaler Kortex, **MTG** mittlerer temporaler Gyrus, **TmP** temporaler Pol, **VOC** ventraler okzipitaler Kortex, **fMRT** funktionelle Magnetresonanztomographie, **PDD** „persistene developmental disorder".

seinstrumente: dem Social Communication Questionnaire (SCQ) als Screeningverfahren [77], der Autism Diagnostic Observation Scale – Generic (ADOS-G) [60] und dem Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) [78]. Obwohl das klinische Expertenurteil im Langzeitverlauf immer noch die höchste Validität und Stabilität besitzt [59], hat sich im Forschungskontext die Kombination der genannten standardisierten Verfahren als „goldener Standard" durchgesetzt [11].

Aufgrund der besonderen Anforderungen, welche funktionell-bildgebende Untersuchungen an den Probanden stellen (Durchführungsdauer, Lagerung, motorische Aktivität, Verständnis der Instruktionen usw.), wurden die publizierten Studien zum Großteil an erwachsenen und jugendlichen Probanden mit AS und HFA durchgeführt.

Aus neuropsychologischer Sicht besteht die Annahme, dass die *sozialen Beeinträchtigungen* von autistischen Probanden zu einem erheblichen Teil durch Störungen in verschiedenen Teilfunktionen erklärt werden können:

- soziale Wahrnehmung, z. B. Gesichtererkennung,
- sozioaffektive Verarbeitung, z. B. Verarbeitung von emotionaler Mimik und
- „theory of mind", z. B. die Attribution von mentalen Prozessen.

Die experimentellen Paradigmen der bislang vorliegenden funktionell-bildgebenden Studien lassen sich diesen drei Funktionsbereichen zuordnen.

Gesichtererkennung

Zahlreiche Verhaltensexperimente konnten zeigen, dass autistische Probanden deutliche Defizite beim Erkennen und Differenzieren von Gesichtern aufweisen (z. B. [48, 53, 56]). Einige Studien weisen darauf hin, dass Menschen mit Autismus Gesichter weniger als Gesamtes verarbeiten, sondern sich eher an Details wie zum Beispiel am Mundbereich orientieren [53, 54].

In verschiedenen fMRT-Untersuchungen (**Tab. 1**) ergaben sich bei der Gesichtererkennung Veränderungen in der Hirnaktivierung bei Probanden mit AS oder HFA. Diese könnten vor dem Hintergrund des neurofunktionellen Modells der Gesichterwahrnehmung von Haxby et al. [45] die zugrunde liegende kognitive Störung erhellen. Nach diesem Modell und in weitgehender Übereinstimmung mit den vorliegenden funktionellen Bildgebungsstudien an Gesunden sind die invarianten Aspekte eines Gesichts (Identität) im lateralen Anteil des fusiformen Gyrus („fusiform face area", FFA) repräsentiert [51] und die veränderlichen Aspekte (z. B. Blickrichtung, Mimik oder Kopfstellung) im superioren temporalen Sulkus [2, 45]. Dieses „Kernsystem" der visuellen Analyse unterscheidet sich von den Strukturen, die an der Objekterkennung beteiligt sind (laterale Anteile des Gyrus occipitalis, parahippokampale und posterior-inferiore Anteile des Gyrus temporalis [29]).

Die 6 recherchierten fMRT-Studien mit autistischen Probanden (**Tab. 1**) berichten mit Ausnahme der Untersuchung von Hadjikhani et al. [40] übereinstimmend von verminderten Aktivierungen in der FFA im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen [24, 50, 69, 70, 81] beim Verarbeiten von Gesichtern. Darüber hinaus zeigten sich inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Amygdala: Es wurde sowohl über eine linksseitig erhöhte [24], linksseitig verminderte [70] als auch indifferente Aktivierung bilateral [69] berichtet. Verstärkte Aktivierungen bei der Gesichterverarbeitung zeigten sich vereinzelt im inferioren temporalen Gyrus [81], im medialen okzipitalen Gyrus [50], superioren parietalen Arealen [50] und im medialen frontalen

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Tab. 3 Funktionelle Bildgebungsstudien zur „theory of mind" bei Autisten

Studie	Methode	Autistische Gruppe	Kontrollenpro-banden	Stimuli/ Aufgabe	Hauptergebnisse
Castelli et al. 2002 [18]	$H_2[^{15}O]$ PET	10 HFA und AS (DSM-IV), M, 33±7,6 Jahre	10 gesunde Kontrollen, M, 25±4,8 Jahre	Zwei sich bewegende Dreiecke – zufällige vs. zielgerichtete (kämpfen, jagen) vs. intentionale (schmeicheln, kitzeln) Bewegungen, Beschreibung der Bewegungen	Testleistung beeinträchtigt bei den intentionalen Bewegungen Verminderte Aktivierung im mPFC, linken FG, rechten TmP, rechter/linker temporoparietaler Verbindung
Happe et al. 1996 [43]	$H_2[^{15}O]$ PET	5 AS, M, (20–27) Jahre, IQ=100 (87–112)	k.A.	Geschichten mit unterschiedlichem Inhalt, Attribution des mentalen Zustandes der beschriebenen Protagonisten	Testleistung beeinträchtigt Beide Gruppen zeigten bei den ToM-Geschichten Aktivierungen im mPFC (Brodmann-Areal 8/9/10), wobei die Aktivierung bei den Patienten mit AS mehr ventral lokalisiert war
Nieminen-von Wendt et al. 2003 [63]	$H_2[^{15}O]$ PET	8 AS, M, 28,1±6,2 (19–38) Jahre, IQ=109,0±15,7 (88–140)	8 gesunden Kontrollen, M, 31,5±4,5 (23–39) Jahre, IQ=118,2±11,4 (100–134)	Geschichten mit unterschiedlichem Inhalt [43] – Tonbandaufnahmen, Attribution des mentalen Zustandes der beschriebenen Protagonisten	Testleistung nicht beeinträchtigt Beide Gruppen zeigten bei den ToM-Geschichten Aktivierungen im mPFC, wobei die Aktivierung bei Patienten mit AS tendenziell weniger stark und weniger ausgedehnt war

M Männer, **AU** Autismus, **AS** Asperger-Syndrom, **HFA** High-functioning-Autismus, **ADI** Autismus-diagnostisches-Interview, **ADOS** diagnostische Beobachtungsskala für autistische Störungen, **ToM** „theory of mind", **STG** superiorer temporaler Gyrus, **IFC** inferiorer frontaler Kortex, **IOG** inferiorer okzipitaler Gyrus, **DLPFC** dorsolateraler präfrontaler Kortex, **MFG** mittlerer frontaler Gyrus, **SFG** superiorer frontaler Gyrus, **ITG** inferiorer temporaler Gyrus, **FG** fusiformer Gyrus, **mPFC** medialer präfrontaler Kortex, **MTG** mittlerer temporaler Gyrus, **TmP** temporaler Pol, **VOC** ventraler okzipitaler Kortex, **fMRT** funktionelle Magnetresonanztomographie, **PDD** „persistene developmental disorder".

ferenzierung und Benennung mimischer Emotionen [8, 49]. Doch wurden Veränderungen der Emotionswahrnehmung im Laufe der Entwicklung [46] als auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen des Kindesalters beschrieben [55]. Insofern ist bislang offen, wie spezifisch die beobachteten Verhaltenseffekte und die neurofunktionellen Veränderungen für autistische Störungen sind. Das bereits erwähnte Modell von Haxby et al. [45] nimmt an, dass die Verarbeitung des emotionalen mimischen Ausdrucks in Strukturen erfolgt, die als „erweitertes System" in Verbindung mit dem „Kernsystem" der visuellen Analyse stehen. Zentrale Strukturen dieses Netzwerkes sind Amygdala, Insula und weitere Teile des limbischen Systems. Defizite in der Emotionserkennung könnten demnach auf neurofunktionelle Veränderungen im limbischen System zurückzuführen sein.

In den 9 Studien zur sozioaffektiven Verarbeitung, die bei der Literaturrecherche ermittelt werden konnten (**Tab. 2**), fanden sich funktionelle Veränderungen in Teilen dieses erweiterten Netzwerkes. Insbesondere zeigten autistische Probanden in 5 der 9 Studien wie schon bei der Gesichtererkennung verminderte Aktivierungen des lateralen fusiformen Gyrus [23, 24, 42, 71, 89]. Eine erste Studie von Baron-Cohen et al. [7] konnte verminderte Aktivierungen in der Amygdala bei autistischen Probanden in einer emotionalen Attributionsaufgabe mit Bildfragmenten von Augenpartien nachweisen. In einer aktuellen Studie von Dalton et al. [24] zeigten jedoch die autistischen Probanden stärkere Aktivierungen der linken Amygdala bei der Diskriminierung emotionaler Gesichter, wobei die Amygdalaaktivierung mit der Fixationsdauer auf die Augenregion korrelierte. Darüber hinaus konnten in 4 Studien geringere Aktivierungen im medialen und inferioren frontalen Gyrus [7, 24, 42, 64] nachgewiesen werden. In einer Untersuchung von Welchew und Mitarbeitern konnten zwar keine Aktivitätsunterschiede in einzelnen Hirnregionen nachgewiesen werden, es zeigte sich jedoch eine verstärkte funktionelle Konnektivität von Amygdala und parahippokampalem Gyrus mit anderen Hirnarealen, was als geringere Spezialisierung medial-temporaler Areale bei der Verarbeitung emotionaler sozialer Reize bei autistischen Störungen interpretiert werden könnte [91].

Zusammenfassend betrachtet, zeigen autistische Probanden in experimentellen Paradigmen, welche die explizite Verarbeitung emotionaler mimischer Information erfordern, geringere Aktivierungen im lateralen fusiformen Gyrus. Weniger konsistent konnte eine verminderte Aktivität des medialen, inferioren frontalen Gyrus gezeigt werden. Hinsichtlich der Amygdalaaktivität beim Verarbeiten negativer mimischer Emotionen sind die Ergebnisse inkonsistent, in der Mehrzahl der Untersuchungen zeigten sich keine Gruppenunterschiede. An dieser Stelle sei bereits auf die methodischen Probleme der funktionellen Bildgebung subkortikaler Strukturen (insbesondere der Amygdala) hingewiesen, auf die in der Diskussion näher eingegangen wird.

„Theory of mind"

Das Konzept der „theory of mind" (ToM) beschreibt die Fähigkeit, anderen Individuen mentale Zustände (wie zum Beispiel Vorstellungen, Absichten, Gedanken, Wünsche, Gefühle etc.) zuzuschreiben und diese aus deren Verhalten erschließen zu können [58]. Die Fähigkeit, interne Zustände von Interaktionspartnern zu erschließen, dient der Vorhersage zukünftigen Verhaltens und ermöglicht damit die Adaptation des eigenen Verhaltens in sozialen Situationen. Das Konzept der ToM überschneidet sich mit der im vorherigen Abschnitt dargestellten Fähigkeit zur Deutung sozioaffektiver Reize, geht aber inso-

fern darüber hinaus, dass mentale Zustände auch aus nichtemotionalen Verhalten erschlossen werden. Menschen mit Autismus haben erhebliche Probleme, den internen Zustand anderer zu erkennen bzw. deren Verhalten auf Vorstellungen, Absichten und Motive zu attribuieren [5, 32]. Insofern ist es nicht erstaunlich, dass sich autistische Menschen in der sozialen Interaktion oft inadäquat verhalten.

Inzwischen existieren einige Studien mit gesunden Probanden zur funktionellen Neuroanatomie der ToM. Bei Normalpersonen scheinen Funktionen der ToM in einem verteilten neuronalen Netzwerk einschließlich Zingulum, medialem präfrontalem/orbitofrontalem Kortex, Amygdala und superior-temporalem Gyrus repräsentiert zu sein (eine Übersicht findet sich in [35, 87]). Vermutungen gehen dahin, dass präfrontale Regionen ausführende Aspekte (Exekutivfunktion) und die posterioren Regionen (temporal und parietal) Aspekte der kognitiven Repräsentation vermitteln. Es wird angenommen, dass insbesondere der zinguläre Kortex bei der Fehlerkontrolle und bei der Auswahl konkurrierender Antwortalternativen aktiviert wird. Dem orbitofrontalen Kortex wird eine Vermittlerrolle bei der Entscheidungsfindung, dem dorsomedialen präfrontalen Kortex eine entscheidende Rolle für die Bezugnahme auf sich selbst (Selbstperspektive) und der Amygdala bei der Modulation von Salienz und Arousal sozial-emotionaler Stimuli zugeschrieben. Neuronen im Sulcus temporalis superior sollen entscheidend an der Verarbeitung von Körperbewegungen, die Absichten/Intentionen ausdrücken, und solche im Gyrus temporalis superior bei phonologischen und auditorischen Prozessen beteiligt sein.

Zu den neurofunktionellen Korrelaten der ToM bei autistischen Störungen wurden bislang nur wenige Studien veröffentlicht. Die Recherche ergab 3 PET-Studien [18, 43, 63] (**Tab. 3**). Happé et al. [43] berichten von Gruppenunterschieden hinsichtlich der Lokalisation der medialpräfrontalen Aktivierung in einer Untersuchung, bei der mentale Attributionen auf Bewegungen geometrischer Figuren verlangt wurden. Diese Aktivierung war in der autistischen Gruppe im Vergleich zu einer früheren Studie der Forschergruppe stärker ventral lokalisiert. In den beiden weiteren Studien [18, 63] zeigten sich bei den autistischen Probanden dagegen geringere Aktivierungen im medialen präfrontalen Kortex im Vergleich zu den Kontrollprobanden; in der Studie von Castelli et al. [18] darüber hinaus im linken fusiformen Gyrus, rechten temporalen Pol und in der temporoparietalen Verbindung beidseitig. In allen 3 Studien konnten keine Aktivierungen der Amygdala nachgewiesen werden, wie sie vereinzelt in Studien an gesunden Probanden berichtet wurden [82]. Auf Verhaltensebene war in 2 der 3 Studien die Testleistung der autistischen Probanden vermindert, d. h. Verhaltensdefizite hinsichtlich der ToM nachweisbar.

Insgesamt scheint es, dass bei autistischen Probanden verminderte und in ihrer Lokalisation veränderte Aktivierungen im medialen PFC und in verschiedenen Arealen des Temporallappens zu finden sind. Präfrontale Aktivitätsminderung kann allgemein mit Defiziten der Exekutivfunktionen in Verbindung gebracht werden, wohingegen verminderte Aktivierungen im Bereich des temporal-parietalen Übergangs auf ein Defizit der mentalen Attribution hindeuten. Aus 2 der 3 Studien lässt sich der vorläufige Schluss ziehen, dass diese Veränderungen mit verminderten Leistungen in ToM-Aufgaben in Zusammenhang stehen.

Zusammenfassende Diskussion

Versucht man ein Gesamtbild der erörterten Befunde zu zeichnen, so fällt vor allem eine weitgehend konsistente Hypoaktivität der FFA bei Menschen mit autistischen Störungen auf, wenn Gesichter als Stimuli verarbeitet werden. Als zweites fällt auf, dass die erwartete Minderaktivierung der Amygdala bei Präsentation von emotionalen Gesichtern nicht konsistent zu finden ist. Schließlich zeigte sich, dass Verhaltensdefizite hinsichtlich sozial-kognitiver Funktionen in den hier zusammengefassten funktionellen Bildgebungsstudien nicht konsistent nachgewiesen werden konnten. Dies mag zum einen an der mangelnden Sensitivität der verwendeten experimentellen Paradigmen für die Erfassung von Leistungsdefiziten liegen, zum anderen die Heterogenität der untersuchten Probandenstichproben widerspiegeln. Fehlende Leistungsunterschiede könnten auch dadurch bedingt sein, dass ein erheblicher Teil der in den Studien untersuchten erwachsenen Probanden Strategien erlernt hat (z. B. im Rahmen therapeutischer Interventionen), um die zumeist einfachen sozial-kognitiven Aufgaben korrekt zu lösen [9].

Die verminderte Aktivität der für Gesichter sensitiven FFA bei gleichzeitiger Aktivierung objektsensitiver Areale könnte darauf hindeuten, dass Gesichter für autistische Menschen keine besondere Bedeutung unter anderen komplexen visuellen Objekten besitzen. Während bei gesunden Probanden ein spezifisches Netzwerk von Hirnarealen beim Verarbeiten von Gesichtern aktiv ist, findet sich bei autistischen Probanden keine gesichterspezifische Aktivierung. Generell sind sich Gesichter hinsichtlich ihrer wesentlichen Merkmale sehr ähnlich und damit schwer zu differenzieren. Für die menschliche Interaktion hat diese Differenzierung jedoch eine hohe Relevanz. Es wird angenommen, dass bei Gesichtern die Differenzierung konfigural-holistisch erfolgt, das heißt abstrahierend von einzelnen Details, eher bezogen auf die Gesamterscheinung [86]. Die effiziente Differenzierung komplexer Reize anhand der Gesamterscheinung erfordert Erfahrung bzw. den Erwerb einer Expertise. Interessanterweise ist bei gesunden Probanden die FFA auch aktiv, wenn Kategorisierungen von Objekten anhand konfiguraler Aspekte getroffen werden bzw. wenn eine spezifische Expertise für die Differenzierung dieser Objekte erworben wird (vgl. [36]). Insofern scheint die Aktivität in der FFA weniger gesichterspezifisch zu sein als bislang angenommen, vielmehr spiegelt sie Expertise bzw. die konfigural-holistische Verarbeitung der Reizvorlage wider. Dies zeigt auch eine Einzelfallstudie von Grelotti und Mitarbeitern: Mit Hilfe der fMRT waren bei einem 11-jährigen Jungen mit frühkindlichem Autismus keine Aktivierungen von FFA und Amygdala in Reaktion auf Gesichter nachzuweisen, welche jedoch zu finden waren, wenn Bilder von Cartoon-Figuren dargeboten wurden, für die der Junge starkes Interesse und eine besondere Expertise entwickelt hatte [39].

Aktuelle Theorien gehen davon aus, dass die Expertise für die Gesichterdifferenzierung in der frühen Kindheit erworben wird. Dies wiederum könnte bedeuten, dass autistische Kinder in einer frühen Entwicklungsphase keine Expertise für Gesichter erwerben [38]. Tatsächlich zeigen autistische Kinder schon während des 1. Lebensjahres deutlich weniger Interesse an Gesichtern und anderen Personen (vgl. [92]). Bemerkenswert ist auch, dass Menschen mit einer Autismus-Spektrum-Störung in der Interaktion oft kaum Augenkontakt halten und der Augenregion in sozialen Interaktionen weniger Bedeutung beimessen [28, 53]. Einige experimentelle Studien konnten dies anhand der Blickbewegungen eindrucksvoll nachweisen – autistische Probanden fixieren im Vergleich zu Gesunden weniger die Augenpartie beim Betrachten emotionaler Gesichter [68], wobei die Aufmerksamkeit für die Augenpartie ein bedeutsamer Prädiktor für die Aktivierung der FFA und der Amygdala [24] und für die sozialen Defizite [53] ist. In beeindruckender Weise zeigte sich die besondere Bedeutung der Augenregion für die Emotionserkennung in einer Studie mit einer Patientin mit bilateraler Amygdalaläsion, welche selektive Defizite beim Erkennen ängstlicher Gesichter hatte: Sobald die Patientin instruiert wurde, die Augenregion zu betrachten, normalisierte sich die Erkennungsleistung im Vergleich zu gesunden Probandinnen [3].

Die Annahme einer Beteiligung der Amygdala an der Entwicklung autistischer Störungen wurde zunächst indirekt aus funktionell-bildgebenden Untersuchungen und Läsionsstudien abgeleitet [6]. Die Amygdala spielt eine wichtige Rolle für emotionales Lernen und Gedächtnis [57] und moduliert die Salienz emotionaler Reize [27]. Eine Vielzahl von fMRT-Studien an Gesunden konnte eine deutliche Aktivierung der Amygdala beim Betrachten emotionaler Gesichter zeigen [1]. Patienten mit Läsionen der Amygdala zeigen erhebliche Defizite bei der Erkennung mimischer Emotionen und in Aufgaben der ToM – Defizite, die denen autistischer Probanden sehr ähnlich sind [4, 85]. Insofern liegt es nahe, eine ähnliche neurofunktionelle Basis bei autistischen Störungen anzunehmen und von einer verminderten Amygdalaaktivität bei autistischen Störungen auszugehen. In den hier zusammengefassten Untersuchungen zur Erkennung mimischer Emotionen konnten allerdings verminderte Aktivierungen der Amygdala im Zusammenhang mit autistischen Störungen nicht konsistent nachgewiesen werden. Insofern kann aufgrund der vorliegenden Studien nicht von einer allgemeinen amygdalären Hypoaktivität bei jugendlichen und erwachsenen Probanden mit einer autistischen Störung ausgegangen werden. Allerdings könnten die inkonsistenten Befunde hinsichtlich der Amygdalaaktivierung methodische Gründe haben, z. B. die mangelnde Kontrolle der Fixationsdauer für die Augenregion widerspiegeln.

Eine alternative Annahme ist, dass die Amygdala vor allem die Entwicklung der Expertise für Gesichter und mimische Emotionen beeinflusst [38], indem sie die emotionale und soziale Relevanz von Gesichtern vermittelt [2, 3] und so generell soziales Interesse moduliert. Das Fehlen konsistenter Gruppenunterschiede im Jugend- und Erwachsenenalter schließt nicht aus, dass die Amygdala eine entscheidende Rolle in der frühkindlichen Entwicklung sozialen Interesses und der Expertise für mimische Reize spielt. Da es sich bei autistischen Störungen definitionsgemäß um Entwicklungsstörungen handelt, wären Längsschnittstudien hinsichtlich der strukturellen und funktionellen Plastizität gerade dieser Region wünschenswert.

Eine weitere mögliche Erklärung ist ein allgemeines Defizit der konfiguralen Verarbeitung komplexer Vorlagen, welches auch mit mangelnder „zentraler Kohärenz" bezeichnet wurde [44]. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass sich autistische Probanden bei der Objekterkennung stark an Details und weniger an der Konfiguration der Reizvorlage orientieren (eine Übersicht findet sich in [44]). Insofern stellt sich die Frage, ob die mangelnde Expertise in der Gesichterdiskriminierung und Emotionserkennung nicht Folge eines allgemeinen Defizits der „zentralen Kohärenz" bzw. holistischen Verarbeitung komplexer Stimuli ist [61]. In diesem Zusammenhang ist auch auf die zahlreichen Studien bezüglich Exekutivfunktionen hinzuweisen, welche einen Mangel an kognitiver Flexibilität (Planungsdefizite, Tendenz zur Perseveration) beschreiben [47]. Andere Funktionen der Handlungssteuerung scheinen unbeeinträchtigt zu sein, darunter Inhibition und Arbeitsgedächtnis [67]. Somit besteht die Möglichkeit, dass Einschränkungen der sozialen Kognition bei autistischen Probanden durch spezifische exekutive Defizite zu erklären sind [65]. Störungen der Exekutivfunktionen wurden in Arbeiten mit Veränderungen der Struktur und der Konnektivität des frontalen Kortex bei autistischen Störungen in Verbindung gebracht [21].

Kürzlich wurde von einigen Autoren eine Störung des „Spiegelneuronensystems" als Ursache der sozialen Defizite bei autistischen Störungen vermutet [93, 94]. Zu diesem Netzwerk gehört eine Gruppe von Neuronen im inferioren frontalen Kortex (Pars opercularis), welche bei gesunden Probanden aktiviert ist, wenn Handlungen imitiert werden, aber auch wenn mimisches Verhalten beobachtet wird [75]. Folglich wurde das Spiegelneuronensystem als mögliches Korrelat der Emotionserkennung in Betracht gezogen. Neuere Untersuchungen berichten über verminderte Volumina im inferioren frontalen Kortex bei autistischen Probanden [41]. In einer kürzlich erschienenen Studie konnte gezeigt werden, dass autistische Probanden beim Imitieren und Betrachten von mimischen Emotionen darüber hinaus eine verminderte neuronale Aktivität in diesem Areal zeigen [25]. Insofern würde eine frühe Störung im Spiegelneuronensystem die mangelnde Expertise für mimische Emotionen erklären, nicht jedoch für die allgemeine Gesichterdifferenzierung.

Methodische Aspekte

Neben den bereits ausgeführten Problemen der experimentellen Kontrolle konfundierender Variablen, kommen weitere methodische Erklärungen für fehlende Gruppenunterschiede in Betracht. Aus inferenzstatistischer Sicht ist zunächst die geringe Stichprobengröße der meisten Studien anzuführen, welche die Detektion kleiner Gruppeneffekte bei einer geringen Teststärke unwahrscheinlich macht. Auch fallen Bewegungsartefakte umso mehr ins

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Gewicht, je kleiner die zu untersuchende Region ist. Grundsätzlich ist die funktionelle Magnetresonanztomographie schädelbasisnaher Strukturen (wie z. B. der Amygdala) wegen ausgeprägter lokaler Magnetfeldinhomogenitäten und daraus resultierender makroskopischer Suszeptibilitätsartefakte an Gewebegrenzen erschwert. Hinzu kommt die teilweise geringe räumliche Auflösung der funktionellen Aufnahmen in Relation zur Ausdehnung der interessierenden Struktur [62]. Insofern sind die Ergebnisse bez. der Amygdalaaktivität grundsätzlich kritisch zu betrachten. Andererseits könnte gerade das Fehlen von Gruppenunterschieden hinsichtlich der Amygdalaaktivität in der Mehrzahl der Studien auch durch die geringe Sensitivität der Untersuchungsparadigmen bedingt sein [31].

Ein relevantes Problem der hier zusammengefassten Studien ist die zum Teil große Varianz des chronologischen Lebensalters und der allgemeinen Intelligenz. Während für das Lebensalter Korrelationen mit Funktionen der sozialen Kognition vermutet werden können [46], wurden Zusammenhänge zwischen Intelligenz und sozialer Kognition bei autistischen Kindern bereits nachgewiesen [17].

Schließlich ergeben sich methodische Einschränkungen hinsichtlich der Homogenität des autistischen Störungsspektrums. So erfolgte in einigen Studien keine diagnostische Differenzierung innerhalb der Gruppe von autistischen Störungen. Dies ist problematisch, da es Hinweise auf differenzielle Effekte in Abhängigkeit der autistischen Störung gibt: Defizite bezüglich der ToM konnten in einer Studie von Ozonoff und Mitarbeitern ausschließlich für Kinder mit HFA nachgewiesen werden, nicht jedoch für Probanden mit AS [66]. Andererseits ist mit der Auswahl von Probanden mit AS oder HFA nicht der gesamte Autismusbereich repräsentiert. Insbesondere können die Ergebnisse dieser Studien nicht ohne Einschränkungen auf den frühkindlichen Autismus mit Sprachentwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung übertragen werden.

Die neuronale Verarbeitung emotionaler Stimuli wird seit Langem unter dem Aspekt der unterschiedlichen Hemisphärenfunktionen diskutiert [79]. Dabei werden vor allem zwei Varianten der Lateralisierungshypothese emotionaler Prozesse vertreten: Während einige Autoren die generelle Dominanz der rechten Hemisphäre bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli betonen [12], sehen andere eine Dominanz der rechten Hemisphäre vor allem für negative Emotionen [26]. In einer Metaanalyse von 65 funktionellen MRT- und PET-Studien konnten Wager und Mitarbeiter keine generelle oder emotionsspezifische rechtsseitige Dominanz der gesamten Hemisphäre nachweisen. Vielmehr waren Lateralisierungen abhängig von der untersuchten kortikalen bzw. subkortikalen Region und dem Geschlecht der Probanden [88]. Insgesamt erscheint der Aspekt der möglichen Lateralisierung funktioneller und neuronaler Störungen der Emotionswahrnehmung bei autistischen Störungen in den hier berichteten Studien unterrepräsentiert.

Letztlich bleibt die entscheidende Frage hinsichtlich der Spezifität der berichteten Gruppenunterschiede offen. Sowohl auf Verhaltensebene, als auch auf neuronaler Ebene wurden Veränderungen der Emotionswahrnehmung bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie [30], affektiven Störungen im Erwachsenen- [76] und Kindesalter [55] und Demenzen [52] beschrieben. Dabei wird deutlich, dass erhebliche Überschneidungen zwischen den neurofunktionellen Veränderungen bei verschiedenen Erkrankungen bestehen. Es bleibt zu klären, welche neurofunktionellen Veränderungen spezifisch für autistische Patienten sind. Ein weiterer Aspekt der Spezifität betrifft die funktionelle Spezifität der Befunde. Wie bereits erwähnt, gibt es eine Reihe von Untersuchungen, welche die funktionelle Spezifität der FFA für die Gesichterwahrnehmung in Frage stellen [36, 37]. Dies betrifft folglich auch Gruppenunterschiede in den betroffenen Arealen.

Fazit und klinische Implikationen

Gesichter und deren Mimik sind wichtige Stimuli in der sozialen Interaktion. Autistische Probanden zeigen eine dem klinischen Bild entsprechend veränderte Verarbeitung dieser Reize, welche sich in abweichenden neuronalen Aktivierungsmustern widerspiegelt. Gesichter und mimischer Ausdruck haben für autistische Menschen in der Interaktion mit ihrer sozialen Umwelt eine relativ geringe Bedeutung. Insofern scheinen die neuronalen Netzwerke, die nach aktuellen neurofunktionellen Modellen der Gesichterwahrnehmung der Verarbeitung der invarianten, aber auch veränderlichen Aspekte der menschlichen Mimik zugeordnet werden, bei autistischen Störungen funktionell verändert zu sein. Die konsistente Minderaktivierung der FFA bei autistischen Störungen deutet auf ein neurofunktionelles Defizit im Bereich der sozialen Kognition hin. Inwiefern neurofunktionelle Veränderungen im Bereich des limbischen Systems (einschließlich der Amygdala) und in anderen kortikalen Arealen (z. B. Spiegelneuronensystem) eine Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung der sozialen Defizite bei autistischen Probanden spielen, kann bislang nicht schlüssig beurteilt werden. Ebenso ungeklärt ist die Frage, ob es sich bei den beschriebenen Defiziten um eine primäre Störung der Verarbeitung sozialer Reize handelt oder eher um eine sekundäre Folge der Störung von kognitiven Funktionen, wie Exekutivfunktionen und holistischer Verarbeitung komplexer Reizvorlagen.

Die berichteten Ergebnisse der funktionellen Bildgebung haben direkte klinische Implikationen für die psychotherapeutische Behandlung von Störungen des autistischen Spektrums. So wurde bislang eine Reihe von Interventionsprogrammen entwickelt, welche auf die Verbesserung der Emotionserkennung abzielen (vgl. [9, 83]). Zusammenhänge zwischen der Verbesserung der Emotionserkennung und neurofunktionellen Korrelaten der Gesichterwahrnehmung konnten in einer kürzlich erschienenen Studie gezeigt werden [10]. Während diese Ergebnisse grundsätzlich die funktionelle Plastizität neuronaler Prozesse der Emotionserkennung und die Anwendbarkeit der funktionellen Bildgebung zur Darstellung von Behandlungseffekten aufzeigen, stellt sich auch hier die Frage, inwiefern die erfassten neurofunktionellen Veränderungen spezifisch für die beobachteten Verhaltenseffekte sind.

Es ist davon auszugehen, dass mit der Weiterentwicklung der neurofunktio-

nellen Modelle und der experimentellen Paradigmen der Gesichter- und Emotionswahrnehmung eine Spezifizierung grundsätzlich möglich ist. Damit stünden Verfahren zur Verfügung, die eine Differenzialindikation für spezifische Interventionen und eine neurofunktionelle Evaluation therapeutischer Maßnahmen erlauben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S.C. Herpertz
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für Nervenheilkunde der Universität Rostock
Gehlsheimer Straße 20, 18147 Rostock
sabine.herpertz@med.uni-rostock.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Adolphs R (2002) Neural systems for recognizing emotion. Curr Opin Neurobiol 12: 169–177
2. Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D (2002) Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. J Cogn Neurosci 14: 1264–1274
3. Adolphs R, Gosselin F, Buchanan TW et al. (2005) A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. Nature 433: 68–72
4. Adolphs R, Tranel D, Hamann S et al. (1999) Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. Neuropsychologia 37: 1111–1117
5. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U (1985) Does the autistic child have a „theory of mind"? Cognition 21: 37–46
6. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET et al. (2000) The amygdala theory of autism. Neurosci Biobehav Rev 24: 355–364
7. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S et al. (1999) Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. Eur J Neurosci 11: 1891–1898
8. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J et al. (2001) The „Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. J Child Psychol Psychiatry 42: 241–251
9. Bölte S, Feineis-Matthews S, Leber S et al. (2002) The development and evaluation of a computer-based program to test and to teach the recognition of facial affect. Int J Circumpolar Health [Suppl 2] 61: 61–68
10. Bölte S, Hubl D, Feineis-Matthews S et al. (2006) Facial affect recognition training in autism: can we animate the fusiform gyrus? Behav Neurosci 120: 211–216
11. Bölte S, Poustka F (2005) Psychodiagnostische Verfahren zur Erfassung autistischer Storungen. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 33: 5–14
12. Borod JC (1992) Interhemispheric and intrahemispheric control of emotion: a focus on unilateral brain damage. J Consult Clin Psychol 60: 339–348
13. Bowler DM (1992) „Theory of mind" in Asperger's syndrome. J Child Psychol Psychiatry 33: 877–893
14. Brambilla P, Hardan A, Di Nemi SU et al. (2003) Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. Brain Res Bull 61: 557–569
15. Brambilla P, Hardan AY, Di Nemi SU et al. (2004) The functional neuroanatomy of autism. Funct Neurol 19: 9–17
16. Bruning N, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B (2005) Relevanz und Ergebnisse der „Theroy of Mind" Forschung für den Autismus und andere psychiatrische Störungen. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 33: 77–88
17. Buitelaar JK, Van Der Wees M, Swaab-Barneveld H et al. (1999) Verbal memory and Performance IQ predict theory of mind and emotion recognition ability in children with autistic spectrum disorders and in psychiatric control children. J Child Psychol Psychiatry 40: 869–881
18. Castelli F, Frith C, Happe F et al. (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain 125: 1839–1849
19. Coon H (2006) Current perspectives on the genetic analysis of autism. Am J Med Genet C Semin Med Genet 142: 24–32
20. Courchesne E, Pierce K (2005) Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. Int J Dev Neurosci 23: 153–170
21. Courchesne E, Pierce K (2005) Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. Curr Opin Neurobiol 15: 225–230
22. Critchley H, Daly E, Phillips M et al. (2000) Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. Hum Brain Mapp 9: 93–105
23. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET et al. (2000) The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. Brain 123: 2203–2212
24. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T et al. (2005) Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. Nat Neurosci 8: 519–526
25. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH et al. (2006) Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. Nat Neurosci 9: 28–30
26. Davidson RJ (1992) Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. Brain Cogn 20: 125–151
27. Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. Mol Psychiatry 6: 13–34
28. Dawson G, Webb S, Schellenberg GD et al. (2002) Defining the broader phenotype of autism: genetic, brain, and behavioral perspectives. Dev Psychopathol 14: 581–611
29. Dolan RJ, Fink GR, Rolls E et al. (1997) How the brain learns to see objects and faces in an impoverished context. Nature 389: 596–599
30. Edwards J, Jackson HJ, Pattison PE (2002) Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. Clin Psychol Rev 22: 789–832
31. Frahm J, Dechent P, Baudewig J et al. (2004) Advances in functional MRI of the human brain. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc 44: 1–32
32. Frith U (1996) Cognitive explanations of autism. Acta Paediatr Suppl 416: 63–68
33. Frith U (2004) Emanuel Miller lecture: confusions and controversies about Asperger syndrome. J Child Psychol Psychiatry 45: 672–686
34. Frith U, Hill E (eds) (2004) Autism: Mind and Brain. Oxford University Press, Oxford
35. Gallagher HL, Frith CD (2003) Functional imaging of ‚theory of mind'. Trends Cogn Sci 7: 77–83
36. Gauthier I, Skudlarski P, Gore JC et al. (2000) Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. Nat Neurosci 3: 191–197
37. Gauthier I, Tarr MJ, Anderson AW et al. (1999) Activation of the middle fusiform ‚face area' increases with expertise in recognizing novel objects. Nat Neurosci 2: 568–573
38. Grelotti DJ, Gauthier I, Schultz RT (2002) Social interest and the development of cortical face specialization: what autism teaches us about face processing. Dev Psychobiol 40: 213–225
39. Grelotti DJ, Klin AJ, Gauthier I et al. (2005) fMRI activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism. Neuropsychologia 43: 373–385
40. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J et al. (2004) Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. Neuroimage 22: 1141–1150
41. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J et al. (2006) Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. Cereb Cortex 16(9): 1276-1282
42. Hall GB, Szechtman H, Nahmias C (2003) Enhanced salience and emotion recognition in Autism: a PET study. Am J Psychiatry 160: 1439–1441
43. Happe F, Ehlers S, Fletcher P et al. (1996) ‚Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. Neuroreport 8: 197–201
44. Happe F, Frith U (2006) The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 36: 5–25
45. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI (2000) The distributed human neural system for face perception. Trends Cogn Sci 4: 223–233
46. Herba CM, Landau S, Russell T et al. (2006) The development of emotion-processing in children: effects of age, emotion, and intensity. J Child Psychol Psychiatry 47: 1098–1106
47. Hill EL (2004) Executive dysfunction in autism. Trends Cogn Sci 8: 26–32
48. Hobson RP (1986) The autistic child's appraisal of expressions of emotion: a further study. J Child Psychol Psychiatry 27: 671–680
49. Hobson RP, Ouston J, Lee A (1989) Recognition of emotion by mentally retarded adolescents and young adults. Am J Ment Retard 93: 434–443
50. Hubl D, Bolte S, Feineis-Matthews S et al. (2003) Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. Neurology 61: 1232–1237
51. Kanwisher N (2000) Domain specificity in face perception. Nat Neurosci 3: 759–763
52. Keane J, Calder AJ, Hodges JR et al. (2002) Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. Neuropsychologia 40: 655–665
53. Klin A, Jones W, Schultz R et al. (2002) Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. Arch Gen Psychiatry 59: 809–816
54. Klin A, Sparrow SS, De Bildt A et al. (1999) A normed study of face recognition in autism and related disorders. J Autism Dev Disord 29: 499–508

55. Ladouceur CD, Dahl RE, Williamson DE et al. (2006) Processing emotional facial expressions influences performance on a Go/NoGo task in pediatric anxiety and depression. J Child Psychol Psychiatry 47: 1107–1115
56. Langdell T (1978) Recognition of faces: an approach to the study of autism. J Child Psychol Psychiatry 19: 255–268
57. Ledoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci 23: 155–184
58. Leslie AM, Friedman O, German TP (2004) Core mechanisms in „theory of mind". Trends Cogn Sci 8: 528–533
59. Lord C, Risi S, Dilavore PS et al. (2006) Autism from 2 to 9 years of age. Arch Gen Psychiatry 63: 694–701
60. Lord C, Risi S, Lambrecht L et al. (2000) The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. J Autism Dev Disord 30: 205–223
61. Manjaly ZM, Bruning N, Neufang S et al. (2008) Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. Neuroimage (in Druck)
62. Merboldt KD, Fransson P, Bruhn H et al. (2001) Functional MRI of the human amygdala? Neuroimage 14: 253–257
63. Nieminen-Von Wendt T, Metsahonkala L, Kulomaki T et al. (2003) Changes in cerebral blood flow in Asperger syndrome during theory of mind tasks presented by the auditory route. Eur Child Adolesc Psychiatry 12: 178–189
64. Ogai M, Matsumoto H, Suzuki K et al. (2003) fMRI study of recognition of facial expressions in high-functioning autistic patients. Neuroreport 14: 559–563
65. Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ (1991) Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. J Child Psychol Psychiatry 32: 1081–1105
66. Ozonoff S, Rogers SJ, Pennington BF (1991) Asperger's syndrome: evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. J Child Psychol Psychiatry 32: 1107–1122
67. Ozonoff S, Strayer DL (1997) Inhibitory function in nonretarded children with autism. J Autism Dev Disord 27: 59–77
68. Pelphrey KA, Sasson NJ, Reznick JS (2002) Visual scanning of faces in autism. J Autism Dev Disord 32: 249–261
69. Pierce K, Haist F, Sedaghat F et al. (2004) The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. Brain 127: 2703–2716
70. Pierce K, Muller RA, Ambrose J et al. (2001) Face processing occurs outside the fusiform ‚face area' in autism: evidence from functional MRI. Brain 124: 2059–2073
71. Piggot J, Kwon H, Mobbs D et al. (2004) Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a functional imaging study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43: 473–480
72. Poustka F, Bölte S, Feineis-Matthews S et al. (2004) Autistische Störungen. Hogrefe, Göttingen Bern Toronto Seattle
73. Redcay E, Courchesne E (2005) When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. Biol Psychiatry 58: 1–9
74. Remschmidt H, Hebebrand J (2001) Das Asperger Syndrom: Eine aktuelle Übersicht. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 29: 59–69
75. Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. Annu Rev Neurosci 27: 169–192
76. Rubinow DR, Post RM (1992) Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. Biol Psychiatry 31: 947–953
77. Rutter M, Bailey A, Berument SK et al. (2001) Social Communication Questionnaire (SCQ). Western Psychological Services, Los Angeles
78. Rutter M, Le Couteur A, Lord C (2001) Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R). Western Psychological Services, Los Angeles
79. Sackeim HA, Gur RC, Saucy MC (1978) Emotions are expressed more intensely on the left side of the face. Science 202: 434–436
80. Schultz RT (2005) Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. Int J Dev Neurosci 23: 125–141
81. Schultz RT, Gauthier I, Klin A et al. (2000) Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. Arch Gen Psychiatry 57: 331–340
82. Schultz RT, Grelotti DJ, Klin A et al. (2003) The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358: 415–427
83. Silver M, Oakes P (2001) Evaluation of a new computer intervention to teach people with autism or Asperger syndrome to recognize and predict emotions in others. Autism 5: 299–316
84. Sokol DK, Edwards-Brown M (2004) Neuroimaging in autistic spectrum disorder (ASD). J Neuroimaging 14: 8–15
85. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A et al. (2003) Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. Neuropsychologia 41: 209–220
86. Tanaka JW, Curran T (2001) A neural basis for expert object recognition. Psychol Sci 12: 43–47
87. Vogeley K, Bussfeld P, Newen A et al. (2001) Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. Neuroimage 14: 170–181
88. Wager TD, Phan KL, Liberzon I et al. (2003) Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. Neuroimage 19: 513–531
89. Wang AT, Dapretto M, Hariri AR et al. (2004) Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 43: 481–490
90. Weeks SJ, Hobson RP (1987) The salience of facial expression for autistic children. J Child Psychol Psychiatry 28: 137–151
91. Welchew DE, Ashwin C, Berkouk K et al. (2005) Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. Biol Psychiatry 57: 991–998
92. Werner E, Dawson G, Osterling J et al. (2000) Brief report: Recognition of autism spectrum disorder before one year of age: a retrospective study based on home videotapes. J Autism Dev Disord 30: 157–162
93. Williams JH, Waiter GD, Gilchrist A et al. (2006) Neural mechanisms of imitation and ‚mirror neuron' functioning in autistic spectrum disorder. Neuropsychologia 44: 610–621
94. Williams JH, Whiten A, Suddendorf T et al. (2001) Imitation, mirror neurons and autism. Neurosci Biobehav Rev 25: 287–295

Wirksamkeit von Antidepressiva genetisch beeinflusst?

Warum nur zwei Drittel der Patienten mit Depression durch Antidepressiva geheilt werden können, ist bisher unklar. Forscher des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München haben nun ein Gen entdeckt, dessen Profil maßgebend ist für die Wirksamkeit von Antidepressiva. Es handelt sich dabei um das ABCB1-Gen, das für das P-Glykoprotein codiert. Dieses Protein sorgt für einen aktiven Rücktransport von Substraten über die Blut-Hirn-Schranke in die Blutbahn. Im Maus-Modell konnte jetzt nachgewiesen werden, dass durch diese Transportfunktion auch die Konzentrationen einiger Antidepressiva im Blut auf physiologisch wirksamem Niveau gehalten werden.
In einer Studie mit depressiven Probanden fanden die Wissenschaftler im ABCB1-Gen mehrere Polymorphismen, die mit dem Therapieerfolg direkt korrelierten. Sie schlagen vor, künftig Gentests bei depressiven Patienten durchzuführen, um die Medikation besser personalisieren und damit den Therapieerfolg steigern zu können. Auch andere hirngängige Medikamente sollen auf ihren Status als P-Glykoprotein Substrat hin analysiert werden.

Originalpublikation:
Uhr M, Holsboer F et al. (2008) Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. Neuron. Jan;57(2):203–9.
Quelle: MPI für Psychiatrie München, www.mpipsykl.mpg.de