

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, -psychosomatik und -
psychotherapie

Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. Katja Becker

**The Female Variation
of Autism Spectrum Disorder –
An fMRI Study**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin**

**dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Anna-Lena Paye
aus Ahlen**

Marburg/Lahn 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
30.03.2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. I. Kamp-Becker

Koreferent: Herr Prof. Dr. A. Jansen

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Index of Contents

1. ABSTRACT.....	6
2. GENERAL INTRODUCTION / THEORETICAL BACKGROUND.....	7
2.1 Autism Spectrum Disorder	7
2.1.1 Classification	7
2.1.2 Diagnosis.....	8
2.1.3 Epidemiology	9
2.1.4 Etiology	10
2.1.5 Etiopathogenesis and gender/sex	15
2.1.5 Comorbidities	19
2.2 ASD and sex/gender.....	20
2.2.1 Sex/Gender related characteristics in core symptoms	20
2.2.2 Sex/Gender related characteristics in general psychopathology and comorbidities	22
2.2.3 Sex/Gender related characteristics in neurobiology	23
2.3 ASD and empathy	24
2.3.1 Definition of empathy.....	24
2.3.2 Autistic impairments concerning empathy.....	25
2.3.3 ASD and empathy for complex emotions involving social scenarios.....	25
2.4 Neurological correlates of social functioning and differences/aberrations in ASD	27
2.4.1 'The social brain'	27
2.4.2 Neural aberrations concerning social functioning in ASD.....	30
2.5 Brief general introduction to MRI and fMRI	31
3. QUESTION AND HYPOTHESES.....	33
4. METHODS.....	35
4.1 Participants.....	35
4.2 Kiddie-SADS Interview	39
4.3 Questionnaires.....	39
4.4 Study Procedure.....	40
4.5 Functional MRI protocol.....	41
4.6 Data Acquisition.....	41
4.7 Stimuli and Paradigms	42
4.7.1 Empathy for Physical Pain Paradigm (EPP)	42
4.7.2 Empathy for Social Pain Paradigm (ESP)	43
4.7.3 Social Exclusion Paradigm.....	46
4.8 Data Processing.....	46
4.8.1 Analysis of behavioral data.....	46
4.8.2 fMRI data processing with Statistical Parametric Mapping (SPM)	47

5. RESULTS	48
5.1 Empathy Questionnaires (EQ, BIE)	48
5.2 fMRI: Results on the behavioral level	48
5.2.1 Empathy for Physical Pain Paradigm	48
5.2.2 Empathy for Social Pain Paradigm	49
5.3 fMRI: Neuroimaging results	50
5.3.1 Empathy for Physical Pain Paradigm	50
5.3.2 Empathy for Social Pain Paradigm	52
6. DISCUSSION.....	54
6.1 Strengths of the study	59
6.2 Limitations of the study	59
7. CONCLUSION	61
8. INDICES	62
8.1 Index of Literature	62
8.2 Index of Figures.....	72
8.3 Index of Tables.....	72
8.4 Index of Abbreviations (in alphabetical order)	73
9. APPENDIX.....	75
9.1 Questionnaires.....	75
9.1.1 Autism Spectrum Questionnaire	75
9.1.2 Empathy Questionnaire (EQ)	79
9.1.3 Bryant Index of Empathy (BIE).....	82
9.1.4 Kiddie-SADS-PL.....	84
9.2 Study Material	85
9.2.1 Informational Flyer	85
9.2.2 Study Information – for participants and parents	86
9.2.3 Declaration of Consent – for participants and parents	98
9.2.4 MRI Exclusion Criteria List (Metallanamnese)	106
9.3 Positive Ethics Committee Vote	107
9.4 Academic Teachers	109
9.5 Acknowledgement	110

1. Abstract

Objective: Despite the fact that Autism Spectrum Disorder (ASD) is a common psychiatric issue and an abundance of research is available, knowledge about special symptomatic and behavioral features in respect to the female sex/gender is still scarce. The present study 'The Female Variation of Autism Spectrum Disorder - A fMRI Study' aimed to investigate neural correlates of recognition and interpretation of complex social emotions in women and girls with ASD and compare results to typically developed girls and women.

Participants & study procedure: Groups of 9 female individuals with high functioning ASD and 9 healthy female controls were compared during two fMRI paradigms, one examining physical pain and one investigating 'social pain' in form of the complex social emotion of empathic embarrassment. Participants were asked to rate multiple pictures according to how physically painful they thought a situation was for another person or to how embarrassed they thought a depicted protagonist felt in either a situation, in which he/she was aware of the embarrassment, or a scenario, in which the target person was not aware of the fact that something embarrassing was happening.

Results: Comparing the healthy control group with the individuals affected by ASD, no differences in their judgment and therefore their ratings towards the levels of physical pain were found. However, the fMRI scans showed lower activation of the anterior insula and brainstem in subjects affected by autism compared to controls. For the socially painful situations, there was a significant difference between groups especially for the stimuli depicting unaware embarrassment situations, with typically developed females rating these scenarios as less embarrassing while ratings of girls with ASD remaining high, suggesting they had difficulties taking on the other person's perspective. On a neural level, compared to controls the ASD-group exhibited lower activation of the left insula, an important part of the brain's network for processing social-emotional clues.

Conclusion: Females with high functioning ASD are able to distinguish physically and socially painful situations as such. Their brain scans show signs of vicariously experienced emotions by activation of neural pathways known to process social-emotional matters. However, the neural activation of some important regions, especially the anterior insula, is less intense than in healthy controls. This suggests that individuals with ASD have difficulties entirely taking over a person's perspective and realizing that someone can't feel embarrassed about something he/she is not aware of.

2. General Introduction / Theoretical Background

2.1 Autism Spectrum Disorder

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a disorder distinguished by heterogeneous symptoms that goes along with great limitations and impairments for the affected persons and their families. Patients show deficits in two core domains: social interaction, including verbal as well as non-verbal communication and stereotyped, repetitive behaviors and interests. An important criterion for ASD diagnosis is the first manifestation of symptoms in early childhood.

2.1.1 Classification

In one of the most utilized handbooks for the classification of psychiatric diseases, the International Classification of Diseases, 5th edition (ICD-10) (World Health Organization, 2010), autism is assigned to the chapter 'Pervasive Developmental Disorders' (F84, ICD-10), where diagnostic criteria for Childhood Autism (F84.0, ICD-10), Atypical Autism (F84.2, ICD-10) and Asperger Syndrome (F84.5, ICD-10) can be found. The chapter also includes Rett-Syndrome (F84.2, ICD-10), Other Childhood Disintegrative Disorder (F84.3, ICD-10), Overactive Disorder associated with Mental Retardation and Stereotyped Movements (F84.4, ICD-10), Other Pervasive

Developmental Disorders (F84.8, ICD-10) and Pervasive Developmental Disorder, not otherwise specified (F84.9, ICD-10).

In the new edition of the other leading compendium, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM V) (American Psychiatric Association, 2013), a new category for 'Autism Spectrum Disorder' was implemented, reflecting the current scientific consensus that autistic dysfunctions are not separate disorders but a single condition with differences in symptom severity (APA, 2013).

Due to the current and ongoing shift in nomenclature, 'ASD' and 'autism' will be used synonymously in this dissertation.

2.1.2 Diagnosis

The diagnostic process is complex, as Autism Spectrum Disorder is mainly diagnosed behaviorally. Every consultation should incorporate a thorough exploration and assessment of the patient by an experienced clinician. An extensive medical history, as well as family history is essential, accompanied by a physical and neurological examination of the patient. Differential psychiatric and somatic diagnoses have to be excluded before an ASD diagnosis can be confirmed, the importance of this matter is due to the fact that treatment strategies vary significantly depending on the psychiatric or somatic differential diagnosis. Single or multiple symptoms of ASD can also occur within the clinical presentation of other psychiatric and developmental disorders – such as intellectual disability, language disorders or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (for reviews see: Taurines et al., 2012; Norbury et al., 2014; Simms et al., 2015; or a brief report by Abdallah et al., 2011) or somatic disorders, e.g. metabolic diseases or blindness (for an overview see: Kayser, 2008; Hoevenaars-van den Boom et al., 2009). Therefore, differential diagnostical thinking is essential and additional psychological testing, as well as genetic and/or metabolic work-ups can be necessary.

As ASD is often accompanied by cognitive impairment, an assessment of cognitive abilities and intelligence is indispensable, in order to see the

whole clinical picture and be able to advise on adequate treatment options. Testing can for example be accomplished using the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) or Adults (WAIS) (Petermann & Petermann, 2008), as well as by utilization of non-verbal intelligence scales, such as e.g. the Snijders-Oomen Non-verbal Intelligence Scale-Revised (SON-R) i.e. (Snijders, Snijders-Oomen, 1970 & 1976).

As for ASD-specific measures, currently there are two 'gold standard' diagnostic instruments to obtain the above mentioned extensive sample of a patient's behavior, manner and reactions. Firstly, there is the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS), a standardized set of structured and semi-structured activities involving social interaction between examiner and patient (Lord et al., 2012; Lord et al., 2000; Lord et al., 1989). Five modules of the ADOS are available, covering the whole spectrum of development with age-appropriate tasks, from a very young age (Toddler-Module) and no active speech (Module 1), across speech in short sentences (Module 2) and fluent speech for children and adolescents (Module 3), to fluent speech in adults (Module 4). Secondly, there is the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), a standardized clinical interview conducted with the parents, measuring the patient's behavior in reciprocal social interaction, communication, language and stereotyped patterns of activity in childhood and at the current point in time, with a special focus on ages 4 and 5 years old (Le Couteur et al., 1989; Rutter, Le Couteur & Lord, 2003). As a screening measure or for purposes of follow-up monitoring during treatment, other instruments can be applied, such as the Social Responsiveness Scale (SRS) (Bolte, Poustka & Constantino, 2008; Constantino et al., 2003) and the Marburg Rating Scale for Asperger Syndrome (MBAS) (Kamp-Becker, Matthejat, Wolf-Ostermann & Remschmidt, 2005).

2.1.3 Epidemiology

Prevalence for Autism Spectrum Disorders is currently found around 0,6-1% (Baird et al., 2006; Duchan & Patel, 2012; Elsabbagh et al., 2012;

Fombonne, 2003, 2009; Newschaffer et al., 2007), which adds them to the common psychiatric disorders in childhood (Geschwind, 2009).

In many cases ASD is associated with cognitive impairment. Epidemiological surveys found prevalence rates of 40 – 55% for mental retardation (MR) in autism (Newschaffer et al., 2007). If a child is affected by ASD and MR, clinicians commonly use the term “Low Functioning Autism” (LFA) to describe the combined disorder. Vice versa, ASD without MR is often referred to as “High Functioning Autism” (HFA, IQ>70).

Another consistent epidemiological finding is the predominance of male ASD cases. The male:female ratio averages at 4-5:1 when all ASD diagnoses are taken into account, but increases to about 10:1 in cases of high functioning ASD and decreases to 2:1 in affected individuals with moderate to severe intellectual disability (Cheslack-Postava & Jordan-Young, 2012; Dworzynski, Ronald, Bolton & Happe, 2012). However, some researchers are stating a decrease of the male predominance in ASD, finding male:female ratios closer to 2-3:1 and considering females with autism under-identified to date (Lai et al., 2015).

A recent surveillance summary of the US Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (Baio, 2014) reported increasing prevalence rates for ASD, especially in children with average or above average IQ. They also found differences concerning ethnicity, with white children being approximately 30% more probable than black children and about 50% more likely than Hispanic children to be identified with ASD (Baio, 2014). Researchers suggest that this trend might be due to improvements in awareness and recognition of the diagnosis in most parts of the world, while at the same time the definition and diagnostic criteria are being revised, which might make it more likely for certain persons or groups to be diagnosed (Baio, 2014; Fisch, 2013; Miller et al., 2013).

2.1.4 Etiology

Autism is a complex neurodevelopmental disorder with a strong genetic liability (Geschwind, 2009). The most established risk factors for ASD are

older parental ages, having an affected sibling and male sex (Anello et al., 2009; Cheslack-Postava & Jordan-Young, 2012; Lampi et al., 2013). It is not yet entirely understood which mechanisms in an affected individuals genotype cause the autistic impairments. Researchers report that defined mutations and genetic lesions, de novo copy number variations (CNV) and known genetic syndromes most likely account for about 10 – 20% of ASD cases (Abrahams & Geschwind, 2008).

According to Remschmidt & Kamp-Becker (2006), the pathogenesis of ASD requires complex interactions of genetic, neurobiological and neuropsychological factors.

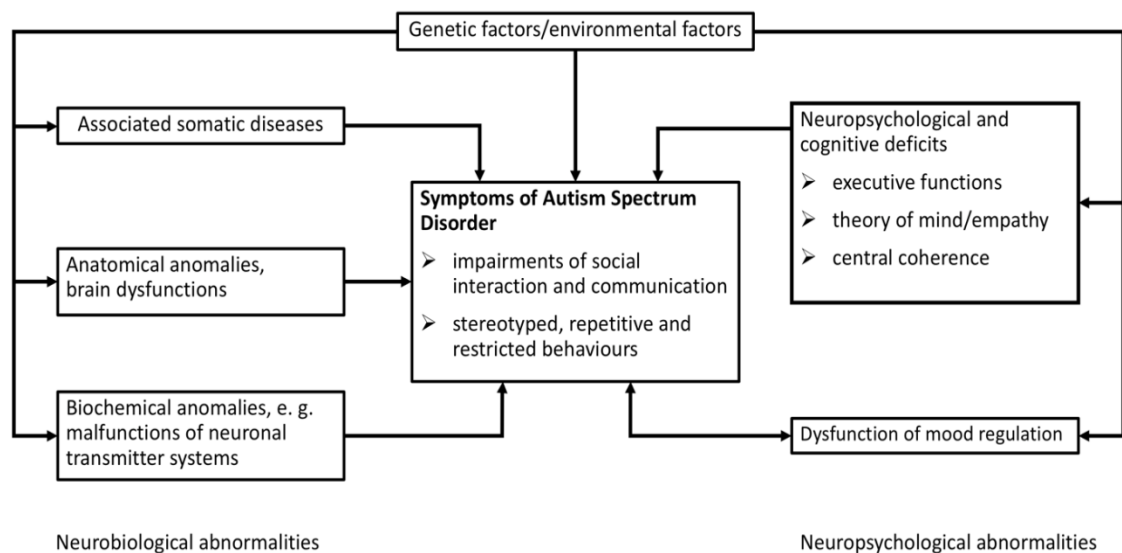


Figure 1: Model concept for the etiopathogenesis of Autism Spectrum Disorder (adapted from: Remschmidt & Kamp-Becker, 2006).

ASD is associated with impairments of basic brain functions, resulting in deficits in interpersonal and communicative abilities (Remschmidt & Kamp-Becker, 2006).

It has been understood and frequently described, that increased attentiveness to certain components of objects (e.g. the surface of a ball or the wheel of a toy car) rather than the object as a whole and difficulties to distinguish the informational content of actions or communication are

problematic for autistic individuals in everyday life (Dakin & Frith, 2005; Hill & Frith, 2003).

Theoretical Concepts and Brain Functions in Autism Spectrum Disorder

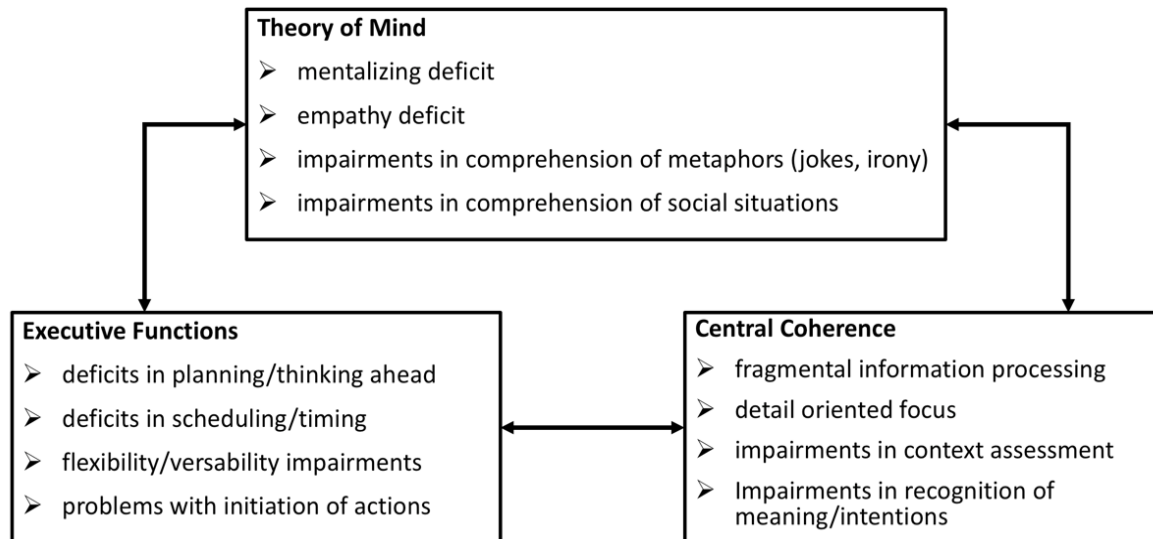


Figure 2: Theoretical concepts about neural impairments in Autism Spectrum Disorder (adapted from: Remschmidt & Kamp-Becker, 2006).

Some studies show abnormalities in brain structure and growth trajectory of children (Courchesne et al., 2001; Courchesne, Carper & Akshoomoff, 2003) and adults with ASD (Murphy, Beecham, Craig & Ecker, 2011), presenting evidence that differences in neuronal transmitters (serotonin, glutamate and GABA) might be partially responsible for these abnormalities. Nordahl et al. (2012) reported increased brain volumes and an enlarged amygdala in children with ASD during certain stages in early childhood. Longitudinal studies of brain growth show evidence that in individuals with ASD, a period of overgrowth during early childhood might be followed by phases of a quickened loss of brain volume in adolescence and adulthood compared to typically developed controls (Lange et al., 2015). One of the reasons for age-related declines in total brain volume in

ASD patients might be the reduction of cortical thickness (Ecker et al., 2014).

On a microscopical level, histological studies show that disorders of the autism spectrum might be associated with anomalies in the columnar organization of the cortical neurons (Ecker, 2016).

In addition, there is evidence for unusual neural connectivity in ASD, with long-range connections between different brain lobules being reduced or disconnected in individuals with autism (Geschwind, 2009; Geschwind & Levitt, 2007). Frazier and Hardan (2009) found decreased volume of the corpus callosum in children with ASD, supporting the reduced connectivity theory. Another study (Hadjikhani, Joseph, Snyder & Tager-Flusberg, 2006) reported evidence of cortical thinning in areas known to be important for the Mirror Neuron System (MNS) and in areas involved in emotion recognition and social cognition in males with ASD. Hadjikhani et al. analyzed that the amount of decrease in gray matter was correlated with ASD symptom severity and suggested that autistic impairments might partially be caused by abnormal thinning of the MNS and social cognition networks (Hadjikhani et al., 2006).

Overall, it has to be mentioned that studies investigating neural connectivity in individuals with ASD show heterogeneous results (for a review see: Uddin et al., 2013 a). Uddin et al. (2013) therefore suggest that age-related factors and possible changes in brain connectivity, i.e. hyper-connectivity in younger stages of life and hypo-connectivity in older ASD-patients, need to be taken into account and further investigated.

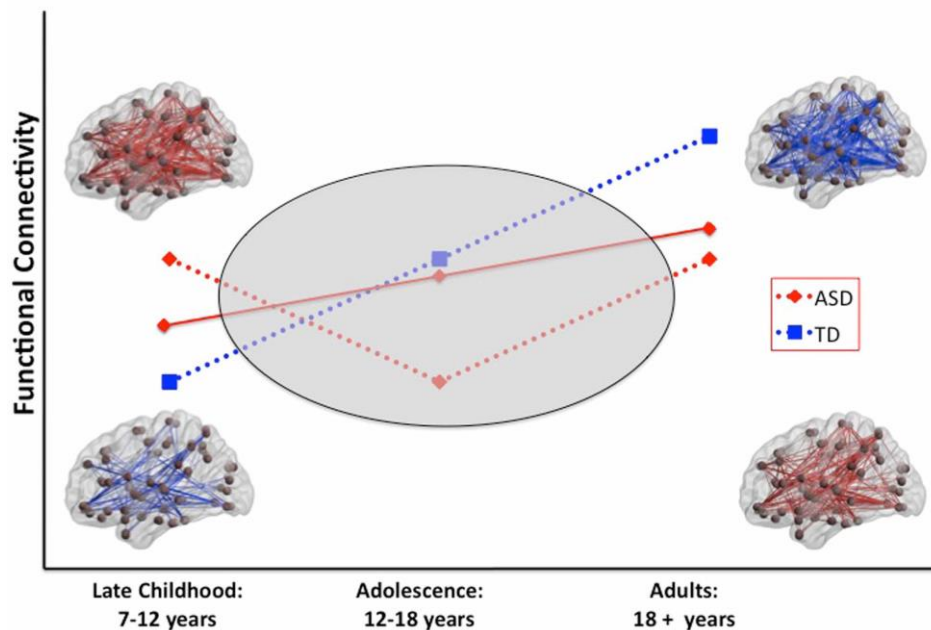


Figure 3: Functional connectivity in children and adults with ASD.

Research regarding functional connectivity using resting state MRI provides evidence for hyper-connectivity in children with ASD in opposition to hypo-connectivity in adults with ASD. The figure presents a schematic model of two theoretically possible scenarios explaining a shift from hypo- to hyper-connectivity during development. The solid red line shows scenario 1 as a higher starting point with a less steep increase in functional connectivity in the ASD group compared to the TD group. The dashed red line depicts scenario 2 as a placeholder for some kind of abnormal pattern of connectivity development during puberty in ASD-compared to TD-adolescents. To further understand and connect the findings of childhood and adulthood connectivity patterns in subjects with ASD, longitudinal studies investigating the pubertal phase, shown here as a gray oval, will be necessary. (from: Uddin et al., 2013 a, p.6)

(ASD = autism spectrum disorders; TD = typical development; MRI = magnetic resonance imaging)

In an associated study executed in 2013 (Uddin et al., 2013 b) the research team examined connectivity of large-scale brain networks in children with ASD compared to typically developed children and found hyperconnectivity in salience-networks especially. The results were significant to an extent where it was possible to discriminate children with ASD from TD children

with 75% sensitivity and 80% specificity by studying the level of connectivity in their salience-networks (Uddin et al., 2013 b).

Recent results of another study investigating neural connectivity in patients with ASD and typically developing subjects during different stages of development (childhood, adolescence, adulthood) showed indications that connectivity within large scale brain-networks might be hyperconnected in people with ASD, while connectivity between networks is decreased in some stages of life (Nomi & Uddin, 2015).

In summary, there is strong evidence for atypical brain development and brain functioning in individuals with ASD compared to typically developing boys and girls.

2.1.5 Etiopathogenesis and gender/sex

Ever since Leo Kanner (1943) and Hans Asperger (1944) first described autistic disorders, it was evident that the majority of cases was of male sex/gender. Many theories have been developed as to what might be the cause of this observation and whether investigating this characteristic feature might lead to etiopathological explanations for ASD. Baron-Cohen (2005) supported the 'extreme male brain'-theory (EMB) of autism. He stated that two important dimensions for understanding human sex differences are the abilities for 'systemizing', meaning "the capacity to predict and to respond to the behavior of [...] systems by analyzing input-operation-output relations and inferring the rules that govern such systems" and 'empathizing', defined as "the capacity to predict and to respond to the behavior of agents (usually people) by inferring their mental states and responding to these with an appropriate emotion" (Baron-Cohen et al., 2005, p. 819). Baron-Cohen suggested that the typical male brain is significantly better in systemizing than empathizing and the typical female brain, in his opinion, was being defined as having the opposite cognitive profile. Using these definitions, he argued that autism can be considered as an extreme version of the normal male profile (Baron-Cohen, 2002). By the same group of researchers, it was then hypothesized that higher levels of

fetal testosterone during pregnancy might moderate this 'hyper-masculinization' and therefore be a cause of ASD. In one study, they found fetal testosterone to be negatively correlated to quality of social relationships and positively correlated to restricted interests in boys (Knickmeyer, Baron-Cohen, Raggatt & Taylor, 2005).

In 2009, Auyeung et al. investigated the empathic and systemizing abilities of children with and without an ASD-diagnosis. They were able to show that with regard to the control group of typically developed children, girls reached higher Empathy Questionnaire (EQ) scores, whereas boys scored higher on the Systemizing Questionnaire (SQ). Within the group of autistic children, both sexes scored high on the SQ, significant gender differences could not be found. The authors argued that, irrespective of sex, children with ASD show tendencies toward a 'hyper-masculinized' profile (Auyeung et al., 2009).

However, there has also been a lot of criticism regarding the EMB-theory. Many researchers (Cheslack-Postava & Jordan-Young, 2012; Grossi & Fine, 2012) believe that Baron-Cohen's approach is too one-dimensional and lacks scientific evidence. In line with those propositions, Bejerot et al. (2012) found that women with ASD indeed had elevated testosterone levels compared to healthy controls and displayed some masculinized features, but that affected men had normal testosterone levels and even exhibited some feminized characteristics. They suggested that ASD may be a gender defiant disorder.

Other theoretical explanations for the predominance of male cases, such as X- and Y-chromosome related theories or speculations of reduced autosomal penetrance in females (Baron-Cohen et al., 2011), as well as protective effects of paternally-imprinted X-linked genes (Skuse, 2000) have been discussed (for a review, see: Rivet, 2010).

Judging from their finding that healthy siblings of female ASD-patients showed significantly more autistic traits than siblings of affected boys, Robinson et al. (2013) suggested that, because of a sex/gender-linked protective effect, girls might have a higher threshold for autistic behaviors

and may require a greater familial predisposition and etiological load for an autistic disorder to manifest itself.

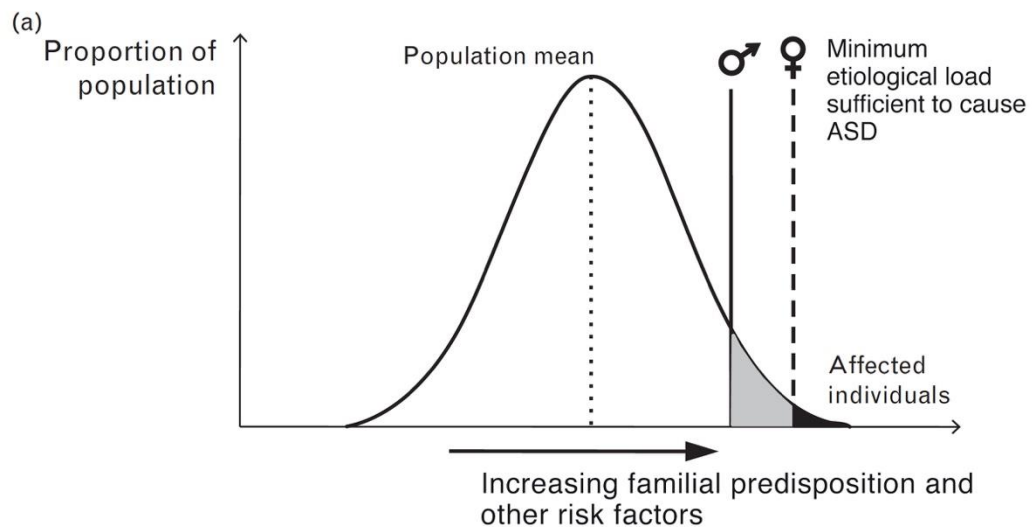


Figure 4: Multiple-threshold model.

Minimum etiological liability needed to cause Autism Spectrum Disorder (ASD) might be higher in females than males (adapted from: Werling & Geschwind, 2013).

A study by Murphy et al. (2011) adds to the theory of the existence of a 'female protective effect'. Examining male and female ASD patients with comparable symptom severity, they identified significantly greater neuroanatomical abnormalities in structural MRI brain scans of female subjects. The authors interpreted this observation as evidence for the female brain being 'protective' in terms of ASD expression.

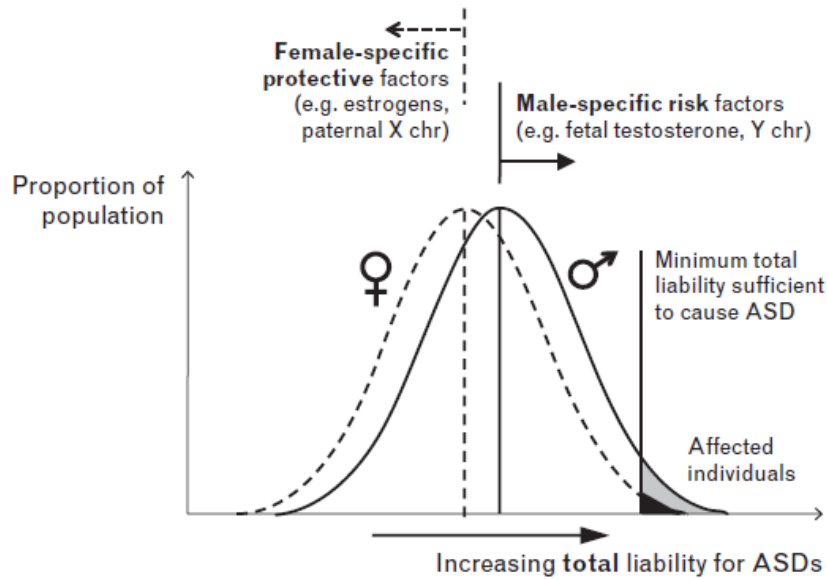


Figure 5: Multifactorial liability model.

Possible general pathogenetic factors for Autism Spectrum Disorder (ASD), including female protective effect and male-specific increased risk (from: Werling & Geschwind, 2013, p.14).

So far, researchers have not been able to confirm or refute one of these theories for certain. With ASD being a multi-faceted disorder, it is very likely that genetic, biological and neuroanatomical, as well as neuropsychological and psychosocial factors interact in complex ways and play important roles in the genesis of ASD (Pelphrey, Shultz, Hudac & Vander Wyk, 2011; Remschmidt & Kamp-Becker, 2006; Werling & Geschwind, 2013). In this context, some researchers (Cheslack-Postava & Jordan-Young, 2012) determine that sex/gender needs to be considered as a pervasive developmental environment which exists from the very first day a child is born and is being implemented through the adult care giver's perception of and response to the child, since any social interaction is greatly impacted by the individual's sex/gender. Gendered social sequences are abundant in an infant's life and every interaction with its environment shapes its neurobiology through gene expressions. It is stated that through these processes, males might end up being more likely than females to show autistic symptoms (Cheslack-Postava & Jordan-Young, 2012).

2.1.5 Comorbidities

The co-occurrence of other disabilities or psychiatric symptoms in children with ASD is particularly high. Levy et al. (2010) found one or more diagnoses of developmental disorders in 83% of children affected by autism. 10% of autistic children in the multi-site surveillance program also met criteria for one or more additional psychiatric diagnoses, while 16% had a co-occurring neurologic disorder (Levy et al., 2010).

In a substantial amount of cases, autism is associated with cognitive impairment and mental retardation (MR) (Abdallah et al., 2011). Other common comorbidities are epilepsy, Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD), mood and anxiety disorders, disruptive and self-injurious behavior and sleep problems (Cohen, Conduit, Lockley, Rajaratnam & Cornish, 2014; Hofvander et al., 2009; Kopp, Kelly & Gillberg, 2010; Lugnegard, Hallerback & Gillberg, 2011; Newschaffer et al., 2007).

Due to impairments in social competences and being perceived as deviating from the general peer group, individuals with ASD are at increased risk of becoming victims of bullying and social exclusion (Hebron & Humphrey, 2013). Children and adolescents who are affected by high functioning ASD seem to be most vulnerable. It is hypothesized that the obvious deviation from cognitive to social-emotional intelligence in HFA, which is rapidly noticed and disapproved of by typically developed children, might be the cause for this circumstance (Hebron & Humphrey, 2013).

Comorbidities can complicate the course of the autistic disability and worsen the outcome (Antshel et al., 2011; Sprenger et al., 2013).

Altogether, ASD are associated with measurable reductions in quality of life (Kamp-Becker et al., 2011).

2.2 ASD and sex/gender¹

As mentioned previously, one of the most consistent findings in ASD research is the preponderance of male patients, with the male:female ratio averaging at 4-5:1. Although sex/gender disparity in ASD has constantly been reported, for a long time research has been focusing on examining boys and men with autism, assuming that female patients behave similarly and exhibit the same underlying neurobiology (Lai et al., 2013). This assumption may have led to current diagnostic criteria and practice being biased toward a male stereotype of ASD, which may have implications for affected females, making it more likely for them to be un- or misdiagnosed (Dworzynski et al., 2012; Kirkovski, Enticott & Fitzgerald, 2013; Lai, Lombardo, Auyeung, Chakrabarti & Baron-Cohen, 2014). Studies were able to show that especially girls without cognitive impairment seem to be diagnosed at a later age, which can lead to suboptimal treatment due to delayed start of specific therapeutic interventions (Begeer et al., 2013; Giarelli et al., 2010).

Even today, after this scientific shortcoming has frequently been pointed out in the past few years and is being addressed by researchers, studies conducted with female ASD patients are rare. Review data shows a sex ratio of 8:1 (m:f probands) in structural MRI-studies and only one of 15 functional MRI-studies includes female subjects (Lai et al., 2014). Knowledge about the female peculiarities in ASD is still insufficient, as results are often inconsistent. Relations between biological, as well as anatomical factors and the psychosocial impairments that female patients with ASD suffer from remain uncertain.

2.2.1 Sex/Gender related characteristics in core symptoms

Multiple studies show that, if controlled for intelligence level, boys and girls with ASD do not differ much in regard to the severity of two autistic core symptoms as obtained in ADI and ADOS: difficulties in verbal/non-verbal

¹ According to the World Health Organization, the term 'sex' refers to "the biological and physiological characteristics that define men and women", whereas 'gender' is defined as "the socially constructed roles, behaviors, activities, and attributes that a given society considers appropriate for men and women" (cf. <http://www.who.int/gender/whatisgender>, WHO, 2014). For this dissertation, the WHO definition will be adopted. Whenever the two terms are equally important for a certain context or cannot be separated, the term 'sex/gender' will be used.

communication and reciprocal social interaction/social affect (Bolte, Duketis, Poustka & Holtmann, 2011; Lai et al., 2011; Mandy et al., 2012; Szatmari et al., 2012). However, restricted interests, as well as repetitive and stereotyped behaviors, seem to be more common and severe in male subjects (Bolte et al., 2011; Hartley & Sikora, 2009; Mandy et al., 2012; Sipes, 2011; Szatmari et al., 2012; Van Wijngaarden-Cremers et al., 2014). In contrast, other studies report girls with ASD to exhibit greater communication deficits (Frazier, Georgiades, Bishop & Hardan, 2014; Hartley & Sikora, 2009) and lower socio-emotional competence than autistic boys (Carter et al., 2007). It was discussed by the authors that this finding could be due to parent's higher expectations of their daughter's social and emotional competence in comparison to their son's and therefore employing a higher threshold, judging similar behavior as less competent in girls relative to boys. The significant differences in emotional-empathic abilities were found in parent-report assessment methods only and could not be duplicated in the clinical observations and structured interviews, ADOS and ADI (Carter et al., 2007).

In self-report questionnaires, adult females with high functioning ASD described themselves as having less socio-communicative difficulties, but more autistic traits than males (Lai et al., 2011). The fact that female ASD patients seem to have - at least superficially - better adapted social and communicative skills relative to males might contribute to the delay between first contact to the health care system and date of diagnosis (Kopp et al., 2010; Lai et al., 2011).

Interestingly, when comparing a group of male and female ASD patients with mild to no mental retardation by parent-report in the Autism Diagnostic Interview (ADI) at ages 3-5 and later in life, McLennan et al. (1993) found that as younger children, the autistic girls were described to display fewer deficits in early social and communicative behaviors than autistic boys, most notably in the subdomains of social initiative play and comfort-seeking and offering. However, as adolescents and adults, the same group of females was pictured as having more social problems,

particularly in regard to peer relationships (McLennan, Lord & Schopler, 1993).

In a large review (Lai et al., 2014), female individuals with ASD were described as showing a greater desire to interact with people and have better awareness of the need for interaction than males. Women and girls also presented a better ability to imitate others in social interactions; which, although very exhausting for the patient, may enable them to conceal their autistic impairments to a certain degree. In the same review, girls were described to have better linguistic abilities and imagination than boys. As for interaction with peers they were likely to be mothered in primary school, but bullied in secondary school (Lai et al., 2014).

When investigating friendship quality in 10 – 16 year olds, Head et al. (2014) found that a healthy control group scored significantly higher on the friendship questionnaire (FQ) than their same sex counterparts with ASD. Interestingly, girls with ASD had a very similar FQ profile compared to typically developed boys. They exhibited more social skills than male children with ASD, but significantly less friendship quality, understanding and empathy than their typically developed female peers (Head et al., 2014).

Recent research implies that female individuals with ASD deviate further from the same sex control group of healthy females than males with ASD do from male controls (Baron-Cohen et al., 2014; Lai et al., 2014).

2.2.2 Sex/Gender related characteristics in general psychopathology and comorbidities

Results concerning general psychopathology vary from girls compared to boys with ASD being reported to suffer from sleep problems more often, as well as symptoms of anxiety and depression (Hartley & Sikora, 2009; Solomon, Miller, Taylor, Hinshaw & Carter, 2011) and to show greater impairment in developing and maintaining friendships (Kirkovski et al., 2013), to no findings of sex differences in terms of comorbidities and

general psychopathology at all (Hofvander et al., 2009; Lai et al., 2011; Lugnegard et al., 2011; Worley, 2010).

One study indicated that girls with high functioning ASD show a significantly higher rate of pre-, peri- and postnatal complications in their medical history than boys (Holtmann, Bolte & Poustka, 2007). Many females with ASD exhibit relatively unspecific impairments in daily living skills and high levels of school dysfunction, often they suffer from bullying experiences (Kopp et al., 2010). Boys with ASD were reported to exhibit a higher level of externalizing, socially maladjusted and inadequate behavior than girls on teacher-report measures (Mandy et al., 2012). Girls scored higher on items concerning avoiding demands, interacting more with younger children and being careless about their outer appearance in parent report questionnaires (Kopp & Gillberg, 2011).

2.2.3 Sex/Gender related characteristics in neurobiology

Examining neurobiological anomalies, much evidence has been found that the neuroanatomy of individuals with ASD differs from typically developed controls (for reviews, see: Amaral, Schumann & Nordahl, 2008; Bhat, Acharya, Adeli, Bairy & Adeli, 2014; Courchesne et al., 2007; Ecker et al., 2012). To date, only a few studies investigating sex/gender differences in neuroanatomy and neurobiology of ASD patients are available. In one of those studies indications were found that brain areas which are known to be sexually dimorphic in healthy control subjects, are atypically developed in women, but not men with ASD (Lai et al., 2013). In another study, typical gender dimorphism discovered by comparing brain scans of healthy males and females was found to be attenuated or even absent in individuals with ASD (Beacher et al., 2012).

Many studies have indicated neurobiological deficits regarding social functionality in children, adolescents and adults with ASD (Di Martino et al., 2009; Domes, Kumbier, Herpertz-Dahlmann & Herpertz, 2008; Pelphrey et al., 2011).

Once again, most of the available research has been conducted with male subjects affected by ASD, assuming that autistic females might behave similarly, but leaving the facts unknown.

2.3 ASD and empathy

2.3.1 Definition of empathy

When conducting a search in scientific databases, various definitions of the term 'empathy' can be found. In the most common use, empathy describes the process of taking someone else's perspective, to recognize and understand another person's emotional state (Decety & Jackson, 2004). Research suggests that empathy is a multi-faceted construct with an emotional or affective and a cognitive component, sometimes with an added motivational dimension (Decety & Cowell, 2014; Poustka, 2010). Cognitive empathy is mainly characterized as the processing of neural information necessary to recognize emotions, intentions, needs and desires in another human being (Poustka, 2010). Furthermore, it is linked to the construct of Theory of Mind (ToM). ToM-related processes allow the attribution of mental states to oneself and others (Frith & Frith, 2005). Emotional or affective empathy constitutes the perceivers appropriate response to the emotional condition of the observed person (Poustka, 2010), it depicts the "capacity to share or become affectively aroused by others' emotions" (Decety & Cowell, 2014, p. 337). However, the emotional dimension of empathy, though interacting and operating in parallel, is believed to be independent from the cognitive component (Decety & Cowell, 2014). Kanske et al. (2015) describe the two concepts very comprehensible as empathy being an 'affective route' for the direct sharing of someone else's emotional states and Theory of Mind being part of a 'cognitive route' for portraying and evaluating other's feelings and mental states.

2.3.2 Autistic impairments concerning empathy

Individuals affected by ASD are known to exhibit impairments concerning empathy and ToM-mediated processes (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). This condition is also referred to as 'Mind-Blindness' by some authors, as it is causing the patient to be unable to intuitively know from observing people and their expressions what others might think, feel, desire or know (Baron-Cohen, 2009; Frith & Frith, 2005; Frith & Happe, 2005). While in healthy controls egocentrism and higher scores of self-focused attention are related to higher AQ scores and weaker ToM- or mentalizing abilities, in patients affected by autism it seems that better introspective functioning and self-focused attention are associated with better mentalizing skills (Lombardo, Barnes, Wheelwright & Baron-Cohen, 2007). Examining empathy in adolescent boys with ASD, Greimel et al. (2011) found a deviation of scores in self- and parent-report measures, indicating that individuals with high functioning ASD might have good inwardly bound empathic abilities, but lack the ability to communicate these to the outside world.

In order to be empathic, it is essential for a person to recognize and interpret another human's emotion or internal state correctly, which is why many studies have investigated emotion recognition abilities in subjects with ASD. They were able to show that individuals with high functioning ASD exhibit no impairments in recognizing simple, basic emotions, such as sadness, happiness, fear, anger and disgust (Jones et al., 2011; Tracy, Robins, Schriber & Solomon, 2011).

2.3.3 ASD and empathy for complex emotions involving social scenarios

Newer research focused on the ability of ASD patients for recognition of complex emotions and emotions triggered in social situations, such as empathic or vicarious emotions (Paulus, Kamp-Becker & Krach, 2013). In this context, empathic emotions are explained and defined as processes "where perceivers and social target have [a] shared, 'isomorphic' affective experience", whereas vicarious emotions "also include non-shared affective

experiences" – for example in a situation where "perceivers feel vicariously embarrassed in the absence of embarrassment [...] in the social target" for the reason that it might be "unaware about the ongoing threat to his/her social integrity" (Paulus, Muller-Pinzler, Westermann & Krach, 2013, p. 2&4). In an earlier study involving fMRI, Krach et al. demonstrated that subjects, while experiencing vicarious embarrassment, showed activation in the same neural networks that are usually active while feeling empathic pain when observing physically painful situations. On account of those findings the definition of vicarious embarrassment as a kind of 'social pain' was introduced (Krach et al., 2011). It was stated, that the ability to conduct empathic processes can therefore be seen as necessary to experience vicarious emotions, implying that affect and cognition are inevitably connected in unimpaired interpersonal interactions (Krach et al., 2011). In a second step, a study was executed to investigate the responses of ASD patients to experiences of vicarious embarrassment. Male individuals with ASD were found to be impaired in seeing through another person's intentions and therefore having difficulties reporting vicarious embarrassment for complex social situations that involved a high demand for mentalizing activities. However, for situations depicting accidental mishaps, ASD patients indeed rated on vicarious embarrassment comparable to same-sex controls (Paulus et al., 2013). Additionally, there was evidence of individuals with ASD utilizing different neuronal pathways when evaluating and processing a social situation. Increased hippocampal activity suggested that they were consulting memorized situations to figure out a new scenario instead of making stronger use of the mentalizing network and deciding intuitively, like healthy control subjects did (Paulus, Kamp-Becker et al., 2013).

2.4 Neurological correlates of social functioning and differences/aberrations in ASD

2.4.1 'The social brain'

A variety of research regarding the human neuroanatomy and its functionality has been conducted (for a review, see: Park & Friston, 2013). Results have helped develop theories about neuronal networks and their functions. As for social perception, Leslie Brothers (1990) was the first to describe four connected cerebral areas that he labeled as 'the social brain'. Included were the superior temporal sulcus (STS), the orbitofrontal cortex (OFC), projecting to the prefrontal cortex (PFC), the fusiform gyrus (FFG, located in the ventral occipitotemporal cortex and containing the fusiform face area, FFA, which is thought to be important for recognizing and processing facial features) and the amygdala (Pelphrey et al., 2011).

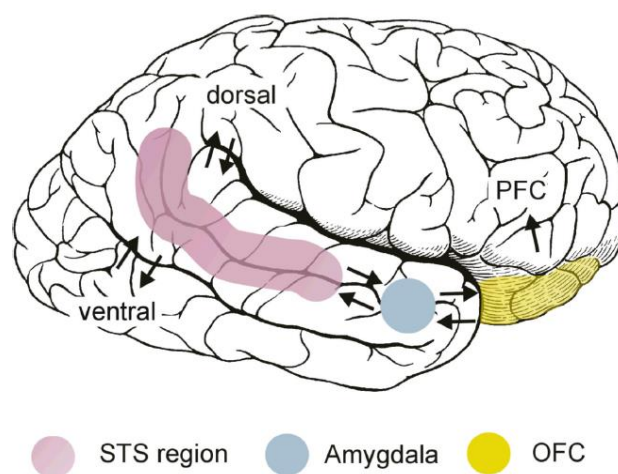


Figure 6: 'The social brain'

Depicted according to Brothers description in 1990 (from: Pelphrey et al., 2011, p.18). (STS = superior temporal sulcus, PFC = prefrontal cortex, OFC = orbitofrontal cortex)

The amygdala, a complex and strongly interconnected cerebral area, has been suspected to help with gaze monitoring (Allison, Puce & McCarthy, 2000) and analysis of facial expressions (Pelphrey et al., 2011), making it an area essential for emotion recognition. Furthermore, the amygdala is an important structure when it comes to interpretation of events and

emotional arousal, quickly corresponding with other networks within the brain and informing about the significance of environmental stimuli (Schultz, 2005).

Examining neuronal networks involved in Theory of Mind, enhanced activations were found in the lateral OFC, middle frontal gyrus and cuneus (Vollm et al., 2006). Recent studies (Dodell-Feder et al., 2011) and meta-analyses (Bzdok et al., 2012) convincingly identified a network including the temporoparietal junction (TPJ), superior temporal sulcus, temporal poles and anterior and posterior midline regions to be in charge during ToM-tasks.

Confronted with empathy-inducing stimuli, healthy subjects showed comparably high activity in anterior and posterior cingulate cortex (ACC and PCC) and amygdala (Vollm et al., 2006). Bzdok et al. (2012) describe a network including the anterior insula (AI), ACC, PCC, parts of the temporoparietal junction, PFC, right amygdala, thalamus and hippocampus to be involved during empathy paradigms.

ToM and empathy tasks both resulted in activation of a few apparently shared neuronal areas, such as medial prefrontal cortex (mPFC) and STS (Vollm et al., 2006) and the temporoparietal junction (Kanske et al., 2015).

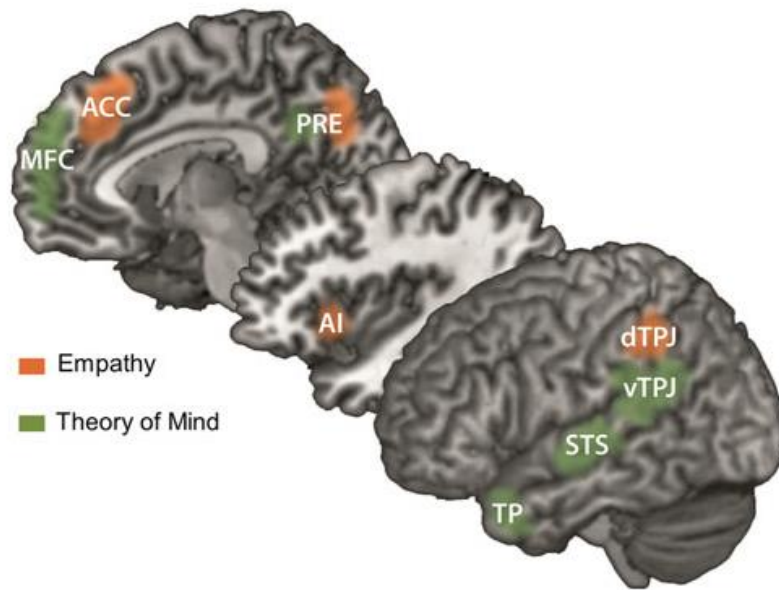


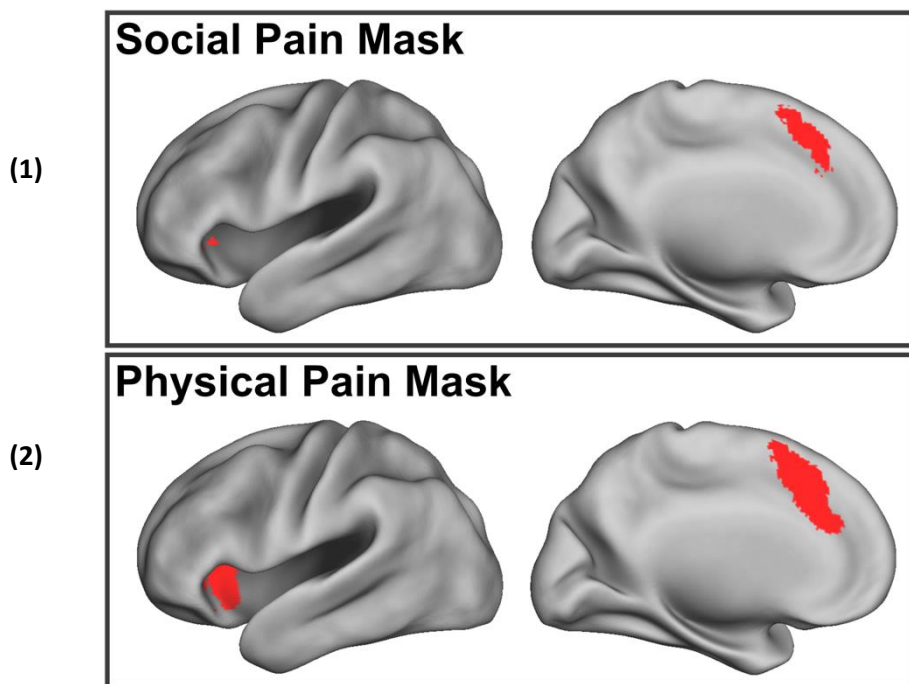
Figure 7: Neural empathy- and Theory of Mind-networks

(from: Kanske et al., 2015, p.7).

(ACC = anterior cingulate cortex, AI = anterior insula, dTPJ = dorsal temporo-parietal junction, MFC = medial frontal cortex, PRE = precuneus/posterior cingulate cortex, STS = superior temporal sulcus, TP = temporal poles, vTPJ = ventral temporo-parietal junction)

Some researchers tried to specifically define the differences between affective and cognitive empathy. Using resting state MRI and empathy measures, Cox et al. (2012) found that high scores for affective empathy (AE) in healthy subjects were linked to better functional connectivity in social-emotional regions – the ventral anterior insula (AI), OFC, amygdala and anterior cingulate cortex (ACC). Stronger performance on cognitive empathy scores was associated with intense connectivity between areas associated with interoception, autonomic monitoring and social-cognitive processing – brainstem, STS, AI (Cox et al., 2012). The STS in specific was found to be an essential neural area for recognition of biological motions, as well as integration of the same with underlying intentions (Pelphrey et al., 2011). The AI is known to be connected to empathy for physical pain (Bernhardt & Singer, 2012; Lamm, Decety & Singer, 2011), as well as social pain as a result of social exclusion (Masten, Morelli & Eisenberger, 2011). Paulus et al. (2014) demonstrated that neuronal processing of vicarious emotions, e.g. embarrassment on behalf of others, involves the mentalizing

network (mPFC, temporal pole and STS), as well as the AI and the ACC (Paulus et al., 2014; Paulus, Muller-Pinzler et al., 2013). Krach et al. concluded that vicarious embarrassment can be viewed as a form of social pain, given that its processing engages neuronal structures (ACC and AI) that are also active during observation of physical pain in other people (Krach et al., 2011).



*Figure 8: Neural activation during social and physical pain in previous studies.
(1) Neural activation of the anterior cingulate cortex (ACC) and the anterior insula (AI) during vicarious embarrassment
(2) Neural activation of the ACC and AI during vicarious physical pain
(from: Krach et al., 2011)*

2.4.2 Neural aberrations concerning social functioning in ASD

Baron-Cohen et al. (1999) found that healthy, typically developed individuals activated the superior temporal gyrus (STG) and amygdala, as well as some areas of the prefrontal cortex, when using social intelligence. Autistic adults also showed activation in the frontal and temporal regions, but not in the amygdala (Baron-Cohen et al., 1999). Reduced neural activity in the fusiform gyrus (FFG) during an empathy task involving pictures of

emotional faces was correlated with social deficits in male adolescents with ASD (Greimel et al., 2010). Additionally, there are reports about hypoactivation of the fusiform face area (FFA) in patients with ASD in reaction to facial stimuli (Schultz, 2005). The author mentions that it is not certain whether this might be a causing factor for ASD or whether it is due to a lack of interest in faces from early childhood on that this area is underrepresented in individuals with ASD. Pelphrey et al. (2011) found evidence for dysfunctions of the STS, suggesting that the process of integrating a biological motion (e.g. eye gaze or gestures) with a person's intentions is impaired in adolescents and young adults with ASD. Results of the study by Krach et al. (2015) indicated that, on a behavioral level, patients with ASD are indeed able to correctly classify situations as embarrassing for other people. However, on a neural level, they did not engage the same pathways as healthy control subjects did during the decision processes. Typically developed probands exhibited activity of the anterior insula (AI), anterior cingulate cortex (ACC), thalamus, cerebellum, inferior frontal and temporal gyrus. Overall activation in individuals with ASD was weaker, with a pronounced decrease in the AI cortical area. Additionally, subjects affected by ASD showed activation of the hippocampus, indicating a use of memorized material to help integrate the complex social scenario they were confronted with (Krach et al., 2015). Once more it needs to be mentioned, that most neuroimaging studies to date have examined male subjects with ASD. For every study including females, there are about 8 structural and 15 functional neuroimaging studies comprising an exclusively male sample. In studies with a mixed sample, the number of male participants usually exceeds the number of females considerably (Ecker, 2016).

2.5 Brief general introduction to MRI and fMRI

Data acquisition and visualization through MRI-processes has been an important tool in diagnostics and science for many years, made possible by

the discovery of magnetic effects caused by the spin of atomic nuclei, which Felix Bloch and Edward Purcell received a Nobel Prize for in 1952². MRI scanners produce a strong magnetic field, which causes protons inside the body tissues to react and align parallel or antiparallel along the lines of magnetic flux. After synchronizing with the magnetic field, protons fall back into their original state, creating an induction voltage that can be measured as a magnetic resonance signal. Differences in relaxation time (i.e. the time an atomic nucleus needs to return to its initial state after being magnetized) and varying content of hydrogen ions in different body tissues (e.g. connective tissue, bone, muscle) causes magnetic resonance images to be rich in contrast and show examined body parts and tissues in a variety of black, gray and white colors. One single magnetic resonance image depicts a 2-dimensional slice of the examined object. To receive a 3-dimensional picture, all layers of images need to be taken into account and put together. (Pabst, 2013)

During functional MRI of the brain, changes in blood flow and blood oxygenation inside the gray matter are measured. It is thought that increased neuronal activity generates locally increased glucose metabolism, which is accompanied by increased blood flow as a physiological method to provide cells with more glucose and oxygen to create energy (more specifically Adenosinetriphosphate, ATP, which is needed to induce action potentials and neuronal impulses) (Nalik, read 2014). However, this comes with a 'side-effect' of sorts, since the neurons oxygen intake is only raised by about 5% during activity (Lehnertz, read 2014), resulting in a subsequent intravascular oxygen concentration increase (because of oxygenated blood rushing in) and therefore a decrease of deoxygenated blood.

² For more information see: „The Nobel Prize in Physics 1952“. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 22 Dec 2014. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1952/>

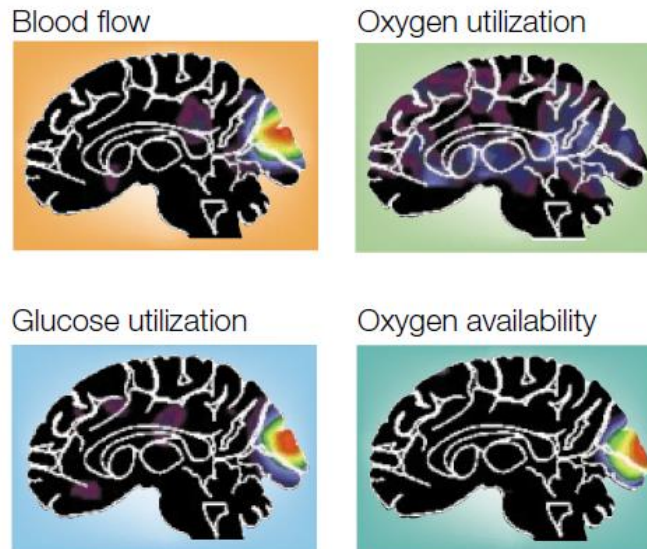


Figure 9: Changes in the neural metabolism.

Examples for increases in blood flow, glucose utilization and oxygen availability in the visual areas of the human brain during a visual stimulus. Note that there is only little, if any, increase in oxygen utilization.

(from: Gusnard & Raichle, 2001, p.2)

Deoxygenated haemoglobin acts a natural paramagnetic contrast agent (Ogawa, Lee, Kay & Tank, 1990). Taking advantage of the so-called BOLD-technique (blood-oxygen-level-dependent technique), the magnetic capacity of haemoglobin is utilized to visualize the decrease of deoxygenated blood, lighting up areas of high neuronal activity on the functional magnetic resonance images (Horwitz, Friston & Taylor, 2000).

3. Question and hypotheses

The majority of research in autism spectrum disorder has been conducted with male subjects, due to the disorders nature to favor males. We do not yet know enough about the female variation of ASD, neither on behavioral, nor on neurobiological level. It has been frequently pointed out that more scientific investigations about the female features and peculiarities are needed to better understand autism, to advance in exploring the factors causing autism spectrum disorders and to optimize treatment

options. Possible connections between biological and psychosocial factors have not yet been sufficiently investigated and many conclusions remain speculative. Inconsistency of findings achieved in past studies is another issue.

Consequently, it is important to further investigate the special features of girls and women with ASD in comparison to typically developed girls and women. Recent findings have suggested that affected girls with ASD might deviate further from their healthy peer group than autistic boys do (Baron-Cohen et al., 2014; Head et al., 2014; Lai et al., 2014). These results support the theory that after a certain age the behavior of autistic girls and women may be more strikingly different from what society expects from a female – a fact that could be associated with higher risks of becoming a victim of bullying, anxious and depressed mood, development of internalizing psychiatric problems, having fewer friendships and relationships. This constitutes very good reason to focus more on female patients in research and science.

As mentioned previously, only a small portion of all the ASD research was conducted with female subjects. The present study was designed to help fill this gap and to investigate female ASD patients' empathic abilities for complex emotions in social situations and connected neuronal correlates. To our knowledge, this is the first study investigating empathic embarrassment and empathy for physical pain in this manner with female individuals with ASD.

The following hypotheses were defined:

- (1) Female subjects with ASD (henceforth also referred to as 'F-ASD') will score lower on empathy questionnaires such as the Empathy Questionnaire (EQ) and the Bryant Index of Empathy (BIE) than healthy female controls (henceforth also referred to as 'F-HC').
- (2) There will be no differences in the perception and assessment of physical pain in ASD probands compared to the control group.
- (3) On the behavioral level, findings will include differences in the perception and rating of social pain experiences, especially when subjects are asked to rate socially awkward situations, in which the protagonist is not aware of the ongoing

embarrassment for him/herself, with higher (i.e. more inadequate) scores in F-ASD compared to F-HC.

(4) The fMRI data will show no differences in the neural processing of physical pain tasks between the groups.

(5) On the neural level, ASD subjects will indicate differing engagement of brain areas during the social pain paradigm with a less intense activation of networks known to process social stimuli, like the anterior cingulate cortex (ACC) and anterior insula (AI), compared to control subjects.

4. Methods

4.1 Participants

The study was conducted in the specialized outpatient clinic for Autism Spectrum Disorder of the University Hospital for Child and Adolescent Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine in Marburg. The specialized outpatient clinic was established 15 years ago and has been diagnosing, consulting and treating patients with autism ever since. During initial contact here all patients and their families are told that they might be contacted in the future and asked to participate in ongoing research projects. All female prospects who matched inclusion criteria (see below) received a letter with informative material about the present study and were asked whether they were interested in participating. Additionally, we handed out flyers about our research to colleagues, specialists for child and adolescent psychiatry and associated hospitals, as well as some autism treatment centers. The flyers contained our contact details and basic information about the study (see appendix).

It was possible for the girls and women with ASD to either

a) only complete a series of questionnaires or

b) complete the questionnaires, partake in a structured interview and participate in the functional magnetic resonance imaging part of the present study.

The study was approved by the local ethics committee at the faculty of medicine, Philipps-University Marburg, Germany (reference number: 192/12). Written informed consent was obtained from all parents and participants involved in the project after extensive information about the aim and background of the study, voluntariness of participation and anonymity of data collection and processing.

Inclusion and Exclusion Criteria

For our project we defined the following inclusion criteria:

1. Assured ASD-diagnosis (F84.0, F84.1 or F84.5, correspondent to the German adaptation of the WHO ICD-10, Chapter V, Mental and behavioral disorders – “Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters” – fifth edition) (Remschmidt, Schmidt & Poustka, 2006).
For the control group it was a requirement to have no psychiatric diagnosis.
2. Female sex
3. Verbal IQ \geq 85
4. Age: 12 – 25 years old

Exclusion criteria were determined as listed:

1. Neurological diseases
2. Verbal IQ < 85
3. Not meeting MRI requirements (MRI-specific exclusion criteria were: cardiac pacemakers, defibrillators, artificial cardiac valves, medical transfusion pumps, implanted neuronal stimulators, intraluminal vascular prosthesis, vascular clips, vascular access points with metallic catheters, ventricular shunts, implanted metallic parts – screws, discs, nails – from surgery on fractured limbs, ocular implants, cochlea or tympanic implants, other implants in the middle/inner ear, fixed dental braces, irremovable piercings, tattoos, agoraphobia).
4. Pregnancy
5. Inadequate cooperation and compliance

Thirty eligible patients from our outpatient clinic data pool were contacted in writing.

Eighteen replied, ten were willing to fill out questionnaires only and eight also wanted to be part of the fMRI project, one of them met an exclusion criterion.

Twelve girls/women with ASD and their families contacted our research team after learning about the project from our flyer, one participant reached out to us after hearing about the study from a friend who had also taken part. Two of them were able to participate in the fMRI study, the others chose to only fill out the questionnaires, met exclusion criteria or did not reply anymore after initial contact.

Those participants who replied and wanted to participate in both parts of the study were invited to the outpatient clinic in Marburg.

Table 1: Participants with ASD and drop-outs

	F-ASD contacted	F-ASD participated incl. fMRI	F-ASD participated questionnaires only	F-ASD met exclusion criteria	F-ASD no response or cancelation
Patients of the Specialized Autism Outpatient Clinic Marburg	32	7	10	3	12
External participants (found out about study through flyer or word-of-mouth)	13	2	3	5	3

Note: For the following part of the thesis, the focus will be only on those participants who were included in the fMRI.

All ASD patients who took part in the fMRI (n=9) had either already been diagnosed in our clinic by experienced psychologists and physicians using the ADOS (Module 3 or 4) or underwent the standardized diagnostic procedure during the consultation at our hospital, as part of the study protocol, before the MRI. If parental informants were available, the ADI-R was administered (n=6). Diagnoses were decided by consensus of two examiners minimum, who considered all examination results including ADOS, ADI, results of neuropsychological and cognitive abilities testing, information on medical history, reports submitted by schools and other institutions, as well as home videos. Nine

of the patients received an ASD diagnosis and were included in the analysis. The final study sample consisted of five patients with the diagnosis Asperger-Syndrome (F84.5, ICD-10) and four patients with the diagnosis Atypical Autism (F84.1, ICD-10).

The age span within the ASD group reached from 12;5 to 24;5 years of age, with a mean age of 18;7 years. Verbal IQ was confirmed with the Wechsler Intelligence Scale, either for adults (WAIS IV) or children (WISC IV) (Petermann & Petermann, 2008). The mean verbal IQ was 112.

The healthy control group (N=9) had a mean age of 19;9 (span 13;9 – 25) and a mean verbal IQ of 113 (for additional information, see Table 2). Every subject had normal or corrected-to-normal vision.

F-HC and F-ASD differed significantly concerning the self-report evaluation of autistic symptoms as conducted with the AQ ($p = .015$).

Table 2: Study Sample Characteristics

	F-ASD (n=9, ADI n=6) Mean (SD)	F-HC (n=9) Mean (SD)	p< (Mann-Whitney-U-Test)
Age	18;7 (4;9)	19;9 (3;6)	
Verbal-IQ	112 (15)	113 (9)	
AQ	22,6 (10,1)	9,8 (2,5)	.015
ADOS-SA	7,7 (3,1)		
ADOS-RRB	1,0 (0,9)		
ADOS Comparison	4,89 (2,1)		
ADI-R Com	6,5 (2,7)		
ADI-R Soc	7,3 (4,5)		
ADI-R Stereo	2,7 (2,0)		

(AQ = Autism Spectrum Quotient; ADOS-SA = ADOS Social Affect Score; ADOS-RRB = ADOS Repetitive and Restricted Behavior Score; ADOS Comparison = ADOS Comparison Score; ADI-R Com = ADI-R Communication Score; ADI-R Soc = ADI-R Social Interaction Score; ADI-R Stereo = ADI-R Stereotyped Behavior Score)

4.2 Kiddie-SADS Interview

To assess current comorbidities and other psychiatric disorders that might have occurred during the participant's life, as well as for the purpose of revealing possible differential diagnoses, the German version of the Kids Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia -Present and Lifetime Version (K-SADS-PL), a semi-structured diagnostic interview (Deutsche K-SADS-Arbeitsgruppe, 2001), was administered with either the parents (for children and adolescents) or the participant herself (for adult subjects). After gathering information about current and lifetime episodes of abnormal behavior, diagnoses were confirmed through consultation of the diagnostic manuals DSM IV and ICD-10.

Several comorbidities were revealed during the Kiddie-SADS-Screening.

Regarding the members of the ASD-group, amongst the current comorbid disorders at the time of the MRI-study were two cases with depressive disorder, one subject with a comorbid diagnosis of anxiety disorder and one girl with hyperkinetic disorder.

When assessing for past psychiatric diagnoses, two girls with ASD had a diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder, one of those two was suffering from an additional Tourette's syndrome. One participant had been struggling with major depression in the past, two had been diagnosed with obsessive-compulsive disorder, one had gone through a phase of atypical anorexia. One adolescent had a documented diagnosis of developmental disorder concerning her academic abilities in her past.

To put it in figures, 44,4% of our subjects with ASD had a current comorbid diagnosis and 66,7% had suffered from a psychiatric comorbidity in the past.

4.3 Questionnaires

All subjects, ASD girls/women and healthy controls, were asked to fill out the following questionnaires:

- Autism Spectrum Questionnaire (AQ), German version, to assess the intensity of ASD symptoms (Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin & Clubley, 2001)

- Empathy Questionnaire (EQ), German version, to measure cognitive and affective empathy scores (Zoll & Enz, 2011)
- Bryant Index of Empathy (BIE), German version (Bryant, 1982)

4.4 Study Procedure

The MRI-data was obtained in a 3 Tesla TIM-Trio MRI scanner (Siemens Medical Systems) in the Center for Psychiatric Health, University Hospital for Psychiatry and Psychotherapy, Marburg.

After detailed information and obtaining written informed consent from subjects and parents, the girls and women were brought to the fMRI preparation room, where one of the study team members explained all paradigms, did a short practice with the participants and asked some comprehension questions to make sure they had understood the pictures and questions they were about to encounter inside the scanner. The stimuli used as sample situations during the explanation were not displayed again during the actual fMRI session. An extensive form was filled out with subjects and if they were not adult, also their parents, reassuring that no MRI exclusion criteria applied.

The participants were then guided into the examination room and made familiar with the surroundings. They were asked to lie down on the MRI exam table and were supplied with earplugs and soft pads to keep head and legs steady as well as comfortable. A response-box was attached to the right leg and the test person's fingers were placed in the correct position, it had been previously explained to them how answering with this box worked during each paradigm. Into the left hand they were given an emergency stop button, it was clarified that each subject knew how to use it in case they needed to rapidly stop the scanning process. For an agreeable temperature subjects were covered with a blanket. A head coil with an integrated mirror was positioned over the participant's head. After being moved into the scanner, the girls and women were able to see a monitor placed behind the MRI through the system of mirrors.

The study team assured that participants were comfortable and knew how to get in contact during the scanning process, then left the exam room and went into the adjacent control room.

4.5 Functional MRI protocol

The overall scanning protocol lasted about 43 minutes. Prior to each functional scan, an eye-tracking system was calibrated to acquire data about eye-movement and pupil diameter, which took no longer than three minutes. As this dissertation was part of a larger study, some data was collected that will not be referred to in this work's results and will instead be subject of other publications, e.g. the eye-tracking data.

During the measurements, participants executed three psychological paradigms. After the functional scans, an anatomy, a resting state and a diffusion-tensor imaging scan were obtained in the following order and duration:

1. Localizer (00:14 min)
2. Empathy for Social Pain Paradigm (12:34 min)
3. Empathy for Physical Pain Paradigm (07:37 min)
4. Social Exclusion Paradigm (07:48 min)
5. T1 Anatomical Structures Scan (04:18 min)
6. Resting State Scan (05:14 min)
7. Diffusion Scan (05:01 min)

In between each scan the study team communicated with the subjects through an intercom system, assuring that they were doing fine and still feeling up to the task, while also letting them know which scan/paradigm they were about to be confronted with next. Enough time was given for remaining questions to be clarified.

4.6 Data Acquisition

All participants were scanned with a 12-channel head matrix receive coil in a 3-Tesla MR apparatus (Siemens TIM Trio, Erlangen, Germany) at the Center for

Psychiatric Health, University Hospital for Psychiatry and Psychotherapy, Marburg. A blood oxygen level dependent (BOLD) -sensitive echo planar imaging (EPI) sequence was utilized for acquisition of functional images during all paradigms (36 slices per paradigm in transversal plane, TR = 2,2 s, TE = 30 ms, flip angle = 90°, ascending slices, slice thickness = 3 mm, FoV = 192 mm, 10% gap, matrix 64 x 64 voxels, voxel size 3 x 3 x 3 mm).

In addition, a T1-weighted scan comprising the whole brain was executed, employing a magnetization-prepared rapid gradient-echo sequence (3d MP-RAGE) in sagittal plane (176 slices, TR = 1,9 s, TE = 2,52 ms, flip angle = 9°, ascending slices, slice thickness = 1 mm, FoV = 256 mm, 50% gap, matrix 256 x 256 voxels, voxel size 1 x 1 x 1 mm).

4.7 Stimuli and Paradigms

Precursor studies of the present work are the ones designed by Paulus et al. (2013) and Krach et al. (2015). For better comparability between the social pain (ESP) and the physical pain (EPP) paradigms, we adapted the style of questioning from Paulus et al. (2013). In the present study, we asked the participants in both paradigms to rate on an empathic emotion rather than a vicarious feeling, by phrasing the questions in a way that created the necessity to feel or at least interpret the other person's feelings: "How strong is the pain of the observed person in this moment?" and "How strong is the embarrassment experienced by the observed person in this moment?".

4.7.1 Empathy for Physical Pain Paradigm (EPP)

To be able to investigate the neuronal correlates of empathic emotions for physical pain, subjects were confronted with 28 pictures, 14 showing neutral stimuli and 14 illustrating painful experiences. The photographs were chosen from a pool of 56 validated stimuli (Jackson et al., 2005; Krach et al., 2011). Displayed was a hand or a foot of a human being, in either a physically painful position (e.g. foot on a log with an axe landing on top of

the big toe) or a non-painful, neutral situation (e.g. foot on a log with the axe hitting next to it in the wood).

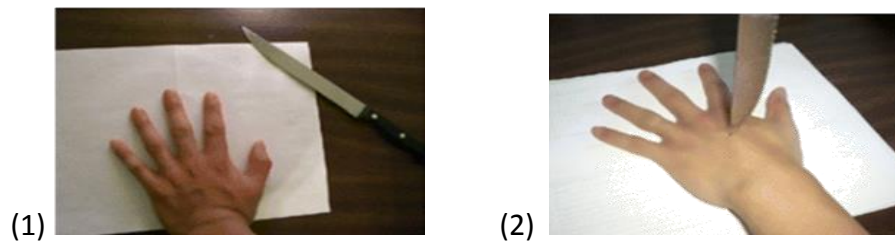


Figure 10: Neutral (1) and physically painful (2) stimulus (from: Krach et al, 2015).

The 4,5 second stimulus presentation was followed by a blank screen with a centrally arranged fixation cross for 1,5 seconds and a consecutive rating period showing the question "How strong is the pain of the observed person in this moment?". Participants had 3 seconds to rate on a 5-point scale, evaluating the intensity of the depicted person's pain experience (from 1 being "not at all" to 5 "very strong").

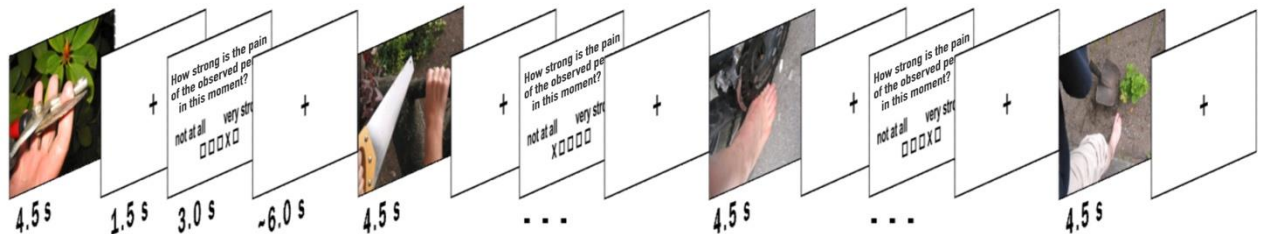


Figure 11: Paradigm sequence for Empathy for Physical Pain (EPP)

4.7.2 Empathy for Social Pain Paradigm (ESP)

The participants were confronted with 30 drawings of social situations, each of them explained with a written caption which introduced the context (e.g. "You are at the theatre") and the state of the person serving as the social target (e.g. "The actor forgets his lines during the play..."). Ten pictures illustrated scenarios in which the target person was aware of the predicament and embarrassment of the current situation (aware embarrassment situation = AES). Ten situations displayed a protagonist who is unaware of the embarrassing event happening (unaware embarrassment

situation = UAES), e.g. "You are in a train. Across from you sits a man, who is drooling in his sleep". Ten neutral situations in form of sketches depicting comparable social scenarios lacking the embarrassing component, e.g. "You are at a post office. At the neighboring counter you observe a man who is posting a package", completed the stimulus set. All drawings were designed in a standardized way and validated in earlier projects (Krach et al., 2011; Paulus, Kamp-Becker et al., 2013). To avoid revealing information about the index person's internal state, the depicted protagonists did not show emotional facial expressions such as smiles or frowns.

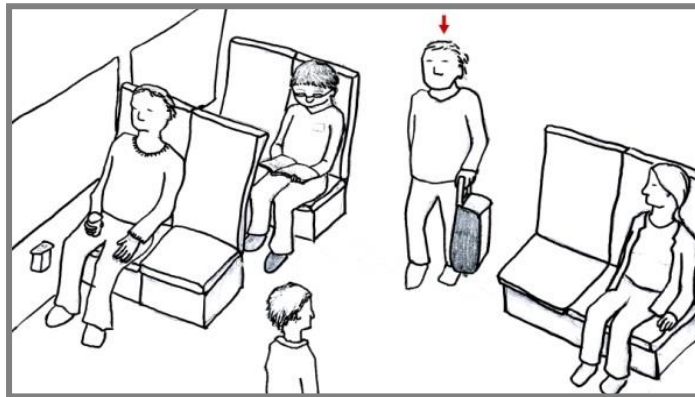


Figure 12: Neutral situation on a train.

The red arrow indicates the social target. The text reads: "You are on a train. You see a man, who is carrying a suitcase..." (from: Krach et al, 2011)

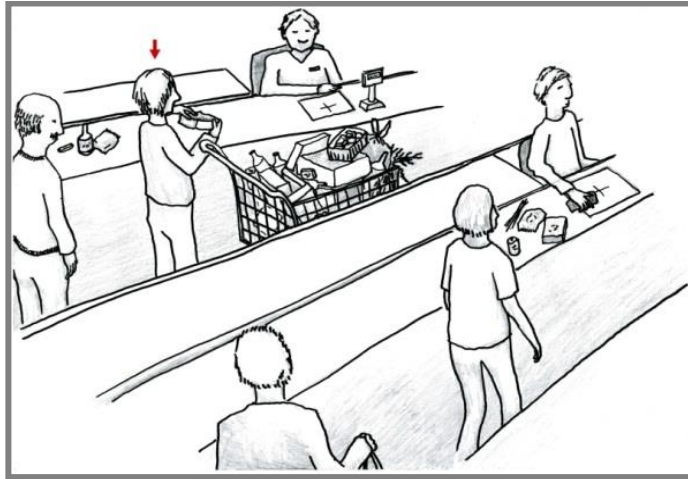


Figure 13: The protagonist is aware of the embarrassing situation (Aware Embarrassing Situation = AES).

Caption: "You are in a supermarket. You see a man, who has a fully loaded shopping cart and doesn't realize, until he is at the register to check out, that he forgot to bring money..." (from: Krach et al, 2011)

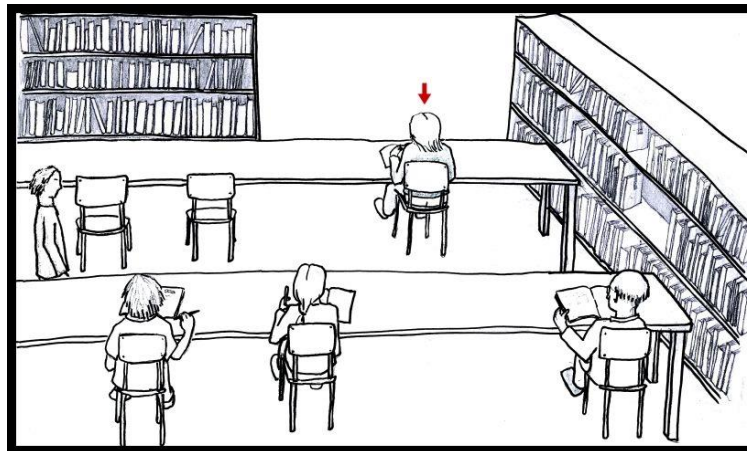


Figure 14: The protagonist is unaware of the embarrassing situation (UnAware Embarrassing Situation = UAES).

Caption: "You are in a library. You see a woman in front of you, whose butt crack is showing..." (from: Krach et al, 2011)

After a 12 second stimulus presentation participants again saw a blank screen with fixation cross for 1 second, which was then followed by a 3 second rating period. Answering the question "How strong is the embarrassment experienced by the observed person in this moment?", subjects were instructed to rate every scenario on a 5-point scale (from 1

being "not at all" to 5 "very strong"). The stimuli followed each other with an inter-trial-interval of 8 seconds (see Fig. 15) and were presented in a pseudo-randomized order, which was the same for every participant.

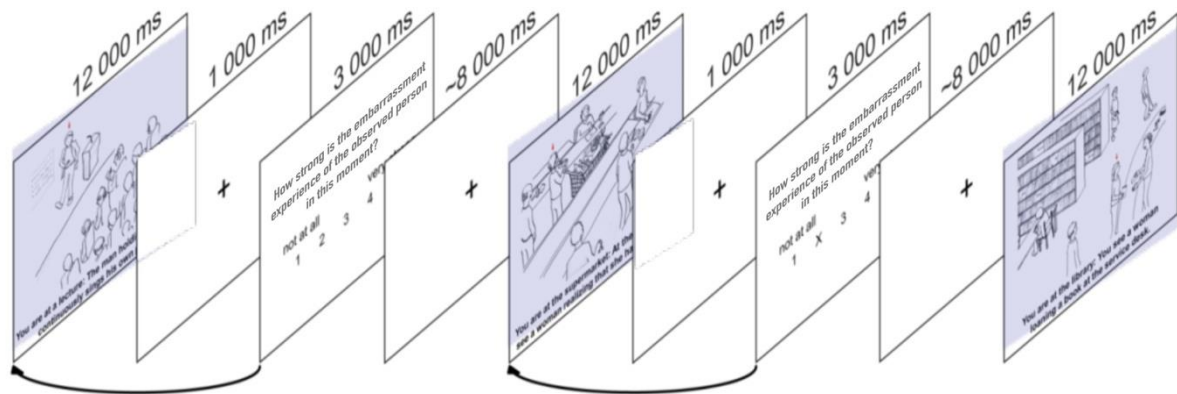


Figure 15: Paradigm sequence for Empathy for Social Pain (ESP)

4.7.3 Social Exclusion Paradigm

In the last functional MRI paradigm, the female subjects were asked to participate in a computer game named "Cyberball". This scan was added for the purpose of another study and will not be reported about in this dissertation.

4.8 Data Processing

4.8.1 Analysis of behavioral data

All behavioral data were analyzed with PASW Statistics 18³. Ratings of the protagonists' sensations and emotions (i.e. pain and embarrassment) were averaged within conditions and analyzed using repeated measures analyses of variance (ANOVAs). For the analysis of pain ratings in the paradigm investigating empathy for physical pain (EPP) an ANOVA was implemented with Condition (PAIN, NEUT) as within subject factor and Group (healthy controls = F-HC, subjects with the diagnosis of ASD = F-ASD) as between

³ SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.

subject factor. Additional t-tests compared the PAIN versus NEUT condition for each group separately. For the paradigm examining empathy for social pain (ESP) ratings of the protagonists' embarrassment were analyzed with a 2 x 3 ANOVA with Condition (NEUT = neutral, AES = aware embarrassment situations, UAES = unaware embarrassment situations) as within subject factor and Group (F-HC, F-ASD) as between subject factor. A priori contrasts compared the ratings for AES vs. NEUT and UAES vs. NEUT separately, as well as AES vs. UAES. Additionally, an a priori contrast was implemented to test the interaction of AES vs. UAES x F-HC vs. F-ASD to investigate whether subjects with ASD are less competent in correctly identifying the protagonist's embarrassment compared to healthy subjects.

4.8.2 fMRI data processing with Statistical Parametric Mapping (SPM)

Neuroimaging data were analyzed using SPM⁴. Brain volumes were separately slice-timed, motion-corrected and spatially normalized to the standard EPI template of the Montreal Neurological Institute (MNI). The normalized volumes were resliced with a voxel size of 2x2x2 mm, smoothed with an 8 mm full-width half-maximum isotropic Gaussian kernel and high-pass filtered at 1/192 Hz.

A fixed-effects general linear model (GLM) was calculated at the within-subject level for each ESP and EPP in order to test for activation differences. A random-effects GLM was computed for each paradigm, ESP and EPP, at the group-level. The model compared ESP/EPP related neural activation in the F-ASD and F-HC group.

⁴ see: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm

5. Results

5.1 Empathy Questionnaires (EQ, BIE)

We found that the two groups, female individuals with ASD (F-ASD) and healthy female controls (F-HC), showed differences by trend only in parts of the Empathy Questionnaire (EQ). While scores for cognitive and overall empathy were similar, scores for affective empathy differed on a .05 level of significance, indicating deficits in the F-ASD group.

On a second self-report measure, the Bryant Index of Empathy (BIE), girls and women with ASD suggested differences in the overall empathy score on a .05 level of significance.

Table 3: Behavioral Data from the Empathy Questionnaire

	F-ASD Mean (SD)	F-HC Mean (SD)	p< (Mann-Whitney-U- Test)
EQ: Affective Empathy	37,3 (7,1)	42,9 (3,0)	.046
EQ: Cognitive Empathy	46,6 (7,5)	46,3 (4,4)	.888
EQ: Overall Empathy	111,8 (14,9)	118,4 (6,5)	.277
BIE: Overall Empathy	143,8 (25,3)	164,1 (7,8)	.036

5.2 fMRI: Results on the behavioral level

5.2.1 Empathy for Physical Pain Paradigm

Ratings of the protagonist's physical pain showed a significant main effect of Condition ($F_{(1,16)}=513.08, p<.001$). Healthy controls ($t_{(8)}=23.07, p<.001$) and subjects with the diagnosis of ASD ($t_{(8)}=12.53, p<.001$) both rated the protagonist's physical pain as more intense for painful situations compared to neutral situations. Intensities of ratings did not differ between groups (main effect: $F_{(1,16)}=0.18, p=.679$). Also the increase of ratings during painful

situations compared to neutral situations showed no significant difference (interaction: $F_{(1,16)}=1.43, p=.249$).

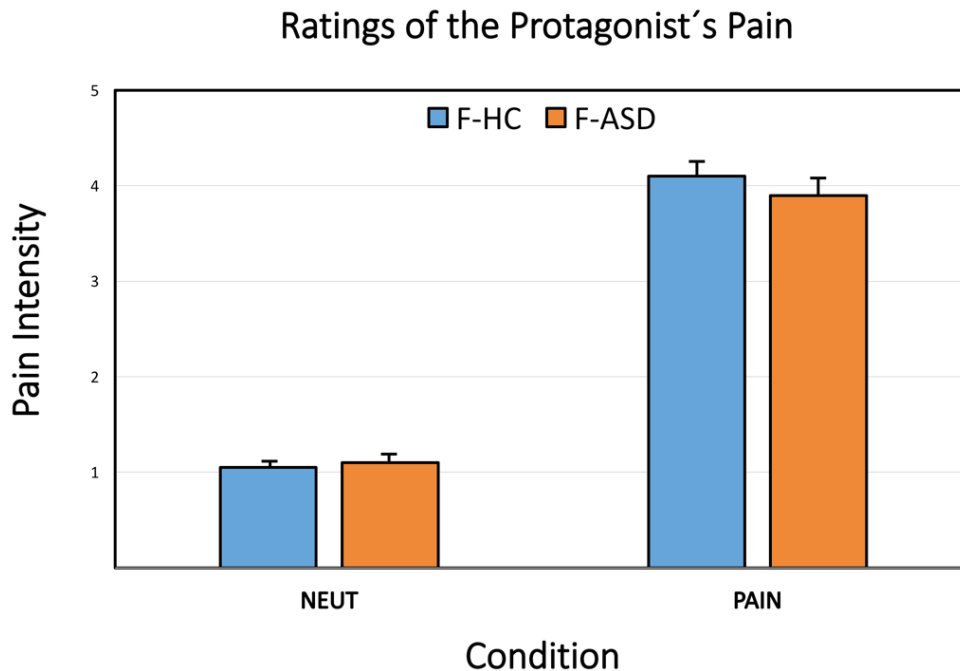


Figure 16: Ratings concerning physical pain of the depicted protagonists. Good discrimination between neutral and painful situations in both groups. No significant differences between females affected by Autism Spectrum Disorder and healthy controls.

(NEUT = Neutral Situation; PAIN = Painful Situation; F-HC = Healthy Control Females; F-ASD = Females with Autism Spectrum Disorder)

5.2.2 Empathy for Social Pain Paradigm

Results showed a significant main effect of Condition for the ratings of the protagonist's embarrassment ($F_{(2,30)}=128.36, p<.001$). The protagonist's embarrassment was rated stronger during 'aware embarrassment situations' = AES ($F_{(1,15)}=648.30, p<.001$) and 'unaware embarrassment situations' = UAES ($F_{(1,15)}=44.83, p<.001$) compared to neutral situations. Ratings of the protagonist's experience of embarrassment were decreased during UAES compared to AES ($F_{(1,15)}=53.33, p<.001$). There also was a main effect of group ($F_{(1,15)}=21.32, p<.001$) and a significant interaction of Group and Condition ($F_{(1,15)}=9.32, p=.001$). Both indicated that healthy controls were giving lower ratings than subjects with the diagnosis of ASD and that

ratings decreased particularly in the UAES vs. AES condition in healthy controls compared to subjects with ASD ($F_{(1,15)}=7.41, p=.016$).

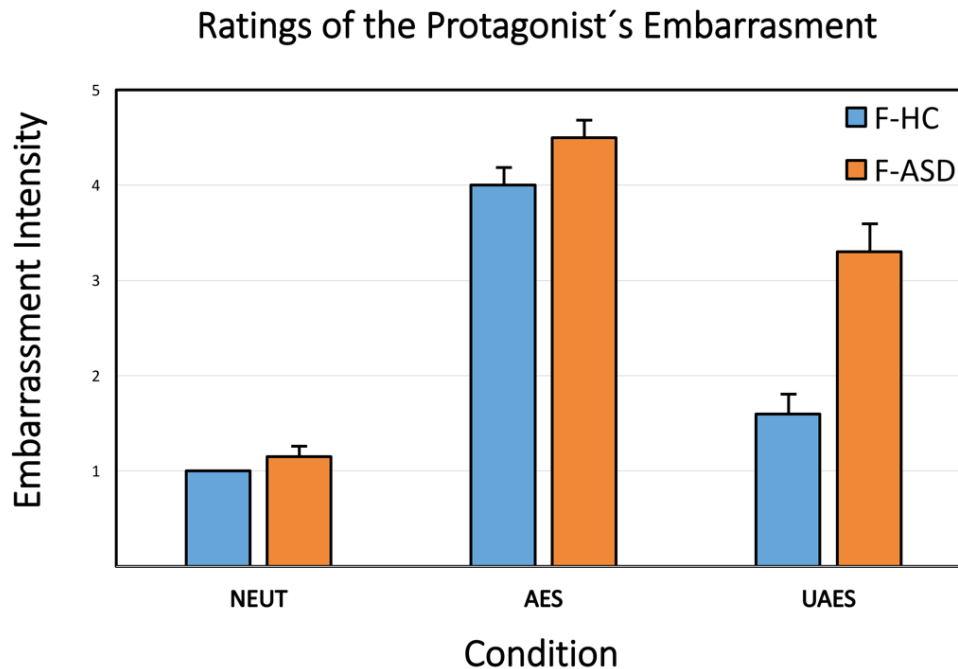


Figure 17: Ratings concerning social pain, i.e. embarrassment of the depicted protagonist. Significant differences in the UAES-condition ($p=.016$).

(NEUT = Neutral Situation; AES = Aware Embarrassing Situation; UAES = UnAware Embarrassing Situation; F-HC = Healthy Control Females; F-ASD = Females with Autism Spectrum Disorder)

5.3 fMRI: Neuroimaging results

5.3.1 Empathy for Physical Pain Paradigm

During painful compared to neutral situations healthy controls and subjects with ASD showed increased activations of the anterior cingulate cortex (ACC; healthy controls at -2, 26, 46, $t_{(32)} = 6.44, p < .001$; subjects with ASD at -6, 18, 36, $t_{(32)} = 5.12, p = .002$), left anterior insula (AI; healthy controls at -36, 18, 0, $t_{(32)} = 5.91, p < .001$) and right AI (healthy controls at 42, 18, -4, $t_{(32)} = 4.59, p = .001$), brainstem (healthy controls at -6, -8, -14, $t_{(32)} = 5.33, p <$

.001; subjects with ASD at -8, -16, -20, $t_{(32)} = 3.66$, $p = .006$), and left somatosensory cortex (healthy controls at -58, -28, 36, $t_{(32)} = 3.77$, $p = .013$).

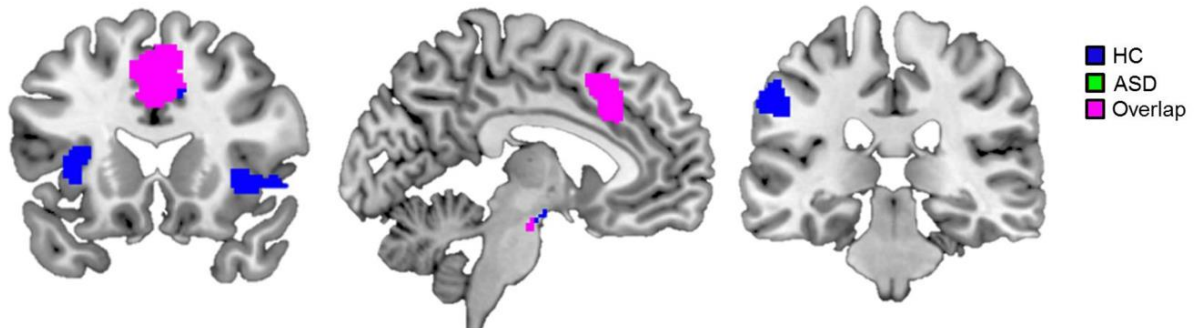


Figure 18: Regions of increased neural activation in healthy control subjects (HC) and girls/women with Autism Spectrum Disorder (ASD) during physical pain stimuli.

Subjects affected by Autism Spectrum Disorder show lower activation of the anterior insula and brainstem.

Comparing subjects with ASD to healthy controls, they showed significantly lower activation of the left AI (-34, 20, 4, $t_{(32)} = 3.28$, $p = .024$), right AI (34, 24, 0, $t_{(32)} = 3.12$, $p = .033$) and brainstem (-6, -8, -14, $t_{(32)} = 3.42$, $p = .011$) during painful vs. neutral situations (all statistics are FWE-corrected within regions of interest (ROIs) derived from a previous study (Krach et al., 2015) and presented uncorrected ($p < .05$) for displaying purposes).

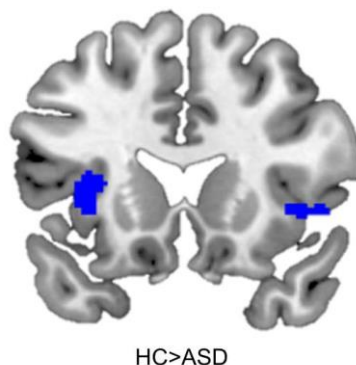


Figure 19: Regions of significantly lower activation in subjects with autism (ASD) compared to typically developed probands (HC), namely the left and right AI, during the empathy for physical pain paradigm.

5.3.2 Empathy for Social Pain Paradigm

Functional neuroimaging data revealed increased activations within the ACC and AI network, during embarrassing compared to neutral control situations in both groups. Contrasting AES and UAES vs. neutral control situations ((AES-NEUT)+(UAES-NEUT)) resulted in increased activations of the left AI (healthy controls at -28, 24, 0, $t_{(48)} = 5.49$, $p < .001$), left ACC (healthy controls at -6, 28, 42, $t_{(48)} = 5.76$, $p < .001$; subjects with ASD at -8, 18, 40, $t_{(48)} = 4.11$, $p = .005$), and thalamus (healthy controls at -2, -6, 8, $t_{(48)} = 4.32$, $p < .001$).

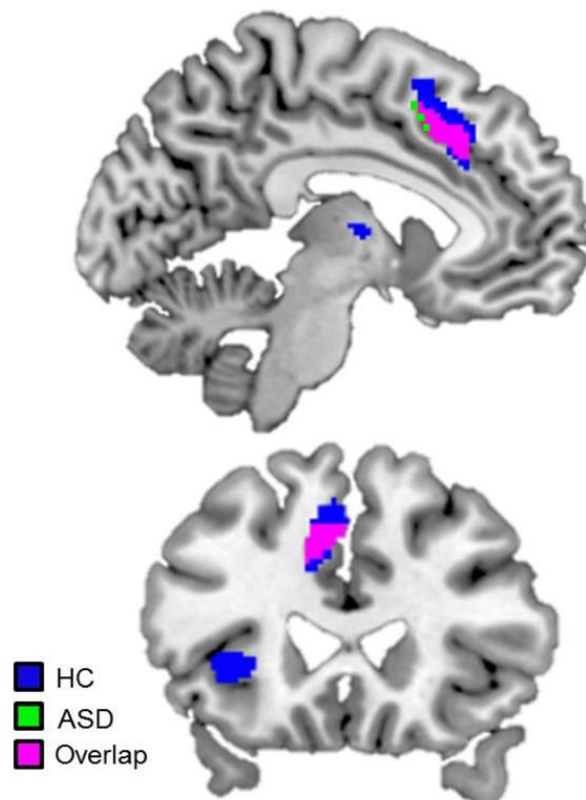


Figure 20: Cerebral activations in the left anterior cingulate cortex and left anterior insula regions during social pain stimuli in individuals with autism (ASD) compared to typically developed girls and women (HC).

When comparing participants with ASD to healthy controls, the left AI activation was significantly lower during AES vs. neutral situations (-28, 24,

0, $t_{(48)} = 3.23$, $p = .012$) as well as UAES vs. neutral situations (-28, 24, 0, $t_{(48)} = 3.30$, $p = .010$), replicating deficits in embodying vicarious embarrassment in ASD (see: Krach et al., 2015).

For both groups the activation of the AI, as a neural marker for empathic resonance, was decreased during UAES compared to AES (healthy controls at -28, 24, 2, $t_{(48)} = 2.83$, $p = .030$; ASD group at -40, 24, 4, $t_{(48)} = 2.72$, $p = .039$) as well as activation of the thalamus (healthy controls at -4, -6, 6, $t_{(48)} = 3.76$, $p = .002$; ASD group at -6, -8, 8, $t_{(48)} = 3.25$, $p = .006$). This indicated that the embodied representation of non-shared, vicariously experienced embarrassment is less prominent when participants are asked to focus on the other's mental states. Unlike the behavioral data, fMRI data showed no significant interaction of Group and Condition within the regions of interest. (All statistics are FWE-corrected within ROIs - ACC, left AI, thalamus - derived from a previous study (Krach et al., 2011) and presented uncorrected ($p < .05$) for displaying purposes).

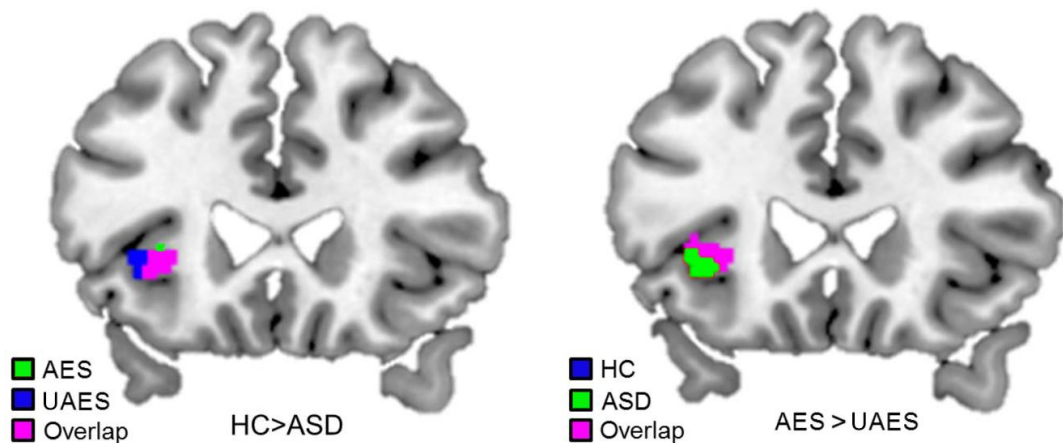


Figure 21: Increased activation of the left anterior insula during the empathy for social pain paradigm, higher during Aware Embarrassing Situations (AES) versus UnAware Embarrassing Situations (UAES) and higher activity in healthy controls (HC) compared to females with Autism Spectrum Disorder (ASD).

6. Discussion

The present study investigated behavioral and neurobiological markers of empathic physical and social pain in girls and women with ASD compared to a healthy same-sex control group. More precisely, the social pain paradigm worked with empathic embarrassment, a complex emotion existent in every day social life situations.

To our knowledge, this is the first study investigating these paradigms with female participants affected by autism.

The results show that girls affected by ASD did not deviate from healthy girls rating stimuli depicting physical pain, although a different pattern of neural activation was observed. Socially painful situations pose a greater challenge to females with ASD. Unlike the typically developed female control group, they did not discriminate embarrassing situations the protagonist is unaware of from situations, in which the target person is very well aware of the threat to his/her social integrity. On a neural level, both groups showed activation of the social brain network that was extenuated in girls and women with ASD, exhibiting a particular lack of insula activation compared to healthy females.

Empathy for physical pain paradigm – behavioral and fMRI-data

Both the ASD and the control group were able to reliably distinguish physically painful from neutral situations on a behavioral level. On a neural level, fMRI data exhibited activation of a network including ACC, left and right AI, brainstem and the left somatosensory cortex in both groups. However, F-ASD presented significantly lower activation of left and right AI in comparison to F-HC. Insular activity has been connected to social-emotional processing and interoception (Cox et al., 2012), as well as empathy in general (Fan, Duncan, de Greck & Northoff, 2011) and empathy for pain in specific (Akitsuki & Decety, 2009; Bernhardt & Singer, 2012; Fan et al., 2011; Paulus et al., 2014; Saarela et al., 2007). Increased insular activity in healthy subjects can be interpreted as evidence for an empathic and vicariously experienced feeling. Decreased activation of the insula in individuals with ASD might therefore be evidence for a reduced ability to share the feelings of another person. Patients with ASD know on a cognitive level that certain situations are painful and are able to communicate this

knowledge in a behavioral test setting, but neural activity suggests less empathic feelings than a healthy person would experience.

Empathy for social pain paradigm – behavioral data

During the social pain paradigm group differences could be found on both the behavioral and neural level.

On the behavioral level, female individuals with ASD and the healthy control group were able to tell that a situation was not embarrassing for the protagonist of the picture during neutral stimuli. Correspondingly, F-ASD and F-HC both judged the social situations in which the protagonist realized that an embarrassing event was taking place (AES) as highly embarrassing. However, significant disparity between the rating of both groups was revealed for those scenarios, in which the depicted protagonist was unaware of the embarrassing issue occurring (UAES). While F-HC, working with a typically developed ability for Theory of Mind, lowered their embarrassment-ratings for UAES, knowing that the other person can not feel embarrassed about something that he/she is not conscious of, the rating submitted by F-ASD only gradually decreased and remained at a fairly high score, demonstrating difficulties regarding ToM and comprehending the protagonist's state of mind.

On a neural level, the fMRI scans exhibited increased activation of left ACC, left AI and thalamus in both groups for embarrassing versus neutral situations. In the F-ASD group, the increase in activity of the AI was significantly lower than in F-HC, indicating inhibitions embodying empathic social pain in female individuals with ASD.

This adds to the evidence, that autistic impairments make it difficult for individuals with ASD to completely take over another person's perspective and judge a situation only from his/her point of view. Instead, subjects with ASD remain within their own state of mind and exhibit a certain 'egocentric bias'. The finding supports the results of Paulus et al. (2013), who found that the study group of male individuals with ASD did indeed report experiences of vicarious embarrassment comparable to the non-autistic control group. They did however have significant difficulties assessing a social situation if it required the reflection on a social target's intentions (Paulus et al., 2013).

Of course, these results and comparisons can only be interpreted cautiously. Although using some of the same sketches, the studies are not completely alike, as in the

present one the social pain paradigm was adapted from the earlier study (Paulus, Kamp-Becker et al., 2013) concerning the inquiry. Paulus et al., who were investigating vicarious embarrassment, were asking the probands to rate on how embarrassed **they felt for the person** in the sketched situation. In this study, we aimed to analyze empathic embarrassment rather than the vicarious emotion, by asking how embarrassed our **probands thought the person feels** in the depicted moment. Thereby we implemented a necessity for the participant to mentalize and provoked subjects to reflect on the observed person's feelings and intuitions, a process which is known to be impaired in autistic individuals.

Adapting this paradigm also allowed for better comparability with the physical pain paradigm, which was using the same line of questioning. Being able to compare the two paradigms was important to the study in order to show that the stimuli presenting embarrassing situations indeed worked as a trigger to induce 'social pain' by activating neural structures involved in the 'pain network' (see fig. 8).

Empathy for social pain paradigm – fMRI-data

On a neural level, the fMRI data showed that during evaluation of the social scenarios both groups activated a broad neural network of ACC, thalamus and insula. Therefore, it can be concluded that the chosen paradigms worked in the predicted way.

A comparison of the two categories of situations, AES and UAES, results in evidence of a significantly stronger activation during the AES in ACC, insula and thalamus. The intense shared affect with the sketched protagonist who finds himself in an embarrassing situation, as indicated in the behavioral data, is therefore also clearly visible on a neural level in both F-HC and F-ASD groups.

As expected, we did find some differences in neural activation when comparing F-HC and F-ASD. Females with ASD showed an overall similar pattern of cerebral activity, but it was less intense than in healthy controls. F-HC showed a significantly stronger activation of the insula during AES compared with F-ASD, which can be interpreted as a better ability to create an embodied representation with the pictured social targets in healthy females.

During the second condition, UAES, neuroimaging results again demonstrated a significantly higher usage of the insula region in F-HC compared to F-ASD. The ACC

showed higher activation by trend. These results confirm findings of earlier studies (Krach et al., 2015). While Krach et al. additionally found increased hippocampal activity in patients with ASD, indicating the use of memorized information about social conventions, this finding could not be replicated in the present study. It might be due to the small sample size that it was not possible to find an effect here. Theoretically, there could also be a bias of sex/gender or age. For future research it might be necessary to take into account potential influences of age, sex and hormone status, e.g. female cycle, intake of oral contraceptives, oxytocine and vasopressine levels, stress hormone levels etc., as studies show connections between these factors and social behavior, including empathic abilities, in humans (Radke & Derntl, 2016; for reviews see: Bos et al., 2012; Heinrichs, von Dawans & Domes, 2009).

Seeing that healthy control subjects show enhanced neural activity of ACC and AI during an UAES indicating a vicariously experienced affect despite the fact that the social target is not aware of the embarrassment, it is noticeable that in F-HC a clear distinction can be made between the self and the other. Healthy controls were capable of judging the sketched protagonists internal state during UAES more appropriately as less affected by embarrassment, although their neural activity indicated stronger emotional experiences than in the F-ASD group. The female subjects with autism seemed to have difficulties truly understanding and processing the mindset of the depicted person, as indicated by a less intense neural activation and a higher rating of supposed embarrassment (compared to controls) during UAES.

ASD and social cognition

Judging from the findings of this study, it can be assumed, that individuals with ASD are less able to rely on their 'gut instinct' than healthy controls in situations involving empathic abilities, complex social context and social emotions, due to their deficits regarding Theory of Mind. It seems to be difficult for subjects with ASD to take a step back from their own judgment of a situation and create a valid evaluation of someone else's internal affective state. Naturally, this fact makes it harder for them to be able to react in a socially acceptable or culturally expected way. Still, people with high functioning ASD do show activation of the same empathy networks as typically developed individuals, indicating the ability for processing empathy. They also are able

to define embarrassing situations as such, although this involves the interpretation of a complex social scenario. While activity of their neural networks involved in the adaptation of social cues is less intense, females just like males with ASD and an IQ in the normal range might be able to compensate some of this disadvantage by using cognitive strategies, such as consultation of learned and memorized social relations (Krach et al., 2015), which can help them to get along in a social environment, even though they might not be able to intuitively feel it or 'naturally' fit in.

It can be concluded, that our results are in line with other studies finding differences in neural information processing in individuals with ASD (Krach et al., 2015; Schneider et al., 2013; Silani et al., 2008).

Schneider et al. (2013), who examined neural activation of a group of men and women with ASD aged 18 – 55 years old while subjects were watching emotional videos, found no global empathy deficits in ASD patients, but the findings suggested different neurological pathways of processing empathy in people affected by ASD. Furthermore, the study pointed to men with ASD exhibiting stronger impairments executing the cognitive aspects of empathy and theory of mind. Women with ASD showed reduced neural activation in areas known to process social interests and emotional contagion (namely midbrain and limbic regions, periaqueductal gray = PAG), as well as altered social reciprocity compared to their female counterparts (Schneider et al., 2013). In the present study we chose to execute the paradigms using a series of pictures as opposed to videos, to be able to locate meaningful neural activity with higher accuracy (in respect to temporal information processing). Since the present paradigms aimed at provoking empathic pain, the activated neural networks differed from the findings of Schneider et al. However, both studies are associated in terms of finding differences in neural information processing in individuals with ASD during confrontation with social-emotional stimuli.

The present study's finding of hypoactivity in the AI of subjects with ASD is in accordance with the results of Silani et al. (2008), who investigated Alexithymia, empathy and introspective abilities using questionnaires and fMRI on 15 participants with ASD (13 male, 2 female) and matched controls. They concluded that deficits in

emotional awareness are connected to hypoactivity of the AI in both people with ASD and typically developed subjects (Silani et al., 2008).

6.1 Strengths of the study

A definite strength of the present study is the thorough diagnostic process every subject went through. All of the participants with ASD were examined using the diagnostic gold standard procedure of the ADOS. The ADI was performed with the patients' parents in most of the cases. Every subject underwent an extensive intelligence measure (WISC and WAIS) to assess the cognitive proficiency level. An extensive medical history and additional neuropsychological tests were conducted and diagnoses were found as a consensus decision of experienced experts. The careful diagnostics ensured a good internal validity of this study. Having said that, we do support the notion expressed by other researchers, that females with ASD do not always show the 'classic picture' with all symptoms of an ASD as they are defined and examined in current diagnostic standards. Five of our subjects with ASD received the diagnosis of Atypical Autism (F84.1). Girls with ASD do sometimes present with unusual symptoms and can be able to conceal some of their impairments. In some cases, it requires a more thorough investigation to find out whether communicative and social interaction abilities are fundamentally impaired in an autism-specific way.

Another strength of this study is its design and the fact, that it is examining females with ASD, a group of patients that we just do not know enough about so far. By using the ESP paradigm, it was possible to investigate social emotions on a very complex level, as these are the type of situations that every human is confronted with in everyday life – whether it is at work, in school or in relationships and family life.

6.2 Limitations of the study

The present study has its limitations. We did encounter the same problem many previous research projects described – that it is extremely difficult to reach a sample size powerful enough to obtain significant results when investigating Autism Spectrum Disorders in female patients.

Participants had to

- a) be interested in taking a trip to Marburg and spend a few hours supporting our study,
 - b) be willing and able to partake in the fMRI scanning process (MRI exclusion criteria unfortunately applied to a lot of patients within our age range, since teenagers and young adults tend to be in orthodontic treatment and wear fixed braces),
 - c) have supportive parents who were able to invest the time (for underage subjects),
- and most importantly it was necessary to
- d) have a confirmed ASD diagnosis.

Although we talked to 45 prospects, in the end our sample size turned out only modest, with $n = 9$. Our 'return rate' therefore was 20%. The restricted sample size is a limiting factor.

As an anticipated benefit to our study, we did not only focus on adults, which is a fact that had been criticized in past research projects (Frazier et al., 2014).

However, only two 12- and 13-year-old children with ASD were willing to participate, while we were able to acquire two adolescents and five young adults with ASD (one child, two adolescents and six young adults in the F-HC group respectively). In a small sample size like the present one, the relatively wide age range across multiple stages of development might be a problematic source of possible bias and has to be considered.

Also, we did not have the advantage of a male study sample counterpart for both the ASD-group and the HC-group, which would have provided the opportunity to investigate gender differences as well as group differences. The plan for future research in our clinic and research team is to include male subjects as well as females.

Additionally, a known weakness concerning the fMRI applies for the present study. The BOLD-technique is based on haemodynamic processes, which makes it an indirect measure and takes a little time for the fMRI signal to be detected (Goebel & van Atteveldt, 2009). Theoretically, fast and short neural responses could go unnoticed. This is why we chose to work with pictures as opposed to

videos, to be as sure as possible that the BOLD signal we saw was indeed a reaction to the provided stimulus.

All in all, it can be said for certain that more research is needed to further investigate gender differences and female peculiarities in ASD.

7. Conclusion

In light of the fact that large parts of the autism research available to date investigates boys and men with an ASD diagnosis, the aim of the present study was to add to the research examining the peculiarities of girls and women affected by ASD. Inspired by a previous study conducted in the research facilities of the University hospital for psychiatry and psychotherapy in Marburg, which explored the neural processing of the complex social emotion of vicarious embarrassment in male patients with ASD compared to a healthy control group, the task was to undertake a similar research project including female individuals with autism.

Results showed that girls and women affected by ASD suffer from impairments when it comes to decoding complex social situations, especially when the scenario involves a need for mentalizing. They do seem to have effective ways to compensate part of these impairments to be able to somewhat function in a social environment, at least during everyday routine situations. Also they do feel and express empathy, even though it might not come naturally or intuitively as expressed by decreased insular activation.

Future research should continue to focus on female patients with ASD, as we still lack knowledge concerning the special features and distinct problems of affected girls and women. Despite the very difficult task of finding female participants with an assured diagnosis of autism who are willing and able to be part of scientific research, it needs to be the aim to reach sample sizes big enough to replicate significant results. More study designs comparing female individuals with ASD to healthy controls and additionally to males with ASD is needed, to further define the differences between males and females with autism. Only by pushing these issues in research, it will be possible to adapt diagnostic processes and develop therapy strategies to best support and help females with autism.

8. Indices

8.1 Index of Literature

- Abdallah, M. W., Greaves-Lord, K., Grove, J., Norgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., & Mortensen, E. L. (2011). Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: findings from a Danish Historic Birth Cohort. *European Child & Adolescent Psychiatry, 20*(11-12), 599-601
- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics, 9*(5), 341-355.
- Akitsuki, Y. & Decety, J. (2009). Social context and perceived agency affects empathy for pain: An event-related fMRI investigation. *Neuroimage, 47*(2), 722-734.
- Allison, T., Puce, A. & McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: Role of the STS region. *Trends in Cognitive Sciences, 4*(7), 267-278.
- Amaral, D. G., Schumann, C. M. & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences, 31*(3), 137-145.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- American Psychiatric Association, APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing
- Anello, A., Reichenberg, A., Luo, X., Schmeidler, J., Hollander, E., Smith, C. J., Silverman, J. M. (2009). Brief report: Parental age and the sex ratio in autism. *Journal of Autism & Developmental Disorders, 39*(10), 1487-1492.
- Antshel, K. M., Polacek, C., McMahon, M., Dygert, K., Spenceley, L., Dygert, L., Miller, L. & Faisal, F. (2011). Comorbid ADHD and anxiety affect social skills group intervention treatment efficacy in children with autism spectrum disorders. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics, 32*(6), 439-446
- Asperger, H. (1944). Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 117*(1), 76-136.
- Auyeung, B., Wheelwright, S., Allison, C., Atkinson, M., Samarawickrema, N. & Baron-Cohen, S. (2009). The children's Empathy Quotient and Systemizing Quotient: Sex differences in typical development and in autism spectrum conditions. *Journal of Autism & Developmental Disorders, 39*(11), 1509-1521.
- Baio, J. (2014). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveillance Summaries, 63*(2), 1-21.
- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D. & Charman, T. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: The Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet, 368*(9531), 210-215.
- Baird G, Norbury CF. (2015) Social (pragmatic) communication disorders and autism spectrum disorder. *Archives of Disease in Childhood*. pii: archdischild-2014-306944. doi:10.1136.
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences, 6*(6), 248-254.
- Baron-Cohen, S. (2009). Autism: The empathizing-systemizing (E-S) theory. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1156*, 68-80.

- Baron-Cohen, S., Cassidy, S., Auyeung, B., Allison, C., Achoukhi, M., Robertson, S., Lai, M. C. (2014). Attenuation of typical sex differences in 800 adults with autism vs. 3,900 controls. *PLoS One*, *9*(7), e102251.
- Baron-Cohen, S., Knickmeyer, R. C. & Belmonte, M. K. (2005). Sex differences in the brain: Implications for explaining autism. *Science*, *310*(5749), 819-823.
- Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Ashwin, E., Chakrabarti, B. & Knickmeyer, R. (2011). Why are autism spectrum conditions more prevalent in males? *Plos Biology*, *9*(6), e1001081.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A. & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, *11*(6), 1891-1898.
- 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.
- 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*.
- Beacher, F. D., Minati, L., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Lai, M. C., Gray, M. A., Critchley, H. D. (2012). Autism attenuates sex differences in brain structure: A combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology*, *33*(1), 83-89.
- Begeer, S., Mandell, D., Wijnker-Holmes, B., Venderbosch, S., Rem, D., Stekelenburg, F. & Koot, H. M. (2013). Sex differences in the timing of identification among children and adults with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *43*(5), 1151-1156.
- Bejerot, S., Eriksson, J. M., Bonde, S., Carlstrom, K., Humble, M. B. & Eriksson, E. (2012). The extreme male brain revisited: Gender coherence in adults with autism spectrum disorder. *British Journal of Psychiatry*, *201*, 116-123.
- Bernhardt, B. C. & Singer, T. (2012). The neural basis of empathy. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 1-23.
- Bhat, S., Acharya, U. R., Adeli, H., Bairy, G. M. & Adeli, A. (2014). Autism: Cause factors, early diagnosis and therapies. *Reviews in the Neurosciences*, *25*(6), 841-850.
- Bolte, S., Poustka, F. & Constantino, J. N. (2008). Assessing autistic traits: Cross-cultural validation of the social responsiveness scale (SRS). *Autism Research*, *1*(6), 354-363.
- Bolte, S., Duketis, E., Poustka, F. & Holtmann, M. (2011). Sex differences in cognitive domains and their clinical correlates in higher-functioning autism spectrum disorders. *Autism*, *15*(4), 497-511.
- Bos, P. A., Panksepp, J., Bluthé, R.-M., van Honk, J. (2012). Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social-emotional behavior: A review of single administration studies. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *33*(1), 17-35.
- Brothers, L. (1990). The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience*, *1*, 27-51.
- Bryant, B.K. (1982). An Index of Empathy for Children and Adolescents. *Child Development*, *53*, 413-425.

- Bzdok D, Schilbach L, Vogeley K, Schneider K, Laird AR, Langner R, Eickhoff SB (2012). Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind and empathy. *Brain Structure & Function*;217(4):783-96.
- Carter, A.S., Black, D.O., Tewani, S., Connolly, C.E., Kadlec, M.B. & Tager-Flusberg, H. (2007). Sex differences in toddlers with autism spectrum disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 37(1), 86-97.
- Cheslack-Postava, K. & Jordan-Young, R. M. (2012). Autism spectrum disorders: Toward a gendered embodiment model. *Social Science & Medicine*, 74(11), 1667-1674.
- Cohen, S., Conduit, R., Lockley, S. W., Rajaratnam, S. M. & Cornish, K. M. (2014). The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): A review. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1), 44.
- Constantino, J. N., Davis, S. A., Todd, R. D., Schindler, M. K., Gross, M. M., Brophy, S. L., 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.
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology*, 57(2), 245-254.
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P. & Morgan, J. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56(2), 399-413.
- Courchesne, E., Carper, R. & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, 290(3), 337-344.
- Cox, C. L., Uddin, L. Q., Di Martino, A., Castellanos, F. X., Milham, M. P. & Kelly, C. (2012). The balance between feeling and knowing: Affective and cognitive empathy are reflected in the brain's intrinsic functional dynamics. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 7(6), 727-737.
- Dadds, M. R., Hunter, K., Hawes, D. J., Frost, A. D. J., Vassallo, S., Bunn, P., El Masry, Y. (2008). A measure of cognitive and affective empathy in children using parent ratings. *Child Psychiatry & Human Development*, 39(2), 111-122.
- Dakin, S. & Frith, U. (2005). Vagaries of visual perception in autism. *Neuron*, 48, 497-507.
- Decety, J. & Cowell, J. M. (2014). The complex relation between morality and empathy. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(7), 337-339.
- Decety, J. & Jackson, P. L. (2004). The functional architecture of human empathy. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(2), 71-100.
- Deutsche K-SADS-Arbeitsgruppe, (2001). *ICD-10, DSM III-R, DSM-IV Fassung der Kiddie-SADS-PL (5. Auflage der deutschen Forschungsversion, erweitert um ICD-10-Diagnostik)*. Frankfurt: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters.
- Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L. Q., Sklar, A. B., Castellanos, F. X. & Milham, M. P. (2009). Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 65(1), 63-74.
- Dodell-Feder D, Koster-Hale J, Bedny M, Saxe R (2011). fMRI item analysis in a theory of mind task. *Neuroimage*. 15;55(2):705-12.

- Domes, G., Kumbier, E., Herpertz-Dahlmann, B. & Herpertz, S. C. (2008). Social cognition in autism. A survey of functional imaging studies. *Nervenarzt*, 79(3), 261-274.
- Duchan, Erin & Patel, Dilip R. (2012). Epidemiology of autism spectrum disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 59(1), 27-43.
- Dworzynski, Katharina, Ronald, A., Bolton, P. & Happe, F. (2012). How Different Are Girls and Boys Above and Below the Diagnostic Threshold for Autism Spectrum Disorders? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(8), 788–797.
- Ecker C (2016). The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting. *Autism: The International Journal of Research and Practice*; 14 pii: 1362361315627136.
- Ecker C, Shahidiani A, Feng Y, Daly E, Murphy C, D'Almeida V, Deoni S, Williams SC, Gillan N, Gudbrandsen M, Wichers R, Andrews D, Van Hemert L, Murphy DG (2014). The effect of age, diagnosis, and their interaction on vertex-based measures of cortical thickness and surface area in autism spectrum disorder. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria 1996)*; 121(9):1157-70.
- Ecker, C., Suckling, J., Deoni, S.C., Lombardo, M.V., Bullmore, E.T., Baron-Cohen, S., Consortium, M.A. (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), 195-209.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcin, C., Montiel-Nava, C., Patel, V., Paula, C. S., Wang, C., Yasamy, M. T. & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 160-179.
- Fan, Y., Duncan, N. W., de Greck, M. & Northoff, G. (2011). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 903-911.
- Fisch, G. S. (2013). Nosology and epidemiology in autism: Classification counts. *American Journal of Medical Genetics Part C, Seminars in Medical Genetics*, 161(9), 2399
- Fombonne, E. (2003). The prevalence of autism. *JAMA*, 289(1), 87-89.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*, 65(6), 591-598.
- Franz, M., Popp, K., Schaefer, R., Sitte, W., Schneider, C., Hardt, J., Braehler, E. (2007). Alexithymia in the German general population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 43, 54–62.
- Frazier, T. W., Georgiades, S., Bishop, S. L. & Hardan, A. Y. (2014). Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(3), 329-340 e321-323.
- Frazier, T. W. & Hardan, A. Y. (2009). A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biological Psychiatry*, 66(10), 935-941.
- Frith, C. & Frith, U. (2005). Theory of mind. *Current Biology*, 15(17), R644-646.
- Frith, U. & Happe, F. (2005). Autism spectrum disorder. *Current Biology*, 15(19), R786-790.

- Geschwind, Daniel H. (2009). Advances in autism. *Annual Review of Medicine*, 60, 367-380.
- Geschwind, Daniel H. & Levitt, Pat. (2007). Autism spectrum disorders: Developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(1), 103-111.
- Giarelli, E., Wiggins, L.D., Rice, C.E., Levy, S.E., Kirby, R.S., Pinto-Martin, J. & Mandell, D. (2010). Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disability & Health Journal*, 3(2), 107-116.
- Goebel, R. & van Atteveldt, N. (2009). Multisensory functional magnetic resonance imaging: A future perspective. *Experimental Brain Research*, 198(2-3), 153-164.
- Greimel, E., Schulte-Ruther, M., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B. & Konrad, K. (2011). Self-report and parental report of empathy in adolescents with autism. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 39(2), 113-121.
- Greimel, E., Schulte-Ruther, M., Kircher, T., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Fink, G. R., Konrad, K. (2010). Neural mechanisms of empathy in adolescents with autism spectrum disorder and their fathers. *Neuroimage*, 49(1), 1055-1065.
- Grossi, G. & Fine, C. (2012). The role of fetal testosterone in the development of "the essential difference" between the sexes: Some essential issues. In R. Bluhm, A. J. Jacobson & H. L. Maibom (Eds.), *Neurofeminism: Issues at the Intersection of Feminist Theory and Cognitive Science*: Palgrave Macmillan.
- Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685-694.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J. & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex*, 16(9), 1276-1282.
- Happé, F. & Frith, U. (2006). The weak coherence account: Detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 5–25.
- Hartley, Sigan L. & Sikora, Darryn. (2009). Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: An Examination of Developmental Functioning, Autistic Symptoms, and Coexisting Behavior Problems in Toddlers. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 39, 1715-1722.
- Head, A. M., McGillivray, J. A. & Stokes, M. A. (2014). Gender differences in emotionality and sociability in children with autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 5(1), 19.
- Hebron, J. & Humphrey, N. (2013). Exposure to bullying among students with autism spectrum conditions: A multi-informant analysis of risk and protective factors. *Autism*, 18(6), 618-630.
- Heinrichs, M., von Dawans, B., Domes, G. (2009). Oxytocin, vasopressin, and human social behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(4), 548-557.
- Hill, E. L. & Frith, U. (2003). Understanding autism: Insights from mind and brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 358, 281-289.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nyden, A., Wentz, E., Stahlberg, O., Leboyer, M. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 9, 35.

- Holtmann, M., Bolte, S. & Poustka, F. (2007). Autism spectrum disorders: Sex differences in autistic behaviour domains and coexisting psychopathology. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(5), 361-366.
- Horwitz, B., Friston, K. J. & Taylor, J. G. (2000). Neural modeling and functional brain imaging: An overview. *Neural Networks*, 13(8-9), 829-846.
- Hovenaars-van den Boom, M.A., Antonissen, A.C., Knoors, H., Vervloed, M.P. (2009). Differentiating characteristics of deafblindness and autism in people with congenital deafblindness and profound intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*;53(6):548-58.
- Jackson, P.L., Meltzoff, A.N., Decety, J. (2005). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage* 1;24(3):771-9.
- Jones, C. R. G., Pickles, A., Falcaro, M., Marsden, A. J. S., Happe, F., Scott, S. K., Charman, T. (2011). A multimodal approach to emotion recognition ability in autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology & Psychiatry and Allied Disciplines*, 52(3), 275-285.
- Kamp-Becker, I., Matthejat, F., Wolf-Ostermann, K. & Remschmidt, H. (2005). The Marburg Rating Scale for Asperger's Syndrome (MBAS) - A screening instrument for high-functioning autistic disorders. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 33(1), 15-26.
- Kamp-Becker, I., Schroder, J., Muehlan, H., Remschmidt, H., Becker, K. & Bachmann, C.J. (2011). Health-related quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 39(2), 123-131.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Kanske P., Böckler A., Singer T. (2015). Models, Mechanisms and Moderators Dissociating Empathy and Theory of Mind. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences – Social Behavior from Rodents to Humans: Neural Foundations and Clinical Implications* (Wöhr M, Krach S, eds.) Luxemburg: Springer.
- Kayser M.A. (2008). Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. *Seminars in Pediatric Neurology*; 15(3):127-31.
- Kirkovski, M., Enticott, P. G. & Fitzgerald, P. B. (2013). A Review of the Role of Female Gender in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
- Knickmeyer, R., Baron-Cohen, S., Raggatt, P. & Taylor, K. (2005). Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(2), 198-210.
- Kopp, S. & Gillberg, C. (2011). The Autism Spectrum Screening Questionnaire (ASSQ)-Revised Extended Version (ASSQ-REV): An instrument for better capturing the autism phenotype in girls? A preliminary study involving 191 clinical cases and community controls. *Research in Developmental Disabilities*, 32(6), 2875-2888.
- Kopp, S., Kelly, K. B. & Gillberg, C. (2010). Girls with social and/or attention deficits: A descriptive study of 100 clinic attenders. *Journal of Attention Disorders*, 14(2), 167-181.
- Krach, S. (2013). *Empathie für sozialen und körperlichen Schmerz bei Autismus*. Presentation at the DGKJP Congress 2013, Rostock.

- Krach, S., Cohrs, J. C., de Echeverria Loebell, N. C., Kircher, T., Sommer, J., Jansen, A. & Paulus, F. M. (2011). Your flaws are my pain: Linking empathy to vicarious embarrassment. *PLoS One*, 6(4), e18675.
- Krach, S., Kamp-Becker, I., Einhäuser, W., Sommer, J., Frässle, S., Jansen, A., Rademacher, L., Müller-Pinzler, L., Gazzola, V., Paulus, F.M. (2015). Evidence from pupillometry and fMRI indicates reduced neural response during vicarious social pain but not physical pain in autism. *Human Brain Mapping*; 36(11):4730-44.
- Lai, M. C., Lombardo, M., Auyeung, B., Chakrabarti, B. & Baron-Cohen, S. (2014). Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., Suckling, J., Ruigrok, A. N., Chakrabarti, B., Ecker, C., Baron-Cohen, S. (2013). Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain*, 136(Pt 9), 2799-2815.
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., Pasco, G., Ruigrok, A. N., Wheelwright, S. J., Sadek, S. A., Baron-Cohen, S. (2011). A behavioral comparison of male and female adults with high functioning autism spectrum conditions. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 6(6), e20835.
- Lamm, C., Decety, J. & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*, 54(3), 2492-2502.
- Lampi, K. M., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Lehti, V., Helenius, H., Gissler, M., Brown, A. S. & Sourander, A. (2013). Parental age and risk of autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(11), 2526-2535.
- Lange, N., Travers, B.G., Bigler, E.D., Prigge, M.B., Froehlich, A.L., Nielsen, J.A., Cariello, A.N., Zielinski, B.A., Anderson, J.S., Fletcher, P.T., Alexander, A.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.
- Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M. & McLennan, J. (1989). Autism diagnostic interview: A standardized investigator-based instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19(3), 363-387.
- Lehnertz, K. (read 2014). Funktionelle MRT. Retrieved 22 Dec 2014, from <http://epileptologie-bonn.de/cms/upload/homepage/lehnertz/FMRT.pdf>
- Levy, S.E., Giarelli, E., Lee, L.C., Schieve, L.A., Kirby, R.S., Cunniff, C., Nicholas, J., Reaven, J., Rice, C.E. (2010). Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*;31(4):267-75.
- Lombardo, M. V., Barnes, J. L., Wheelwright, S. J. & Baron-Cohen, S. (2007). Self-referential cognition and empathy in autism. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 2(9), e883.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H., Leventhal, B., DiLavore, P., Rutter, M. (2000). *Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)*. Los Angeles: Western Psychological Services.

- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P.C., Risi, S., Gotham, K. & Bishop, S.L. (2012). *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part 1) Modules 1-4*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- 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.
- Lugnegard, T., Hallerback, 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.
- Mandy, W., Chilvers, R., Chowdhury, U., Salter, G., Seigal, A. & Skuse, D. (2012). Sex differences in autism spectrum disorder: Evidence from a large sample of children and adolescents. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 42(7), 1304-1313.
- Masten, C. L., Morelli, S. A. & Eisenberger, N. I. (2011). An fMRI investigation of empathy for 'social pain' and subsequent prosocial behavior. *Neuroimage*, 55(1), 381-388.
- McLennan, J. D., Lord, C. & Schopler, E. (1993). Sex differences in higher functioning people with autism. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 23(2), 217-227.
- Miller, J. S., Bilder, D., Farley, M., Coon, H., Pinborough-Zimmerman, J., Jenson, W., Rice, C. E., Fombonne, E., Pingree, C. B., Ritvo, E., Ritvo, R.-A. & McMahon, W. M. (2013). Autism spectrum disorder reclassified: A second look at the 1980s Utah/UCLA Autism Epidemiologic Study. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 43(1), 200-210
- Murphy, D. G., Beecham, J., Craig, M. & Ecker, C. (2011). Autism in adults. New biological findings and their translational implications to the cost of clinical services. *Brain Research*, 1380, 22-33.
- Nalik, O. (read 2014). Theorie der fMRT: Datenerzeugung, Datenauswertung, Darstellung der Aktivierungskarten. Fachbereich 12 (Mathematik), Seminar Medizinische Bildverarbeitung. Philipps Universität Marburg. Marburg. Retrieved from http://www.mathematik.uni-marburg.de/~naliko/texte/medbv_olaf_nalik_theorie_der_fmrt.pdf
- Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J. K., Levy, S. E., Windham, G. C. (2007). The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*, 28, 235-258.
- Nomi, J.S., Uddin, L.Q. (2015). Developmental changes in large-scale network connectivity in autism. *NeuroImage: Clinical*.6;7:732-41.
- Norbury, C.F. (2014). Practitioner review: Social (pragmatic) communication disorder conceptualization, evidence and clinical implications. *Journal of Child Psychology & Psychiatry and Allied Disciplines*. 2014 Mar;55(3):204-16. doi: 10.1111/jcpp.12154.
- Nordahl, C. W., Scholz, R., Yang, X., Buonocore, M. H., Simon, T., Rogers, S. & Amaral, D. G. (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), 53-61.

- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868-9872.
- Pabst, C. (2013). *Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. UKGM, Standort Marburg, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie.
- Park, H. J. & Friston, K. (2013). Structural and functional brain networks: From connections to cognition. *Science*, 342(6158), 1238411.
- Parker, J. D. A., Bagby, R. M., Taylor, G. J., Endler, N. S. & Schmitz, P. (1993). Factorial validity of the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *European Journal of Personality*, 7, 221-232.
- Paulus, F. M., Kamp-Becker, I. & Krach, S. (2013). Demands in reflecting about another's motives and intentions modulate vicarious embarrassment in autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 34(4), 1312-1321.
- Paulus, F. M., Muller-Pinzler, L., Jansen, A., Gazzola, V. & Krach, S. (2014). Mentalizing and the Role of the Posterior Superior Temporal Sulcus in Sharing Others' Embarrassment. *Cerebral Cortex*, 25, 2065-2075.
- Paulus, F. M., Muller-Pinzler, L., Westermann, S. & Krach, S. (2013). On the distinction of empathic and vicarious emotions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 196.
- Pelphrey, K. A., Shultz, S., Hudac, C. M. & Vander Wyk, B. C. (2011). Research review: Constraining heterogeneity: The social brain and its development in autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology & Psychiatry and Allied Disciplines*, 52(6), 631-644.
- Petermann, F. & Petermann, U. (2008). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - IV* Göttingen: Hogrefe.
- Poustka, L., Rehm, A., Holtmann, M., Bock, M., Böhmert, C., Dziobek, I. (2010). Dissoziation von kognitiver und affektiver Empathie bei Jugendlichen mit Autismus-Spektrum-Störungen. *Kindheit und Entwicklung*, 19 (3), 177-183.
- Radke, S., Derntl, B. (2016). Affective responsiveness is influenced by intake of oral contraceptives. *European Neuropsychopharmacology*, 26(6), 1014-1019.
- Remschmidt, H., Schmidt, M. & Poustka, F. (2006). Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO. *Huber, Bern*, 5.
- Remschmidt, H. & Kamp-Becker, I. (2006). *Asperger Syndrom*. Heidelberg: Springer.
- Rivet, T., Matson, J. (2010). Review of gender differences in core symptomatology in autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5 (2011) 957-976.
- Robinson, E. B., Lichtenstein, P., Anckarsater, H., Happe, F. & Ronald, A. (2013). Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(13), 5258-5262.
- Rutter, M., Le Couteur, A. & Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Saarela, M. V., Hlushchuk, Y., Williams, A. C., Schurmann, M., Kalso, E. & Hari, R. (2007). The compassionate brain: Humans detect intensity of pain from another's face. *Cerebral Cortex*, 17(1), 230-237.
- Schneider, K., Regenbogen, C., Pauly, K. D., Gossen, A., Schneider, D. A., Mevissen, L., Schneider, F. (2013). Evidence for gender-specific endophenotypes in high-

- functioning autism spectrum disorder during empathy. *Autism Research*, 6(6), 506-521.
- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: The role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 125-141.
- Silani, G., Bird, G., Brindley, R., Singer, T., Frith, C. & Frith, U. (2008). Levels of emotional awareness and autism: An fMRI study. *Social Neuroscience*, 3(2), 97-112.
- Simms, M.D., Jin, X.M. (2015). Autism, Language Disorder, and Social (Pragmatic) Communication Disorder: DSM-V and Differential Diagnoses. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*; VOL: 36 (8); p. 355-62.
- Sipes, M., Matson, J., Worley, J., Kozlowski, A. (2011). Gender differences in symptoms of Autism Spectrum Disorders in toddler. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 1465-1470.
- Skuse, D. H. (2000). Imprinting, the X-chromosome, and the male brain: Explaining sex differences in the liability to autism. *Pediatric Research*, 47(1), 9-16.
- Solomon, M., Miller, M., Taylor, S. L., Hinshaw, S. P. & Carter, C. S. (2011). Autism Symptoms and Internalizing Psychopathology in Girls and Boys with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 42:48–59.
- Sprenger, L., Bühler, E., Poustka, L., Bach, C., Heinzl-Gutenbrunner, M., Kamp-Becker, I., Bachmann, C. (2013). Impact of ADHD symptoms on autism spectrum disorder symptom severity. *Research in Developmental Disabilities* 34(10), 3545-3552.
- Szatmari, P., Liu, X.-Q., Goldberg, J., Zwaigenbaum, L., Paterson, A. D., Woodbury-Smith, M., Thompson, A. (2012). Sex differences in repetitive stereotyped behaviors in autism: Implications for genetic liability. *American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B(1), 5-12.
- Tracy, J. L., Robins, R. W., Schriber, R. A. & Solomon, M. (2011). Is emotion recognition impaired in individuals with autism spectrum disorders? *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 41(1), 102-109.
- Uddin, L.Q., Supekar, K., Menon, V. (2013 a). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Frontiers in Human Neuroscience*. 7; 7:458.
- Uddin, L.Q., Supekar, K., Lynch, C.J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., Ryali, S., Menon, V. (2013 b). Salience Network–Based Classification and Prediction of Symptom Severity in Children With Autism. *JAMA Psychiatry*; 70(8): 869–879.
- Van Wijngaarden-Cremers, P. J., van Eeten, E., Groen, W. B., Van Deurzen, P. A., Oosterling, I. J. & Van der Gaag, R. J. (2014). Gender and age differences in the core triad of impairments in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 44(3), 627-635.
- Vollm, B. A., Taylor, A. N. W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29(1), 90-98.
- Werling, D. M. & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146-153.
- World Health Organization, WHO. (2010). *Multiaxial classification of child and adolescent psychiatric disorders: the ICD-10 classification of mental and*

behavioural disorders in children and adolescents, 5th edition: Cambridge University Press

Worley, J., Matson, J. (2010). Psychiatric symptoms in children diagnosed with an Autism Spectrum Disorder: An examination of gender differences. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 1086-1091.

Zoll, C. & Enz, S. (2011). *A Questionnaire to Assess Affective and Cognitive Empathy in Children*. Otto-Friedrich-Universität Bamberg, Bamberg.

8.2 Index of Figures

- Fig. 1 Model concept for the etiopathogenesis of Autism Spectrum Disorder
- Fig. 2 Theoretical concepts about neural impairments in ASD
- Fig. 3 Functional connectivity in children and adults with ASD
- Fig. 4 Multiple-threshold model
- Fig. 5 Multifactorial liability model
- Fig. 6 The social brain
- Fig. 7 Neural empathy- and Theory of Mind-networks
- Fig. 8 Neural activation during social and physical pain in previous studies
- Fig. 9 Changes in the neural metabolism
- Fig. 10 Examples for neutral and physically painful stimulus
- Fig. 11 Paradigm sequence for EPP
- Fig. 12 Neutral stimulus for ESP
- Fig. 13 AES stimulus for ESP
- Fig. 14 UAES stimulus for ESP
- Fig. 15 Paradigm sequence for ESP
- Fig. 16 Ratings of physical pain
- Fig. 17 Ratings of social pain
- Fig. 18 Regions of increased neural activation during EPP
- Fig. 19 Regions of significantly lower activation in F-ASD (EPP)
- Fig. 20 Cerebral activation during ESP
- Fig. 21 Increased activation of the left AI in ESP

8.3 Index of Tables

- Table 1: Participants with ASD and drop-outs
- Table 2: Study Sample Characteristics
- Table 3: Behavioral Data from the Empathy Questionnaire

8.4 Index of Abbreviations (in alphabetical order)

ACC	Anterior Cingulate Cortex
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
AE	Affective Empathy
AES	Aware Embarrassment Situation
AI	Anterior Insula
ANOVA	Analysis Of Variance
APA	American Psychiatric Association
AQ	Autism Spectrum Questionnaire
ASD	Autism Spectrum Disorder
ATP	Adenosinetriphosphate
BIE	Bryant Index of Empathy
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
CNV	Copy Number Variation
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th edition
dTPJ	Dorsal Temporo-Parietal Junction
EMB	Extreme Male Brain
EPI	Echo Planar Imaging
EPP	Empathy for Physical Pain
EQ	Empathy Questionnaire
ESP	Empathy for Social Pain
F-ASD	Female Autism Spectrum Disorder group
FFA	Fusiform Face Area
FFG	Fusiform Gyrus
F-HC	Female Healthy Control group
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FQ	Friendship Questionnaire
FWE	Family Wise Error
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
GLM	General Linear Model
HFA	High Functioning Autism
ICD-10	International Classification of Diseases, 5 th edition, 2010
IQ	Intelligence Quotient
K-SADS-PL	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children -Present and Lifetime Version
LFA	Low Functioning Autism
MBAS	Marburg Rating Scale for Asperger Syndrome
MFC	Medial Frontal Cortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MNS	Mirror Neuron System
mPFC	Medial Prefrontal Cortex
MR	Mental Retardation
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NEUT	Neutral (situation within the paradigms)
OFC	Orbital Frontal Cortex
PAIN	Painful (situation within the paradigms)

PCC	Posterior Cingulate Cortex
PFC	Prefrontal Cortex
PRE	Precuneus
ROI	Region Of Interest
RSQ	Rejection Sensitivity Questionnaire
SON-R	Snijders Oomen Non-verbal Intelligence Test-Revised
SPM	Statistical Parametric Mapping
SQ	Systemizing Questionnaire
SRS	Social Responsiveness Scale
STG	Superior Temporal Gyrus
STS	Superior Temporal Sulcus
TD	Typically Developed
ToM	Theory of Mind
TP	Temporal Poles
TPJ	Temporo-Parietal Junction
UAES	Unaware Embarrassment Situation
US	United States (of America)
vTPJ	Ventral Temporo-Parietal Junction
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHO	World Health Organization
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children

9. Appendix

9.1 Questionnaires

9.1.1 Autism Spectrum Questionnaire

ASPERGER FRAGEBOGEN AQ

Entwickelt von S. Baron-Cohen, Cambridge, UK; deutsche Übersetzung: C.M. Freitag, Homburg

Originalveröffentlichung: Journal of Autism and Developmental Disorders, 2001 und im Buch: The Essential Difference, 2003.

Sämtliche Informationen werden vertraulich behandelt und unterliegen dem Datenschutz.

Name: _____

Geschlecht: 0 männlich 0 weiblich

Geburtsdatum: _____._____._____

Das heutige Datum: _____._____._____

Zum Ausfüllen des Fragebogens:

Der Fragebogen besteht aus einer Liste von Sätzen. Bitte, lese jeden Satz sehr aufmerksam durch und überlege, ob und wie stark Du dem Satz zustimmen kannst. Umfahre dann die entsprechende Antwort mit einem Kreis.

Bitte, lassen Sie keinen Satz aus.

Beispiele:

E1: Ich nehme gerne Risiken auf mich.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
E2: Ich spiele gerne Brettspiele.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
E3: Ich finde es leicht, ein Instrument spielen zu lernen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
E4: Andere Kulturen faszinieren mich.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu

Fragebogen:

1. Ich mache lieber Sachen mit anderen als alleine.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
2. Ich bevorzuge, Dinge immer wieder auf dieselbe Art und Weise zu machen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
3. Wenn ich mir etwas vorzustellen versuche, fällt es mir sehr leicht, ein Bild im Kopf entstehen zu lassen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
4. Ich verliere mich in Aufgaben oft so, dass ich alle anderen Dinge rundherum vergesse.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
5. Ich höre oft leise Geräusche, die andere nicht hören.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu

6. Ich merke mir oft Autonummer oder Schilder mit ähnlichen Beschriftungen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
7. Andere Menschen sagen mir häufig, dass das, was ich gesagt habe, unhöflich war, obwohl ich denke, es sei höflich gewesen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
8. Wenn ich eine Geschichte lese, kann ich mir leicht vorstellen, wie die Figuren in der Geschichte aussehen könnten.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
9. Datumsangaben faszinieren mich.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
10. Ich kann in einer Gruppe leicht den Gesprächen von mehreren unterschiedlichen Menschen folgen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
11. In sozialen Situationen fühle ich mich wohl.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
12. Ich bemerke öfters Details, die andere Menschen nicht mitbekommen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
13. Ich würde lieber in die Bibliothek als zu einer Party gehen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
14. Mir fällt es leicht, Geschichten zu erfinden.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
15. Ich fühle mich eher von Menschen als von Gegenständen angezogen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
16. Bestimmten Interessen gehe ich sehr gezielt nach und ärgere mich, wenn ich daran gehindert werde.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
17. Ich genieße Gespräche über Land und Leute.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
18. Wenn ich mich unterhalte, können mich andere kaum unterbrechen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
19. Zahlen faszinieren mich.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
20. Wenn ich eine Geschichte lese, fällt es mir schwer, mir die Absichten der Figuren auszumalen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
21. Mir macht es keinen besonderen Spaß, Romane zu lesen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu

22. Mir fällt es schwer, neue Freunde kennen zu lernen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
23. Mir fallen ständig Muster an Gegenständen auf.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
24. Ich würde eher ins Theater als in ein Museum gehen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
25. Es macht mir nichts aus, wenn sich mein Tagesablauf verändert.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
26. Ich stelle oft fest, dass ich nicht weiß, wie ich ein Gespräch aufrechterhalten kann.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
27. Es fällt mir leicht, Zwischentöne zu verstehen, wenn sich jemand mit mir unterhält.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
28. Normalerweise konzentriere ich mich mehr auf das Gesamtbild als auf Details.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
29. Ich kann mir Telefonnummern schlecht merken.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
30. Kleine Veränderungen einer bestimmten Situation oder an Personen fallen mir kaum auf.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
31. Wenn ich mit jemandem rede, merke ich, wenn es ihm/ihr langweilig wird.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
32. Mir fällt es leicht, mehrere Sachen gleichzeitig zu machen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
33. Wenn ich mit jemandem spreche, weiß ich nicht genau, wann ich an der Reihe bin.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
34. Ich bin gerne spontan.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
35. Ich verstehe Pointen bei einem Witz oft als allerletzte/r.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
36. Mir fällt es leicht herauszufinden, was jemand denkt, wenn ich nur auf ihr/sein Gesicht schaue.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
37. Wenn ich unterbrochen worden bin, kann ich schnell mit meiner vorherigen Tätigkeit weitermachen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu

38. Mir macht es Spaß, mich mit Leuten zu unterhalten.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
39. Oft wird mir erzählt, dass ich ständig über dieselben Dinge spreche.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
40. Als ich klein war, habe ich gerne Rollenspiele mit anderen Kindern gespielt.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
41. Ich sammle gerne Informationen zu Kategorien einer Sache, z.B. zu Autotypen Vogelarten, Zugtypen oder Pflanzenarten.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
42. Mir fällt es schwer, mich in andere Personen hineinzusetzen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
43. Ich plane Sachen, die ich unternehmen will, immer sehr gründlich.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
44. Ich genieße soziale Ereignisse.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
45. Mir fällt es schwer zu erkennen, was andere Menschen vorhaben.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
46. Unbekannte Situationen ängstigen mich.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
47. Ich lerne gerne neue Leute kennen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
48. Ich bin sehr diplomatisch.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
49. Ich erinnere mich schlecht an Geburtstage.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
50. Mir fällt es leicht, Rollen- oder Phantasiespiele mit Kindern zu spielen.	ich stimme eindeutig zu	ich stimme ein wenig zu	ich stimme eher nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu

Vielen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens! Bitte, gehe die Antworten nochmals durch und sehe nach, ob Du alle so beantwortet hast, wie Du es gerne wolltest.

9.1.2 Empathy Questionnaire (EQ)

Hallo!

Mit diesem Fragebogen möchten wir gerne erfahren, was Du denkst und wie Du Dich fühlst. Dazu möchten wir Dich bitten, anzugeben, ob die folgenden Aussagen auf dich zutreffen oder nicht. Es ist wichtig, dass du dich bei allen Aussagen für eine Antwort entscheidest und den entsprechenden Kreis ankreuzt. Es gibt keine „falschen“ oder „richtigen“ Antworten, nur welche, die für dich persönlich stimmen!

Viel Spaß beim Ausfüllen! Los geht's...

1. Ich liebe Schulferien.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

2. Kinder, die keine Spielsachen oder Kleider haben, tun mir leid.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

3. Wenn ich mich über jemanden ärgere, versuche ich normalerweise, mir vorzustellen, was diese andere Person denkt und fühlt.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

4. Es macht mich traurig, wenn ein Kind niemanden findet, der mit ihm spielt.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

5. Ich sehe einer Person an, ob sie glücklich ist.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

6. Ein Kind zu sehen, das weint, macht mich traurig.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

7. Ich beobachte gerne Menschen, die Geschenke auspacken, auch wenn ich selbst kein Geschenk bekomme.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

8. Es kommt vor, dass ich beim Fernsehen weine.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

9. Wenn ich sehe, dass auf einem anderen Kind herumgehackt wird, tut mir dieses Kind leid.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

10. Wenn ich und meine Freunde anderer Meinung darüber sind, was wir tun wollen, denke ich immer genau über alle Vorschläge nach, bevor ich mich für einen entscheide.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

11. Am Gesichtsausdruck meiner Eltern kann ich ihre Laune erkennen.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

12. Es tut mir leid, wenn einem Kind wehgetan wird.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

13. Es tut mir nicht leid, wenn andere Kinder geärgert oder gehänselt werden.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

14. Ich sehe sofort, wenn meinen besten Freund etwas bedrückt.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

15. Einige Lieder machen mich so traurig, dass ich weinen könnte.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

16. Ich habe Mitleid mit Menschen, die nicht die Dinge haben, die ich besitze.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

17. Oft kann ich die Sätze anderer vollenden, weil ich weiß, was sie sagen wollen.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

18. Wenn ich jemanden leiden sehe, geht es mir auch schlecht.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

19. Manchmal versuche ich meine Freunde besser zu verstehen, indem ich mir die Dinge aus ihrer Sicht vorstelle.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

20. Wenn ich an einer Not leidenden Person vorbeilaufe, dann möchte ich ihr etwas geben.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

21. Beim Telefonieren kann ich an der Stimme hören, ob der andere fröhlich oder traurig ist.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

22. Wenn ein anderes Kind geschimpft wird, berührt es mich.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

23. Bei Filmen oder Büchern weiß ich schon vorher, wie die Geschichte ausgeht.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

24. Wenn ich ein anderes Kind sehe, das verletzt oder traurig ist, tut es mir leid.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

25. Wenn sich meine Eltern ärgern, fühle ich mich unwohl.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

26. Ich denke, dass verschiedene Menschen unterschiedliche Meinungen zu ein und derselben Sache haben können.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

27. Es tut mir leid, wenn einem Tier wehgetan wird.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

28. Wenn andere Kinder traurig sind oder Ärger haben, tun sie mir oft leid.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

29. Ich kann meinen Eltern schon am Gesicht ansehen, ob es Sinn macht, sie um etwas zu bitten.

trifft nicht zu trifft kaum zu teils/teils trifft überwiegend zu trifft vollständig zu

Geschafft!



Vielen Dank für Deine Hilfe!

9.1.3 Bryant Index of Empathy (BIE)

Name: _____ Geb.datum: _____

ausgefüllt am: _____

Bitte lies Dir jede der folgenden Aussagen durch. Gib immer an, inwieweit sie auf Dich zutrifft, indem Du ein Kreuz um die jeweilige Zahl machst.

Beispiel	trifft gar nicht zu	trifft stark zu
Sportstunden machen mir Spaß.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	

Wenn die Aussage ein wenig auf Dich zutrifft, dann mache ein Kreuz bei "1". Wenn die Aussage gar nicht auf Dich zutrifft, dann mache ein Kreuz bei "-4". Bitte lass keine Aussage aus. Mache bitte bei jeder Aussage nur *ein* Kreuz.

	trifft gar nicht zu	trifft stark zu
1. Es macht mich traurig, wenn ich ein Mädchen sehe, das keinen Spielkameraden findet.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
2. Leute, die sich in der Öffentlichkeit küssen und umarmen, sind albern.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
3. Jungen, die weinen, weil sie glücklich sind, sind albern.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
4. Ich schaue sehr gerne Leuten zu, wenn sie Geschenke auspacken, auch wenn ich selbst kein Geschenk bekomme.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
5. Wenn ich einen Jungen sehe, der weint, ist mir selbst nach Weinen zumute.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
6. Ich rege mich auf, wenn ich sehe, dass einem Mädchen wehgetan wird.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
7. Selbst wenn ich nicht weiß, aus welchem Grund jemand lacht, lache ich auch mit.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
8. Manchmal muss ich beim Fernsehschauen weinen.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
9. Mädchen, die weinen, weil sie glücklich sind, sind albern.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
10. Es ist für mich schwierig zu verstehen, warum sich jemand anderes aufregt.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
11. Ich rege mich auf, wenn ich sehe, dass einem Tier wehgetan wird.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	

	trifft gar nicht zu	trifft stark zu
12. Es macht mich traurig, wenn ich einen Jungen sehe, der keinen Spielkameraden findet.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
13. Manchmal machen mich Lieder so traurig, dass mir zum Weinen zumute ist.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
14. Ich rege mich auf, wenn ich sehe, dass einem Jungen wehgetan wird.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
15. Erwachsene weinen manchmal, obwohl es keinerlei Grund gibt, über etwas traurig zu sein.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
16. Es ist dumm, Hunde und Katzen so zu behandeln, als hätten sie Gefühle wie Menschen.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
17. Ich werde wütend, wenn ich mitbekomme, dass ein Klassenkamerad to tut, als bräuchte er die ganze Zeit vom Lehrer Hilfe.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
18. Kinder, die keine Freunde haben, wollen wahrscheinlich auch keine	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
19. Wenn ich ein Mädchen sehe, das weint, ist mir selbst zum Weinen zumute.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
20. Ich finde es lustig, dass manche Leute weinen, wenn sie einen traurigen Film anschauen oder ein trauriges Buch lesen.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
21. Ich kann gut alle meine Kekse aufessen, auch wenn ich merke, dass jemand mich anschaut und auch einen Keks möchte.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	
22. Ich rege mich <i>nicht</i> auf, wenn ich mitbekomme, wie ein Klassenkamerad von einem Lehrer bestraft wird, weil er die Schulregeln missachtet hat.	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4	

9.1.4 Kiddie-SADS-PL

Diagnostisches Interview Kiddie-Sads-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) Screening Interview

Probandenname:

Geburtsdatum:

Krankenhaus:

Behandelnder Arzt:

Untersucher:

Probandennummer:

Datum des Interviews:

Tag

Monat

Jahr

5. Auflage der deutschen Forschungsversion, erweitert um ICD-10-Diagnostik, Juli 2000/Juli2001

Übersetzung und Adaptation: Cynthia Delmo, Olaf Weiffenbach, Martin Gabriel, Christina Stadler, Fritz Poustka
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters; Deutschordenstraße 50, 60528 Frankfurt am Main
(Adaptation des ICD-10 Algorithmus: Birgit Bruhl, Romuald Brunner, Manfred Döpfner, Martin Gabriel,
Michael Huss, Gerd Lehmkuhl, Ulrike Lehmkuhl, Fritz Poustka, Ulrich Preuss, Uwe Streibhardt, Olaf
Weiffenbach)

Bearbeitete Teile: ___ Screening Interview ___#1 ___#2 ___#3 ___#4 ___#5

Because of the length of this instrument (241 pages in the German version) only the first page is displayed here. The full version is available online for download, for example at the following websites.

English Version:

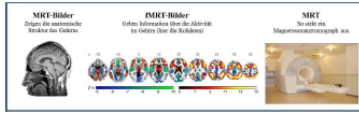
<http://www.psychiatry.pitt.edu/sites/default/files/Documents/assessments/ksads-pl.pdf>

German Version:

http://adhs-essen.com/PDF/K-SADS_Fragebogen.pdf

9.2 Study Material

9.2.1 Informational Flyer



Für dieses Forschungsprojekt suchen wir Mädchen bzw. junge Frauen, bei denen die Diagnose Autismus (z.B. Asperger-Syndrom oder hochfunktionaler Autismus) gestellt wurde.

Wenn Sie als Eltern oder Ihr Kind Fragen haben, nehmen Sie Kontakt mit uns auf. Gerne informieren wir über das Projekt und beantworten Ihre Fragen.

Auch wenn Sie nur an Teilen unseres Projektes teilnehmen möchten – scheuen Sie sich nicht, sich bei uns zu melden. Wir sind für jede Unterstützung dankbar!

Für weitere Fragen zur Durchführung der geplanten Untersuchung stehen Ihnen als Ansprechpartner zur Verfügung:

PD Dr. Inge Kamp-Becker
Leitende Psychologin (Forschung)

Anna-Lena Paye
Ärztin

Liebe Kinder und Jugendliche,
sehr geehrte Eltern,

Mädchen/Frauen und Jungen/Männer unterscheiden sich nicht nur durch äußere Merkmale, sondern auch in manchen anderen Dingen (Interessen, Vorlieben usw.). Wir möchten in unserer Studie untersuchen, wie Mädchen/Frauen und Jungen/Männer sich in der Wahrnehmung und Einschätzung verschiedener Situationen unterscheiden. Dies erscheint uns wichtig, um die Unterschiede zwischen den Geschlechtern besser zu verstehen.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die derzeitige Autismus-Forschung hauptsächlich auf Jungen und Männer bezieht und Mädchen und Frauen mit Autismus oft erst spät erkannt werden, haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, die Besonderheiten und Unterschiede der „weiblichen Variante“ des Autismus heraus zu arbeiten. Wir erhoffen uns dadurch neue Erkenntnisse, die einer früheren Diagnostizierung und Einleitung von adäquaten therapeutischen Interventionen gerade für Mädchen und Frauen mit Autismus-Spektrum-Störungen zu Gute kommen sollen.



Kontakt

So können Sie uns erreichen:

Institutsambulanz für
Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
Schützenstraße 49 - 35039 Marburg
Tel.: (06421)5866469
Fax: (06421)5863078

E-Mail: akampman@med.uni-marburg.de

Wir freuen uns auf Ihre Nachricht!

Anfahrt

Mit dem Auto aus Richtung

Gießen / Süden ...

... über die B3, Abfahrt 'Marburg Mitte', anschließend - der Ausschleifung 'Ortenberg' folgend - links und nach ca. 500 m rechts in die Rudolf-Bultmann-Straße.

Kassel / Norden ...

... über die B3, Abfahrt 'Marburg Bahnhofstraße' anschließend - der Ausschleifung 'Ortenberg' folgend - geradeaus etwa 400m parallel zur B3. Dann links in die Rudolf-Bultmann-Straße abbiegen.

Die Straße führt über eine Brücke zum Ortenberg hoch. An der nächsten Querstraße (links Schützenstraße, rechts Georg-Voigt-Straße) geht es geradeaus weiter. Dort finden Sie gebührenpflichtige Parkplätze. Von dort gehen Sie zu Fuß ein Stück die Schützenstraße entlang bis zur ersten Einfahrt rechts (siehe Titelbild).

Mit öffentlichen Verkehrsmitteln (Bahn, Bus) ...

... bis zum Bahnhof. Vom dort ist die Klinik zu Fuß in ca. 15 Minuten erreichbar: Aus dem Hauptbahnhof kommend befindet sich linkerhand eine Fußgängerbrücke über die Schienen. Auf der anderen Seite der Brücke ca. 100m weitergehen und nach rechts in die Schützenstraße einbiegen. Den Eingang zum Klinikbereich erreichen Sie nach etwa 250m auf der linken Straßenseite. Auf dem Gelände werden Sie durch Wegweiser weitergeführt.

Im Bereich dieser Einfahrt befindet sich auch eine Haltestelle der Stadtbuslinie 8.



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. Katja Becker



Forschungsprojekt Die weibliche Variante des Autismus

Wir suchen
Studienteilnehmerinnen!

Für die Studie: „Die weibliche Variante des hochfunktionalen Autismus“ suchen wir noch Teilnehmerinnen, die bereit sind, unser Forschungsvorhaben zu unterstützen. Die Untersuchung gliedert sich in mehrere Teile:

- Einladung in unsere Ambulanz zur Durchführung einer standardisierten Diagnostik (ADI-R, ADOS) – falls diese noch nicht durchgeführt wurde. Außerdem würden wir noch einige computergestützte Testverfahren durchführen.
- Ausfüllen von Fragebögen (durch Eltern und Kinder bzw. Jugendliche), die zugesandt werden. Das Porto für die Rücksendung wird von uns selbstverständlich übernommen; ein an uns adressierter Rückumschlag liegt den Fragebögen bei.
- Wir möchten den Teilnehmerinnen einige Bilder zeigen, auf denen Personen z.B. ein kleines Missgeschick passiert. Außerdem möchten wir ein kleines Computerspiel spielen. Währenddessen liegt die Person in einer großen Röhre (MRT), die Bilder vom Kopf macht. Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein modernes Verfahren, mit dem detailgetreue Schnittbilder des menschlichen Körpers ohne Einsatz von Röntgenstrahlen erstellt werden. So können wir beobachten, was während der Betrachtung der Bilder im Gehirn passiert.



Über uns

Seit 2001 existiert an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg die Arbeitsgruppe „Autismus-Spektrum-Störungen“. Sowohl in wissenschaftlicher Hinsicht ("Marburger Untersuchungs- und Forschungsprogramm zum Asperger-Syndrom und High-functioning Autismus", mit genetischen Untersuchungen, differentialdiagnostischen Fragestellungen, Entwicklung und Validierung von Untersuchungsmethoden, Bildgebungsstudien) als auch in klinischer Hinsicht (Spezialambulanz für Autismus-Spektrum-Störungen mit bundesweitem Einzugsgebiet) ist eine profunde Expertise auf dem Gebiet Autismus vorhanden.

Bilder: C. Fischer; Autismus.ch

9.2.2 Study Information – for participants and parents

a) for children:



Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie
FB Medizin der Philipps-Universität Marburg, 35033 Marburg

Fachbereich Medizin
Klinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie

Direktorin: Prof. Dr. med. Katja Becker

Bereich Lehre und Forschung

Projektleiterin PD Dr.phil. I.Kamp-Becker
Anschrift: Hans-Sachs-Str. 6
35039 Marburg
Tel.: 06421-5866469
Fax: 06421-5863078

Probanden-Information für Forschungsvorhaben mit fMRT- Untersuchungen

**zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Untersucher für die Studie:
„Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachliche
und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“**

Patienteninformation (12 – 14 Jahre)

Liebe(r) _____ ,

wir bitten Dich, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen und erklären Dir hier, was in der Studie gemacht werden soll. Dann kannst Du Dich entscheiden, ob Du mitmachen willst oder nicht. Die Teilnahme ist freiwillig. Wenn Du nicht mitmachen willst, ist das in Ordnung und Du hast davon keine Nachteile.

(1) Information zur Studie: Warum machen wir diese Studie?

Mädchen und Jungen unterscheiden sich nicht nur durch äußere Merkmale, sondern auch in manchen anderen Dingen (Interessen, Vorlieben usw.). Wir möchten in unserer Studie untersuchen wie Mädchen und Jungen sich bei der Wahrnehmung und Einschätzung von Situationen unterscheiden.

(2) Hiermit bitten wir dich um Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen
2. Fragebogenuntersuchung

1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

Wir möchten Dir einige Bilder zeigen, auf denen Personen ein kleines Missgeschick passiert. Außerdem möchten wir mit Dir ein kleines Computer-Spiel spielen. Währenddessen liegst Du in einer großen Röhre, die Bilder von Deinem Kopf macht. Diese Röhre heißt Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT).

Wenn Du in der Röhre liegst, bekommst Du Bilder gezeigt und Du sollst dazu Fragen beantworten. Dann würden wir ein kleines Computer-Spiel mit Dir machen. Das Ganze würde ungefähr 50 Minuten dauern.

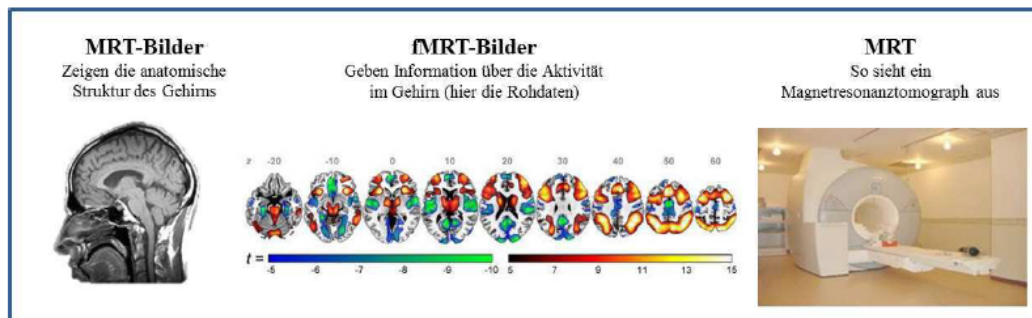
2. Fragebogenuntersuchung

Dann würden wir Dich bitten noch einige Fragen zu beantworten, dazu bekommst du und deine Eltern einige Fragebögen und einige Fragen stellen wird dir mündlich. Dabei wollen wir etwas über dich und deine Erfahrungen im Umgang mit anderen Kindern und Jugendlichen erfahren. Das dauert dann nochmals ca. eine Stunde.

Die gesamte Studie wird insgesamt drei Stunden dauern, da wir auch noch Zeit brauchen, dir alles zu erklären und mit dir die Aufgaben zu besprechen.

(3) Ablauf der Kernspintomographieuntersuchung und mögliche Gefahren

Auf dem Bild hier kannst Du ein Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT) und die Bilder, die es macht, sehen:



Die Maschine arbeitet mit einem Magneten und ist nicht gefährlich. Allerdings darfst Du in der Röhre keine Metallgegenstände tragen, wegen der Magnetwirkung und weil diese sich erwärmen würden. Eine feste Zahnspange z.B. geht nicht. Eine lose Zahnspange oder Schmuck (Ohrringe!) müssen vor dem Betreten des Untersuchungsraums ausgezogen werden. Die Röhre ist ziemlich eng, so dass manche Menschen sich unwohl fühlen oder Angst bekommen. Wenn Du Angst hast, ist die Studie nichts für Dich. Wenn Du keine Angst hast, aber auf einmal in der Röhre Dir das doch zu eng ist, kannst Du das sagen und dann wird der Versuch abgebrochen. Du kannst während der Untersuchung mit uns reden und sagen, wie es dir geht, außerdem hast du einen Knopf, auf den du drücken kannst, wenn du große Angst haben solltest. Dann wirst du sofort aus dem MR-Tomographen heraus gebracht.

Ablauf der Untersuchung: In dieser Untersuchung bekommst Du Bilder gezeigt und sollst hierzu einige Fragen beantworten. Um bei den Messungen im Gehirn verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist es sehr wichtig, dass du gut mitmachst.

Du liegst während der Untersuchung auf einem Tisch, der Dich mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hinein fährt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen, ähnlich einem Helm, um Deinen Kopf gelegt.

Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen. Um deren Einfluss gering zu halten, trägst Du einen Kopfhörer. Du hast während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommst Du einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass Du, wenn du es möchtest, jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden kannst.

Mögliche Gefahren: Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie wird schon seit mehr als 20 Jahren durchgeführt und wird auch täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch me-

tallische Gegenständen oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch, feste Zahnsplangen) im oder am Körper haben.

Andere Risiken sind bislang nicht bekannt. Die enge Röhre macht jedoch manchen Menschen Angst. Deswegen dürfen Kinder, die Angst in engen Räumen (z.B. im Fahrstuhl) haben, nicht teilnehmen. Wenn ein Kind in der Röhre plötzlich große Angst bekommen würde, kann die Untersuchung sofort abgebrochen werden.

Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen fMRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

Wir möchten allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

(4) Umgang mit Zufallsbefunden

Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie, sollte wir jedoch in den Bildern Auffälligkeiten sehen (ein sogenannter Zufallsbefund), die eine weitere ärztliche Abklärung notwendig machen, dann werden wir dich und deine Eltern darüber informieren.

(5) Datenschutz

Deine Daten über deine Person werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie deine freiwillige Einwilligung voraus.

(6) Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. feste Zahnsplange, Schrauben nach Knochenbruch, „Spirale“) im oder am Körper haben.

Weitere wichtige Informationen

Deine Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Du nicht mitmachen magst oder erst mitmachen magst und es Dir dann im Verlauf der Studie anders überlegst, dann darfst Du das. Wenn Du während der Studie doch nicht mehr mitmachen magst, sagst Du das einfach, und die Studie wird dann beendet. Du und Deine Eltern haben dadurch keine Nachteile. Du hast jederzeit das Recht, von der Studie zurückzutreten und musst auch keinen Grund benennen. Stelle alle Fragen, die Du zur Studie hast, und wir werden sie Dir beantworten!

Prof. Dr. Katja Becker
Direktorin der Klinik

PD Dr. phil. Inge Kamp-Becker
Leitende Psychologin Forschung

b) for adolescents:



Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie
FB Medizin der Philipps-Universität Marburg, 35033 Marburg

Fachbereich Medizin

**Klinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie**

Direktorin: Prof. Dr. med. Katja Becker

Bereich Lehre und Forschung

Projektleiterin PD Dr.phil. I.Kamp-Becker
Anschrift: Hans-Sachs-Str. 6
35039 Marburg

Tel.: 06421-5866469

Fax: 06421-5863078

**Probanden-Information für Forschungsvorhaben mit fMRT-
Untersuchungen**

**zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Untersucher für die Studie:
„Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachli-
che und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“**

Patienteninformation Jugendliche (15 bis 17 Jahre)

Liebe(r) _____,

wir bitten Dich, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen und erklären Dir hier, was in der Studie gemacht werden soll. Dann kannst Du Dich entscheiden, ob Du mitmachen willst oder nicht. Die Teilnahme ist freiwillig. Wenn Du nicht mitmachen willst, ist das in Ordnung und Du hast davon keine Nachteile.

(1) Information zur Studie: Warum machen wir diese Studie?

Mädchen und Jungen unterscheiden sich nicht nur durch äußere Merkmale, sondern auch in manchen anderen Dingen (Interessen, Vorlieben usw.). Wir möchten in unserer Studie untersuchen, wie Mädchen und Jungen sich in der Wahrnehmung und Einschätzung von Situationen unterscheiden. Dies erscheint uns wichtig, um die Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen besser zu verstehen.

(2) Hiermit bitten wir dich um Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen
2. Fragebogenuntersuchung

1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

Wir möchten Dir einige Bilder zeigen, auf denen Personen ein kleines Missgeschick passiert. Außerdem möchten wir mit Dir ein kleines Computer-Spiel spielen. Währenddessen liegst Du in einer großen Röhre, die Bilder von Deinem Kopf macht. Diese Röhre heißt Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT).

Wenn Du in der Röhre liegst, bekommst Du Bilder gezeigt und Du sollst dazu Fragen beantworten. Dann würden wir ein kleines Computer-Spiel mit dir machen. Das Ganze würde ungefähr 50 Minuten dauern

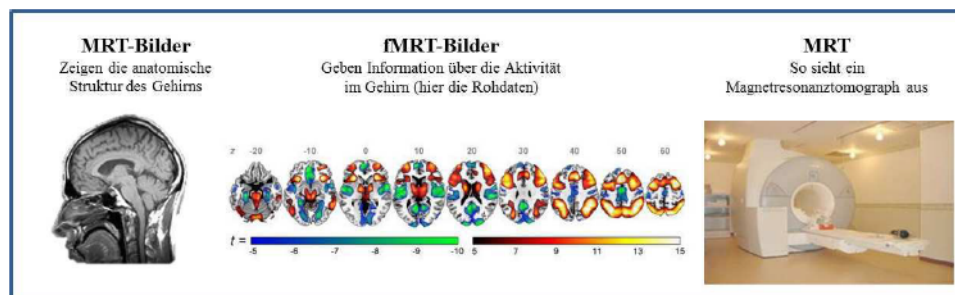
2. Fragebogenuntersuchung

Dann würden wir Dich bitten noch einige Fragen zu beantworten, dazu bekommst Du und deine Eltern einige Fragebögen und einige Fragen stellen wird dir mündlich. Dabei wollen wir etwas über Dich und Deine Erfahrungen im Umgang mit anderen Kindern und Jugendlichen erfahren. Das dauert dann nochmals ca. eine Stunde.

Für die Erklärung des gesamten Ablaufes sowie Beantwortung aller deiner Fragen und eine Einweisung in die jeweiligen Aufgaben gehen wir zusätzlich von einer Stunde aus, sodass insgesamt von einem Zeitaufwand von drei Stunden auszugehen ist.

(3) Ablauf der Kernspintomographieuntersuchung und mögliche Gefahren

Auf dem Bild hier kannst Du ein Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT) und die Bilder, die es macht, sehen:



Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Veränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht hier von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

Ablauf der Untersuchung: In dieser Untersuchung bekommst Du Bilder gezeigt und sollst hierzu einige Fragen beantworten. Um bei den Messungen im Gehirn verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist es sehr wichtig, dass du gut mitmachst.

Du liegst während der Untersuchung auf einem Tisch, der Dich mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hinein fährt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen, ähnlich einem Helm, um Deinen Kopf gelegt.

Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen. Um deren Einfluss gering zu halten, trägst Du einen Kopfhörer. Du hast während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommst Du einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass Du, wenn du es möchtest, jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden kannst.

Bei der Untersuchung darfst Du keine Metallgegenstände tragen, wegen der Magnetwirkung und weil diese sich erwärmen würden. Eine feste Zahnsperre z.B. geht nicht. Eine lose Zahnsperre oder Schmuck (Ohringe!) müssen vor dem Betreten des Untersuchungsraums ausgezogen werden. Die Röhre ist ziemlich eng, so dass manche Menschen sich unwohl fühlen oder Angst bekommen. Wenn Du Angst hast, ist die Studie nichts für Dich. Wenn Du keine Angst hast, aber auf einmal in der Röhre Dir das doch zu eng ist, kannst Du das sagen und dann wird der Versuch abgebrochen. Du kannst während der Untersuchung mit uns reden und sagen,

wie es dir geht, außerdem hast du einen Knopf, auf den du drücken kannst, wenn du große Angst haben solltest. Dann wirst du sofort aus dem MR-Tomographen heraus gebracht.

Mögliche Gefahren: Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie wird schon seit mehr als 20 Jahren durchgeführt und wird auch täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenständen oder Stoffe mit magnetischen (anziehenden) Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch, feste Zahnsplangen) im oder am Körper haben.

Andere Risiken sind bislang nicht bekannt. Die enge Röhre macht jedoch manchen Menschen Angst. Deswegen dürfen Kinder, die Angst in engen Räumen (z.B. im Fahrstuhl) haben, nicht teilnehmen. Wenn ein Kind in der Röhre plötzlich große Angst bekommen würde, kann die Untersuchung sofort abgebrochen werden.

Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen fMRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten. Wir möchten allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

(4) Umgang mit Zufallsbefunden

Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie, sollte wir jedoch in den Bildern Auffälligkeiten sehen (ein sogenannter Zufallsbefund), die eine weitere ärztliche Abklärung notwendig machen, dann werden wir dich und deine Eltern darüber informieren.

(5) Datenschutz

Deine Daten über deine Person werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie deine freiwillige Einwilligung voraus.

(6) Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. feste Zahnsplange, Schrauben nach Knochenbruch, „Spirale“) im oder am Körper haben.

Weitere wichtige Informationen

Deine Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Du nicht mitmachen magst oder erst mitmachen magst und es Dir dann im Verlauf der Studie anders überlegst, dann darfst Du das. Wenn Du während der Studie doch nicht mehr mitmachen magst, sagst Du das einfach, und die Studie wird dann beendet. Du und Deine Eltern haben dadurch keine Nachteile. Du hast jederzeit das Recht, von der Studie zurückzutreten und musst auch keinen Grund benennen. Stelle alle Fragen, die Du zur Studie hast, und wir werden sie Dir beantworten!

Prof. Dr. Katja Becker
Direktorin der Klinik

PD Dr. phil. Inge Kamp-Becker
Leitende Psychologin Forschung

c) for adults:



Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie
FB Medizin der Philipps-Universität Marburg, 35033 Marburg

Fachbereich Medizin
Klinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie, Psychosomatik und
-Psychotherapie

Direktorin: Prof. Dr. med. Katja Becker

Bereich Lehre und Forschung

Tel.: 06421 – 58 66469
Fax: 06421 – 58 68975
E-Mail: kjp@med.uni-marburg.de

Anschrift: Hans-Sachs-Str. 6
35039 Marburg

Web: www.uni-marburg.de/fb20/kjp

Bearbeiter/

Ansprechpartner: PD Dr.phil. I.Kamp-Becker

Patienteninformation Erwachsene (ab 18 Jahre)

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

wir bitten Sie, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen und erklären Ihnen hier, was in der Studie gemacht werden soll. Dann können Sie sich entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht. Die Teilnahme ist freiwillig. Wenn Sie nicht mitmachen wollen, ist das in Ordnung und Sie haben davon keine Nachteile.

(1) Information zur Studie: Warum machen wir diese Studie?

Mädchen/Frauen und Jungen/Männer unterscheiden sich nicht nur durch äußere Merkmale, sondern auch in manchen anderen Dingen (Interessen, Vorlieben usw.). Wir möchten in unserer Studie untersuchen, wie Mädchen/Frauen und Jungen/Männer sich in der Wahrnehmung und Einschätzung verschiedener Situationen unterscheiden. Dies erscheint uns wichtig, um die Unterschiede zwischen den Geschlechtern besser zu verstehen.

(2) Hiermit bitten wir Sie um Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen
2. Fragebogenuntersuchung

1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

Wir möchten Ihnen einige Bilder zeigen, auf denen Personen ein kleines Missgeschick passiert. Außerdem möchten wir mit Ihnen ein kleines Computer-Spiel spielen. Währenddessen liegen Sie in einer großen Röhre, die Bilder von Ihrem Kopf macht. Diese Röhre heißt Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT).

Wenn Sie in der Röhre liegen, bekommen Sie Bilder gezeigt und sollen dazu Fragen beantworten. Dann spielen wir ein kleines Computer-Spiel mit Ihnen. Das Ganze würde ungefähr 50 Minuten dauern.

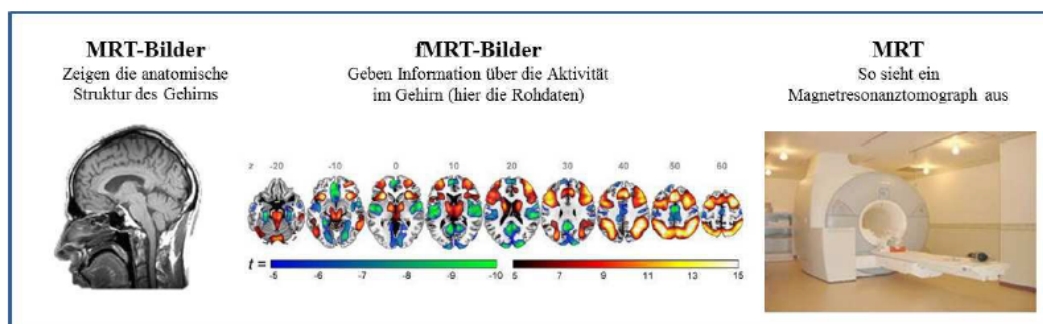
2. Fragebogenuntersuchung

Dann würden wir Sie bitten noch einige Fragen zu beantworten, dazu bekommen Sie und Ihre Eltern einige Fragebögen und einige Fragen stellen wird Ihnen mündlich. Dabei wollen wir etwas über Sie und Ihre Erfahrungen im Umgang mit anderen Menschen erfahren. Das dauert dann nochmals ca. eine Stunde.

Für die Erklärung des gesamten Ablaufes sowie Beantwortung aller Ihrer Fragen und eine Einweisung in die jeweiligen Aufgaben gehen wir zusätzlich von einer Stunde aus, sodass insgesamt von einem Zeitaufwand von drei Stunden auszugehen ist.

(3) Ablauf der Kernspintomographieuntersuchung und mögliche Gefahren

Auf der nachfolgenden Abbildung ist ein Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT) abgebildet sowie auch die Bilder eines Gehirns, die dabei entstehen.



Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Veränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht hier von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

Ablauf der Untersuchung: In dieser Untersuchung bekommen Sie Bilder gezeigt und sollen hierzu einige Fragen beantworten. Um bei den Messungen im Gehirn verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist Ihre Kooperationsbereitschaft erforderlich. Sie liegen während der Untersuchung auf einem Tisch, der Sie mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinführt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen, ähnlich einem Helm, um Ihren Kopf gelegt. Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um deren Einfluss gering zu halten, tragen Sie einen Kopfhörer. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können.

Mögliche Gefahren: Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie basiert auf mehr als 20 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenständen oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden.

Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch) im oder am Körper haben.

Risiken unabhängig von den Genannten sind bislang nicht bekannt. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen fMRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

Wir möchten sie allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

(4) Umgang mit Zufallsbefunden

Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen, würde Sie der Versuchsleiter persönlich darüber informieren und Ihnen eine fachärztlich neuro-radiologische Diagnostik empfehlen. Falls Sie über einen Zufallsbefund nicht informiert werden wollen, stellt dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

(5) Datenschutz

Ihre personenbezogenen Daten werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie Ihre freiwillige Einwilligung voraus.

(6) Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. feste Zahnsperre, Schrauben nach Knochenbruch, „Spirale“) im oder am Körper haben. Frauen, die schwanger sind, werden nicht als Probandinnen zugelassen. Probanden, die nicht über mögliche Zufallsbefunde informiert werden wollen, können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.

Prof. Dr. Katja Becker
Direktorin der Klinik

PD Dr. phil. Inge Kamp-Becker
Leitende Psychologin Forschung

d) for parents:



Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie
FB Medizin der Philipps-Universität Marburg, 35033 Marburg

Fachbereich Medizin

**Klinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie, Psychosomatik und
-Psychotherapie**

Direktorin: Prof. Dr. med. Katja Becker

Bereich Lehre und Forschung

Projektleiterin PD Dr.phil. I.Kamp-Becker
Anschrift: Hans-Sachs-Str. 6
35039 Marburg
Tel.: 06421-5866469
Fax: 06421-5863078

Probanden-Information für Forschungsvorhaben mit fMRT- Untersuchungen

zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung durch den Untersucher für die Studie:
„Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachliche
und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“

Elterninformation bzw. Betreuerinformationen

Sehr geehrte Eltern, sehr geehrte Sorgeberechtigte,
wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, Ihr Kind an der nachfolgend beschriebenen
Studie teilnehmen zu lassen.

(1) Information zur Studie: Warum machen wir diese Studie?

Mädchen/Frauen und Jungen/Männer unterscheiden sich nicht nur durch äußere Merkmale,
sondern auch in manchen anderen Dingen (Interessen, Vorlieben usw.). Wir möchten in unse-
rer Studie untersuchen, wie Mädchen/Frauen und Jungen/Männer sich in der Wahrnehmung
und Einschätzung verschiedener Situationen unterscheiden. Dies erscheint uns wichtig, um
die Unterschiede zwischen den Geschlechtern besser zu verstehen.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die derzeitige Autismus-Forschung hauptsächlich auf Jun-
gen und Männer bezieht und Mädchen und Frauen mit Autismus oft erst spät erkannt werden,
haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, die Besonderheiten und Unterschiede der „weiblichen
Variante“ des Autismus heraus zu arbeiten. Wir erhoffen uns dadurch neue Erkenntnisse, die
einer früheren Diagnostizierung und Einleitung von adäquaten therapeutischen Interventionen
gerade für Mädchen und Frauen mit Autismus-Spektrum-Störungen zu Gute kommen sollen

Während die Symptomatik der Autismus-Spektrum-Störungen insbesondere bei männlichen
Betroffenen gut dokumentiert ist, liegen bislang nur wenige Studien über betroffene Mädchen
und Frauen vor. Insgesamt kann gesagt werden, dass die Studienlage zu Geschlechtsunter-
schieden bei hochfunktionalen autistischen Störungen unzufriedenstellend ist und viele Fra-
gen noch offen sind. In dieser Studie wollen wir die neuronale Aktivierung bei komplexeren
sozialen Emotionen wie beispielsweise Empathie für sozialen Schmerz, Wahrnehmung von
sozialer Exklusion sowie deren Versprachlichung auf der Verhaltensebene anschauen.

(2) Hiermit bitten wir dich um Zustimmung zu folgenden Untersuchungen:

1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen
2. Fragebogenuntersuchung

Ad 1. Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

Wir möchten Ihrem Kind einige Bilder zeigen, auf denen Personen ein kleines Missgeschick passiert. Hierbei geht es um die Erfassung von empathischen Fähigkeiten. Außerdem möchten wir mit Ihrer Tochter/Ihrem Sohn ein kleines Computer-Spiel spielen, bei dem es um die Wahrnehmung von sozialer Exklusion. Währenddessen liegt Ihr Kind im Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT). Das Ganze würde ungefähr 50 – 60 Minuten dauern.

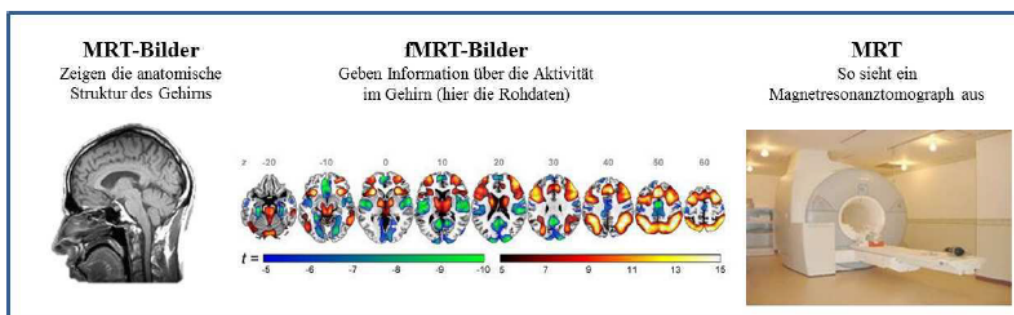
Ad 2. Fragebogenuntersuchung

Dann würden wir Sie bitten noch einige Fragen zu beantworten, dazu bekommen Sie und Ihr Kind einige Fragebögen und einige Fragen stellen wird Ihrem Kind mündlich. Dabei wollen wir etwas über Ihr Kind und seine Erfahrungen im Umgang mit anderen Menschen erfahren. Das dauert dann nochmals ca. eine Stunde.

Für die Erklärung des gesamten Ablaufes sowie Beantwortung aller Ihrer Fragen und eine Einweisung in die jeweiligen Aufgaben gehen wir zusätzlich von einer Stunde aus, sodass insgesamt von einem Zeitaufwand von drei Stunden auszugehen ist.

(3) Ablauf der Kernspintomographieuntersuchung und mögliche Gefahren

Auf der nachfolgenden Abbildung ist ein Kernspintomograph (oder auch Magnetresonanztomograph, kurz MRT) abgebildet sowie auch die Bilder eines Gehirns, die dabei entstehen.



Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lässt sich die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Veränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht hier von funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT).

Ablauf der Untersuchung: In dieser Untersuchung bekommen die Probanden Bilder gezeigt und sollen hierzu einige Fragen beantworten. Dazu liegen sie während der Untersuchung auf einem Tisch, der die Probanden mit dem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineinführt. Zusätzlich wird ein Magnetspulenrahmen, ähnlich einem Helm, um den Kopf gelegt. Während der Messung entstehen unterschiedlich laute Geräusche des MR-Tomographen, die von elektrischen Umschaltvorgängen der Magnetfelder herrühren. Um deren Einfluss gering zu halten, tragen die Probanden einen Kopfhörer. Die Probanden haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wech-

selsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen die Probanden einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können.

Mögliche Gefahren: Die MRT-Technologie ist für den Körper nach heutigem Erkenntnisstand unschädlich. Sie basiert auf mehr als 20 Jahren Erfahrung und wird täglich in allen größeren Kliniken eingesetzt. Bekannte Risiken ergeben sich ausschließlich durch metallische Gegenständen oder Stoffe mit magnetischen Eigenschaften, die sich am oder im Körper befinden. Diese können sich erhitzen und zu Verbrennungen führen. Lose Metallteile können durch das Magnetfeld beschleunigt werden und dann zu Verletzungen führen. Daher sind Personen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch, feste Zahnspangen) im oder am Körper haben.

Risiken unabhängig von den Genannten sind bislang nicht bekannt. Abgesehen von möglichen Unbequemlichkeiten, die vom stillen Liegen in der engen fMRT-Röhre resultieren, und der Lautstärke des Tomographen, sollten keine Beschwerden während der Untersuchung auftreten.

Wir möchten allerdings darauf hinweisen, dass über mögliche langfristige Risiken bei wiederholten MRT-Messungen bisher keine wissenschaftlich abgesicherten Ergebnisse vorliegen.

(4) Umgang mit Zufallsbefunden

Bei der Studie handelt es sich um eine Forschungsstudie. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen, würde Sie der Versuchsleiter persönlich darüber informieren und Ihnen eine fachärztlich neuro-radiologische Diagnostik empfehlen. Falls Sie über einen Zufallsbefund bei Ihrem Kind nicht informiert werden wollen, stellt dies ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie dar.

(5) Datenschutz

Die personenbezogenen Daten werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie Ihre freiwillige Einwilligung voraus.

(6) Ausschlusskriterien

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile (z.B. Schrauben nach Knochenbruch, „Spirale“) im oder am Körper haben. Frauen, die schwanger sind, werden nicht als Probandinnen zugelassen. Probanden, die nicht über mögliche Zufallsbefunde informiert werden wollen, können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.

Prof. Dr. Katja Becker
Direktorin der Klinik

PD Dr. phil. Inge Kamp-Becker
Leitende Psychologin Forschung

9.2.3 Declaration of Consent – for participants and parents

a) for children:

**Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben
Kind (12 – 14 Jahre)**

Bei Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Dich, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probandeninformation gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, als Proband an dem Forschungsvorhaben, „Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachliche und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“ teilzunehmen.

VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift:

VON DEN ELTERN AUSZUFÜLLEN:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift (Mutter):

Ort: Unterschrift: (Vater).....

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

b) for adolescents:

<p style="text-align: center;">Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben Jugendliche 15 – 17 Jahre</p>
--

Bei Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Dich, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probandeninformation gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuro-radiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, als Proband an dem Forschungsvorhaben, „Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachliche und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“ teilzunehmen.

VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift:

VON DEN ELTERN AUSZUFÜLLEN:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift (Mutter):

Ort: Unterschrift (Vater):

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

c) for adults:

<p style="text-align: center;">Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben Erwachsene (ab 18 Jahre)</p>

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probandeninformation gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuroradiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilzunehmen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, als Proband an dem Forschungsvorhaben „Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachliche und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“ teilzunehmen.

VOM PROBANDEN AUSZUFÜLLEN:

Name:

Geburtsdatum:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift:

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

c) for parents:

<p style="text-align: center;">Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben Eltern</p>
--

Bei Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme Ihres Kindes bitten wir Sie, die Einwilligungserklärung vor der Untersuchung vollständig auszufüllen und zu unterschreiben.

Ich bestätige hiermit, dass ich durch den Untersucher, Herrn/Frau über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der beabsichtigten Untersuchung an meinem Kind _____ aufgeklärt wurde und für meine Entscheidung genügend Bedenkzeit hatte. Ich habe die Probandeninformation gelesen. Ich fühle mich ausreichend informiert und habe verstanden, worum es geht. Der Untersucher hat mir ausreichend Gelegenheit gegeben, Fragen zu stellen, die alle für mich ausreichend beantwortet wurden. Ich hatte genügend Zeit, mich zu entscheiden.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine neuroradiologische Befundung der MR-Bilder im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben („Zufallsbefund“). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche neuroradiologische Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen.

Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser unterschriebenen Einwilligungserklärung erhalten. Meine Einwilligung, mein Kind an diesem Forschungsvorhaben als Proband teilnehmen zu lassen, erfolgt freiwillig. Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen kann.

Ich willige hiermit ein, dass mein Kind als Proband an dem Forschungsvorhaben „Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachliche und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“ teilzunehmen.

VON DEN ELTERN / BETREUER AUSZUFÜLLEN:

Datum: Uhrzeit:

Ort: Unterschrift (Mutter):

Ort: Unterschrift: (Vater).....

VOM UNTERSUCHER AUSZUFÜLLEN:

Ich habe den Probanden mündlich über Wesen, Bedeutung, Reichweite und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

Datum: Uhrzeit:

Ort:

Untersucher:

9.2.4 MRI Exclusion Criteria List (Metallanamnese)

NAME:

STUDIE:

GEBURTSDATUM:

GEWICHT:

KÖRPERGRÖSSE:

Metallanamnese-Fragebogen

Frage	ja	nein
1. Tragen Sie einen Herzschrittmacher?		
2. Hatten Sie jemals einen chirurgischen Eingriff? Was wurde operiert?		
3. Sind Sie schwanger oder vermuten Sie schwanger zu sein?		
4. Sind Sie jemals durch einen metallenen Fremdkörper verletzt worden (Geschoß, Granatsplitter, Metallsplitter usw.)?		
5. Haben oder vermuten Sie Metallobjekte im Auge (z.B. Prothese, Metallsplitter)? Tragen Sie Kontaktlinsen?		
6. Haben Sie Metallclips nach Gefäßoperationen? Wenn ja, wo (Gehirn, Herzkranzgefäße, Aneurysma, Transplantatniere)?		
7. Haben Sie eine Herzklappe aus Metall? Wenn ja, welcher Typ? (Herzklappenpass)		
8. Tragen Sie implantierte, elektrische Stimulationsgeräte (Biostimulatoren, Neurostimulatoren)? Anus-Praeter?		
9. Tragen Sie implantierte Medikamentenpumpen oder Infusionssysteme (z.B. Infusionspumpe, Ports)?		
10. Haben Sie eine Mittelohrprothese oder Cochlea-Implantat?		
11. Wurden bei Ihnen metallene Fremdkörper in die Blutgefäße oder den Verdauungstrakt implantiert (z.B. Stents, Cava-Filter, Spiralen)?		
12. Tragen Sie Gelenkprothesen aus Metall?		
13. Wurde bei Ihnen Osteosynthesematerial eingesetzt (z.B. Metallplatten, -stäbe, oder -schrauben) nach Knochenverletzungen?		
14. Tragen Sie einen Intrauterin-Pessar ("Spirale") aus Metall?		
15. Haben Sie herausnehmbaren metallenen Zahnersatz?		
16. Waren Sie jemals als Metallarbeiter tätig?		
17. Haben Sie Tätowierungen, Permanentmakeup oder Piercings? Haben Sie Implantate (z.B. Brust, Bauch etc.) ?		
18. Tragen Sie einen nicht herausnehmbaren Retainer/ Zahnspange? Haben Sie Akupunkturnadeln?		
19. Tragen Sie ein Pflaster oder einen Verband?		
20. Leiden Sie an anderen chronischen oder akuten Krankheiten? (falls ja, bitte auf Rückseite erläutern)		
21. Nehmen Sie derzeit Medikamente? (falls ja, bitte auf Rückseite erläutern)		

**Ich habe die Fragen nach bestem Wissen und Gewissen beantwortet
Mir ist bewusst, dass falsche Angaben meine Gesundheit gefährden können!**

Marburg, den

Uhrzeit:

.....
(Unterschrift)

9.3 Positive Ethics Committee Vote



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Frau
PD Dr. phil. Inge Kamp-Becker
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH
Standort Marburg
Klinik für Kinder- u. Jugendpsychiatrie und –
psychotherapie
Hans-Sachs-Str. 6
D-35033 Marburg

Fachbereich Medizin
Dekanat/Ethikkommission
Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)

Tel.: 06421 586 6487
Fax: 06421 586 6585
Sek.: D. Raiss
E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm
Az.: Studie 197/12

Marburg, den 02.01.2013

N/ KKS Marburg

Studie: „Die weibliche Variante des Asperger-Syndroms/hochfunktionalen Autismus: Sprachliche und empathische Fähigkeiten bei betroffenen Mädchen und Jungen“ (Kurtitel: Autismus & Geschlecht)“.

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihre Stellungnahmen vom 12.12.2012 und 21.12.2012,
2. überarbeiteter Ethikantrag, Version 12.12.2012
3. Briefe an kooperierende Kliniken,
4. Elterninformation bzw. Betreuerinformationen und Einwilligungserklärungen,
5. Patienteninformation Jugendliche (15-17 Jahre) und Einwilligungserklärung,
6. Patienteninformation Erwachsene (ab 18 Jahre) und Einwilligungserklärung,
7. Patienteninformation (12-14 Jahre) und Einwilligungserklärung,
8. Aushang zur Rekrutierung.

Sehr geehrte Frau Dr. Kamp-Becker,

vielen Dank für Ihre nochmalige Stellungnahme vom 21.12.2012 und den korrigierten Einwilligungserklärungen sowie Darstellung des Procedere zur Aufklärung und Zustimmung. Damit sind alle Auflagen erfüllt. Es bestehen nunmehr keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

positiven Ethikkommissionsvotum

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die

**Sekretariat : Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr**

Kommissionsmitglieder: Prof. Dr. med. R. Berger, Prof. Dr. jur. G. Freund, Prof. Monika Böhm, Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, Prof. Dr.med. Czubayko, Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer, Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), Prof. Dr. med. R. Maier, Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld, Prof. Dr. med. A. Neubauer, PD Dr. B. Tackenberg, Bettina Nieth, Dr. Thomas Neubert

ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen
für die Ethik-Kommission des
Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter
(Vorsitzender Ethikkommission)

9.4 Academic Teachers

My academic teachers in Giessen were the Ladies and Gentlemen university professors and lecturers:

Aigner, Akintürk, Altinkilic, Alzen, Andersen, Banat, Bassaly, Bauer, Baumgart-Vogt, Beckmann, Bein, Berthold, Blütters-Sawatzki, Bödeker, Böker, Bretzel, Brockmeier, Brosig, Chakraborty, Christophis, Dettmeyer, Diemer, Dierkes, Domann, Dreyer, Eikmann, Erdogan, Eschenburg, Faupel, Fischer, Fleischer, Francke, Füssle, Gallhofer, Geiger, Gerlich, Giese, Glanz, Glebe, Goldbach, Gräf, Grandel, Grau, Grebe, Grimminger, Groß, Haberberger, Hackethal, Hackstein, Hahn, Hardt, Heckmann, Hempelmann, Hild, Hirschburger, Hörbelt, Hossain, Immenschuh, Jansßen, Jantos, Jomaa, Jung, Kanse, Kaps, Katz, Kemkes-Matthes, Kilian, Knecht, Knipper, Köhler, Korte, Kraus, Kreuder, Kreuzmann, Krumholz, Kuchelmeister, Kummer, Kupfer, Lange, Langer, Lasczkowski, Lohmeyer, Lübbecke, Mann, Markart, Mayer, Meinhardt, Meyer, Michel-Behnke, Mühling, Müller, Müller-Ladner, Münstedt, Nattermann, Neubauer, Nöll, Nolte, Öhmke, Örtel, Padberg, Paddenberg, Pauli-Pott, Pleschka, Preissner, Reimer, Reiter, Reuner, Riße, Roelcke, Rosengarten, Santoso, Sachs, Schachenmayr, Schäfer, Schäffer, Schief, Schleicher, Schmidinger, Schmidt, Schmidtbauer, Schneider, Schnettler, Schranz, Schröder, Schröder-Printzen, Schüler, Schuppe, Schüttler, Seeger, Sibelius, Skrandies, Snipes, Stadlbauer, Steinberger, Steinmeyer, Stertmann, Stöckmann, Stolz, Stürz, Teschemacher, Tillmanns, Tinneberg, Valerius, Valeske, Verhoff, Wagner, Willems, Wimmer, Wagner, Weidner, Wölk, Wollersen, Wössmann, Wozniak, Wudy, Yildiz, Zeisberger, Zimmer

9.5 Acknowledgement

First and foremost I would like to thank Prof. Dr. Inge Kamp-Becker for her constant support and competent advice. Prof. Kamp-Becker practices research that is close to practical, clinical working and thinking, which makes science a very much alive and fascinating thing when working with her. Her huge amount of knowledge in the special field of Autism Spectrum Disorders and her enthusiasm and involvement whenever she talks about this subject is infectious and sweeps people along. Thank you!

I also want to thank Prof. Dr. Katja Becker for giving me the opportunity to assign to this matter, invest time in the project and for her frequent encouragement. Special thanks to Sanna Stroth, who was a huge help along the way, especially during the last and final stretch of this work.

Big thanks go to the AG Social Neuroscience, namely Prof. Dr. Sören Krach, PD Dr. Frieder Paulus and Dr. Laura Müller-Pinzler - thank you for many hours together coming up with paradigms, scanning in the MRI room, figuring out results and helping with constructive advice during the writing process.

Thanks to Gerti Gerber for lots of data handling as well as correspondence with potential prospects and participants, and to our MTA Mechthild Wallnig for many secure MRI scanning sessions.

A huge thank you to all the women, girls and their families who kindly participated in this study. We highly appreciate that you took the time to support our research!

Last but certainly not least I am very grateful for my wonderful family. My husband, Michael Paye, for his persistent support, encouragement, love and being there for me every day. My father, Ralph Kampmann, for a big amount of help with images and computer issues. My brother, Jan Kampmann, for some advice, proofreading and good intentions. My mother, Annette Kampmann, and my sister, Lotta Kampmann, for layout help, always lending an ear when needed and just being the best. Thanks to my whole family for their ability to take my mind of work-related issues and their love and support with all my endeavours.