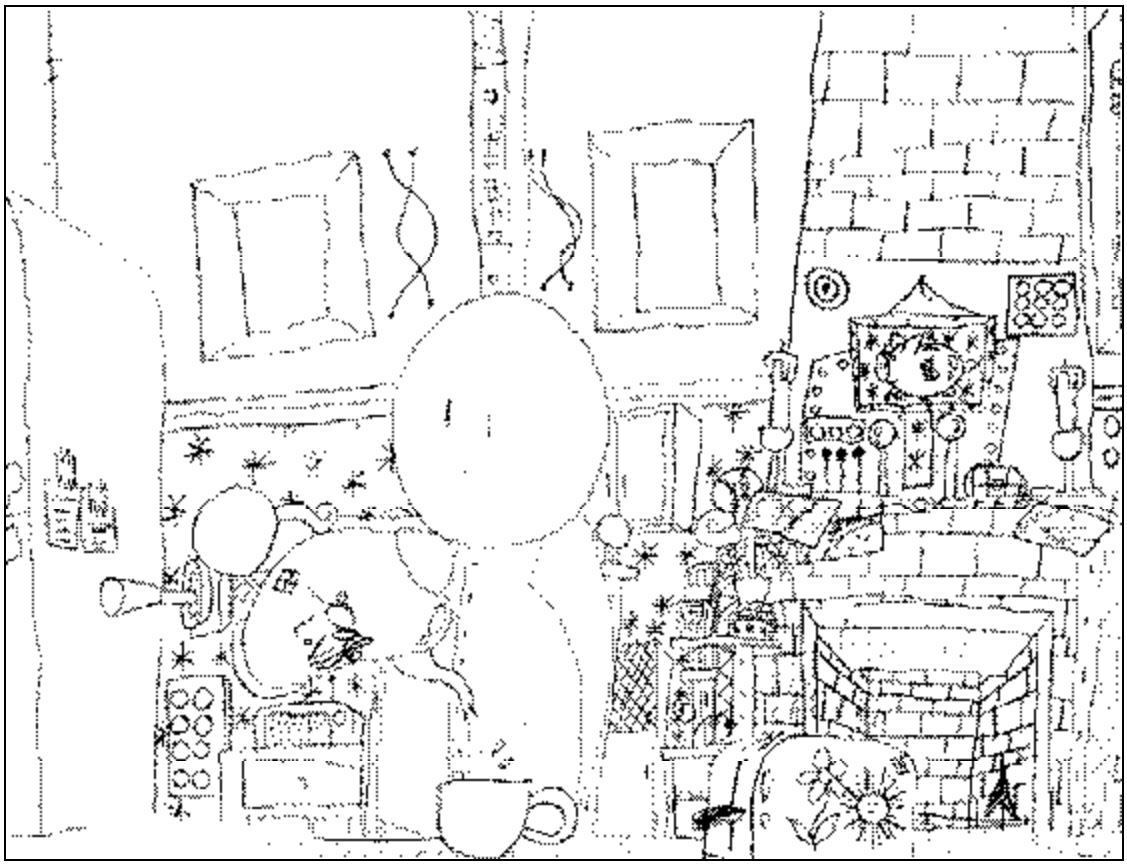
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM

DE HOUDBAARHEID VAN DE *UNDERCONNECTIVITY THEORY*: PRAGMATISCHE TAALPROBLEMEN BIJ ASPERGER SYNDROOM EN HOOG FUNCTIONEREND AUTISME



Supervisor: dr. H.M. Geurts
Geschreven door: Essa Bloemers
0042269

De tekening die voor de voorkant is gebruikt, genaamd “Bim Gets Breakfast in the Love Kitchen”, is getekend door een kind met autisme. Bim is een stripfiguur dat door het kind zelf bedacht is. Afkomstig uit Volkmar en Pauls (2003)

Samenvatting

In deze scriptie zal worden ingegaan op de neurale afwijkingen die mogelijk ten grondslag liggen aan de pragmatische taalproblemen die mensen met autisme ondervinden. Een belangrijke theorie, de *Underconnectivity Theory*, zal daarom worden besproken. Aan de hand van de abnormale connectiviteit, die in de *Underconnectivity Theory* centraal staat, zal getracht worden de pragmatische taalproblemen te verklaren. Deze theorie stelt dat mensen met autisme door abnormale hersenontwikkeling een afwijkende fysieke en functionele connectiviteit vertonen, namelijk een overconnectiviteit **binnen** hersengebieden en een onderconnectiviteit **tussen** hersengebieden. De locale overconnectiviteit zou volgens de *Underconnectivity Theory* leiden tot een voorkeur voor gespecialiseerde expertises, zoals het onthouden van alle telefoonnummers in Amsterdam. De verminderde connectiviteit tussen gebieden zou de integratie van informatie in de hersenen gedeeltelijk verstoren. Het constant integreren van alle informatie tijdens sociale communicatie, zou hierdoor mogelijk belemmerd worden, waardoor de verschillende aspecten (intonatie, gezichtsuitdrukking, inhoud van het gesprek enzovoorts) niet snel genoeg verwerkt kunnen worden tot een coherent geheel. In deze paper zal getracht worden het verband te vinden tussen deze verminderde intraregionale connectiviteit en pragmatische taalproblemen.

Inhoudsopgave

	Samenvatting	3
	Fragment uit:“The curious incident of the dog in the night-time” van Mark Haddon	5
1.	Inleiding	6
2.	Autisme, een pragmatische stoornis	12
3.	Het *Weak Central Coherence* model en de *Underconnectivity* Theory	20
4.	Afwijkende hersenanatomie en functionele activiteiten door abnormale connectiviteit	34
5.	Conclusie	51
6.	Literatuur	55
	Bijlagen	61

I find people confusing.

This is for two main reasons. The first reason is that people do a lot of talking without using any words. Siobhan[1] says that if you raise one eyebrow it can mean lots of different things. It can mean "I want to do sex with you" and it can also mean "I think what you just said was very stupid."

Siobhan also says that if you close your mouth and breathe out loudly through your nose, it can mean that you are relaxed, or that you are bored, or that you are angry, and it depends on how much air comes out of your nose and how fast and what shape your mouth is when you do it and how you are sitting and what you said just said before and hundreds of other things which are too complicated to work out in a few seconds.

The second main reason is that people often talk using metaphors. These are examples of metaphors

I laughed my socks off.
He was the apple of her eye.
They had a skeleton in the cupboard.
We had a real pig of a day.
The dog was stone dead.

The word *metaphor* means carrying something from one place to another, and it comes from the Greek words µeta (which means *from one place to another*) and f e?e?? (which means *to carry*), and it is when you describe something by using a word for something that isn't it. This means that the word *metaphor* is a metaphor.

I think it should be called a lie because a pig is not like a day and people do not have skeletons in their cupboards. And when I try and make a picture of the phrase in my head it just confuses me because imagining an apple in someone's eye doesn't have anything to do with liking someone a lot and it makes you forget what the person was talking about. My name is a metaphor. It means *carrying Christ* and it comes from the Greek words ???sts? (which means *Jesus Christ*) and f e?e?? and it was the name given to St. Christopher because he carried Jesus Christ accross a river.

This makes you wonder what he was called before he carried Christ accross the river. But he wasn't called anything because this is an apocryphal story, which means that it is a lie, too.

Mother used to say that it meant Christopher was a nice name because it was a story about being kind and helpful, but I do not want my name to mean a story about being kind and helpful. I want my name to mean me.

Fragment uit:
"The curious incident of the dog in the night-time"
Mark Haddon[2]

[1] Siobhan is een docent die Christopher na school bijles geeft.
[2] Mark Haddon heeft zelf jaren met kinderen met autisme gewerkt en heeft zijn ervaringen verwerkt tot dit fictieve verhaal.

Inleiding

Fonetiek, semantiek en syntax worden vaak gezien als de componenten die de structuur van taal karakteriseren (Bartolucci, Pierce, Streiner & Eppel, 1976; Minshew, Goldstein & Siegel, 1995; Noens & Van Berckelaer-Onnes, 2005), maar zij kunnen niet de diversiteit van betekenissen verklaren, zodra taal gebruikt wordt om te communiceren. Pragmatische vaardigheden hebben betrekking op het gebruik van taal in relatie tot sociale interactie en de communicatieve effecten van taal op de andere gesprekspartners (Temple, 1992, p.69). In de ontwikkeling van taal kan bij sommige kinderen een discrepantie ontstaan tussen de normale grootte van de woordenschat en het gebruik van deze woordenschat in sociale comunicatie. Deze discrepantie komt ook voor bij kinderen met autisme en Asperger (Rapin, Allen, & Dunn, 1992). Volgens Martins en MacDonald (2003) is dit pragmatische aspect van taal erg afhankelijk van de woordelijke en sociale context, waarin het woord of de combinatie van woorden geplaatst wordt. De mogelijkheid om te communiceren is dus niet alleen afhankelijk van een intact taalsysteem, maar ook van de kennis over de specifieke communicatieve context, kennis over de gesprekspartner en algemene kennis over de wereld. De problemen die mensen met Asperger Syndroom (AS) ervaren in sociale communicatie is hiervan een goed voorbeeld. Mensen met dit syndroom vertonen geen duidelijke abnormaliteiten in gesproken taal en hebben een gemiddelde tot boven-gemiddelde intelligentie, maar zoals bij alle andere vormen van autisme zijn sociale communicatie en interactie problematisch (Bishop & Baird, 2001; Gilchrist, Green, & Cox et al., 2001; Rubin & Lennon, 2004).

In deze scriptie wordt een recente neuropsychologische theorie besproken, waarin gesteld wordt dat autisme voortkomt uit een abnormale connectiviteit in de hersenen (Belmonte et.al., 2004). Deze *Underconnectivity Theory* tracht alle symptomen van autisme, waaronder de pragmatische taalproblemen, te verklaren. Er zal hier worden nagegaan of de taalproblemen die autisme karakteriseren verband houden met deze abnormale connectiviteit.

Concrete voorbeelden van struikelpunten bij interacties zijn het begrip van ironie, grapjes, metaforen, uitdrukkingen, retorische vragen en indirect of vaag taalgebruik; ook non-verbale communicatie kan veel verwarring opleveren bij mensen met autisme (Baron-Cohen, 1997; Jolliffe & Baron-Cohen, 1999a; 1999b; Martin & MacDonald, 2003; Rubin & Lennon, 2004). Een interessante

illustratie hiervan is de hiervoor weergegeven passage uit het boek “The curious incident of the dog in the night-time” van Mark Haddon staat. De hoofdpersoon, Christopher, een 15-jarige jongen met autisme, geeft een goede beschrijving van zijn communicatieproblemen. Deze komen erg overeen met beschrijvingen van de pragmatische taalproblemen die mensen met hoogfunctionerend autisme (HFA) en mensen met AS ondervinden (Frith, 2003). Deze pragmatische taalproblemen en aanverwante problemen worden verder besproken in hoofdstuk 2.

Om de problemen met pragmatisch taalgebruik en de overige kenmerken van autisme, die in de volgende alinea besproken worden, te beschrijven en verklaren is een aantal modellen en hypothesen geformuleerd, zoals de *Executive Dysfunction Theory* (Russel, 1997) en de *Theory of Mind Theory* (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Het derde belangrijke model is het *Weak Central Coherence Model* (Frith, 2003). Hierin wordt getracht alle symptomen van autisme te verklaren aan de hand van een voorkeur voor locale informatieverwerking. Deze voorkeur voor locale verwerking zou tot gevolg hebben, dat mensen met autisme meer moeite hebben met het integreren van allerlei perceptuele onderdelen tot een coherent geheel en weinig aandacht hebben voor de context waarin een onderdeel plaatsvindt (Frith, 2003). Dit model wordt uitvoeriger besproken dan de andere twee modellen, omdat het gezien kan worden als de voorloper van de *Underconnectivity Theory*. De kritiek op dit model is dat het meer beschrijvend dan verklarend is (Brock, Brown, Boucher, & Rippon, 2002) en het daardoor niet geschikt is voor het vormen van hypotheses in neuroimaging onderzoek (Just, Cherkassky, Keller, & Minshew, 2004). De *Underconnectivity Theory* (Belmonte et al., 2004; Brock et al., 2002; Frith, 2004) is daarom voorgesteld als aanpassing. Volgens deze nieuwe theorie is er sprake van abnormale neurale connectiviteit (Belmonte et al., 2004), waardoor een abnormale verwerking van informatie plaats vindt die overeenkomt met de principes van het WCC model (Just et al., 2004). Door deze aanpassing kunnen de principes van het WCC model beter getoetst worden in neuroimaging onderzoek (Brock et al., 2002). Het doel van deze scriptie is om pragmatische taalproblemen van mensen met autisme en Asperger Syndroom te verklaren aan de hand van deze abnormale connectiviteit. Allereerst zal verder worden ingegaan op de kenmerkende problemen van autisme. Daarna volgt een verdere uitleg over het WCC model en de *Underconnectivity Theory*.

Definitie en prevalentie van autisme.

Naast de tekortkomingen in sociale communicatie, vertonen mensen met autisme ook andere abnormale gedragspatronen. Volgens de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV(R)-TR* (*American Psychiatric Association* [APA], 2000) wordt deze pervasieve ontwikkelingsstoornis tevens gekarakteriseerd door stereotype, herhaalde bewegingen, beperkte interesses en ernstige beperkingen in sociale interactie en taalvaardigheid. In 75% van de populatie van mensen met autisme is bovendien sprake van een verstandelijke handicap (Fombonne, 1999). De mate waarin mensen met autisme gesproken taal gebruiken kan variëren, tussen volledige afwezigheid van gesproken taal en taal die met een normale frequentie wordt gesproken (Rubin & Lennon, 2004). Ongeveer een derde (Bryson, 1996) tot de helft (Bailey, Phillips, & Rutter, 1996) van de mensen met autisme vertoont geen functionele spraakacquisitie. Het overgrote deel van deze groep compenseert dit gebrek aan verbale communicatie niet met non-verbale communicatie (APA, 2000).

Een gedeelte van de kinderen met autistische kenmerken heeft een significant hoger verbaal IQ, meer sociale tekortkomingen, een hogere prevalentie in eerstegraads familieleden en afwijkende co-morbiditeit, zoals een hogere mate van depressie (Tager-Flusberg, Joseph, & Folstein, 2001). Deze groep wordt vaak niet gediagnosticeerd met klassiek autisme, maar met Asperger Syndroom. Volgens de DSM IV (APA, 2000) is het essentiële verschil tussen kinderen met AS en kinderen met HFA, dat kinderen met AS niet pas later leren spreken. De diagnostische criteria volgens de DSM IV voor respectievelijk autisme en AS staan in Bijlage I en II.

Volgens een recente metastudie is de prevalentie van klassiek autisme naar schatting 10 per 10.000 (Fombonne, 2003). Schattingen maken van de prevalentie van het Asperger Syndroom is moeilijk, omdat de diagnose vaak op latere leeftijd wordt gesteld. Bij onderzoek in Zweden wordt de prevalentie van AS geschat op 36 tot 48 per 10.000 kinderen op normale scholen (Kadesjo, Gilberg, & Hagberg, 1999). Op basis van deze cijfers wordt de schatting van alle mensen met een stoornis van het autistische spectrum geschat op 1%. Uit oudere onderzoeken kwam een lagere prevalentie naar voren, namelijk 5,5 op de 10.000 (Fombonne, 1999). De stijging van dit prevalentiecijfer is waarschijnlijk te wijten aan de toenemende bekendheid van autisme en veranderingen in de diagnostische criteria (Fombonne, 1999; 2003).

Het *Weak Central Coherence* Model en de *Underconnectivity Theory.*

Wetenschappers hebben getracht om alle aspecten van autisme te kunnen beschrijven aan de hand van modellen (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985; Frith, 2003; Russel, 1997). Een voorbeeld hiervan is het *Weak Central Coherence* model (Frith, 2003). Volgens het *Weak Central Coherence* model (WCC) treden er bij mensen met autisme in het informatieverwerkingssysteem problemen op bij het integreren van informatie tot een betekenisvol geheel (Volkmar & Paul, 2003). Zo ontstaat er een bias voor locale, detailgeoriënteerde verwerking, waardoor mensen met autisme een gefragmenteerde leerstijl ontwikkelen (Tager-Flusberg et al., 2001). Centrale coherentie is volgens de definitie van Frith (2003) hetgeen fragmentarische onderdelen hun identiteit als aparte fragmenten doet verliezen, zodra ze tot een enkel object samenkomen. Een concreet voorbeeld hiervan is de perceptie van een object, bijvoorbeeld een fiets. Als men naar een fiets kijkt, wordt de opeensomming van onderdelen tot een geheel gebracht en die fiets wordt herkend. De meeste mensen zullen echter niet een feilloos geheugen hebben voor alle geometrische vormen waaruit een fiets is opgebouwd. Het lijkt alsof de details verloren gaan, zodra de onderdelen zijn samengevoegd tot een geheel (Frith, 2003). Bij mensen met autisme zijn er aanwijzingen gevonden, dat er juist een voorkeur is voor gedetailleerde verwerkingsprocessen, waardoor de verschillende vormen worden "gezien" ten koste van de globale configuratie en de contextuele betekenis (Frith, 2003; Happé, 1999).

De kinderen met autisme in het onderzoek van Norbury en Bishop (2002) merkten bijvoorbeeld de vreemde woorden, die ongepast waren in de context, niet op (bijvoorbeeld: "*The hedgehog could smell the scent of* <u>*electric*</u> *flowers*"). Bovendien konden ze aan de hand van contextuele informatie afgebroken zinnen vaak niet aanvullen. Volgens Frith (2003) is dit een gevolg van een afname in globale verwerkingsprocessen, waarbij een alternatieve cognitieve strategie wordt aangewend die het vormen van een semantische representatie van de zin lijkt over te slaan.

Dit model is in de eerste plaats interessant, omdat het een gedeelte vormt van een verklarend raamwerk, van waaruit voorspellingen kunnen worden gedaan over tekortkomingen van mensen met autisme. In de tweede plaats verklaart het model de cognitieve voorsprong, die mensen met autisme bij uitvoeren van bepaalde taken hebben (Happé, 1999). Mensen met autisme presteren bijvoorbeeld beter dan controlegroepen met vergelijkbare IQ scores op de *Embedded Figure Test* (Jolliffe & Baron-

Cohen, 1997), een test waarbij individuele onderdelen binnen een figuur moeten worden herkend. Verdere ondersteuning van het WCC model wordt in hoofdstuk 2 besproken.

Door de toenemende gebruik van neuroimaging technieken in de gedragswetenschappen zijn er suggesties gedaan voor aanpassingen aan het WCC model (Belmonte et al., 2004; Brock et al., 2002; Frith, 2004). De voornamelijk beschrijvende aard van het WCC model zorgt voor kritiek en de behoefte tot aanpassing van dit model. Er wordt volgens Brock en collega's (2002) weinig verklaard over de onderliggende cognitieve- en neurale processen die deze zwakke coherentie zou veroorzaken. Het WCC model van Frith (2003) kan wel voorspellingen doen over de prestatie op taken, waarbij locale in plaats van globale informatieverwerking is vereist, zoals bij de *Embedded Figure Test* (Jolliffe & Baron-Cohen, 1997). Maar het model kan geen kwalitatieve voorspellingen doen over abnormale hersenanatomie of activatiepatronen (Brock et al., 2002). Door het WCC model verder uit te werken en aan te passen is de *Underconnectivity Theory* tot stand gekomen (Belmonte et al., 2004; Brock et al., 2002; Frith, 2004; Just et al., 2004). Volgens deze nieuwe theorie is er bij mensen met autisme sprake van abnormale neurale connectiviteit (Belmonte et al., 2004), waardoor een abnormale verwerking van informatie plaats vindt, die overeenkomt met de principes van het WCC model (Just et al., 2004). Deze neurale abnormaliteit bestaat volgens de *Underconnectivity Theory* niet alleen uit een tekort aan connectiviteit tússen hersengebieden, maar ook uit een hogere connectiviteit bínnen deze hersengebieden (Rubenstein & Merzenich, 2003; Brock et al., 2002; Just et al., 2004). Deze abnormale lage interregionale connectiviteit zal integratieve cognitieve processen verstoren, vooral als er veel informatie moet worden overbracht (Just et al., 2004). Bij sociale interacties wordt volgens deze theorie de verwerking van sociale en woordelijke context verstoord, omdat een grote hoeveelheid complexe informatie geïntegreerd moet worden om tot een beoordeling van de intenties van de gesprekspartner te komen (Just et al., 2004). De hoge locale connectiviteit is bovendien een verklaring voor de *bias* voor locale verwerking, zoals geformuleerd in het WCC model (Just et al., 2004). De resultaten betreffende de ondersteuning van de *Underconnectivity Theory* worden verder besproken in het eerste hoofdstuk.

Aangezien de pragmatische taalproblemen door gedragswetenschappers vaak als een van de belangrijkste kenmerken van autistische stoornissen worden genoemd (APA, 2000; Noens & Van

Berckelaer-Onnes, 2005) is het interessant om te onderzoeken of de *Underconnectivity Theorie* deze taalproblemen zou kunnen verklaren.

De centrale vraagstelling van deze scriptie is daarom als volgt: Zijn de pragmatische taalproblemen, die sociale communicatie bemoeilijken voor mensen met autisme, te verklaren aan de hand van een abnormale connectiviteit in de hierbij betrokken neurale netwerken?

Om deze vraagstelling te kunnen beantwoorden is het belangrijk om allereerst de pragmatische taalproblemen die mensen met autisme ervaren nader te specificeren. De resultaten van gedragsmatig onderzoek worden in dit hoofdstuk verbonden aan de ideeën van het WCC model en de *Underconnectivity Theory*.

Vervolgens wordt in hoofdstuk 2 een verdere uitleg gegeven over het WCC model en de *Underconnectivity Theory*. Bovendien wordt er ingegaan op de onderlinge verschillen. Het model en de theorie worden in het tweede hoofdstuk verder toegelicht aan de hand van resultaten uit perceptie onderzoek.

Tenslotte wordt ingegaan op de functionele en neuroanatomische abnormaliteiten, die in verband worden gebracht met een HFA en AS en φ de mogelijke relatie tussen deze afwijkingen en de verstoring van pragmatische taalfuncties. Tot slot zal worden nagegaan of er een verband bestaat tussen deze abnormaliteiten en de verminderde interregionale connectiviteit.

Hoofdstuk 1
Autisme, een pragmatische stoornis.

Een van de meest karakteristieke kenmerken van autisme is de afwezigheid van taal in de eerste drie levensjaren (APA, 2000). In sommige gevallen blijft taal zelfs volledig afwezig (Fombonne, 1999). Dit heeft geleid tot vraagstukken betreffende de ontwikkeling van taal bij kinderen met autisme. Een belangrijk vraagstuk is of er alleen achterstand in de aanvang van taal is of dat er ook abnormaliteiten optreden bij taalacquisitie. In het longitudinale onderzoek van Tager-Flusberg en collega's (1990) werden kinderen met autisme een aantal maanden gevolgd rond het moment dat ze begonnen met praten. Zes van de zeven kinderen hadden gemiddelde IQ scores. Er werden verschillende taalaspecten geobserveerd, zoals de gemiddelde lengte van uitingen, en deze scores vergeleken met normale scores. Hieruit kwam naar voren dat, ongeacht het latere tijdstip in de ontwikkeling waarop autistische kinderen begonnen met praten, er geen abnormale trend in de scores was met betrekking tot de taalacquisitie. Hieruit werd geconcludeerd, dat kinderen met autisme, bij wie de IQ scores in het normale gebied liggen, dezelfde soort syntactische structuren en grammatische morfologie vertonen (Tager-Flusberg et al., 1990). Een kanttekening hieraan is dat er slechts zeven kinderen werden gevolgd, dit is waarschijnlijk een te kleine steekproef om duidelijke conclusies te kunnen trekken uit de resultaten. Bij observaties van fonologie bij kinderen met autisme bleek, dat er een normale volgorde van het optreden van fonemen met vertraging plaatsvond (Bartolucci et al., 1976). Minshew en collega's (1995) onderstreepten het belang om onderscheid te maken tussen semantische kennis, mechanische en procedurele taalvaardigheden enerzijds en de vaardigheden in interpretatie en het maken van gevolgtrekkingen anderzijds. De eerste genoemde groep vaardigheden werd gezien als relatief eenvoudig vergeleken met de complexe laatste groep vaardigheden. Bij de simpele mechanische, procedurele en semantische taken werden geen significante verschillen aangetoond tussen de groep met autisme en de controlegroep, behalve op een fonetische taak waarbij de groep met autisme significant hoger scoorde dan de controlegroep. Daarentegen scoorde de groep met autisme op de complexe taken significant slechter dan de controlegroep. Dit duidt op een dissociatie tussen mechanische en procedurele taalvaardigheden en interpretatieve vermogens (Minshew et al., 1995).

De aard van de taalproblemen die kinderen met AS ondervinden vormt indirect ondersteuning voor het idee dat de communicatieve problemen van autisme geen verband houden met problemen met formele taalaspecten. Deze kinderen beginnen niet later met praten, maar vertonen wel kwalitatieve tekortkomingen in sociale interactie, spel en communicatie, beperkte interesse of obsessies en herhaalde stereotype gedragspatronen (APA, 2000). Zij hebben doorgaans een normale woordenschat (Dennis, Lazenby, & Lockyer, 2001), kunnen prima lezen en schrijven (Snowling & Frith, 1986), maar lijken toch problemen te hebben met het alledaagse gebruik van taal. Deze formele taalaspecten lijken bij kinderen met AS niet zodanig verstoord te zijn als de pragmatische taalaspecten.

In de ontwikkeling van taal kan bij sommige kinderen een discrepantie ontstaan tussen de grootte van de woordenschat en het pragmatische gebruik daarvan (Temple, 1992). Terwijl kinderen hun woordenschat normaliter gebruiken om in sociale communicatie vragen te stellen, opmerkingen te maken en te protesteren, zijn er ook kinderen die weliswaar een grote woordenschat hebben, maar deze slechts gebruiken voor het benoemen van objecten (Temple). Een voorbeeld uit Rapin, Allen en Dunn (1992) is een tweejarig jongetje dat een indrukwekkende woordenschat bezat. Een deel daarvan bestond uit woorden die zelfs zelden gebruikt worden, zoals “artisjok”. Desondanks kon hij niet eens een simpel woord gebruiken om zijn behoeften te communiceren. Er is dan sprake van een dissociatie tussen semantische en pragmatische vaardigheden. Pragmatische vaardigheden hebben betrekking op het gebruik van taal in relatie tot sociale interacties en de communicatieve effecten van taal op de andere gesprekspartner(s). De problemen die voortvloeien uit deze dissociatie tussen semantiek en pragmatiek bij kinderen met autisme en AS komen in dit hoofdstuk aan bod.

Communicatie in autisme

Er bestaat een grote varieteit aan problemen die mensen met autisme ondervinden in sociale interacties. Mensen met HFA hebben doorgaans meer problemen met gespreksvoering (Adams, Green, Gilchrist, & Cox, 2002) en hebben een vrij passieve communicatieve stijl (Rubin & Lennon, 2004). Terwijl het op het eerste gezicht lijkt alsof mensen met AS verbaal normaal tot sterk ontwikkeld zijn, hebben zij relatief meer problemen met het begrip van nonverbale sociale *cues* dan mensen met HFA, waardoor mensen met AS vaak een breedsprakige communicatiestijl hebben (Rubin & Lennon, 2004).

Volgens Frith en Happé (1994) zijn kinderen met autisme op basis van de aard van de communicatieproblemen in drie groepen in te delen: kinderen zonder taalgebruik, kinderen die soms gebruik maken van taal en kinderen die normaal tot veel taal gebruiken.

De eerste groep bestaat uit "kinderen zonder taal". Deze kinderen spreken niet en lijken ook dit gebrek niet te compenseren met het gebruik van gebaren. Frith en Happé (1994) noemen deze groep "*aloof*" (afzijdig). Het kind spreekt niet, maar maakt wel rare vocalisaties die niet lijken op spraak of babbelen. Deze geluiden kunnen soms door ouders "vertaald" worden naar een gemoedstoestand of behoefte van het kind. Ondanks dat het kind geen gebruik maakt van gebaren, maakt het wel typische bewegingen, zoals vreemde stereotype bewegingen (op tenen lopen of met handen flapperen), maar ook doelgerichte bewegingen (daken beklimmen).

De tweede groep kinderen gebruikt soms taal, maar op een eigenaardige wijze, zoals het eindeloos en doelloos herhalen van een zinnetje wat ze ergens gehoord hebben (Frith & Happé, 1994). Ook maakt deze groep gebruik van echolalie, een soort papegaaiachtig taalgebruik. Echolalie lijkt op het eerste gezicht een soort doelloze uiting, een kind herhaalt gewoon onmiddellijk of met vertraging wat gezegd is door een gesprekspartner. Bijvoorbeeld als de moeder vraagt: "Wil je een koekje?" en het kind zou deze zin herhalen. Het taalgebruik is niet doelloos, het kind associeert het krijgen van een koekje met de zin:"Wil je een koekje?". Het kind antwoordt door herhaling van de zin.

De derde groep die Frith en Happé (1994) onderscheiden lijken te beschikken over normale volwassen taalvaardigheden. Ze lijken zelfs iets weg te hebben van "kleine professors". De woordenschat is meestal uitgebreid en de syntax is meer formeel correct dan normaal voor alledaagse spreektaal. Ook het gebruik en de inhoud van gesproken taal zijn vaak vreemd (Frith, 2003; Temple,

1997). Met de meeste kinderen lijkt het onmogelijk om een normaal gesprek te hebben (Frith, 2003). Antwoorden worden beperkt tot “ja” of “nee”, of het gesprek verandert in een monoloog waarin het kind vertelt over zijn of haar speciale - soms bizarre - interesses, zoals treintijden, torren of hoogspanningsmasten. Bovendien is er vaak sprake van een overmatig letterlijke manier waarop taal wordt begrepen (Minshew et al., 1995; Ozonoff & Miller, 1996). Kinderen met AS, die vloeiend spreken, blijken er meestal zelfs de voorkeur aan te geven om door middel van geschreven taal te communiceren. De reden hiervoor is volgens Frith (2003), dat *face-to-face* contact tijdens normale conversaties als te stressvol wordt ervaren. Taalgebruik, prosodie, intonatie en timing kunnen soms vreemd overkomen, bijvoorbeeld te monotoom, met de klemtoon op onbelangrijke woorden of te snel (APA, 2000; Shriberg et al., 2001). Bij deze derde, en waarschijnlijk ook de tweede, groep lijkt het alsof semantiek, fonologie en syntax intact zijn, dat wil zeggen op het hetzelfde niveau als bij leeftijdsgenootjes zonder autisme (Bartolucci et al., 1976; Frith & Snowling, 1983; Tager-Flusberg et al., 1990; Minshew et al., 1995).

Sommige wetenschappers hebben getracht deze abnormale taaluitingen te verklaren aan de hand van het WCC model of soms zelfs aan de hand van de *Underconnectivity Theory*. Bijvoorbeeld echolalie zou volgens Frith (2003) een manifestatie zijn van een ontkoppeling van de meer perifere verwerkingssystemen en een centraal systeem, dat betrokken is in de verwerking van betekenis. Een kind met autisme richt zijn aandacht op gesproken taal en vertaalt de spraak die het hoort foutloos weer naar gesproken taal. Maar door deze strategie aan te wenden lijkt het alsof de verwerking van de betekenis wordt overgeslagen. In een vroege fase van taalacquisitie tijdens de normale ontwikkeling komt echolalie ook dikwijls voor. Echolalie is volgens Frith een voorbeeld van hoe een eindproduct van complexe informatieverwerking verloren gaat doordat er onvoldoende verwerking op hoger niveau plaats vindt. Echolalie zou mede verband houden met een alternatieve geheugenstrategie die kinderen gebruiken om de betekenis van woorden te onthouden (Baron-Cohen et al., 1997). Normale kinderen stappen tijdens de ontwikkeling over naar effectievere strategieën, terwijl kinderen met autisme uit de tweede groep deze strategie vaak blijven gebruiken.

Kinderen met autisme uit de tweede en derde groep ontwikkelen vaak goede lees- en schrijfvaardigheden. Sommigen leren bovendien geschreven woorden te herkennen, voordat ze leren

spreken (Frith & Snowling, 1983). Wat betreft de leesvaardigheid is naar voren gekomen dat kinderen met autisme uit de tweede groep, ondanks dat zij plezier hebben in het lezen vaak niet goed begrijpen wát ze lezen (Frith & Snowling, 1983; Norbury & Bishop, 2002; Snowling & Frith, 1986). Dit "lezen zonder begrip" wordt ook wel hyperlexicaliteit genoemd. Zo vallen vreemde woorden, die niet in de context passen, vaak minder op bij kinderen met autisme (bijvoorbeeld: "*The hedgehog could smell the scent of* ***electric*** *flowers*") en kunnen ze aan de hand van contextuele informatie afgebroken zinnen vaak niet aanvullen (Snowling & Frith, 1986). Ondanks deze tekortkomingen kunnen de kinderen uit deze tweede groep wel complex verbaal materiaal onthouden, terwijl ze dit niet lijken te begrijpen. Deze kinderen slagen er namelijk vaak niet in om de strekking van een verhaal later uit te leggen. Daaruit blijkt dat het voor hen moeilijker is om een stabiele mentale representatie te maken van een verhaal dat ze zojuist hebben gelezen of gehoord (Norbury & Bischop, 2002).

Opvallend was dat uit het bovengenoemde onderzoek van Frith en Snowling (1983) naar voren kwam dat kinderen met autisme de uitspraak van Engelse klinkende non-woorden aanpasten als uit de zin bleek dat het enkelvoud of meervoud betrof. Hier volgen twee voorbeeldzinnen:

Enkelvoud: "*One yellow bippis is enough for me*"
Meervoud: "*Seven little bippis had a boat*"
Voorbeeld uit: Frith en Snowling, 1983

Volgens Frith en Snowling (1983) kon hieruit geconcludeerd worden dat kinderen syntactisch onderscheid konden maken en daardoor de fonologie van het betreffende woord aanpasten. Uit deze resultaten komt naar voren dat mensen uit deze tweede groep geen problemen lijken te hebben met de formele taalaspecten, maar dat er bij complexere taken problemen ontstaan (Minshew et al., 1995). Echter als er geen gebruik kan worden gemaakt van telwoorden als *cues* zoals in het onderzoek van Frith en Snowling en er gelet moet worden op de context, dan presteren mensen met autisme minder goed. Bijvoorbeeld bij het uitspreken van een woord dat verschillende betekenissen heeft, zoals *lead* (Happe, 1997; Snowling & Frith, 1986), moet er op de context gelet worden om te bepalen hoe het woord moet worden uitgesproken, zoals in het onderstaande voorbeeld.

She took the dog for a walk on a long lead
The box was heavy as lead

Voorbeeld uit: Happe,1997

Mensen met autisme maakten geen gebruik van deze context en spraken de woorden met meerdere betekenissen daardoor vaak verkeerd uit. Een interessante extensie van dit onderzoek was een tweede experiment, waarin proefpersonen expliciete instructies kregen om op de context te letten (Snowling & Frith, 1986). De groepsverschillen verdwenen door deze manipulatie. Deze resultaten zijn later gerepliceerd met mensen met HFA (Happé, 1997) en AS (Jollife & Baron-Cohen, 1999a).

De aard van de interpretatieproblemen van de derde groep komen overeen met de ideeën van de *Underconnectivity Theory*. De interpretatie van gesproken taal is een complexe taak (Minshew et al., 1995). Er zijn meerdere subsystemen voor nodig. Semantiek, fonologie en syntax vereisen een relatief eenvoudiger verwerking, maar alle visuele en auditieve aspecten van een gesprek moeten ook worden geintergreerd om te kunnen bepalen wat de betekenis is van gesproken taal. Door deze complexiteit worden er hogere eisen gesteld aan de integratieprocessen (Brock et al., 2002; Just et al., 2004), waardoor interpretatie van sociale interacties onder druk komt te staan. Behalve naar dit soort indirecte aanwijzingen is er ook onderzoek verricht, waarbij specifiek het WCC model wordt getoetst.

Een belangrijk kenmerkend taalprobleem van mensen met HFA en AS is de rigiditeit in woordbetekenis (Dennis et al., 2001). Maar cognitieve rigiditeit is niet een juiste verklaring voor de sociale taalproblemen in AS en HFA. Dennis en collega's (2001) rapporteerden dat kinderen met HFA en AS meerdere juiste verklaringen konden geven voor woorden met meerdere betekenissen. Echter de interpretatie van metaforen in een context was voor beide groepen erg moeilijk. Volgens Dennis en collega's (2001) komen de interpretatieproblemen door problemen met het achterhalen van de intentie van pragmatische taal en dus niet door het enkele feit dat een woord een dubbele betekenis kan hebben. Ook uit andere onderzoeken kwam naar voren, dat mensen met autisme problemen hebben met het begrip van de intentie van taal in plaats van met de letterlijke betekenis (Minshew et al., 1995; Ozonoff & Miller, 1996). Een voorbeeld hiervan is het verhaal, dat voor de inleiding staat gedrukt, over Christopher's redenering dat alle metaforen leugens zijn. Mensen met AS en autisme hebben

moeite de achterliggende intenties te achterhalen, zoals bij het gebruik van een metafoor, ironie of humor (Martin & McDonald, 2004; Ozonoff & Miller, 1996). Het lijkt erop alsof het voor hen onmogelijk is om individuele woorden in een context te plaatsen, om zo de betekenis van het woord in deze specifieke context te achterhalen. Intenties van mensen extraheren uit gesproken taal gaat daarom moeizaam (Dennis et al., 2001; Frith, 2003). De zin "Wat is het hier koud", kan geïnterpreteerd worden als een poging om een onbekende aan te spreken, als een ironisch bedoelde opmerking over het warme weer, maar ook als een hint dat de verwarming aangezet moet worden. De interpretatie hiervan is vaak afhankelijk van de situatie waarin het wordt gezegd. De meeste mensen kunnen deze zin zonder veel problemen in hun context plaatsen, maar voor mensen met autisme is de interpretatie hiervan niet zo gemakkelijk.

Jollife en Baron-Cohen (2000) hebben de problemen met inferentie op globaal niveau getest door mensen met AS en HFA losse zinnen in een coherente volgorde te laten zetten. Met het woord "globaal niveau" in deze context wordt bedoeld de informatie die niet in het werkgeheugen of korte termijn geheugen terechtkomt, dit wordt meestal losjes gedefinieerd als meer dan vijf zinnen. Een deel van deze zinnen bevatte tijdsaanduidingen, zoals "voor de lunch", "tijdens de lunch" en "na de lunch", terwijl een ander deel alleen te rangschikken was op basis van het verhaal zonder enige tijdsaanduiding. De twee klinische groepen verschilden significant in prestatie van de controle groep. Als zinnen een tijdsaanduiding bevatten, presteerden de beide klinische groepen, gemeten naar accuratesse en reactietijd, significant beter dan de controlegroep. Een tegenovergesteld effect was aangetoond bij de andere conditie; als er gelet moest worden op de context van het verhaal werd er door de twee klinische groepen significant lager gepresteerd dan de controle groep. Wat hier naar voren komt is dat er op "globaal niveau" problemen ontstaan zodra er hogere cognitieve processen nodig zijn om de inhoudelijke betekenis van een zin te verwerken dan als deze verwerking onnodig is door het gebruik van *cues* over de chronologische volgorde van het verhaal. Ook op "locaal niveau", oftewel bij de verwerking van een verhaaltje van minder dan vijf zinnen, blijken mensen met HFA moeite te hebben met het construeren van causale inferenties tussen gebeurtenissen in het verhaal (Jollife & Baron-Cohen, 1999). In beide situaties ontstaan serieuze problemen bij de constructie van een coherent verhaal (Wahlberg & Magliona, 2004). Het lijkt alsof er een oppervlakkige verwerking

plaatsvindt bij het lezen en horen van taal, en alsof de verschillende bronnen van informatie onmogelijk gelijktijdig verwerkt kunnen worden in de hersenen (Brock et al., 2002; Frith, 2003; Just et al., 2004; Snowling & Frith, 1986).

Al deze kenmerkende problemen zijn aanwijzingen, dat er buiten het traditionele taalsysteem functies van een hogere orde verstoord zijn, die nodig zijn voor het begrijpen van taal en de bijbehorende context (Just et al., 2004). Caplan (1998) suggereert dat de operaties, die betrokken zijn bij het gebruiken van betekenissen van zinnen om taken uit te voeren niet gelokaliseerd zijn in slechts één hersengebied. Bij deze operaties moeten hersengebieden worden gerekruteerd die betrokken zijn bij geheugenfuncties, ruimtelijke functies, motorfuncties, planning en andere executieve functies, als mede hersengebieden die dienen als *interface* tussen gebieden die taalbegrip ondersteunen en gebieden die de zojuist genoemde functies ondersteunen. Oftewel volgens Caplan (1998) zou vanuit het hele brein informatie moeten worden samengevoegd om gesproken taal te kunnen interpreteren.

Het gedragsmatige onderzoek geeft redelijk wat inzicht over de locale bias die mensen met autisme en AS lijken te bezitten, maar is niet geschikt om conclusies te trekken over connectiviteit. De verdere bespreking van neuroimaging onderzoek, in hoofdstuk 3, zal daarom voornamelijk gericht zijn op aanwezigheid van abnormale neurale ontwikkeling in hogere cognitieve systemen bij mensen met autisme. Voordat er wordt ingegaan op dergelijk onderzoek, wordt in hoofdstuk 2 een uitgebreidere uitleg gegeven over het WCC model en de *Underconnectivity Theory.*

Hoofdstuk 2
Het *Weak Central Coherence* model en de *Underconnectivity* Theory

Het vermogen om de betekenis en structuur te zien en te begrijpen in alles wat men beleeft, is erg nuttig. Zo kan men belangrijke informatie onderscheiden van onbelangrijke. Bijvoorbeeld het onthouden van de strekking van een verhaal is voor de meeste mensen niet erg moeilijk. Het is daarentegen erg moeilijk om hetzelfde verhaal woord voor woord te herhalen. Bovendien is het makkelijker om betekenisvolle stimuli te onthouden dan stimuli die een willekeurige volgorde aannemen (Aurnhammer-Frith, 1969). Volgens de definitie van Frith (2003) zijn dit voorbeelden van centrale coherentie; hetgeen fragmentarische onderdelen hun identiteit doet verliezen als aparte fragmenten, zodra ze tot een enkel concept samenkomen.

Om deze beschrijving van autisme te kunnen ondersteunen is empirisch onderzoek verricht (Happe, 1999; Jolliffe & Baron-Cohen, 1997; 1999a; 2000; Mottron, Belleville & Menard, 1999; Mottron, Burack, Iarocci, Belleville, & Enns, 2003; Plaisted, Swettenham, & Rees, 1999; Rinehart, Bradshaw, Moss, Brereton, & Tonge, 2000). Niet alleen zijn verbaal-semantische functies onderzocht in verband met het WCC model, maar er is ook veel onderzoek verricht naar de invloed van zwakke centrale coherentie op visuoperceptuele functies. De resultaten hiervan zullen daarom kort besproken worden. Voor alle onderzoeken die in deze scriptie behandeld worden, geldt dat de proefpersonen over een normale of boven gemiddelde intelligentie beschikken. Bij de meeste neuroimaging onderzoeken worden uitsluitend proefpersonen met AS of HFA opgenomen. Bij mensen met autisme die mentaal geretardeerd zijn is het moeilijk te achterhalen waarom een taak slecht is gemaakt (Pilowsky, Yirmiya, Arbelle, & Mozes, 2000). De taak kan relatief slecht gemaakt zijn doordat een taak bijvoorbeeld een ToM aspect bevat (lage prestatie gerelateerd aan autisme) of doordat de taakinstructie niet begrepen wordt of dat het taakniveau te moeilijk is voor de proefpersoon (lage prestatie gerelateerd aan mentale retardatie). Bij neuroimaging onderzoek is het bovendien moeilijk om de afwijkingen in neurale netwerken te interpreteren, als er sprake is van mentale retardatie én autisme. Daarom is ervoor gekozen om slechts onderzoek te bespreken, waarin mensen met AS en HFA worden getest, tenzij anders staat vermeld.

Simpele visuele perceptie

Als het WCC model tot in het extreme gevolgd zou worden, zouden mensen met autisme onmogelijk informatie kunnen integreren. Op het niveau van visuele perceptie zouden zij hun fysieke omgeving niet in een coherente reeks van objecten kunnen waarnemen (Happé, 1999). Happé concludeert dat dit onwaarschijnlijk is, aangezien mensen met autisme probleemloos met deze fysieke wereld lijken om te gaan. Het is dan ook aannemelijk, dat mensen met autisme wel hele objecten kunnen waarnemen in plaats van losse lijnen, hoeken en vlakken. Volgens Happé (1999) is er namelijk geen onvermogen om tot centrale coherentie te komen, maar is er sprake van een onbewuste voorkeur voor de verwerking van locale visuele stimuli bij mensen met autisme, tenzij er expliciete instructies zijn om een "globale" strategie aan te wenden (Jolliffe & Baron-Cohen, 1999; Plaisted et al., 1999).

Echter lijken de principes van het WCC model bij mensen met HFA niet te op te gaan voor simpele perceptie, er lijkt geen sprake te zijn van een "locale" voorkeur. Dit komt naar voren bij de gefragmenteerde-letter-taak en de silhouet-identificatie-taak van Mottron en collega's (2003). De gegevens betreffende de proefpersonen van de onderzoeken die worden besproken in deze en de volgende paragraaf staan in Tabel 1. Bij de gefragmenteerde letter taak worden normale letters getoond, maar ook letters die bestaan uit losse onderdelen (zie het voorbeeld in Bijlage III). Volgens het WCC model zou verwacht worden dat mensen met autisme een langere reactietijd hebben bij het zien van een gefragmenteerde letter dan bij het zien van de niet-gefragmenteerde letter. Hun aandacht zou namelijk eerst worden gericht op de onderdelen, voordat er verwerking plaatsvindt van de gefragmenteerde letter als geheel. Uit de resultaten van Mottron en collega's (2003) bleek echter dat er geen significant verschil was tussen de groep met HFA en de controle groep.

Bij de silhouet-identificatie-taak werd er vanuit gegaan dat mensen met HFA beter zijn in het herkennen van de silhouet van een object dan van een lijntekening van het object (Mottron et al., 2003). Mensen met autisme zouden door hun aandacht voor de gedetailleerde lijnpatronen, het gehele object vertraagd herkennen door de interferentie van locale verwerking. De opdracht was om te bepalen of de stimuli objecten of non-objecten betroffen (zie Bijlage III). Ook hier werden geen significante verschillen aangetoond tussen de controle groep en de groep met HFA.

Tabel 1- Overzicht van de onderzoeken betreffende simpele en complexe perceptietaken

#	jaar van publicatie	Auteurs	aantal ppn	gem. leeftijd AS/HFA (SD)	gem. leeftijd CG (SD)	gem. IQ HFA/AS (SD)	gem. IQ CG (SD)	IQ/(mentale) leeftijd match	aantal man/vrouw	omschrijving
1.	2003	Mottron et al.	12 (HFA) 12 (CG)	14.92 (3.82)	15.33 (2.71)	109.58 (14.67)	107.92 (9.71)	ja/ja	12/0	simpele perceptietaak
2.	2000	Rinehart et al.	12 (AS) 12 (HFA) 2x12 (CG)	AS- 12.5 (3.8) HFA- 9.9 (3.0)	*1	AS- 102.8 (21.8) HFA- 93.7 (11.0)	*2	ja/ja	AS 10/2 HFA 11/1	simpele perceptietaak
3.	1999	Plaisted et al.	17 (HFA) 17 (CG)	10.33 (2.33)	10.17 (2.0)	33.2 *3 (11.03)	33.3 *3 (9.6)	ja/ja	?	simpele perceptietaak
4.	1997	Jolliffe et al.	17 (AS)*4 17 (HFA) 17 (CG)			*5		nee/ nee	AS 15/2 HFA 15/2 CG 15/2	complexe perceptietaak
5.	1999	Mottron et al.	10 (HFA) 10 (CG)	19.4 (7.72)	18.48 (6.67)	112.2 (12.47)	111.91 (5.28)	nee/nee	9/1	complexe perceptietaak

*1 de gemiddelde leeftijd van beide controlegroepen is niet gespecificeerd, wel is bekend dat er geen significant verschil was in leeftijd tussen de AS groep en de controlegroep 1. Er was ook geen significant verschil in leeftijd tussen de HFA groep en de controlegroep 2.
*2 het gemiddeld IQ van beide controlegroepen is niet gespecificeerd, wel is bekend dat er geen significant verschil was in IQ tussen de AS groep en de controlegroep 1. Er was ook geen significant verschil in IQ tussen de HFA groep en de controlegroep 2.
*3 nonverbale IQ score op de Raven's Standaard Progressieve Matrices
*4 de gemiddelde chronologische leeftijd van de drie groepen is niet gespecificeerd, wel is bekend dat er geen significant verschil was in leeftijd tussen de AS groep, HFA groep en de controlegroep.
*5 het gemiddeld IQ van beide controlegroepen is niet gespecificeerd, wel is bekend dat er geen significant verschil was in verbaal IQ en performaal IQ tussen de AS groep, HFA groep en de controlegroep.

Vervolg Tabel 1- Overzicht van de onderzoeken betreffende simpele en complexe perceptietaken

#	jaar van publicatie	Auteurs	aantal ppn	gem. leeftijd AS/HFA (SD)	gem. leeftijd CG (SD)	gem. IQ HFA/AS (SD)	gem. IQ CG (SD)	IQ/(mentale) leeftijd match	aantal man/vrouw	omschrijving
6.	1993	Shah et al.[6]	10 (HFA) 10 (LFA) 17 (OCG) 16 (JCG) 12 (MHC)	18.6 (HFA) (1.7) 18.5 (LFA) (3.0)	16.0 (OCG) (0.6) 10.9 (JCG) (0.3) 17.8 (MHC) (2.5)	96.7 (HFA) (8.4) 71.0 (LFA) (6.7)	100.6 (OCG) (7.1) 105.6 (JCG) (5.5) 76.3 (MHC) (5.5)	ja/ja	HFA 9/1 LFA 8/2 OCG 15/2 JCG 15/1 MHC 11/1	complexe perceptietaak
7.	1996	Happé [7]	25 (LFA) 26 (MLD) 21 (CG)	13.08 (LFA) (2.33) 12.0 (MLD) (2.17)	7.75 (CG) (0.33)	58.7 (LFA)[8] (14.2) 67.3 (MLD)[8] (11.0)	106.0 [8] (13.3)	nee/ja	niet vermeld	complexe perceptietaak

6 Afkortingen: LFA= laag functionerend autisme – OCG= oude conrtolegroep – JCG= jonge controlegroep – JCG= jonge controlegroep – MHC =mentale handicap zonder autisme
7 Afkorting: MLD= *moderate learning difficulty*
8 IQ bepaald aan de hand van de *British picture and Vocabulary Scale*

Een dergelijk resultaat werd gevonden in het onderzoek van Rinehart en collega's (2000). Hierbij werd ook een *local-global* test gebruikt (zie Bijlage III), waarbij de onderdelen van het globale figuur congruent, neutraal of incongruent konden zijn. Zowel de AS- en HFA als de controlegroepen reageerden sneller op globale dan op locale configuraties. Alle groepen waren bovendien langzamer als de locale taak een globale interferentie bevatte. In dit geval is de *target* (een specifieke letter waarop gereageerd moet worden) een kleinere letter (locaal), waarbij een andere letter in groter formaat (globaal) tegelijkertijd staat afgebeeld. Ook deze resultaten zijn in strijd met het *Weak Central Coherence* model, aangezien het model voorspelt dat mensen met HFA en AS problemen hebben met globale verwerking, waardoor ze ook minder beïnvloedt zullen worden door globale interferentie bij de verwerking van details. Daar entegen werd in dezelfde studie tevens aangetoond dat bij mensen met HFA en AS de incongruente, locale informatie de verwerking van globale stimuli verstoorde. De reactietijden van de groepen met AS en HFA waren significant hoger dan bij de controlegroepen als de locale stimuli incongruent waren op globale taken. Deze twee effecten zijn bovendien eerder aangetoond door Plaisted en collega's (1999) aan de hand van de Navon taak, een variant van de *local-global test* (zie Bijlage III). In deze studie werd bovendien gebruik gemaakt van een extra conditie, waarin expliciete instructies werden gegeven over het niveau, locaal of globaal, waarop gelet moest worden. In de andere conditie, waarbij deze instructie is weggelaten, moesten proefpersonen op beide niveaus letten. Hier werd bij de HFA groep een voorkeur voor locale verwerking gevonden, deze had namelijk een significant grotere accuratesse op de locale taak en een significant lagere accuratesse op de globale taak dan de controlegroep. Het resultaat hiervan was dat alle proefpersonen sneller en meer accuraat waren bij het identificeren van letters op globaal niveau dan op locaal niveau dan in de conditie zonder instructie. Op basis van de resultaten van het onderzoek naar simpele perceptie en het WCC model kan geconcludeerd worden dat de bevindingen niet consistent zijn met het model. Desondanks is het van belang om verder in te gaan op de houdbaarheid van het WCC model met betrekking tot complexere visuele verwerking.

Complexe visuele verwerking

De meest voorkomende tests op het gebied van visuele perceptie zijn de *Embedded Figure Test* en de *Block Design Test* (Jolliffe & Baron-Cohen, 1997). De *Embedded Figure Test* bestaat uit een set van 12 kaarten, ieder met een ander complex ontwerp erop. In elk complex ontwerp zit een simpel figuur verstopt, dat gevonden moet worden (Jolliffe & Baron-Cohen, 1997). Bij de *Block Design Test* (zie Bijlage III) moet een abstract patroon gekopieerd worden aan de hand van blokjes, waarop een gedeelte van het abstracte patroon staat gedrukt (Shah & Frith, 1993). Deze tests worden vaak aangehaald in de literatuur, omdat beide tests significant beter worden gemaakt door mensen met autisme met een normaal of bovengemiddeld IQ dan door controlegroepen, omdat wordt verondersteld dat het aanwenden van een locale verwerkingstrategie bij dergelijke taken betere resultaten oplevert (Happé, 1999). Uit het onderzoek van Shah en Frith (1993) kwam bovendien naar voren dat als de abstracte patronen werden opgedeeld in onderdelen, de controlegroep beter ging presteren, maar nog steeds niet op het niveau van de groep met mensen met autisme. Opvallend was dat de prestaties van laatstgenoemde groep niet verbeterde, nadat deze aanpassing werd gemaakt.

Een andere ondersteuning van het WCC model werd aangetoond in het onderzoek van Mottron en collega's (1999). Bij het kopiëren van geometrische "onmogelijke figuren" was de groep met autisme significant sneller dan de controlegroep (zie Bijlage III). Maar ook uit het onderzoek van Happé (1996) kwam naar voren dat mensen met autisme ongevoelig lijken voor simpele visuele illusies. Hier werd gebruik gemaakt van de Ebbinghaus illusie (zie Bijlage III) waarin een beoordeling moet worden gemaakt over de relatieve grootte van twee cirkels. Deze "ongevoeligheid" voor visuele illusies zou komen doordat locale onderdelen niet worden geïntegreerd tot een representatie van het complete figuur in die mate als bij de controle groep gebeurt (Mottron et al., 1999). Daardoor kan de context van objecten worden genegeerd (Happé, 1996).

De bevindingen betreffende de voorkeur voor locale verwerking in visuele perceptie is tevens consistent met beschrijvingen door mensen met autisme, zoals Van Dalen, een Nederlandse ingenieur met HFA (1994, aangehaald in Brock et al., 2002). Deze beschrijft zichzelf als 'a seeing blind and hearing deaf'. Hij kan zien en horen, maar heeft tijd nodig om inkomende stimuli stap voor stap te

verwerken en - aangezien natuurlijke communicatie vrij snel gaat - zegt hij de essentiele informatie vaak niet te begrijpen. Over visuele perceptie schrijft hij:

I have discovered during the years that my way of perceiving things differs from that of other people. For instance, when I am confronted with a hammer I am initially not confronted with a hammer at all but solely with a number of unrelated parts: a cubical piece of iron with in its neighborhood a coincidental bar-like piece of wood. After that I am struck by the coincidental nature of the iron and the wooden thing resulting in the unifying perception of a hammer-like configuration. The name "hammer" is not immediately within reach but appears when the configuration has been stabilized over time. Finally, the use tool becomes clear when I realize that this perceptual configuration, known as a "hammer," can be used to do carpenter's work.

Volgens het WCC model zouden integratieve processen verstoord worden door de zwakke centrale coherentie. Als deze redenering verder gevolgd zou worden, zouden functies, waarvoor informatie vanuit meerdere gebieden moet worden geïntegreerd, relatief meer verstoord worden dan functies die minder integratie vereisen (Brock et al., 2002; Just et al., 2004). Een mogelijke verklaring voor de afwezigheid van de verwachte significante verschillen tussen de groep met autisme en de controlegroep bij simpele visuele perceptietaken is wellicht de beperkte vraag naar integratieve processen bij deze taken. In de ruwe scores is soms een tendens te zien die overeenkomt met de voorspellingen van het model (Mottron et al., 2003). Deze tendens zou op toeval kunnen berusten, maar zou ook een subklinische uiting kunnen zijn van zwakke coherentie. Bovendien is niet uit te sluiten dat gelijke prestaties tussen groepen een product zijn van verschillende cognitieve strategieën. Echter aan de hand van de huidige meettechnieken kan daar geen uitsluitsel over worden gegeven. Het is hierbij van belang om kwalitatieve data te verzamelen van afwijkende activatie en organisatie in de hersenen, zodat alternatieve neuronale processen aangetoond kunnen worden. Om deze neurocognitieve processen te kunnen meten aan de hand van neuroimaging technieken moeten er hypotheses en verwachtingen opgesteld worden op basis van het WCC model.

Kritiek op het WCC model is dat er veel inconsistenties zijn gevonden in de resultaten (Brock et al., 2002; Happé, 1999). Deze inconsistenties zouden gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de heterogeniteit binnen en tussen klinische en controle groepen in de verschillende onderzoeken. Bovendien is het model, als verklaring voor de symptomen van autisme, niet specifiek genoeg voor

het gebruik in neuropsychologisch onderzoek (Brock et al., 2002). Er wordt te oppervlakkig ingegaan op de achterliggende mechanismen ten grondslag zouden liggen aan deze voorkeur voor locale verwerking in de hersenen (Just et al., 2004). Daardoor kunnen er geen geschikte verwachtingen opgesteld worden. Eigenlijk moet de WCC daarom niet gezien worden als een model dat “af” is, maar als een beginpunt voor verder onderzoek. Vanuit het WCC model zijn aanpassingen gemaakt waardoor de *Underconnectivity Theory* is ontstaan (Just et al., 2004). Deze theorie zal in de volgende paragraaf besproken worden toegelicht.

De *Underconnectivity Theory*

Een van de verschillen tussen de *Underconnectivity Theory* en het WCC model is, dat er bij het model wordt verondersteld dat coherentie wordt bestuurd door een centraal systeem. De *Underconnectivity Theory* wijkt hiervan af (Just et al., 2004). Volgens deze theorie ontstaat coherentie door middel van samenwerking tussen verschillende gebieden in de hersenen, door de coördinatie tussen processen, maar niet door een extern mechanisme. Just et al. (2004) gebruiken hier een mooie analogie voor: volgens het WCC model worden gedachten gezien als een product van een symfonie, die gedirigeerd wordt door een slechte dirigent. Daarentegen bij de *Underconnectivity Theory* worden gedachten gezien als een product van een jam sessie, waarbij de muzikanten elkaar niet goed kunnen verstaan. Echter volgens Just en collega's (2004) is er in de *Underconnectivity Theory* wel een mogelijke dirigentenrol weggelegd voor het prefrontale executieve systeem bij sommige strategisch gecontroleerde vormen van gedachten. Een ander verschil is dat het WCC model het cognitieve systeem niet expliciet opdeelt in componenten en er vanuit gaat dat alle componenten – afgezien van de zwakke coherentie daartussen - zelf normaal zijn (Just et al., 2004). In de *Underconnectivity Theory* wordt verondersteld dat deze componenten ieder hun eigen specialisaties hebben. Doordat de gebieden autonoom lijken te verwerken en minder interregionaal samenwerken, leidt dit volgens de *Underconnectivity Theory* tot een abnormale mate van specialisatie van cognitieve functies (Belmonte et al., 2004; Brock et al., 2002; Just et al., 2004).

Voordat er verder op de de *Underconnectivity Theory* wordt ingegaan, is het handig om allereerst de verschillende soorten connectiviteit van elkaar te onderscheiden. Bijvoorbeeld het verschil tussen locale verbindingen binnen een functioneel hersengebied en lange-afstandsverbindingen tussen gebieden (Belmonte et al., 2004). Bovendien kan men onderscheid maken tussen fysieke connectiviteit, geassocieerd met synapsen en zenuwbanen, en functionele connectiviteit, geassocieerd met het overbrengen van informatie. Volgens de *Underconnectivity Theory* onstaat er tijdens de ontwikkeling zowel een fysieke hoge intraregionale connectiviteit (Belmonte et al., 2004; Rubenstein & Merzenich, 2003) als een lage interregionale connectiviteit (Brock et al., 2002; Just et al., 2004) in de hersenen van mensen met autisme. Deze verschillen in connectiviteit kunnen volgens

Brock en collega's (2002) het best uitgelegd worden aan de hand van de principes van specialisatie- en integratieprocessen.

Sommige wetenschappers zijn van mening, dat het neonate brein afgezien van een aantal gespecialiseerde of *"hard-wired"* verbindingen, aanvankelijk relatief ongedifferentieerd is (O'Leary, 1989). Gedurende de ontwikkeling worden deze functionele gebieden steeds meer gespecialiseerd (Johnson, 1999). De rol van specialisatieprocessen is onderzocht in normale en abnormale ontwikkeling (Johnson, 1999; Oliver, Johnson, Karmiloff–Smith, & Pennington, 2000). Volgens Oliver en collega's (2000) is hersenontwikkeling plastisch, zowel binnen als tussen individuen. In plaats van een genetische prespecificatie en *hard-wired* verbindingen, ontstaan sommige functionele specialisaties in de hersenen, vooral binnen de cerebrale cortex, door interacties met de prenatale en postnale omgeving (Johnson, 1999; Quartz & Sejnowski, 1997). Naast specialisatieprocessen die een belangrijke rol zouden spelen in het de normale en abnormale ontwikkeling is er voor zover bekend weinig aandacht besteed aan de rol van integratiemechanismen (Brock et al., 2002).

Volgens Brock en collega's (2002) is er voor een normale neurale en cognitieve ontwikkeling een precieze balans tussen specialisatie en integratie nodig. In het ongespecialiseerde brein kan een gebied betrokken zijn bij de uitvoering van diverse taken, terwijl integratie tússen gebieden relatief onbelangrijk is. Naarmate het brein zich verder ontwikkelt, vindt er steeds meer specialisatie plaats binnen functionele gebieden en zal er een toenemende behoefte zijn om informatie te integreren tussen deze gespecialiseerde gebieden. Brock en collega's (2002) suggereren dat tijdens normale ontwikkeling, functioneel gespecialiseerde gebieden ontstaan die tevens deel uit maken van een geïntegreerd netwerk. Bij mensen met autisme specialiseren deze gebieden zich wel, maar vindt er door abnormale ontwikkeling te weinig integratie plaats. Hierdoor worden de hersengebieden geïsoleerd en zal de ontwikkeling van cognitieve vermogens, die afhankelijk zijn van integratie vanuit meerdere hersengebieden, worden aangetast. Tegelijkertijd zal de ontwikkeling van cognitieve functies, die afhankelijk zijn van relatief gelokaliseerde neurale activiteit, normaal of zelfs beter verlopen dan bij mensen zonder autisme (Brock et al., 2002).

Brock en collega's (2002) suggereren dat naast de abnormale ontwikkeling, er verschillen zijn te vinden binnen de groep van mensen met autisme in de mate van aantasting van integratie in de

hersenen. In laagfunctionerende individuen zal de aantasting meer indringend zijn, waarbij zelfs de integratie tussen proximale gebieden wordt verstoord. Echter in hoogfunctionerende individuen, zoals mensen die zijn gediagnosticeerd met AS, zal volgens Brock en collega's (2002) de integratie tussen proximale hersengebieden relatief worden gespaard. Hierdoor is er bij visuoperceptuele verwerkingsonderzoeken niet altijd sterke ondersteuning gevonden voor het WCC model (Ropar & Mitchell, 2001). Toch blijven er tekortkomingen in integratie bestaan tussen verschillende regio's in de hersenen en zullen mensen met autisme nog steeds op hogere cognitieve taken minder goed presteren dan controlegroepen.

Volgens de *Underconnectivity Theory* kunnen de problemen met sociale communicatie worden verklaard aan de hand van de verstoring in integratie van perceptuele en affectieve verwerking van sociale stimuli (Just et al., 2004). De verwerking van gezichtsuitdrukkingen, prosodie (de intonatie om emotie, accenten en verschillende linguistieke vormen aan te geven) en de gesproken taal van een of meerdere gesprekspartners moeten bijvoorbeeld geintegreerd worden in de hersenen om de intenties van deze gesprekspartner(s) te kunnen bepalen (Just et al., 2004). Volgens Just en collega's (2004) kan de snel veranderende dynamiek van sociale interacties, waarbij vaak meerdere mensen betrokken zijn, genoeg druk leggen op integratieve verwerking om zowel de kwaliteit van de interactie, als de daaropvolgende cognitieve verwerking, te verstoren. De verminderde connectiviteit kan tevens de moeilijkheden met nieuwe cognitieve taken, waarbij interregionale coördinatie cruciaal is, verklaren. Een nieuwe taak vereist dat de achterliggende regio's in de hersenen zich dynamisch aanpassen tot een geschikt netwerk. De verminderde connectiviteit bij mensen met autisme zou dit dynamische proces verstoren.Volgens Just en collega's (2004) wordt er dan een compensatiestrategie aangewend, die waarschijnlijk bestaat uit het terugkeren op een voorheen geleerd systeem. Deze alternatieve strategie komt aan bod in de *Temporal Binding Theory* van Brock en collega's (2002). Voordat er wordt ingegaan op deze *Temporal Binding Theory*, zal het binding probleem eerst worden besproken.

De vraag hoe verschillende gebieden hun informatie zo integreren dat er één representatie van informatie wordt gevormd, wordt ook wel het bindingprobleem genoemd. Een mogelijke oplossing voor het binding probleem is temporale binding. Volgens dit idee kunnen de combinaties van eigenschappen van een object, vorm en positie, gerepresenteerd worden door het synchroon vuren van

neuronen die op verschillende dimensies van een bepaald object reageren. Voor simpele of vaak geleerde informatie wordt er echter een simpeler wijze van coderen gebruikt, genaamd *combination coding*. Bij de integratie van meer complexe informatie, zoals de perceptie en representatie van nieuwe objecten, situaties en concepten, is volgens Brock en collega's (2002) temporele binding nodig.

Op grond van de ideeën van de WCC en de hieruit voortkomende gebrekkige integratie van informatie in de hersenen werd door Brock en collega's (2002) voorgesteld dat mensen met autisme leiden aan een verstoring in het *temporal binding* systeem. Hierdoor is de verwerking van informatie voor een groot deel afhankelijk van *combination coding*. Dit zou leiden tot moeilijkheden met de representaties van nieuwe objecten, situaties en concepten en met de hiërarchische representatie van objecten als verzamelingen van onderdelen. Aangezien mensen met autisme geen aantoonbare problemen hebben met perceptie van simpele visuele onderdelen, zijn er volgens Brock en collega's (2002) geen verstoringen in temporele binding bínnen locale netwerken, maar alleen tússen de locale netwerken. Door deze interregionale verstoring zou er worden teruggegaan naar een minder effectieve strategie op basis van het *combination coding* principe. Hierdoor zouden complexe cognitieve processen niet op de gebruikelijke flexibele wijze verlopen (Just et al., 2004).

Ondersteuning voor de *Underconnectivity Theory*

In de *Underconnectivity Theory* wordt verondersteld dat door de zwakke ontwikkeling van integratieve circuits tussen neocorticale verwerkingscentra, er een abnormale instandhouding of groeidisregulatie plaatsvindt van neurale verbindingen binnen deze verwerkingscentra. Bovendien wordt ook verwacht dat dit ook andersom opgaat: door de instandhouding of groeidisregulatie van intraregionale verbindingen zal er een vermindering in interregionale verbindingen zijn (Just et al, 2004). Eigenlijk kan dit gezien worden als een verstoring van het concurrentie/competitie principe wat in de normale ontwikkeling plaatsvindt. Volgens Just en collega's (2004) wordt er bij een tekort aan connectiviteit tussen centra, door gebrek of tekort aan wederzijdse input, een ander verwerkingsalgoritme ontwikkeld die minder afhankelijk is van collaboratieve input. Deze centra worden, door dit gebrek aan input uit andere gebieden, hypergespecialiseerd (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004; Rubenstein & Merzenich, 2003). Maar de causaliteit van de stoornis zou ook andersom kunnen zijn, in de zin dat de centra zeer zelfstandige algoritmes ontwikkelen, waardoor er sterke verbindingen ontstaan bínnen deze centra en zwakkere verbindingen tússen deze centra. In beide gevallen is de uitkomst een tekortkoming in hogere orde cognitieve processen, verminderde fMRI activatie van regionen die betrokken zijn bij integratieve verwerking tijdens complexe taken, verminderde synchronisatie en een locale verwerkingsstrategie voor cognitieve taken (Just et al., 2004).

Een voorbeeld van een bevinding betreffende de functionele connectiviteit is het resultaat uit een PET studie van Castelli, Frith, Happe en Frith (2002). Tijdens een *Theory of Mind* (ToM) taak vertoonden met autisme een significant lager niveau van functionele connectiviteit dan de controlegroep. Een oudere functionele imaging studie maakte gebruik van grovere meetmethodes (Zilbovicius et al., 1995), maar ook hier werden aanwijzingen gevonden voor verminderde interregionale connectiviteit in de hersenen van mensen met autisme.

Just en collega's (2004) hebben de mate van functionele connectiviteit gemeten tussen een aantal van de belangrijke gebieden die geassocieerd worden met zinsbegrip en hebben vergelijkingen gemaakt tussen normale proefpersonen en proefpersonen met autisme. Ook hier werd bij mensen met autisme een relatief lagere functionele connectiviteit aangetoond dan bij de controlegroep. Deze

eventuele abnormale functionele connectiviteit en de verdere ondersteuning van de *Underconnectivity Theory* worden verder besproken in Hoofdstuk 3.

Hoofdstuk 3
Afwijkende hersenanatomie en functionele activiteiten door abnormale connectiviteit

Een gezonde baby wordt geboren met gelimiteerde verwerkingscapaciteit aangezien neurale circuits schaars zijn in de meeste hersengebieden. Dit geldt vooral voor de gebieden die verantwoordelijk zijn voor hogere cognitieve, spraak-, taal- en emotiefuncties (Huttenlocher, 2002). Tijdens het eerste levensjaar hangt het ontstaan van deze functionele capaciteit af van de aanleg en verfijning van circuits. Deze circuits ontstaan door neuronale groei en differentiatie, synaptogenese, myelinisatie en door leerprocessen door ervaringen uit de omgeving, waardoor adaptieve verbindingen geselecteerd worden. Voor elke regio in de hersenen bestaat er een kritieke periode, waarin deze circuits ontstaan. Hierdoor worden gedragsfuncties ontwikkeld en verfijnd, zodat er een ordelijke hiërarchische organisatie ontstaat (Huttenlocher, 2002; Quartz & Sejnowski, 1998).

Om de centrale vraagstelling echt te kunnen beantwoorden moet gekeken worden hoe de ontwikkeling plaats vindt in de hersenen van mensen met autisme en te vergelijken met de normale hersenontwikkeling. Vragen die daarbij rijzen zijn: Is intraregionale overconnectiviteit in combinatie met interregionale verminderde connectiviteit in de hersenen aantoonbaar? Kunnen de pragmatische problemen aan de hand van deze veronderstelde abnormale connectiviteit worden verklaard?

Voor de bespreking van de centrale vraagstelling wordt onderscheid gemaakt tussen onderzoek over hersenanatomie en de achterliggende neuronale ontwikkeling enerzijds en functionele activatiepatronen anderzijds.

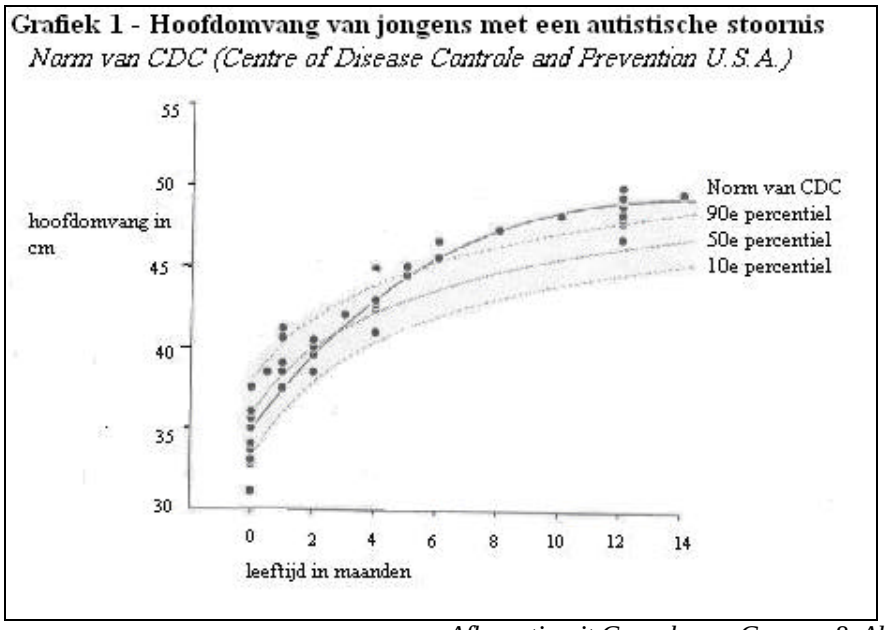
Hersenanatomie en neuronale ontwikkeling

Een van de opvallendste onderzoeksresultaten is dat kinderen met autisme een significant grotere hoofdomvang hebben dan kinderen uit controlegroepen (Aylward, Minshew, Field, Sparks, & Singh, 2002; Courchesne et al., 2001; Courchesne, 2002; Courchesne, Carper, & Akshoomoff, 2003; Lainhart et al., 1997). Het meten van hoofdomvang is niet zo'n precieze methode. Het correleert maar voor .50 met de grootte van de hersenen (Courchesne et al., 2003). Toch wordt deze methode vaak toegepast, als eenvoudige en noninvasieve methode om van mensen, bij wie MRI onderzoek onmogelijk is, data te verkrijgen. Bovendien is deze methode beter geschikt voor onderzoek naar het tijdstip, waarop abnormaliteiten in de groei beginnen, omdat hierbij een grote steekproef vereist is (Volkmar, Lord, Bailey, Schultz, & Klin, 2004). Een belangrijke kanttekening hierbij is dat niet alle onderzoekers hun proefpersonen hebben geselecteerd op IQ. Soms zijn deze proefpersonen ook niet gelinkt met een persoon uit de controlegroep op basis van IQ. Ondanks dat daardoor niet alleen de hoofdomvang mensen met HFA wordt gemeten, maar ook die van mensen met autisme met een lager IQ, is er toch voor gekozen om deze resulaten op te nemen in deze scriptie. Uit het onderzoek van Aylward en collega's (2002) blijkt namelijk dat er geen significante relatie bestond tussen IQ en hoofdomvang. De hoofdomvang varieerde niet tussen de verschillende IQ groepen met autisme. Voor lagere IQ's, variërend van 30 tot 70, werd hetzelfde geconcludeerd (Lainhart et al., 1997). Dit geldt trouwens ook voor sociaal-economische status en verschillende neurologische scores. Uiteraard is niet uit te sluiten dat er nog steeds kwalitatieve verschillen zijn in neurologische defecten tussen deze verschillende groepen.

Een aantal studies heeft aangetoond, dat baby's, bij wie later de diagnose autisme wordt gesteld, bij de geboorte nog geen significant grotere hoofdomvang hebben dan baby's in de controlegroep (Lainhart et al., 1997; Courchesne et al., 2003). Uit deze retrospectieve analyses van metingen van de hoofdomvang tussen de eerste en zestiende levensmaand kwam naar voren, dat kinderen met autisme vlak na de geboorte een significant kleinere hoofdomvang hadden dan de controlegroep (Courchesne et al., 2003). De gemiddelde percentielscore voor hoofdomvang van de klinische groep nam binnen 6 tot 14 maanden toe van 25 naar 84 (zie grafiek 1). Binnen die periode heeft er dus een extreme groeispurt plaatsgevonden ten opzichte van de controlegroep. Behalve de

kleine hoofdomvang van pasgeboren kinderen met autisme, waren het geboortegewicht en de lichaamslengte van alle kinderen normaal (Courchesne et al., 2003). Deze extreme toename vindt plaats, voordat duidelijke klinische gedragssymptomen naar voren komen. Uit MRI onderzoek naar hersenvolume van kinderen met autisme bleek, dat er vier periodes van abnormale groei zijn te onderscheiden in de ontwikkeling: tussen de eerste en tweede maand, tussen de zesde en veertiende maand (Courchesne et al., 2003), tussen het tweede en vierde levensjaar en uiteindelijk van ongeveer het midden van de kindertijd tot aan de puberteit (Courchesne et al., 2001). De eerste periode, tussen de eerste en tweede maand, wordt getypeerd door een negatieve groei. Dat wil zeggen een proces waarin het aantal neuronen afneemt, mogelijk veroorzaakt door prenatale neurale defecten (Courchesne, 1997). Deze wordt gevolgd door de tweede periode, tussen de zesde en viertiende maand, waarin een snelle en grote groeispurt binnen het eerste jaar plaatsvindt (Courchesne et al., 2003). In de normale ontwikkeling vindt tijdens deze periode synaptogenese, dendritische vertakking en verdere myelinisatie plaats (Belmonte et al., 2004). Vooral frontale gebieden van kinderen met autisme waren veel groter, in sommige gevallen tot zelfs 20% groter, dan bij kinderen die normaal ontwikkelden (Carper, Moses, Tigue, & Courchesne, 2002). Tijdens de derde groeiperiode, tussen het tweede en vierde levensjaar, neemt de hersengroei iets af en tussen het vierde en vijfde levensjaar is de maximale hersengrootte bereikt (Courchesne et al., 2001; Sparks et al., 2002). Deze maximale grootte is ongeveer gelijk aan die van kinderen met een normale ontwikkeling, alleen bereikt deze laatste groep deze maximale grootte pas 8 jaar later. In de vierde groeifase, die tot de puberteit doorgaat, vindt de geleidelijke afname van hersengrootte plaats (Aylward et al., 2002). Uiteindelijk is er in de pubertijd geen significant verschil meer tussen hersengrootte tussen de groep met autisme en de controlegroep.

Uit de resultaten van onderzoek naar hersenvolume en hoofdomvang kan geconcludeerd worden, dat er vanaf de eerste levensmaanden specifieke gebeurtenissen in de hersenen plaatsvinden, die abnormale hersengroei tot gevolg hebben (Courchesne, et al., 2003; Volkmar et al., 2004). Aangezien verschillende factoren de hersengroei in verschillende ontwikkelingsstadia beïnvloeden, zouden causale mechanismen achterhaald kunnen worden door het tijdstip te bepalen van de aanvang van deze groeidisregulatie (Volkmar et al., 2004). Bij deze factoren moet men denken aan bijvoorbeeld de



Afkomstig uit Courchesne,Carper, & Akshoomhof (2003).

excessieve productie van glia cellen en/of neuronale synapsen, disregulatie van geprogrammeerde celdood en synaptische eliminatieprocessen, premature myelinisatie (Akshoomhof et al., 2002; Carper et al., 2002; Courchesne et al., 2001) en abnormale groei van piramidale neuronale cellen (Courchesne & Pierce, 2005). Naar aanleiding van deze resultaten rijzen de volgende belangrijke vraagstukken, die wellicht in toekomstige studies onderzocht kunnen worden. Is er een verband tussen deze gerapporteerde abnormaliteiten en komen deze overeen met de voorspelde over- en onderconnectiviteit in de hersenen? En op welke wijze zijn pragmatische taalproblemen het gevolg van deze gerapporteerde abnormale connectiviteit?

Uit MRI onderzoek blijkt tevens, dat de toename in hersenvolume niet evenredig over de hersenen is verdeeld. In het onderzoek van Herbert en collega's (2004) werd gebruik gemaakt van een methode om witte stof op te delen in twee zones: de buitenste zone die uit radiate witte stof bestaat, en een binnenste zone die uit sagittale en overbruggende witte stof bevat. Deze radiate witte stof myeliniseert in de normale ontwikkeling later dan witte stof in de diepere lagen. Abnormale vergrotingen van radiate witte stof werden in het onderzoek van Herbert et al. (2004) bij mensen met HFA in alle corticale kwabben aangetoond. Er waren echter geen significante verschillen tussen de groepen aangetoond in de omvang van de sagittale en overbruggende witte stof in de binnenste zone.

De toename in radiate witte stof houdt waarschijnlijk verband met de abnormale postnatale groei van hoofdomvang en hersenen, die rond hetzelfde tijdstip plaatsvindt (Courchesne, Redcay, & Kennedy, 2004; Herbert et al., 2004). Ook in dit onderzoek werd aangetoond dat de vergrotingen bij mensen met autisme het meest extreem waren in gebieden die lang en/of later myeliniseren (Herbert et al., 2004; Huttenlocher & Dabholkar, 1997). Deze laat of langdurig ontwikkelende gebieden worden vaak gekarakteriseerd door het vermogen om complexe cognitieve verwerking, zoals pragmatische taalverwerking, aan te wenden. Terwijl de gebieden die relatief snel in de ontwikkeling myeliniseren, veelal worden geassocieerd met simpelere cognitieve functies (Huttenlocher & Dabholkar, 1997). Deze toename in witte stof is bijna identiek aan het patroon van volumetoename in de hersenen van mensen met *Developmental Language Disorders* (DLD). Bij de groep met DLD was alleen geen significante vergroting in de pariëtale kwab aangetoond (Courchesne et al., 2004). Autisme en DLD zijn beide gedragsmatig gedefinieerde stoornissen die ontstaan tijdens de vroege ontwikkeling (APA, 2000). DLD wordt net als autisme getypeerd door pragmatische taalproblemen. Alleen wordt DLD niet gekarakteriseerd door de overige symptomen van autisme, zoals problemen met sociale interacties, beperkte interesses en stereotype gedrag en bewegingen. De overeenkomst tussen afwijkende groeipatronen kan duiden op een verband tussen de abnormale connectiviteit en de pragmatische taalproblemen, die kenmerkend zijn voor beide stoornissen.

Het corpus calossum wordt gespaard in de abnormale groeiprocessen bij mensen met autisme (Herbert et al., 2004). Hierdoor zijn de interhemisferische verbindingen in verhouding tot het intrahemisferische volume relatief kleiner. Volgens Herbert en collega's (2005) zou dit kunnen leiden tot een abnormale asymmetrie van de hemisferen. De hypothese van hun onderzoek was, dat abnormaliteiten van witte stof vaker voorkomen in corticale componenten van neurale systemen met grotere interconnectiviteit. Hierdoor zullen grotere volumeverschillen worden aangetoond in de hogere orde associatiecortex (gespecificeerd in Bijlage IV en Tabel 2) tussen controlegroepen enerzijds en groepen met autisme en DLD anderzijds. Deze anatomische asymmetrieën kunnen manifestaties zijn van regionale systeemspecialisaties in gebieden waar functionele verschillen bestaan tussen linker- en rechterhemisferen. Afwijkingen in asymmetriepatronen kunnen een gevolg zijn van een verandering in regionale specialisatie, maar ook van tekortkomingen in informatieverwerking (Courchesne et al.,

Tabel 2
Parcellation Units die bij autisme en DLD verschilden met de controle groep

Parcellation Units die bij autisme en DLD op dezelfde wijze verschilden van de controlegroep		
Verlies van asymmetrie in autisme en DLD		
	Verlies links	Verlies rechts
Unimodaal Associatiegebieden	*Frontale Operculum (taal)*	*Cuneale Cortex*
Hogere Orde Associatiegebieden	*Pars Triangularis (taal)*	
Toename van asymmetrie in autisme en DLD		
	Toename links	Toename rechts
Unimodaal Associatiegebieden	*Planum Temporale (taal)*	*Inferior temporo-occipitale gyrus* *Temporo-occipitaal fusiforme gyrus* *Frontale Pole*
Hogere Orde Associatiegebieden	*Anterior supramarginale gyrus (taal)*	*Anterior parahippocampale gyrus* *Posterior supramarginale gyrus (taal)* *Precuneus* *Lingual gyrus*

Vervolg Tabel 2
Parcellation Units die bij autisme en DLD verschilden met de controle groep

Parcellation Units die bij autisme en DLD verschilden van de controlegroep op verschillende wijze		
Verlies van asymmetrie in één van de groepen		
	Verlies links	Verlies rechts
Unimodaal Associatiegebieden		
Hogere Orde Associatiegebieden		*Angulare gyrus (taal) - DLD*
Toename van asymmetrie in één van de groepen		
	Toename links	Toename rechts
Unimodaal Associatiegebieden	*Posterior inferior temporal gyrus -DLD*	*Pars Opercularis (taal) - Aut*
Hogere Orde Associatiegebieden	*Temporale Pole – DLD*	*Planum Polare (taal) - DLD*

Afkomstig uit Herbert et al. (2005)

2005). In hun onderzoek werd bij zowel de groep met DLD, als bij de groep met autisme, een volumetoename gevonden in de asymmetrische rechterhemisfeer. Voor de groep met DLD werd bovendien een volumeafname in de linker asymmetrische cortex aangetoond, die niet werd aangetoond in de groep met autisme en de controlegroep. De verschillen in asymmetrie waren het grootst in de hogere orde associatiegebieden. Vooral in de inferior dorsolaterale prefrontale cortex, die een belangrijke rol in taalverwerking vervult, werden abnormale anatomische asymmetrieën aangetoond bij jongens van 7 tot 11 jaar met autisme (Herbert et al., 2002), in de gebieden van Wernicke en Broca was de asymmetrie omgedraaid (in de rechterhemisfeer waren deze groter dan in de linker). Met andere woorden, de corticale gebieden die het meest zijn aangetast door abnormale groei, zijn de gebieden, die betrokken zijn bij complexe cognitieve functies, zoals aandacht, sociaal gedrag en taal (Belmonte et al., 2004).

Een mogelijke verklaring voor de toename in witte stof in de hogere orde associatiegebieden en de daaropvolgende afwijkingen in hersenasymmetrie, is een verminderde of vertraagde geprogrammeerde celdood (Akshoomhof et al., 2002; Carper et al., 2002). Er zou dan niet zozeer sprake zijn van een abnormale groei, maar van een abnormale instandhouding van bestaande zenuwcellen, synapsen en gliacellen tijdens de postnatale ontwikkeling. Direct na de geboorte kan daarom geen toename in hoofdomvang of in hersenvolume geobserveerd worden. Het tijdsverloop van het effect van deze vertraagde of verminderde celdood verschilt per hersengebied, net zoals het tijdsverloop van apoptosis en synapseliminatie over de verschillende gebieden, kan verschillen (Huttenlocher & Dabholkar, 1997). Dit zou verklaren waarom kinderen met autisme tussen hun tweede en vijfde levensjaar, abnormale vergrotingen in hun frontale hersenen hebben, terwijl de cerebrale gebieden geen afwijkende volumes vertonen (Carper et al., 2002). Volgens Akshoomhof en collega's (2002) is het ontstaan van neurale circuits in de frontale hersenen in de eerste twee jaren gebaseerd op een abnormaal behoud van neuronen en niet op de competitie tussen deze circuits die gebaseerd is op ervaringen met de omgeving. Hierdoor worden verbindingen gespaard, die bij normale ontwikkeling door competitie uitgeschakeld worden. Dit zou volgens Akshoomhof en collega's (2002) leiden tot ongebruikelijke gedragspatronen bij bijvoorbeeld pragmatisch taalgebruik. Verderop in de ontwikkeling zullen dan sommige afwijkende verbindingen en verbindingen die bij een normale

ontwikkeling versterken worden geëlimineerd. Zo zal volgens Akshoomhof en collega's (2002) de vroege groeispurt van witte stof uiteindelijk leiden tot een afname in verbindingen en grootte van de hersenen.

Courchesne en Pierce (2005) menen daarentegen dat er sprake is van groeidisregulatie door abnormale groei. Volgens hen zouden pyramidale neuronen, die een integrerende en projecterende functie hebben, onderontwikkelen door de snelle veranderingen in hersenomvang. Tijdens de normale ontwikkeling vereisen deze pyramidale neuronen vele jaren van langzame groei, ongeveer tot het tiende levensjaar. De pyramidale neuronen in laag III van de frontale cortex hebben dendritische vertakkingen, die bij een normale ontwikkeling vlak na de geboorte voor slechts 3% volgroeid zijn. Na twee jaar is slechts 50 % van deze dendritische vertakkingen volgroeid en zullen deze vlak voor de puberteit volledig zijn uitgegroeid (Huttenlocher, 2002). Deze pyramidale neuronen spelen een centrale rol bij de integratie van informatie vanuit meerdere functionele domeinen en zijn betrokken bij het top-down sturen van informatie naar systemen van een lager niveau (Courchesne & Pierce, 2005). Door de abnormaal snelle groeispurt van neuronen in de frontale hersenen van mensen met autisme, zouden deze integratieve neuronen zich niet goed ontwikkelen. Hierdoor vindt er een afname plaats in lange-afstand-connectiviteit, terwijl er een abnormale toename in locale connectiviteit plaatsvindt (Courchesne & Pierce, 2005). De abnormale ontwikkeling van pyramidale neuronen bij autisme komt overeen met de ideeen van de *Underconnectivity Theory.* Voor zover bekend is er nog geen directe empirische ondersteuning, bijvoorbeeld in de vorm van postmortem onderzoek, van deze veronderstelde onderontwikkeling van pyramidale neuronen in de frontale cortex. Echter zijn er wel bevindingen die indirect ondersteuning bieden aan deze abnormale groeihypothese.

Uit MRI, postmortem, PET en fMRI onderzoek over autisme worden vaak neuronale abnormaliteiten aan de anterior cingulate cortex (ACC) gerapporteerd. Zoals de afname in ACC volume in volwassenen met autisme bij MRI onderzoek (Haznedar et al., 1997), maar ook abnormaliteiten in onder andere: glia activatie, kleinere neuronen en een grotere neurondichtheid (Kemper & Bauman, 1998). In het MRI onderzoek van Carper en collega's (2002) kwam naar voren dat kinderen met autisme tussen het tweede en vierde levensjaar abnormale vergrotingen vertonen in een aantal frontale gebieden, waaronder de ACC. Sommige wetenschappers denken dat de ACC een

belangrijke rol heeft gespeeld in de evolutie van sociale communicatie in primaten (Allman, Hakeem, & Watson, 2002; Nimchinsky et al., 1999). Ondanks dat een allesomvattende theorie over de functionele rol van de ACC nog ontbreekt, lijkt het erop dat de ACC voornamelijk betrokken is bij het voordurend controleren, intergreren en interpreteren van implicaties van hogere orde cognitieve, sociale en emotionele informatie (Bush, Luu, & Posner, 2000; Allman et al., 2002).

In de hierboven besproken onderzoeken komt telkens naar voren, dat vooral de breed projecterende gebieden, die fylogenetisch en ontogenetisch laat ontwikkelen, het meeste getroffen worden in deze abnormale ontwikkeling (Carper & Courchesne, 2005; Courchesne & Pierce, 2005; Courchesne et al., 2004). Deze corticale gebieden spelen een belangrijke rol in complexe cognitieve functies, zoals aandacht, sociaal gedrag en taal (Aylward et al., 2002; Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004). Gebieden die betrokken zijn bij verwerking van een lager niveau worden daarentegen relatief gespaard bij mensen met HFA en AS (Courchesne & Pierce, 2005). Dit is evenwel geen directe ondersteuning voor de veronderstelde intraregionale overconnectiviteit en interregionale verminderde connectiviteit. Ook de link naar de taalproblemen is hiermee nog niet duidelijk gelegd.

Activatiepatronen bij pragmatische taalfuncties

Op basis van de afwijkingen in hersenanatomie kan er verwacht worden, dat door middel van functionele imagingtechnieken, waarbij het tijdsverloop van neurale processen gevolgd kan worden, een verminderde coördinatie tussen regio's wordt gevonden. Dit is gedocumenteerd in een aantal functionele studies over autisme (Just et al., 2004). Eerst zal onderzoek betreffende de lokalisatie van verstoringen in pragmatische taalfuncties worden besproken.

De verstoring van pragmatische taalaspecten, zoals reeds besproken in de voorgaande hoofdstukken, werd voornamelijk in de frontale hersengebieden gelocaliseerd (Just et al., 2004). Volgens Bookheimer (2002) is het taalsysteem georganiseerd in grote hoeveelheden, relatief kleine en dicht op elkaar gepakte modules, die met elkaar verbonden zijn. Ondanks het feit dat ieder gebiedje een unieke bijdrage zou leveren aan de verwerking van taal, zijn deze gebieden, zoals het gebied van Broca, volgens Bookheimer (2002) niet alleen betrokken bij linguïstische functies, maar ook bij niet-linguïstische. Voor een uitgebreide bespreking van de onderzoeken, die ondersteuning bieden aan deze stelling, wordt er verwezen naar het artikel van Bookheimer (2002). In deze scriptie wordt, ter gedeeltelijk ondersteuning van de stelling van Bookheimer (2002), slechts het onderzoek van Ferstl en Von Cramon (2002) besproken.

Een gebied, dat mogelijk is betrokken bij taalbegrip, is bijvoorbeeld de frontomediane cortex (FMC; ook bekend onder de naam dorsomediale prefrontale cortex). De FMC, waarvan de ACC onderdeel uitmaakt, zou mogelijk betrokken zijn bij het begrip van pragmatische connecties in taal (Ferstl & Von Cramon, 2002), zoals de verbinding maken tussen twee zinnen of zinsdelen (zie het voorbeeld op de volgende bladzijde). Uit een eerder onderzoek werd geconcludeerd dat de FMC daarentegen betrokken zou zijn bij het uitvoeren van *Theory of Mind* taken. Door uitsluitend gebruik te maken van zinnen die vergelijkbaar zijn met de zinnen uit deel B van het voorbeeld, probeerde Brothers (1990) aan te tonen dat de FMC deel uitmaakt van het "sociale brein". Volgens Brothers (1990) zou de gevonden FMC activatie, gerelateerd zijn aan de - voor de taak benodigde - ToM evaluatie. FMC activatie op ToM taken werd gerepliceerd door fMRI onderzoek met visuele stimuli, namelijk stripverhalen in plaats van taal- stimuli waarbij in alle gevallen een ToM beoordeling nodig was (Gallagher et al., 2000).

Ondanks het feit dat deze wetenschappers aangeven, dat de gevonden FMC activatie specifiek is voor ToM taken, zijn er tegenstrijdige resultaten gevonden in de literatuur. Hierin wordt FMC activiteit gerelateerd aan andere cognitieve processen van hogere orde. Zysset, Huber, Ferstl en Von Cramon (2002) rapporteerden bijvoorbeeld FMC activatie als er een beoordeling moest worden gemaakt over evaluatieve beweringen. Kampe, Frith en Frith (2003) rapporteerden significante FMC activatie bij zelf-gerelateerde visuele en auditieve stimuli, vergeleken met stimuli die niet gerelateerd waren aan de proefpersoon. Een andere groep wetenschappers hield zich bezig met taalbegrip van een hoger niveau, FMC activatie werd gevonden in de context van pragmatisch taalbegrip (Nichelli et al., 1995) en het begrip van een verhaal (Maguire, Frith, & Morris, 1999). Volgens Ferst en Von Cramon (2002) zijn voor deze functieoverlap in de FMC twee verklaringen mogelijk. Ter illustratie van deze twee verklaringen maakten zij gebruik van een fMRI studie, waarin inferentieprocessen worden gemeten tijdens een semantische coherentietaak (Kintsch, 1998; aangehaald in Ferst & Von Cramon, 2002). Proefpersonen moesten tijdens dit onderzoek twee zinnen lezen en bepalen of er coherentie, oftewel een pragmatische connectie, bestond tussen deze twee zinnen.

Part A: Logic	*Sometimes a truck drives by the house.* *That's when the dishes start to rattle.*	*Sometimes a truck drives by the house.* *The car doesn't start.*
Part B: Theory-of-Mind	*Mary's exam was about to begin.* *Her palms were sweaty.*	*Mary's exam was about to begin.* *Some friends had remembered the birthday.*

Voorbeeld uit Ferstl and von Cramon (2002)

Tijdens het uitvoeren van deze taak worden er complexe inferentieprocessen uitgevoerd (Ferstl, 2002); het is om nodig om beide zinnen te begrijpen, om de inhoud van de zin in het werkgeheugen te houden, om de relevante kennis van de wereld op te halen en om alle informatie te integreren met de informatie van de tweede zin. In tegenstelling tot de verwachting dat de perisylvian taalgebieden (de linker inferiore frontale cortex en superiore/mediale posteriore temporale cortex) of het overeenkomstig gebied in de rechter hemisfeer tijdens inferentieprocessen wordt geactiveerd, werden er mediale corticale regio's actief bij de coherentie-processen (Ferstl & Von Cramon, 2001).

Voornamelijk de FMC en de corresponderende posterieure cingulate regio (PCC) werden actiever tijdens coherente trials dan tijdens incoherente trials.

De eerste verklaring voor de overlap in FMC activatie is dat in de hierboven vermelde onderzoeken *Theory of Mind* processen nodig waren om tot een beoordeling van de stimuli te komen, ondanks dat sommige van deze taken hiervoor niet expliciet ontworpen waren. Bij zinnen met een menselijke protagonist zouden proefpersonen in plaats van de vraag: "Kan ik een pragmatische verbinding tussen deze twee zinnen vinden?" misschien hebben gedacht: "Kan ik begrijpen wat deze mensen aan het doen zijn?" Daardoor zou de gevonden FMC activatie geen gevolg zijn van semantische inferentieprocessen, maar van ToM verwerking (Ferstl & Von Cramon, 2002).

De tweede verklaring voor het feit dat taken, die coherentie en ToM verwerking vereisen, allebei FMC activatie veroorzaken is, dat de cortex eventueel een meer algemene functie dient. Een vereniging van de verschillende interpretaties zou leiden tot het idee dat de FMC meerdere hogere cognitieve processen ondersteunt. Om deze tweede hypothese te kunnen testen werd in het onderzoek van Ferstl en collega's (2002) gebruik gemaakt van dezelfde zinnen als in het bovenstaande voorbeeld. Bij de zinnen, waarin objecten het onderwerp waren, werd de instructie gegeven om naar de interne logica van de zinparen te kijken. Bij de zinnen met personen als onderwerp werd de proefpersoon gevraagd zich te identificeren met de protagonist en om te proberen diens motivaties en gevoelens te begrijpen tijdens deze acties. Als er alleen FMC activatie zou plaatsvinden bij deze laatste groep "ToM zinnen" zou er ondersteuning zijn voor de eerste verklaring; dat de FMC uitsluitend is geassocieerd met *Theory of Mind* verwerking. Daarentegen als er bij de coherente trials (zinnen uit de linkerkolom van het voorbeeld) wel FMC activatie wordt aangetoond en bij de incoherente trials (zinnen uit de rechterkolom) geen of significant minder FMC activatie, dan is er ondersteuning voor het idee, dat alleen coherentieprocessen worden bestuurd door de FMC.

De verwachting van de onderzoekers was, dat zowel *Theory of Mind* als coherentieverwerking worden bestuurd door de FMC. In dat geval zou er significante activatie aangetoond moeten worden voor de coherente trials van deel A, en voor alle trials in deel B. Dit laatste was inderdaad ook het gevonden activatiepatroon. Met andere woorden, de FMC ondersteunt een meer algemeen cognitief proces, dat voor zowel ToM als coherentieverwerking nodig is (Ferstl & Von Cramon, 2002). Bij de

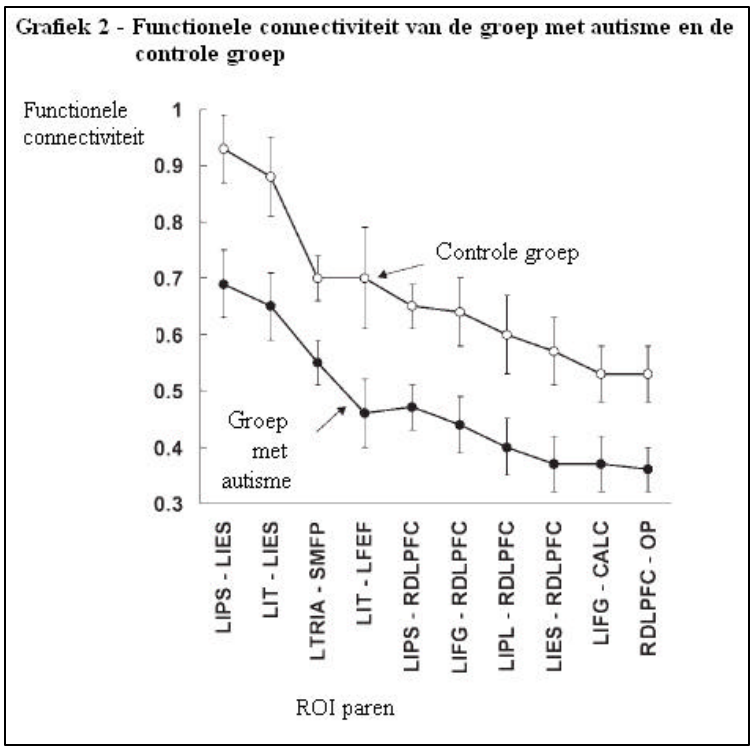
verwerking van de coherente zinnen uit deel A en de ToM zinnen uit deel B zou de FMC wellicht een integratieve functie vervullen. Door mogelijke abnormale connectiviteit in deze regio zullen complexe verwerkingsprocessen, zoals ToM- en semantische coherentieverwerking, worden verstoord. Zoals eerder in deze scriptie is besproken, lijkt er ondersteuning te zijn voor dergelijke abnormale connectiviteit in de FMC. De ACC, die deel uitmaakt van de FMC, zou in volwassenen met autisme significant kleiner zijn dan bij mensen uit de controlegroep (Haznedar et al., 1997), terwijl er tussen het tweede en vierde levensjaar abnormale vergrotingen gevonden werden in onder andere de ACC (Carper et al., 2002). Deze bevindingen vormen een mogelijke link tussen abnormale connectiviteit en problemen met pragmatische taalverwerking bij autisme.

Een directere ondersteuning van het verband tussen pragmatische taalfuncties en connectiviteit wordt besproken in het onderzoek van Just en collega's (2004). Dit is, voor zover bekend, het enige onderzoek naar functionele connectiviteit in taalgebieden bij mensen met autisme. Uit een eerder verschenen PET onderzoek van Castelli, Frith, Happé en Frith (2002), bleek dat de groep met autisme, tijdens een geanimeerde niet-linguïstische ToM taak, een verminderde functionele connectiviteit tussen twee ROIs vertoonde (de extrastriate cortex en de superior temporale sulcus). Maar het eerste onderzoek naar functionele connectiviteit en taalverwerking werd uitgevoerd door Just en collega's (2004). Zij onderzochten of mensen met HFA bij de verwerking van taal minder gebruik maken van integratieve semantische verwerking. In plaats daarvan zouden zij een verhoogde mate van verwerking voor individuele woorden gebruiken. Om dit te testen werd er gebruik gemaakt van actieve en passieve zinnen zoals: "The cook thanked the father. Who was thanked? cook – father" en "The editor was saved by the secretary. Who was saving? editor – secretary"

Het gebied van Broca (de linker inferior frontale gyrus) zou een integratieve rol spelen bij taalbegrip, zoals het integreren van semantiek, syntax en informatie uit het werkgeheugen (Michael, Keller, Carpenter, & Just, 2001; Roskies, Fiez, Balota, Raichle, & Petersen, 2001) en syntactische verwerking (Just et al., 1996). Gedacht wordt dat de linker inferior frontale gyrus betrokken zou zijn bij de integratie van de betekenis van individuele woorden tot een coherent concept (Michael, Keller, Carpenter, & Just, 2001). Het gevonden activatiepatroon in dit gebied zou dus gerelateerd kunnen zijn aan problemen die mensen met HFA ondervinden bij de verwerking van betekenis van complexe

zinnen. De groep met HFA vertoonden significant minder activiteit in dit gebied dan de controlegroep tijdens een taak waarbij zinsbegrip op passieve en actieve zinnen werd gemeten. Bovendien werd er significant meer activatie gevonden in het gebied van Wernicke (de linker superior en midden temporale gyrus) bij de groep met HFA dan bij de controlegroep. Het gebied van Wernicke wordt veelal geassocieerd met lexicale verwerking (Just et al., 1996). Deze gebieden vertonen, zoals eerder vermeld in dit hoofdstuk, bij autisme een abnormale asymmetrie (Herbert et al., 2002). Just en collega's (2002) concludeerden op basis van deze bevindingen, dat deze twee gebieden een belangrijke rol spelen in het taalbegrip bij autisme. Bovendien kan uit deze resultaten worden geconcludeerd, dat bij mensen met autisme waarschijnlijk een intensievere verwerking van de individuele woordbetekenis plaatsvindt, dan bij mensen uit de controlegroep. Dit komt overeen met de bespreking van hyperlexicaliteit in het artikel van Snowling en Frith (1986). Kinderen met hyperlexicaliteit lijken geen moeite te hebben met het lezen van woorden en lijken zelfs individuele woorden ook te begrijpen. Echter hebben deze kinderen moeite om bijvoorbeeld vreemde woorden, die niet in de context passen, te kunnen ontdekken.

In hetzelfde onderzoek (Just et al., 2004) werd bovendien aandacht besteed aan de functionele connectiviteit, die wordt gemeten door synchronisatie van activiteit. Door de focus te verschuiven van individuele gebieden naar het volledige corticale systeem, kan neuraal functioneren bij autisme verder besproken worden. De interactie tussen gebieden, die bij de *Underconnectivity Theory* centraal staat, kan hierdoor worden onderzocht. Zo kunnen de abnormaliteiten in de zenuwbanen, door bijvoorbeeld abnormale groei van witte stof, dan ook op functionele wijze in kaart gebracht worden. De functionele connectiviteit werd uitgerekend door van iedere proefpersoon een correlatie te nemen van het gemiddelde tijdsverloop van alle geactiveerde voxels in de geselecteerde ROIs. Uit deze analyse bleek dat de functionele connectiviteit tussen de ROIs significant lager was bij groep met autisme dan bij de controlegroep (zie grafiek 2) Met andere woorden, de coördinatie en communicatie tussen deze corticale gebieden is verminderd in autisme. Deze resultaten komen dus volledig overeen met de voorspellingen uit de *Underconnectivity Theory*. Deze gebieden spelen een belangrijke rol in de verwerking van taal, zoals de linker inferior frontale gyrus (gebied van Broca) en de linker triangu-



laris, die geassocieerd wordt met auditieve taalverwerking (Michael et al., 2001). Echter is volgens Just en collega's (2004) beinvloedt de verminderde functionele connectiviteit tussen deze gebieden, niet uitsluitend de verwerking van taal. Uit een recente, nog ongepubliceerd, onderzoek van Just en collega's werd verminderde functionele connectiviteit gevonden op een non-linguistische taak; de *Tower of London* taak.

Afkortingen ROI

LIPS	*linker intraparietale sulcus*
LIES	*linker inferior extrastriate*
LIT	*linker inferior temporale*
LTRIA	*linker triangularis*
SMFP	*superior mediale frontale paracingulate*
LFEF	*linker frontale oogvelden*
RDLPFC	*rechter dorsolaterale prefrontale cortex*
LIPG	*linker inferior frontale gyrus*
LIPL	*linker inferior parietale kwab*
CALC	*calcarine fissuur*
OP	*occipitale pole*

Afkomstig uit Just et al. (2004)

Toekomstig onderzoek zal uit moeten wijzen of deze verminderde functionele connectiviteit bij autisme kan worden gerepliceerd, eventueel met een verdere uitbreiding naar andere taalfuncties die bij autisme verstoord zijn. Gezien de bevindingen in het onderzoek naar fysieke en functionele connectiviteit ligt het in de lijn der verwachting dat er geen gebieden worden gevonden die uitsluitend betrokken zijn bij de pragmatische taalfuncties. Op basis van de besproken onderzoeksresultaten wordt verwacht dat er inderdaad sprake is van een vermindering in connectiviteit in de cortex. De abnormale groei van de hersenen zou mogelijk kunnen leiden tot een onderontwikkeling in neuronen die betrokken zijn bij de integratie van informatie, zoals de pyramidale neuronen. Dit zou een mogelijke oorzaak zijn voor de functionele connectiviteitsvermindering. Echter is daar, voor zover bekend, nog geen directe ondersteuning voor gevonden. Postmortem onderzoek zou hierbij duidelijkheid kunnen scheppen, maar er wordt niet uitgesloten dat er meerdere achterliggende mechanismen zijn, zoals een combinatie van neuronale instandhouding en abnormale groei.

Voor de voorspelde hogere locale connectiviteit is ook nog niet voldoende ondersteuning om een duidelijke conclusie te trekken over de *Underconnectivity Theory.* De abnormale groei van neuronen zou kunnen duiden op een groter aantal aanwezige neuronen binnen bepaalde regio's. Volgens de *Underconnectivity Theory* zouden daardoor mensen met autisme beter of normaal presteren op sommige cognitieve functies dan de controlegroep. Echter is het maar de vraag of een toename in het aantal cellen altijd een positief effect heeft op cognitief functioneren. Een netwerk, dat uit teveel verbindingen bestaat, kan door er een teveel aan ruis en daardoor relatief weinig signaal, minder goed in staat zijn om goed te functioneren (Belmonte et al., 2004b). Daarom zou voor toekomstig fMRI onderzoek aangeraden worden om voor taken te kiezen, waarbij locale verwerking zou leiden tot betere prestaties dan bij globale verwerking. Hierdoor kan er ondersteuning worden gevonden voor de voorspelde sterkere intraconnectiviteit bij autisme.

Conclusie

De doelstelling van deze scriptie is om de pragmatische taalproblemen die sociale communicatie bemoeilijken voor mensen met autisme te verklaren aan de hand van de - door de *Underconnectivity* Theory - veronderstelde abnormale connectiviteit in de hierbij betrokken neurale netwerken. Om deze vraag te beantwoorden is het belangrijk om proberen vast te stellen waar en wanneer deze abnormale connectiviteit is ontstaan. Een vergelijking werd gemaakt tussen de normale hersenontwikkeling en de ontwikkeling bij autisme. Tijdens de normale ontwikkeling vinden groei en selectie processen is de hersenen plaats. Dit gebeurt op een ordelijke wijze, per hersenregio in precieze tijdsindelingen. Door de combinatie van deze groei-ontwikkelingen en ervaringen uit de buitenwereld ontstaan stap voor stap de verschillende cognitieve- en gedragsfuncties. Deze functies worden op hierarchische wijze verfijnd tijdens de ontwikkeling in de eerste levensjaren (Huttenlocher, 2002). De ontwikkeling van de hersenen bij autisme lijkt hiervan af te wijken. De veronderstelde onderontwikkeling van pyramidale cellen (Courchesne & Pierce, 2005), de extreme toename in hersenomvang voor het vijfde levensjaar (Courchesne et al., 2001; Sparks et al., 2002) en de daarop volgende abnormale afname van hersenomvang (Aylward et al., 2002), zijn duidelijke aanwijzingen dat er geen normale connectiviteit in de hersenen kan ontstaan. Opvallend was dat bij alle onderzoeken betreffende hersengroei en neurale ontwikkeling geconcludeerd kon worden dat voornamelijk breed projecterende gebieden, die fylogenetisch en ontogenetisch laat ontwikkelen gevoelig waren voor abnormaliteiten (Carper & Courchesne, 2005; Courchesne & Pierce, 2005; Courchesne et al., 2004). Vooral de onderontwikkeling van pyramidale cellen is een duidelijke aanwijzing voor slechte interregionale connectiviteit. Deze cellen worden namelijk geassocieerd met lange afstandsverbindingen tussen gebieden in de cortex, maar tussen de frontale cortex en lagere en eenvoudigere verwerkingssystemen (Courchesne & Pierce, 2005). Hierdoor wordt verwacht

er een significant lagere functionele connectiviteit tussen hersengebieden zal ontstaan bij mensen met autisme vergeleken met controlegroepen.

Ondanks dat er maar één studie specifiek gericht was om functionele connectiviteit en pragmatische taalproblemen in autisme te onderzoeken, is er redelijke ondersteuning voor het idee dat er verminderde connectiviteit is tussen gebieden die geassocieerd worden met pragmatische taalvaardigheden. In het onderzoek van Just en collega's (2004) werd verminderde connectiviteit gevonden tussen gebieden die onder andere betrokken zijn bij de verwerking van taal, zoals het gebied van Broca en de pars triangularis. De aangetoonde verminderde connectiviteit in mensen met autisme zou leiden tot een vermindering in coordinatie en communicatie tussen corticale gebieden (Just et al., 2004). Een belangrijke conclusie die hieruit getrokken kan worden is dat er niet één gebied is aan te wijzen dat is betrokken met de integratie van de verschillende aspecten van taal. Voor het begrijpen van gelezen zinnen of een gesprek, zijn er tal van aspecten die moeten worden geintegreerd om een coherente representatie te vormen. Hiervoor is een heel netwerk betrokken met het aanleveren en doorsturen van informatie.

Het gebrek aan coördinatie tussen verschillende hersengebieden, werd ook aangetoond door de functionele en neuro-anatomische abnormaliteiten in de anterior cingulate cortex (Carper et al., 2002; Ferstl & Von Cramon, 2002). De ACC zou waarschijnlijk betrokken zijn bij de integratie, controle en interpretatie van hogere orde cognitieve, sociale en emotionele informatie (Allman et al., 2002; Bush, Luu, & Posner, 2000). De verminderde activiteit, de snelle groei en de kleinere omvang van de ACC in volwassenen, zouden allemaal leiden tot een verminderde samenwerking van verschillende gebieden. Er is dus aanleiding om te concluderen dat de abnormale connectiviteit inderdaad leidt tot de pragmatische taalproblemen die mensen met autisme ondervinden. Op basis van het onderzoek van Just en collega's (2004) zou geconcludeerd kunnen worden dat de problemen met het vormen van

coherente representaties van complexe zinnen het gevolg is een vermindering van interregionale connectiviteit. Bovendien zou de voorspelde intraregionale overconnectiviteit verantwoordelijk kunnen zijn voor de significant hogere activatie van de linker superior en midden temporale gyrus (gebied van Wernicke) ten opzichte van de controlegroep, die wordt geassocieerd met individuele woordverwerking.

Echter is het verstandig om zulke conclusies niet volledig te baseren op één onderzoek. Er zal dus in de toekomst meer onderzoek moeten worden gedaan naar de *Underconnectivity Theory* en pragmatische taalproblemen. Allereerst zou getracht moeten worden om de resultaten van Just en collega's (2004) met andere vergelijkbare paradigma's te repliceren. In verder onderzoek zou de mate van zinscomplexiteit kunnen worden gevarieerd tussen condities om eventuele integratieprocessen verder te kunnen onderzoeken. Een ander interessante suggestie voor verder onderzoek is het toepassen van co-registratie met behulp van ERP bij fMRI. Bij deze co-registratie worden de twee methodes zodanig gecombineerd dat van de gevonden activatiepatronen een precieze tijdsverloop wordt verkregen. Deze ideale combinatie van een goede temporele en spatiële resolutie maakt het mogelijk om een duidelijker beeld te krijgen van synchronisatie van verwerkingsprocessen. Ook zouden vergelijkingen gemaakt kunnen worden tussen mensen met HFA en mensen met laag functionerend autisme en tussen mensen met laag functionerend autisme en mensen met mentale retardatie zonder autisme. Deze vergelijkingen zouden wellicht een beter inzicht kunnen geven in de rol van intelligentie bij het ontstaan van abnormale connectiviteit. Naast het functionele onderzoek, zou er meer onderzoek moeten worden gedaan naar het ontstaan van deze abnormale connectiviteit. Zoals eerder vermeld is het van belang om meer te weten te komen over de precieze tijdstippen waarop abnormale ontwikkeling plaatsvindt, zodat beter bepaald kan worden wat de gevolgen zijn van de neuro-anatomische afwijkingen. Bovendien is het van belang om de verschillende disciplines, zoals: neuropsychologie, fysiologie,

neurobiologie, genetica en biochemie met elkaar te integreren, zodat er een coherent en volledig beeld kan worden geschapen van het ontstaan van onder- en overconnectiviteit.

Literatuurlijst

Adams, C., Green, J., Gilchrist, A., & Cox, A. (2002). Conversational behaviour of children with Asperger syndrome and conduct disorder. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 43, 679–690.

Akshoomhof, N., Pierce, K., & Courchesne E. (2002). The neurobiological basis of autism from a developmental perspective. Development and Psychopathology, 14, 613–634.

Allman, J., Hakeem, A., & Watson, K. (2002). Two phylogenetic specializations in the human brain. Neuroscientist, 8, 335–346.

American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV(R)-TR (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Press.

Aurnhammer-Frith, U. (1969). Emphasis and meaning recall in normal and autistic children. Language and Speech, 12, 29-38.

Aylward, E.H., Minshew, N.J., Field, K., Sparks, B.F., Singh, N. (2002) Effects of age on brain volume and head circumference in autism. Neurology, 59, 175–183.

Bailey, A., Phillips, W., & Rutter, M. (1996). Autism: Towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological and neurobiological perspectives. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 37, 89–126.

Baron-Cohen, S. (1997). Hey! It was a joke! Understanding propositions and propositional attitudes by normally developing children, and children with autism. Israel Journal of Psychiatry, 34, 174–178.

Baron-Cohen, S., Baldwin, D.A., & Crowson, M. (1997). Do children with autism use the speaker's direction gaze strategy to crack the code of language? Child development, 68, 48-57.

Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? Cognition, 21,37– 46.

Bartolucci, G., Pierce, S., Streiner, D., & Eppel, D. (1976). Phonological investigation of verbal autistic and mentally retarded children. Journal of Autism and Childhood Schizophrenia 6, 303–316.

Belmonte, M.K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L.M., Carper, R.A., & Webb, S.A. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. The Journal of Neuroscience, 24, 9228 –9231.

Belmonte, M.K., et al. (2004b). Autism as a Disorder of Neural Information Processing: Directions for Research and Targets for Therapy. Molecular Psychiatry, 9, 646-663.

Bishop, D.V.M., & Baird, G. (2001). Parent and teacher report of pragmatic aspects of communication: Use of the Children's Communication Checklist in a clinical setting. Developmental Medicine and Child Neurology, 43, 809–818.

Bookheimer, S. (2002). Functional MRI of Language:New Approaches to Understanding the Cortical Organization of Semantic Processing. Annual Review of Neuroscience, 25, 151–88.

Brock, J., Brown, C., Boucher, J., & Rippon, G. (2002). The temporal binding deficit hypothesis of autism. Development and Psychopathology, 14, 209–224.

Brothers, L. (1990). The social brain: A project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. Concepts of Neuroscience, 1, 27–51.
Bryson, S. (1996). Brief report: Epidemiology of autism. Journal of Autism and Developmental Disorders, 26,165–168.

Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends in Cognitive Science, 4, 215–222.

Caplan, D., Alpert, N., & Waters, G.S. (1998). Effects of syntactic structure and propositional number on patterns of regional cerebral blood flow. Journal of Cognitive Neuroscience, 10, 541–552.

Carper, R.A., Moses, P., Tigue, Z.D., & Courchesne, E. (2002). Cerebral Lobes in Autism: Early Hyperplasia and Abnormal Age Effects. NeuroImage, 16, 1038–1051.

Carper, R.A., & Courchesne, E. (2005). Localized Enlargement of the Frontal Cortex in Early Autism. Biological Psychiatry, 57, 126–133.

Castelli F, Frith C, Happe F, Frith U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain, 125, 1839–49.

Courchesne, E. (1997). Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism. Current Opinion in Neurobiology, 7, 269-278.

Courchesne, E., et al. (2001). Unusual brain growth patterns in earlylife in patients with autistic disorder: an MRI study. Neurology, 57, 245-254.

Courchesne E. (2002). Abnormal early brain development in autism. Molecular Psychiatry, 7, S21-23.

Courchesne, E., Carper R.A., Akshoomoff, N.A. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism, Journal of the American Medical Association, 290, 337–344.

Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. International Journal of Developmental Neuroscience, 23, 153–170.

Courchesne, E., Redcay, E., & Kennedy, D.P. (2004). The autistic brain: birth through adulthood. Current Opinions in Neurology, 17, 489–496.

Dennis, M., Lazenby, M.L., & Lockyer, L. (2001). Inferential Language in High-Function Children with Autism. Journal of Autism and Developmental Disorders, 31, 47-54.

Ferstl, E.C., & Von Cramon, D.Y. (2001). The role of coherence and cohesion in text comprehension: An event-related fMRI study. Cognitive Brain Research, 11, 325–340.

Ferstl, E.C., & Von Cramon, Y. (2002). What Does the Frontomedian Cortex Contribute to Language Processing: Coherence or Theory of Mind? NeuroImage, 17, 1599–1612.

Fombonne, E. (1999). The epidemiology of autism: a review. Psychological Medicine, 29, 769-786.

Fombonne, E. (2003). Epidemiological Surveys of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: An Update. Journal of Autism and Developmental Disorders, 33, 365-382.

Frith, U. (2003). Autism: Explaining the enigma (2nd edition). Blackwell Publishing.

Frith, C. (2004). Is autism a disconnection disorder? The Lancet, 3, 577.

Frith, U., & Happé, F. (1994). Language and Communication in Autistic Disorders. Philisophical Transactions: Biological Sciences, 246, 97-104.

Frith, U., Snowling, M., (1983). Reading for meaning and reading for sound in autistic and dyslexic children. British Journal of Developmental Psychology, 1, 329–342.

Gallagher, H.L., Happé, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., & Frith, C.D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: An fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. Neuropsychologia, 38, 11–21.

Gilchrist, A., Green, J., Cox, A., Burton, D., Rutter, A.,& Le Couteur, A. (2001). Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: A comparative study. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42, 227–240. 9, 168–179.

Happé, F.G.E. (1996). Studying weak central coherence at low levels: children with autism do not succumb to visual illusions: a research note. Journal of Child Psychology & Psychiatry, 37, 873–877.

Happe, F., (1997). Central coherence and theory of mind in autism: reading homographs in context. British Journal of Developmental Psychology, 15, 1–12.

Happe, F.G.E. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? Trends in Cognitive Science, 3, 216–222.

Happe, F.G.E. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? Trends in Cognitive Science, 3, 216-222.

Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S., Metzger, M., Solimando, A., Spiegel-Cohen, J., & Hollander, E., (1997). Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. American Journal of Psychiatry, 154, 1047–1050.

Herbert, M.R., Harris, G.J., Adrien, K.T., Ziegler, D.A., Makris, N., Kennedy, D.N., et al., (2002). Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. Annals of Neurology, 52, 588–596.

Herbert, M.R., et al.(2004). Localization of White Matter Volume Language Disorder. Annals of Neurology, 55, 530–540.

Herbert, M.R., et al.(2005). Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. Brain, 128, 213–226.

Hill, E.L. (2001). Non-specific nature of specific language impairment: a review of the literature with regard to concomitant motor impairments. International Journal of Language & Communication Disorders, 36, 149 –171.

Huttenlocher, P.R., &Dabholkar, S.R. (1997). Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex. The Journal of Comparative Neurology, 387, 167–178.

Johnson, M. H. (1999). Cortical plasticity in normal and abnormal cognitive development: Evidence and work hypotheses. Development and Psychopathology, 11, 419–437.

Jolliffe, T., & Baron-Cohen, S. (1997). Are people with autism and Asperger Syndrome faster than normal on the Embedded Figures Test. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 38, 527-534.

Jolliffe, T., & Baron-Cohen, S. (1999a). A test of central coherence theory: Linguistic processing in high-functioning adults with autism or Asperger syndrome: Is local coherence impaired? Cognition, 71, 149–185.

Jolliffe, T., & Baron-Cohen, S. (1999b). The Strange Stories test: A replication with high functioning adults with autism or Asperger syndrome. Journal of Autism and Developmental Disorders, 29, 395–406.

Jolliffe, T. & Baron-Cohen, S. (2000). Linguistic processin g in highfunctioning adults with autism or Asperger syndrome: is global coherence impaired? Psychological Medicine, 30, 1169-1187.

Just, M.A., et al.(1996). Brain activation modulated by sentence comprehension. Science, 274, 114-116.

Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., & Minshew, N.J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. Brain,127, 1811–1821.

Kadesjo, B., Gilberg, C., & Hagberg, B. (1999). Brief report. Autism and Asperger syndrome in seven-year-old children. Journal of autism and developmental disorders, 29, 327-332.

Kampe, K., Frith, C.D., & Frith, U. (2003). "Hey John": Signals Conveying Communicative Intention toward the Self Activate Brain Regions Associated with "Mentalizing," Regardless of Modality. The Journal of Neuroscience, 23, 5258 –5263.

Kemper, T. & Bauman, M., (1998). Neuropathology of infantile autism. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 57, 645–652.

Lainhart, J.E., et al. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 36, 282–290.

Maguire, E.A., Frith, C.D., & Morris, R.G.M. (1999). The functional neuroanatomy of comprehension and memory: The importance of prior knowledge. Brain, 122, 1839–1850.

Martin, I., & McDonald, S. (2003). Weak coherence, no theory of mind, or executive dysfunction? Solving the puzzle of pragmatic language disorders. Brain and Language, 85, 451–466.

Martin, I., & McDonald, S. (2004). An Exploration of Causes of Non-Literal Language Problems in Individuals with Asperger Syndrome. Journal of Autism and Developmental Disorders, 34, 311-328.

Michael, E.B., Keller, T.A., Carpenter, P.A., & Just, M.A. (2001). fMRI Investigation of Sentence Comprehension by Eye and by Ear: Modality Fingerprints on Cognitive Processes. Human Brain Mapping, 13, 239–252.

Minshew, N.J., Goldstein, G., & Siegel, D.J. (1995). Speech and language in high-functioning autistic individuals. Neuropsychology, 9, 255–261.

Mottron, L., Belleville, S., & Menard, E. (1999). Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: Perceptual hierarchization or working memory deficit? Journal of Child Psychology and Psychiatry, 40, 743–755.

Mottron, L., Burack, J.A., Iarocci, G., Belleville, S., & Enns, J.T. (2003). Locally oriented perception with intact global processing among adolescens with high-functioning autism:evidence from multiple paradigms. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 44, 904–913.

Nichelli, P., Grafman, J., Pietrini, P., Clark, K., Lee, K.Y., & Miletich, R. (1995). Where the brain appreciates the moral of a story. NeuroReport, 6, 2309–2313.

Nimchinsky, E.A., Gilissen, E., Allman, J.M., Perl, D.P., Erwin, J.M., & Hof, P.R. (1999). A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. Proceedes of the National Acadacamy of Science U.S.A., 96, 5268–5273.

Noens, I.L.J., & Van Berckelaer-Onnes, I.A. (2005). Captured by details: sense-making, language and communication in autism. Journal of Communication Disorders, 38, 123–141.

Norbury, C.F., & Bishop, D.V.M. (2002). Inferential processing and story recall in children with communication problems: a comparison of specic language impairment, pragmatic language impairment and high-functioning autism. International journal of language and communication disorders, 37, 227–251.

O'Leary, D.D.M. (1989). Do cortical areas emerge from a protocortex? Trends in Neurosciences, 12, 400–406.

Oliver, A., Johnson, M.H., Karmiloff–Smith, A., & Pennington, B. (2000). Deviations in the emergence of representations: A neuroconstructivist framework for analysing developmental disorders. Developmental Science, 3, 1–40.

Ozonoff, S., & Miller, J.N. (1996). An exploration of right-hemisphere contributions to the pragmatic impairments in autism. Brain and Language, 52, 411–434.

Pilowsky, T., Yirmiya, N., Arbelle, S., & Mozes, T. (2000). Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism, and normally developing children. Schizophrenia Research 42, 145–155.

Plaisted, K., Swettenham, J., & Rees, L. (1999). Children with autism show local precedence in a divided attention task and global precedence in a selective attention task. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 40, 733-742.

Quartz, S.R., & Sejnowski, T.J. (1997). The neural basis of cognitive development: A constructivist Manifesto. Beharioral & Brain Sciences, 20, 537-596.

Rapin, I., Allen, D.A., & Dunn, M. (1992). Developmental language disorders. In Segalowitz, S.J. & Rapin, I. (Eds). Handbook of neuropsychology: Vol 7. Child Neuropsychology. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.

Rinehart, N.J., Bradshaw, J.L., Moss, S.A., Brereton, A.V., & Tonge, B.J. (2000). Atypical interference of local detail on global processing in high-functioning autism and Asperger's disorder. Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 41, 769-778.

Ropar, D., & Mitchell, P. (2001). Susceptibility to illusions and performance on visuo-spatial tasks in individuals with autism. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 42, 539-550.

Roskies, A.L., Fiez, J.A., Balota, D.A., Raichle, M.E., & Petersen, S.E. (2001). Task-Dependent Modulation of Regions in the Left Inferior Frontal Cortex during Semantic Processing. Journal of Cognitive Neuroscience, 13, 829–843.

Rubin, E., Lennon, L.H. (2004). Challenges in Social Communication in Asperger Syndrome and High-Functioning Autism. Topics of Language Disorders, 24, 271-285.

Rubenstein, J. L. R. & Merzenich, M.M. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. Genes, Brain and Behavior, 2, 255–267.

Russel, J. (1997). Autism as an executive disorder. Oxford University Press

Shah, A., & Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design task. Journal of child psychology and psychiatry and allied disciplines, 34, 1351-1364.

Shriberg, L.D., Paul, R., McSweeney, J.L., Klin, A., Cohen, D.J., Volkmar, F.R. (2001). Speech and Prosody characteristics of adolescents and adults with high-functioning autism and Asperger Syndrome. Journal of Speech, Language, and Hearing Reasearch, 44, 1097-1115.

Snowling, M. & Frith, U. (1986). Comprehension of "hyperlexic" readers. Journal of experimental child psychology, 42, 392-415.

Sparks, B.F., et al. (2002). Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. Neurology, 59, 184-192.

Tager-Flusberg, H., Calkins, S., Nolin, T., Baumberger, T., Andersen, M., & Chadwick-Dias, A. (1990). A longitudinal study oflanguage acquisition in autistic and Down syndrome children. Journal of autism and developmental disorders, 20, 1-21.

Tager-Flusberg, H., Joseph, R., & Folstein, S. (2001). Current directions in research on autism. Mental retardation and developmental disabilities reserach reviews, 7, 21-29.

Temple, C. (1997). Developmental cognitive neuropsycholgy. Taylor & Francis, London.

Volkmar, F.R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R.T., & Klin, A. (2004). Autism and pervasive developmental disorders.Journal of Child Psychology and Psychiatry, 45, 135–170.

Volkmar, F.R., Paul, D. (2003). Autism. Lancet, 362, 1133–1141.

Wahlberg, T., Magliano, J.P. (2004). The Ability of High Function Individuals With Autism to Comprehend Written Discourse. Discourse Processes, 38, 119-144.

Zilbovicius, M., et al. (1995). Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. American Journal of Psychiatry, 152, 248–252.

Zysset, S., Huber, O., Ferstl, E.C., and von Cramon, D.Y. (2002). The anterior fronto-median cortex and evaluative judgment: An fMRI study. NeuroImage, 15, 983–991.

Bijlage I

DSM IV Diagnostische Criteria voor Autisme

Diagnostische Criteria voor Autistische Stoornis
Tenminste zes (of meer) items van (A), (B), en (C), met minstens twee van (A), en een van (B) en (C)

I. Tenminste zes (of meer) items van (A), (B), en (C), met minstens twee van (A), en een van (B) en (C)
   A. Kwalitatieve tekortkomingen in sociale wisselwerking zoals blijkt uit tenminste twee van de volgende:
      1. opvallende tekortkomingen in het gebruik van meerdere non-verbale gedragingen zoals oogcontact, gezichtsuitdrukking, lichaamshouding, en mimiek (welke sociale wisselwerking regelt)
      2. tekortkoming in het ontwikkelen van vriendschappen met leeftijdsgenoten in overeenstemming met het ontwikkelingsniveau
      3. een gebrek in het spontaan delen van plezier, interesses, of prestaties met andere mensen, (bijv., door een tekortkoming in het verduidelijken van interesses naar anderen mensen)
      4. Een gebrek in sociale of emotionele wederkerigheid(bijv. doet niet actief mee aan eenvoudige spelletjes die men alleen moet doen; betrekt andere kinderen uitsluitend als "mechanisch hulpstuk" bij spelletjes)
   B. Kwalitatieve tekortkomingen in communicatie zoals blijkt uit minstens een van de volgende:
      1. vertraging in, of een totaal gebrek aan, de ontwikkeling van de gesproken taal (welke niet gevolgd wordt door een poging dit te compenseren door alternatieve mogelijkheden van communicatie, zoals gebaren of mimiek)
      2. bij individuen met goede spreekvaardigheid, opvallende tekortkomingen in het starten of onderhouden van een gesprek met anderen.
      3. stereotype of herhaald gebruik van taal of eigenaardig taalgebruik
      4. een gebrek in gevarieerd, spontaan fantasiespel of sociaal imitatiegedrag in overeenstemming met het ontwikkelingsniveau
   C. Opvallend beperkt en stereotype gedragspatroon, interesses en gedragingen, zoals blijkt uit minstens twee van de volgende:
      1. overdreven in beslaggenomen zijn door een of meer stereotiepe en beperkte interessegebieden, welke abnormaal zijn in intensiteit of concentratie
      2. blijkbaar onverzettelijk ten opzichte van specifieke, niet functionele handelingen of rituelen
      3. stereotype en repeterende lichaamsbewegingen (zoals handflappen of draaien met de handen, of complexe bewegingen van het hele lichaam)
      4. hardnekkige preoccupatie met gedeeltes van objecten
II. Vertragingen of abnormaal functioneren in tenminste een van de volgende gebieden, binnen de eerste drie levensjaren:
   A. sociale interactie
   B. sociaal taalgebruik
   C. imitatie- of fantasiespel
III. De stoornis kan niet verklaard worden als Rett's syndroom of Childhood Disintegrative Disorder

Bijlage II

DSM-IV criteria van Asperger Syndroom:

Stoornis van Asperger:

A. Kwalitatieve beperkingen in de sociale interactie, zoals blijkt uit tenminste twee van de volgende:
   1. Duidelijke stoornissen in het gebruik van veelvoudig non-verbaal gedrag zoals oogcontact, gelaatsuitdrukking, lichaamshoudingen en gebaren om de sociale interactie te bepalen.
   2. Er niet in slagen met leeftijdgenoten tot bij het ontwikkelingsniveau passende relaties te komen.
   3. Tekort in het spontaan proberen met anderen plezier, bezigheden of prestaties te delen (bijvoorbeeld het niet laten zien, brengen of aanwijzen van voorwerpen die van betekenis zijn).
   4. Afwezigheid van sociale of emotionele wederkerigheid.

B. Beperkte, zich herhalende en stereotiepe patronen van gedrag, belangstelling en activiteiten, zoals blijkt uit tenminste een van de volgende:
   1. Sterke preoccupatie met een of meer stereotiepe en beperkte patronen van belangstelling die abnormaal is in ofwel intensiteit of aandachtspunt.
   2. Duidelijk rigide vastzitten aan specifieke niet-functionele routines of rituelen.
   3. Stereotiepe en zich herhalende motorische maniërisme (bijvoorbeeld fladderen of draaien met de hand of vingers of complexe bewegingen met het hele lichaam).
   4. Aanhoudende preoccupatie met delen van voorwerpen.

C. De stoornis veroorzaakt in significante mate beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen.

D. Er is geen significante algemene achterstand in taalontwikkeling (bijvoorbeeld het gebruik van enkele woorden op de leeftijd van twee jaar, communicatieve zinnen op de leeftijd van drie jaar.

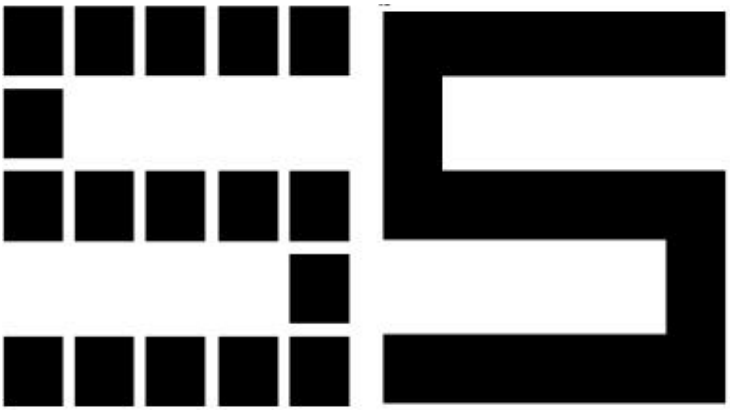
E. Er is geen significante achterstand in de cognitieve ontwikkeling of in de ontwikkeling van bij de leeftijd passende vaardigheden om zichzelf te helpen, gedragsmatig aan te passen (anders dan binnen sociale interacties) en nieuwsgierigheid over de omgeving.

F. Er is niet voldaan aan de criteria van een andere specifieke pervasieve ontwikkelingsstoornis of schizofrenie.

Bijlage III
Voorbeelden van *Local* versus *Global* taken

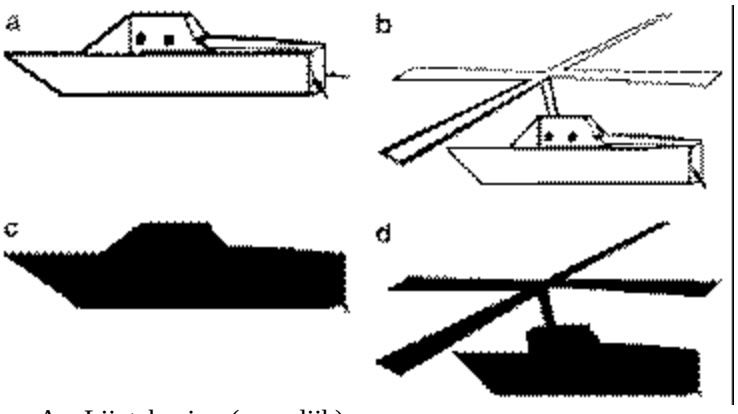
Gefragmenteerde letter taak

A B



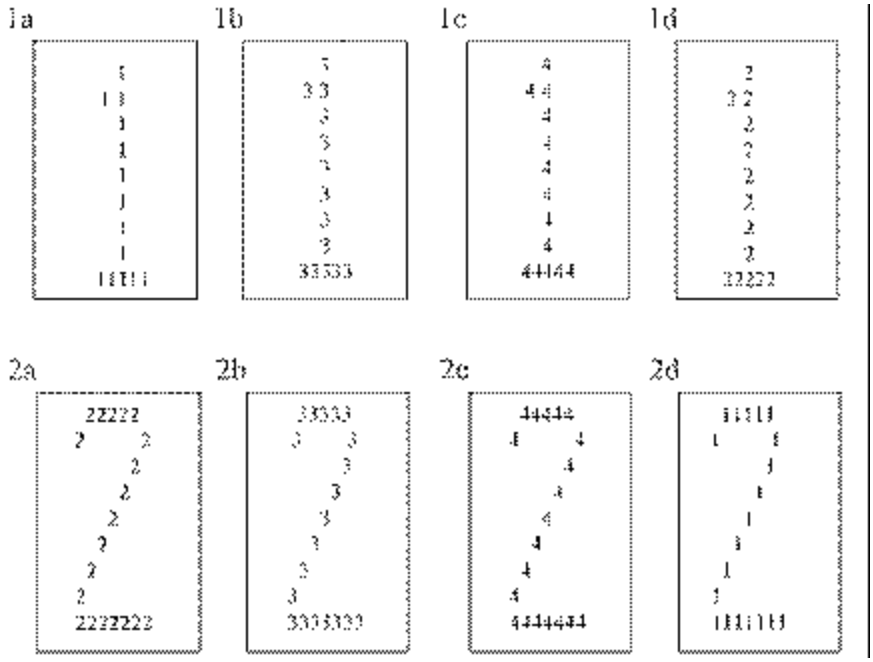
A. Gefragmenteerde letter
B. Normale target

Silhouet identificatie taak

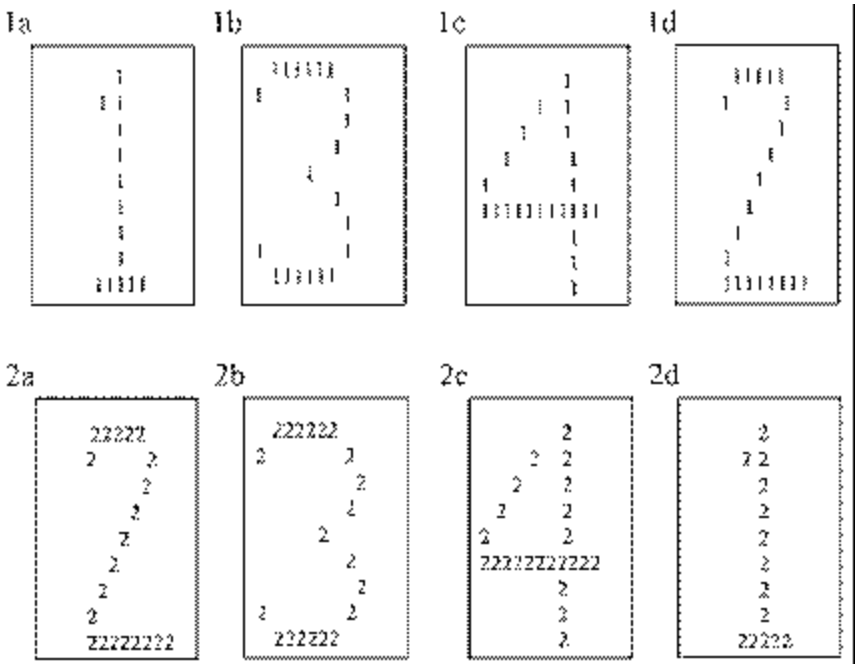


A. Lijntekening (mogelijk)
B. Lijntekening (onmogelijk)
C. Silhouet (mogelijk)
D. Silhouet (onmogelijk)

Local/Global taak uit Rinehart, Bradshaw, Moss, Brereton & Tonge (2000)

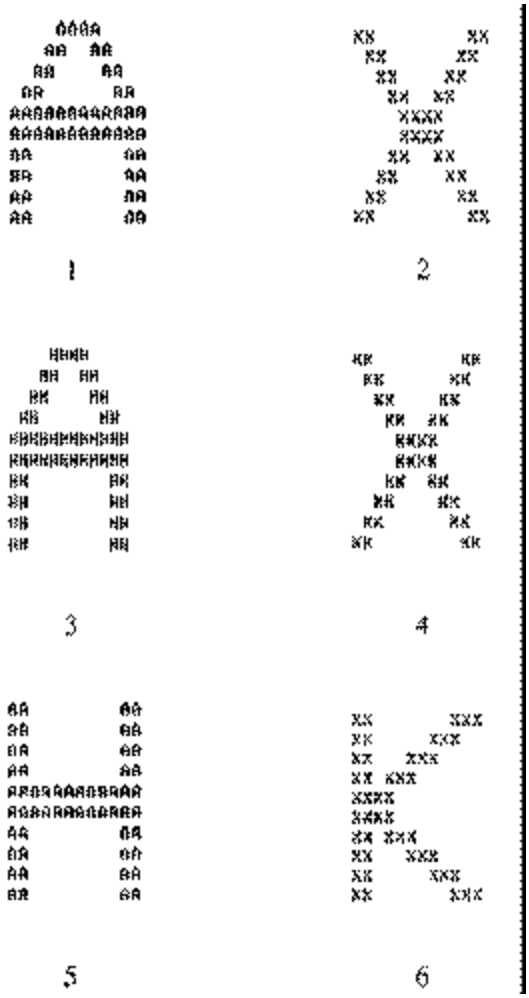


Stimuli gebruikt voor de globale taak; (a) congruente configuraties, (b) en (c) neutrale configuraties, (d) incongruente configuraties. 1(a t/m d) als de target “1” is, 2(a t/m d) als de target “2” is.



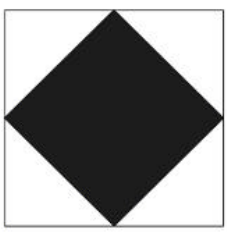
Stimuli gebruikt voor de locale taak; (a) congruente configuraties, (b) en (c) neutrale configuraties, (d) incongruente configuraties. 1(a t/m d) als de target “1” is, 2(a t/m d) als de target “2” is.

Navon taak uit Plaisted, Swettenham en Rees (1999)



Zes stimuli gebruikt voor de *divided attention procedure*. De stimuli aan de linkerkant bevatten de target, “A”, de stimuli aan de rechterkant zijn voor de trials waarin geen target aanwezig is.

Block Design Test



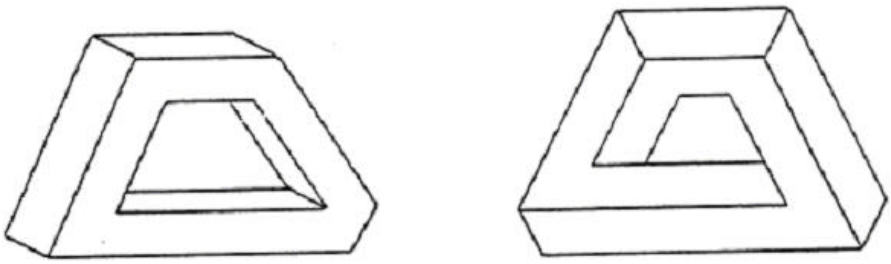
Original pattern

Segmented pattern

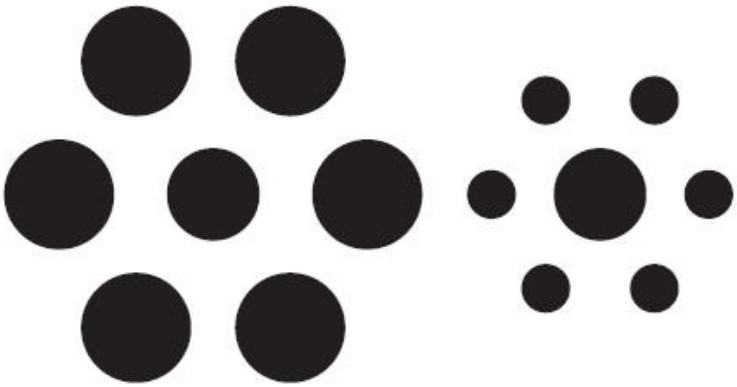
Types of blocks available for making the pattern

Embedded Figure Task

Impossible Figure Task



Visuele illusies Happé (1996)



Bijlage IV
Hogere orde associatiecortex

	Locatie	*Betrokken bij taalverwerking*
Pars triangularis	Frontaal	*
Frontale Mediale Cortex	Frontaal	
Orbitofrontale Cortex	Frontaal	
Frontale Pole	Frontaal	
Anterior Cingulate Gyrus	Frontaal	
Paracingulate Gyrus	Frontaal	
Subcallosale Cortex	Frontaal	
Posteriore Cingulate Gyrus	Parietaal	
Angulare Gyrus	Parietaal	*
Parietale Operculum	Parietaal	
Anterior Supramarginale Gyrus	Parietaal	*
Posterior Supramarginale Gyrus	Parietaal	*
Anterior Parahippocampale Gyrus	Temporaal	
Posterior Parahippocampale Gyrus	Temporaal	
Insula	Temporaal	*
Planum Polare	Temporaal	*
Temporale Pole		

Afkomstig uit Herbert et al. (2005)