

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



**MUDr. Iva Dudová**

Vztah olfaktorických funkcí a psychopatologie u pacientů s poruchou autistického spektra

Relationship of olfactory functions and psychopathology in patients with autism spectrum disorders

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Praha, 2011

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20. 12. 2011

IVA DUDOVÁ

Podpis

## **Identifikační záznam:**

DUDOVÁ, Iva. *Vztah olfaktorických funkcí a psychopatologie u pacientů s poruchou autistického spektra. [Relationship of olfactory functions and psychopathology in patients with autism spectrum disorders]*. Praha, 2011. 149 stran. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta.

## **Abstrakt**

Cílem naší práce bylo vyšetřit čichové funkce (čichový práh, čichovou identifikaci a čichovou preferenci) a zjistit jejich vztah k závažnosti psychopatologie u dětí s poruchou autistického spektra (PAS). 35 pacientů s Aspergerovým syndromem a vysoce funkčním autismem (průměrný věk  $10,8 \pm 3,6$  let; 31 chlapců) bylo porovnáno s 35 zdravými kontrolami (průměrný věk  $10,4 \pm 2,4$  let; 28 chlapců). Obě skupiny se statisticky významně nelišily ani průměrným věkem ( $p = 0,598$ ), ani zastoupením pohlaví ( $p = 0,324$ ). Čichová identifikace a čichový práh byly měřeny pomocí testu Sniffin' Sticks. Čichová libost byla měřena na 5 - ti položkové škále při použití testu Sniffin' Sticks, části čichové identifikace. Pro určení závažnosti autistické psychopatologie byla použita observační škála dětského autistického chování CARS.

U osob s PAS bylo naměřeno ve srovnání s kontrolní skupinou výrazně nižší skóre čichového testu Sniffin' Sticks ( $6,3 \pm 3,1$  vs.  $7,9 \pm 2,0$ ;  $p = 0,025$ ), tedy zjištěna výrazně snížená senzitivita. Pacienti s PAS byli signifikantně lepší ve správné identifikaci vůně pomeranče (94 vs. 63%;  $p < 0,05$ ) a signifikantně horší ve správné identifikaci vůně hřebíčku (40 vs. 74%;  $p < 0,05$ ). Pro dalších 14 položek nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Pro celkové skóre čichové identifikace nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ( $10,7 \pm 2,55$  vs.  $10,6 \pm 2,76$ ;  $p = 0,799$ ).

Schopnost čichové identifikace vyjádřená celkovým skóre korelovala signifikantně s věkem v kontrolní skupině ( $r = 0,355$ ,  $p = 0,049$ ) na rozdíl od autistické skupiny ( $r = 0,280$ ,  $p = 0,103$ ). Pacienti s PAS hodnotili na rozdíl od kontrolní skupiny vůni skořice a ananasu jako signifikantně méně příjemnou ( $p < 0,05$ ), to samé platí na úrovni trendu i pro vůni hřebíčku ( $p < 0,1$ ). V absolutních hodnotách byla hodnocena jako nejvíce příjemná vůně pomeranče (průměrné skóre 1,66) pro autistickou skupinu a vůně banánu (průměrné skóre 1,63) pro kontrolní skupinu. Jako nejvíce nepříjemná byla autistickou skupinou hodnocena vůně hřebíčku (průměrné skóre 3,89) a pro kontrolní skupinu vůně terpentýnu (průměrné skóre 4,03).

Pro závažnost autistické symptomatologie vyjádřenou celkovým skórem škály CARS nebyla zjištěna statisticky významná korelace ani s dosaženou hodnotou čichového prahu ( $r = 0,127$ ,  $p = 0,469$ ), ani s hodnotou čichové identifikace ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,981$ ), ani s čichovou preferencí ( $r = -0,173$ ,  $p = 0,319$ ). Neprokázali jsme ani vztah mezi položkou 9 škály CARS (čichová, chuťová a hmatová reakce) a hodnotou čichového prahu ( $r = 0,103$ ,  $p = 0,555$ ), hodnotou čichové identifikace ( $r = 0,247$ ,  $p = 0,152$ ) ani s čichovou preferencí ( $r = -0,058$ ,  $p = 0,741$ ).

Zjistili jsme zhoršenou čichovou detekci a téměř nenarušenou čichovou identifikaci u dětí s PAS. Osoby v autistické skupině hodnotily všechny vůně v celkovém skóre jako méně příjemné než osoby v kontrolní skupině, i když rozdíl nebyl statisticky signifikantní ( $p = 0,123$ ). Stupeň závažnosti autistické psychopatologie neměl podle našich výsledků vliv na hodnocené čichové funkce v autistické skupině.

## Abstract

The aim of our study was to examine olfactory functions (odor detection thresholds, odor identification and odor preference) and to explore their relationship with psychopathology in children with autism spectrum disorders (ASD). Thirty-five patients with Asperger's syndrome and high functioning autism (mean age  $10,8 \pm 3,6$  years; 31 boys) were compared with 35 healthy control subjects (mean age  $10,4 \pm 2,4$  years; 28 boys). There were no significant differences between groups with regard to mean age ( $p = 0,598$ ) and gender proportion ( $p = 0,324$ ). Olfactory testing (threshold and identification) used the Sniffin' Sticks test. Odor pleasantness was assessed on a 5-point scale using the Identification part of the Sniffin' Sticks test. The severity of autistic psychopathology was measured by the Childhood Autism Rating Scale (CARS).

Participants with ASD, in comparison with healthy controls, were significantly impaired relative to odor detection thresholds ( $6,3 \pm 3,1$  vs.  $7,9 \pm 2,0$ ;  $p = 0,025$ ). Autistic participants were significantly better in correctly identifying the odor of an orange (94 vs. 63%;  $p < 0,05$ ) and significantly worse at correctly identifying the odor of cloves (40 vs. 74%;  $p < 0,05$ ). With regard to identification of fourteen other substances, there were no significant differences. There was no significant difference between autistic and control subjects on the total score of olfactory identification ( $10,7 \pm 2,55$  vs.  $10,6 \pm 2,76$ ;  $p = 0,799$ ). Odor identification ability (as expressed by this total score) correlated significantly with age in the control group ( $p = 0,049$ ), but not in the autism group ( $p = 0,103$ ). Patients with ASD, compared to healthy controls, perceived the smell of cinnamon and pineapple as significantly less pleasant ( $p < 0,05$ ); at the trend level, the same was true of cloves ( $p < 0,1$ ). In absolute values, orange was perceived as the most pleasant odor among autistic participants (mean score 1,66) and banana (mean score 1,63) for controls. Clove was

perceived as the most unpleasant smell for the autistic group (mean score 3,89) and turpentine for the control group (mean score 4,03).

We found no significant correlations of the severity of autistic psychopathology (as expressed by the total CARS score) with odor detection thresholds ( $r = 0,127$ ;  $p = 0,469$ ), odor identification ( $r = 0,04$ ;  $p = 0,981$ ) or odor pleasantness ( $r = -0,173$ ;  $p = 0,319$ ). There was also no significant relationship of the CARS item No.9 („Taste, smell, and touch response and use“) with odor detection thresholds ( $r = 0,103$ ;  $p = 0,555$ ), odor identification ( $r = 0,247$ ;  $p = 0,152$ ) or odor pleasantness ( $r = -0,058$ ;  $p = 0,741$ ).

We found impaired odor detection and almost normal odor identification in children with ASD. Autistic subjects assessed all the odors, overall, as less pleasant than control subjects, however, the difference was not significant ( $p = 0,123$ ). Finally, we did not find any significant relationship between the severity of autistic symptomatology and olfactory functions.

**Klíčová slova:**

Poruchy autistického spektra, sensorické abnormality, čich, Sniffin'Sticks, čichový práh, čichová identifikace, čichová preference

**Key words:**

Autism spectrum disorders, sensory abnormalities, olfactory, Sniffin'Sticks, odor threshold, odor identification, odor preference

## Obsah

Úvod.....	9
<b>1. Poruchy autistického spektra.....</b>	<b>12</b>
1.1. Historie a klasifikace.....	12
1.2. Epidemiologie a etiopatogeneze.....	14
1.3. Klinický obraz.....	22
1.4. Diagnostika a komorbidita.....	31
1.5. Průběh a prognóza.....	48
1.6. Terapie.....	50
1.7. Současné trendy ve výzkumu autismu.....	52
<b>2. Časná diagnostika poruch autistického spektra.....</b>	<b>54</b>
2.1. Retrospektivní hodnocení domácích videozáznamů.....	55
2.2. Prospektivní screeningové studie.....	58
2.3. Prospektivní studie vysoce rizikových mladších sourozenců.....	60
2.4. Smysl časně diagnostiky.....	63
<b>3. Senzorické zvláštnosti u autismu.....</b>	<b>64</b>
3.1. Specifika jednotlivých smyslů.....	66
3.2. Subtypizace poruch autistického spektra pomocí smyslových abnormit..	70
3.3. Senzorické abnormity a časná diagnostika.....	74

<b>4. Čich.....</b>	<b>75</b>
4.1. Poruchy čichu a metody měření čichových funkcí.....	77
4.2. Čich v neuropsychiatrii.....	82
4.3. Čich u poruch autistického spektra.....	92
<b>5. Výzkumná část.....</b>	<b>94</b>
5.1. Cíl práce.....	94
5.2. Soubor a metodika.....	96
5.3. Výsledky.....	107
5.4. Diskuse.....	116
5.5. Závěr.....	122
<b>Literatura.....</b>	<b>125</b>



## Úvod

Poruchy autistického spektra, jejichž hlavními zástupci jsou dětský autismus, atypický autismus a Aspergerův syndrom, jsou závažné pervazivní vývojové poruchy. Odhady prevalence těchto poruch vykazují v posledních desetiletích trvalý nárůst. Znamý britský dětský psychiatr sir Michael Rutter uvádí ve svém přehledovém článku o autismu z roku 1970 prevalenci dětského autismu 4/10 000; současná prevalence poruch autistického spektra se odhaduje na 1% populace. Ve zvýšení prevalence se podle dalšího významného vědce na poli poruch autistického spektra, profesora Simona Baron-Cohena (2009), odráží několik faktorů: zlepšené rozpoznávání a odhalování poruch autistického spektra, změny v metodologii epidemiologických studií, lepší dosažitelnost diagnostických služeb, zvětšení povědomí o těchto poruchách mezi profesionály i rodiči, akceptace komorbidit s jinými poruchami a rozšíření diagnostických kritérií.

Zvýšení zájmu o poruchy autistického spektra reflektují i počty vědeckých publikací s touto problematikou v posledních desetiletích. Podle databáze Medline vychází od roku 2007 více než 1000 vědeckých článků na toto téma za rok, v roce 2010 to bylo 1346 článků. Poruchy autistického spektra se tak staly v mezinárodním měřítku nejkoumanějšími poruchami v dětské a adolescentní psychiatrii. Situace v České republice toto výzkumné nadšení nekopírovala. O poruchách autistického spektra se do poloviny devadesátých let publikovalo minimálně a odborná veřejnost (dětské psychiatrie, psychologové, pediatri, dětské neurologové) byla informována nedostatečně, což vedlo k málo senzitivní diagnostice a nedostatečné péči. V současné době je situace již zlepšena. V moderních českých učebnicích psychiatrie jsou kapitoly pervazivních vývojových poruch zpracovány s ohledem na nejnovější poznatky, v roce 2004 vyšla první mezioborová monografie o dětském autismu (Hrdlička a Komárek), následována obsáhlou

publikací Poruchy autistického spektra (Thorová, 2006) zaměřenou na psychologické a psychodiagnostické aspekty problematiky, vzrostla publikační a přednášková aktivita o autistických poruchách.

Poruchy autistického spektra jsou charakterizované narušenou sociální interakcí, deficitem verbální i neverbální komunikace a omezenými, opakujícími se a stereotypními vzorci chování, zájmů a aktivit. Tyto jádrové příznaky jsou pro diagnostiku autistických poruch klíčové, přesto se v praxi setkáváme s dalšími symptomy dokreslujícími širší narušení u autistických osob. V současných diagnostických manuálech opomíjené, ale v praxi velmi často přítomné jsou smyslové abnormality. Leekam se svými spolupracovníky (2007) zjistili na podkladě standardizovaného diagnostického interview u 90% testovaných autistických dětí smyslové odchylky. Narušení se může týkat kteréhokoliv smyslu (vnímání zrakové, sluchové, chuťové, čichové, hmatové a dotekové a také vnímání týkající se vnitřního čítí a vestibulárního systému) a projevuje se smyslovou přecitlivělostí, sníženou citlivostí nebo naopak nadměrným vyhledáváním sensorických podnětů. Nejvíce prozkoumané jsou abnormality spojené se zrakovým a sluchovým vnímáním, naproti tomu je málo prací věnujících se například čichovému, chuťovému nebo taktilním abnormalitám u osob s poruchami autistického spektra. Funkční či dysfunkční zpracování sensorických vjemů společně s motorickými projevy může být pozorováno v raném dětství a intenzita výzkumného úsilí se zaměřuje na využití smyslových deficitů v časně diagnostice poruch autistického spektra.

Cílem této práce je upozornit na čichové abnormality u osob s poruchou autistického spektra. Nejprve podáme přehled o poruchách autistického spektra z pohledu současné medicíny. Blíže se seznámíme s pojmem časně diagnostiky a s prostředky k jejímu dosažení. Shrnutí poznatků o narušeném zpracování sensorických vjemů a smyslových zvláštnostech u autistických osob předchází představení jednoho ze základních smyslů –

čichu – a významu čichových funkcí v neuropsychiatrii. Ve výzkumné části představíme vlastní výsledky výzkumu čichových funkcí (čichový práh, identifikace a preference) u dětí s poruchou autistického spektra.

# 1. Poruchy autistického spektra

## 1.1. Historie a klasifikace

Vývoj diagnózy a pojetí dětského autismu (DA) nebyl jednoduchý. Porucha byla popsána americkým psychiatrem rakouského původu Leo Kannerem v práci „Autistické poruchy afektivního kontaktu“ v roce 1943 (Kanner, 1943) a poprvé zařazena jako samostatná diagnóza v americkém diagnostickém manuálu DSM-III v roce 1980 (American Psychiatric Association, 1980). Správného zařazení do mezinárodního klasifikačního systému se dočkal dětský autismus až o více než 10 let později v desáté revizi Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN – 10, 1992), která vstoupila v platnost k 1. lednu 1993. Aspergerův syndrom byl popsán rakouským pediatrem Hansem Aspergerem v roce 1944 pod názvem autistická psychopatie (Asperger, 1944); do klinické praxe byla tato porucha znovu uvedena Lornou Wingovou v roce 1981 (Wing, 1981). V současné době se pod pojmem poruchy autistického spektra nebo pervazivní vývojové poruchy sdružují dětský autismus, Aspergerův syndrom, atypický autismus (podle názvosloví DSM-IV Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified, čili pervazivní vývojová porucha dále nespecifikovaná) a dětská desintegrační porucha (Fombonne, 2009). V připravované nové verzi Diagnostického a statistického manuálu DSM-V se počítá se spojením dětského autismu, atypického autismu a Aspergerova syndromu do nové diagnostické kategorie Poruchy autistického spektra (Happé, 2011).

Cesta ke správné diagnostice a zařazení poruch autistického spektra (PAS) do klasifikačních systémů byla složitá a zdlouhavá. Připomeňme například zavádějící užití termínu autismus pro nově popsanou poruchu (pojem „autismus“ poprvé použil Eugen Bleuler v roce 1911 při popisu psychopatie schizofrenie a označoval jím schizofrenní

stažení se z reálného světa a ponoření se do vlastního, nesrozumitelného světa nemoci) nebo mylné zařazení dětského autismu do skupiny schizofrenních psychóz v dětství - jak v Mezinárodní klasifikaci nemocí, tak i v amerických klasifikačních manuálech DSM-I a DSM-II. Zavádějící byla také hypotéza o psychogenní etiologii autismu, která předpokládala, že DA je důsledkem chybné, citově chladné výchovy dítěte (Desperet, 1956). Správné klasifikační zařazení a koncepční ukotvení DA ve skupině „pervazivních vývojových poruch“, jakož i rozšíření autistické problematiky na celé spektrum PAS neobyčejně stimulovalo výzkum v této oblasti. Tento rozmach trvá od devadesátých let minulého století až do dneška. Měřeno počtem publikací v nejrozšířenější rešeršní databázi Medline, dětský autismus je dnes nejzkoumanější poruchou v dětské psychiatrii.

Pro obeznámenost české odborné veřejnosti s problematikou dětského autismu a celé skupiny PAS je podstatné, že do poloviny devadesátých let se v České republice o DA publikovalo minimálně. První moderní zpracování tématu se objevilo v učebnicích psychiatrie až počínaje rokem 2000, v roce 2004 vyšla první mezioborová monografie o dětském autismu (Hrdlička a Komárek, 2004), v roce 2006 vyšlo zpracování poruch autistického spektra s důrazem na klinickou praxi (Thorová, 2006). Přírozeným důsledkem byla tedy nevelká informovanost lékařů a dalších odborníků (psychologů, pedagogů) a následně málo senzitivní diagnostika a péče, ačkoli se přece v poslední době začíná situace postupně měnit k lepšímu.

## 1.2. Epidemiologie a etiopatogeneze

### Epidemiologie

Do dneška bylo provedeno více než 40 epidemiologických studií DA. V nejrepresentativnější současné monografii o autismu (Volkmar a kol., 2005) byla publikována metaanalýza 36 analyzovatelných studií z let 1966 - 2003. Medián prevalence osmnácti studií z let 1966 – 1993 byl 4,7/10 000, zatímco medián prevalence dalších osmnácti studií DA z let 1994 – 2004 byl 12,7/10 000. Byla nalezena významná korelace mezi prevalencí a rokem publikace. Autor metaanalýzy ovšem není přesvědčen, že tato data jednoznačně podporují hypotézu o skutečném nárůstu incidence autismu. Jiní autoři v diskuzi nad zvyšující se prevalencí zmiňují různé možnosti interpretace, např. možnost falešně pozitivních diagnóz, rozšiřování koncepce pervazivních vývojových poruch, různá účinnost vyhledávání případů pomocí screeningu, ale také skutečný nárůst počtu případů (Charman, 2002; Tidmarsh a Volkmar, 2003). Medián prevalence AS byl podle šesti studií odhadnut na 2,6/10 000 (výjimkou byla práce Ehlerse a Gillberga z roku 1993, podle které se prevalence AS pohybovala v širokém rozpětí 0,6-56,5/10 000 s průměrnou hodnotou 28,5/10 000). Aspergerův syndrom je tedy asi 5x méně častou poruchou než DA (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009).

Nejnovější epidemiologické studie uvádějí prevalenci PAS ještě vyšší. Studie Bairda a kol. z roku 2006 zkoumala celou populaci dětí mezi 9-10 lety čítající 56 946 dětí v regionu South Thames ve Velké Británii. Prevalence DA byla pro striktně definovaný autismus 24,8/10 000, pro konsenzuální autismus 38,9/10 000 a pro jiné PAS 77,2/10 000, což v souhrnu pro všechny poruchy autistického spektra bylo 116,1/10 000 (Baird a kol., 2006). Studie Baron-Cohena a kol. z roku 2009 udává prevalenci PAS 94/10 000.

Poruchou autistického spektra by tak bylo zasaženo přibližně 1% dětské populace (Roelfsema a kol., 2011). Prevalencí PAS v populaci 7-12 letých dětí v Jižní Korei se zabývala studie Kima a kol. z roku 2011. Jejich výsledky jsou ještě více alarmující – prevalence PAS byla 2,64% a nedagnostikovaných a neléčených bylo 2/3 případů PAS.

Dětský autismus je častější u chlapců než u dívek v průměrném poměru 4,3:1 (Volkmar a kol., 2005), Aspergerovým syndromem jsou chlapci zasaženi ještě více v poměru 9:1 vůči dívkám (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009). Poměr pohlaví pro PAS je více vyrovnan – chlapci: dívky 3,3:1 (Baird a kol., 2006).

### **Etiopatogeneze**

#### **Genetické studie**

V objasňování etiologie PAS má nepochybně významné místo genetika. Při užití diagnózy autismu dle MKN-10 je konkordance u monozygotních (MZ) dvojčat 60% a 0% u dizygotních (DZ) dvojčat. Jestliže zahrneme širší autistický fenotyp, konkordance je 92% u MZ a 10% u DZ dvojčat (Volkmar a kol., 1999). Odhadovaná heritabilita DA je nad 90%, což je více než u schizofrenie, bipolární afektivní poruchy a hyperkinetické poruchy v dětství (odhad heritability 80%) a mnohem více než u alkoholismu (60%) nebo deprese (40%) (Owen a kol., 2000; Sedláček a kol., 2002).

Snaha identifikovat geny podmiňující autismus dosud nevedla k určení jednoznačné asociace definované alely některého genu s autistickou poruchou. Celogenomovými studiemi je možné označit řadu chromozomálních segmentů, které by mohly nést predisponující geny. V současné době jsou nejvíce zkoumanými lokusy 7q, 2q a 15q, z dalších lokusů se jeví jako slibné 17q, 13q, 3q, 1q, 9p, 16q a 21 q. Pro Aspergerův syndrom se jako slibné jeví lokusy na chromozomech 1, 3 a 17 (Woodbury-Smith a

Volkmar, 2009). V posledních deseti letech bylo analyzováno více než 100 funkčních a pozičních kandidátních genů pro DA. Asociační studie s vybranými kandidátními geny (např. gen RELN pro reelin nebo NLGN3 a NLGN4X pro neuroligin) byly zřídka úspěšně replikovány, snad s výjimkou genu pro GABA-A receptor GABRB3 a genu pro serotoninový transportér SLC6A4 (Santangelo a Tsatsanis, 2005; Bacchelli a Maestrini, 2006). Určitý význam v etiologii autismu mohou mít také rizikové faktory v těhotenství (expozice thalidomidu, rubeola a některé jiné virové infekce), vyšší věk rodičů, imigrace matek a pre- a perinatální komplikace (Szatmari a kol., 1998; Volkmar, 1998; Rutter, 2011).

### **Abnormální růst mozku**

Rozvoj autistické symptomatologie je spjat s abnormálním růstem mozku. Autisté se nerodí s větším mozkiem než jejich zdraví vrstevníci, ba naopak. Jak nalezl Courchesne se spolupracovníky (2003, 2004), děti postižené autismem mají menší obvod hlavy při narození než zdravé děti (průměr na 25. percentilu), což je následováno excesivním růstem hlavy mezi 1. - 2. měsícem a 6. - 14. měsícem života. Na konci tohoto období pak mají autistické děti významně vyšší průměrný obvod hlavy, než je populační norma (84. percentil). Mezi 2. – 3. rokem života má 90% autistů objem mozku, který výrazně převyšuje normální batolata. Aylwardová a kol. (2002) popsali vývojové aspekty celkového mozkového objemu pomocí strukturální magnetické resonance (MRI). Podle této studie měli autisté až do 12. roku života významně větší objem mozku než zdravé kontroly, mezi 13. – 18. rokem věku byl rozdíl nadále detekovatelný, ale ztratil již statistickou významnost. Po 19. roce se již celkový objem mozku u autistických pacientů a kontrol nijak nelišil. Zdá se, že vzorec abnormálního růstu mozku může být způsoben abnormálními mozkovými růstovými faktory (Nicholson a Szatmari, 2003). Nelson se



spolupracovníky (2001) zkoumali neonatální krevní skvrny odebrané u dětí, u nichž byl později diagnostikován autismus, a u kontrol. Nalezli, že pacienti měli významně zvýšené hladiny vasoaktivního střevního peptidu, peptidu vztaženého ke genu kalcitoninu, neurotrofického faktoru derivovaného z mozku (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), a neurotrofinu 4/5. Tyto faktory jsou zapojeny do neurální proliferace, migrace, diferenciaci a růstu. Perry et al. (2001) referoval trojnásobné zvýšení růstového faktoru derivovaného z mozku (brain-derived growth factor, BDGF) v předním mozku autistických pacientů studovaných post mortem. Tyto nálezy jsou nesnadno interpretovatelné a vyplývá z nich možné vysvětlení pro období nadměrného růstu mozku u autismu. Žádná studie nezkoumala velikost mozku u osob s Aspergerovým syndromem.

### **Zobrazovací metody a EEG**

Stále významnější roli v objasňování patogenezy PAS hrají zobrazovací metody. V současnosti je k dispozici přes padesát studií strukturální MRI mozku, které nám - kromě celkového mozkového objemu - poskytují informace i o regionálních odchylkách ve vývoji autistického mozku. Metaanalýzy těchto studií se shodují v tom, že autisté mají oproti zdravým kontrolám větší celkový objem mozku, komor a mozečku, naopak menší corpus callosum a mozkový kmen (Sokol a Edwards-Brown, 2004; Palmen a van Engeland, 2004; Stanfield a kol., 2008) (tabulka č. 1). Nekonstantně, jen v některých studiích, je nalézána hypoplázie cerebellárních lobulů VI – VII, zmenšení hippocampu a změny amygdaly.

**Tab. 1: Metaanalýzy výsledků MRI studií**

<b>Struktura/ parametr</b>	<b>Sokol a Edwards- Brown 2004</b>	<b>Palmen a Van Engeland 2004</b>	<b>Stanfield a kol. 2008</b>
Objem mozku	zvětšen	zvětšen	zvětšen
Mozeček	zvětšen	zvětšen	zvětšen
Mozečkové laloky	87% hypoplázie 13% hyperplázie	nezměněny	zmenšení laloků VI-VII a VIII-X
Ncl. caudatus	zvětšení	nelze uzavřít	zvětšení
Corpus callosum	zmenšení	zmenšení	zmenšení
Hipokampus	zmenšení, BZ	nelze uzavřít	nelze uzavřít
Amygdala	zmenšení, zvětšení, BZ	zvětšení	velikost závisí na věku

BZ - beze změn

Z moderních funkčních zobrazovacích metod se v posledních letech ve výzkumu patofyziologie autismu prosadila zejména funkční magnetická rezonance (fMRI) mozku a hlavní trend se zaměřil na vzorce mozkové aktivity při expozici podnětovým obrázkům lidských tváří v kontrastu s obrázky neživých věcí (resp. abstraktních tvarů) u autistických pacientů v porovnání se zdravými kontrolami. Podstatné poznatky pro bližší porozumění autistickým symptomům přinesla klíčová fMRI studie týmu R. Schultze z roku 2000 (Schultz a kol., 2000). V této studii během expozice lidským tvářím (nikoli však neživým objektům), autisté vykazovali oproti zdravým kontrolám významně vyšší aktivaci v pravém gyru temporalis inferior a menší aktivaci v pravém gyru fusiformis (tj. gyru occipitotemporalis lateralis dle anatomické nomenklatury). Autističtí pacienti

vyhodnocovali tváře způsobem, který je u zdravých kontrol typický pouze pro zpracování informací o neživých předmětech. Další studie u autistických osob potvrdily významně menší aktivaci pravého fusiformního gyru, a některé také našly oboustranně významně menší aktivaci amygdaly při expozici podnětovým obrazům lidských tváří. Tyto abnormality primárního zpracování zrakové informace pravděpodobně představují podstatný prvek patogeneze sociálního deficitu u autistické poruchy (Schultz, 2005). Studie Pierceové a kol. (2004) si navíc položila otázku, jestli existuje rozdíl při expozici tvářím známým a neznámým. Předchozí studie pochopitelně pracovaly se standardními podnětovými obrázky, tedy fotografiemi neznámých tváří. Ve studii Pierceové bylo zjištěno, že při expozici známým tvářím dochází i u autistických pacientů k výraznější aktivaci amygdaly, což autoři interpretují, že „tato struktura může reagovat na stimuly s odměňující hodnotou... a ty mohou zvýšit pozornost a motivaci autistických pacientů.“ Teoretický význam tohoto zjištění pro koncipování budoucích nácvikových a rehabilitačních programů je zřejmý.

Studii zkoumajících pomocí zobrazovacích metod osoby s Aspergerovým syndromem je výrazně méně, jejich výsledky jsou podobné jako u DA. U osob s AS nacházíme abnormální vzorce aktivace v sulcus temporalis inferior a ve frontálních oblastech během plnění neuropsychologických testů, abnormality funkční integrace amygdaly a parahippocampálního gyru a strukturální abnormality v oblasti gyrus temporalis inferior, entorhinálního kortexu a gyrus fusiformis (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009).

Význam elektroencefalografie (EEG) pro výzkum ustoupil s rozvojem moderních zobrazovacích metod do pozadí. Je již dlouho známo, že u autistů je zvýšený výskyt EEG abnormalit, zejména epileptiformního typu. Spánkové EEG je citlivější pro detekci EEG abnormalit než běžné EEG, což se potvrdilo např. ve studii Hrdličky a kol. (2004b), ve které spánkové EEG detekovalo významně více epileptiformních výbojů oproti bdělému

EEG (39,5% versus 23,3%). Epileptiformní výboje bývají lokalizovány centrotemporálně nebo frontálně, vzácně je popisována i lokalizace occipitální (Hrdlička a Komárek, 2004). V metaanalýze EEG studií (Kagan-Kushnir a kol., 2005) byla nalezena prevalence epileptiformních EEG abnormalit v rozmezí 10,3 – 72,4%. Pokud byla použita pouze data studií hodnocených jako „přijatelné“, pak byla prevalence epileptiformních EEG abnormalit v užším rozmezí: 38,3 – 60,8%. U části analyzovaných studií bylo možno vyhodnotit prevalenci epileptiformních EEG abnormalit izolovaně u pacientů bez anamnézy epilepsie, a zde byla nalezena nižší prevalence abnormalit, a to v rozmezí 6,1 – 31%. Je ovšem třeba mít na paměti, že výskyt epileptiformních EEG abnormalit v běžné zdravé dětské populaci není nulový, ale pohybuje se v rozmezí 1,5 – 5% (Trevathan, 2004). Klinické použití EEG je rovněž limitované. EEG abnormality nejsou asociovány se závažností autistických symptomů (Hrdlička a kol., 2004a). Většina studií nenalezla ani vztah epileptiformních EEG abnormalit k výskytu autistické regrese. Někteří autoři se domnívají, že EEG zůstává důležitým nástrojem v diferenciální diagnostice DA oproti Landau – Kleffnerově syndromu. Dvě ze čtyř studií to potvrdily: první našla jeden případ možného Landau – Kleffnerova syndromu u souboru 50 dětí s poruchou autistického spektra, tj. 2% záchyt (Shevell a kol., 2001), druhá našla rovněž jeden případ u souboru 85 dětí s pervazivní vývojovou poruchou, tj. 1,1% záchyty (Battaglia a Carey, 2006). Další dvě studie vyzněly naopak negativně (Challman a kol.; 2003, Kosinovsky a kol., 2005).

### **Alternativní etiologické hypotézy zahrnující očkování**

V posledních letech byla rovněž zvýšená pozornost věnována hypotézám o možné spojitosti mezi vznikem dětského autismu a prodělaným očkováním. Pozornost se zaměřila jednak na otázku samotné vakcinace trojkombinací MMR (measles, spalničky – mumps, příušnice – rubella, zarděnky), jednak na otázku thimerosalu, konzervační látky obsažené

ve vakcínách. Velmi podrobný a fundovaný přehled problematiky přinesl nestor světové dětské psychiatrie M. Rutter (2005), který nakonec svou analýzu uzavírá, že se nepodařilo prokázat souvislost mezi incidencí autismu na jedné straně a očkováním MMR nebo thimerosalem na straně druhé.

### **1.3. Klinický obraz**

#### **Dětský autismus**

Charakteristická je psychopatologie zejména v oblasti sociálních vztahů, jazyka/řeči a komunikace a abnormálního chování, hry a zájmů, přičemž pro diagnózu DA se požaduje nástup příznaků před dovršením třetího roku života.

#### ***1. Věk začátku***

Diagnostické systémy MKN-10 i DSM-IV se shodují, že alespoň v jedné ze tří oblastí psychopatologie (viz dále body 2 – 4) musí být zřetelný nástup psychopatologie před dovršením třetího roku života. Nástup problémů však bývá zpravidla mnohem dřívější. Podle anamnéz s rodinami autistických dětí si rodiče celkem v 55% případů uvědomovali, že s psychomotorickým vývojem v prvním roce života nebylo něco v pořádku, i když ne vždy již byli schopni popsat specifickou autistickou patologii (Hrdlička a kol., 2004b). Francouzští autoři popsali, že 37,6% rodičů vnímalo abnormality ve vývoji dítěte před dosažením prvního roku dítěte, 20,6% mezi 12. – 18. měsícem, 19,4% mezi 18. a 24. měsícem, 18,8% mezi 24. a 36. měsícem a jen 3,6% rodičů po 36. měsíci věku (Baghdadli a kol., 2003).

Rozvoj autistických příznaků probíhá buď postupně a plíživě (většinou již během prvního roku života) nebo v menším procentu případů nastává tzv. autistická regrese. Autistickou regresi definujeme jako závažný vývojový obrat zpět; proces, kdy se u dítěte již osvojené vývojové dovednosti částečně nebo úplně ztrácejí. Regrese nastává nejčastěji v oblasti řeči, ale může se týkat i jiných vývojových oblastí (neverbální komunikace, sdílená pozornost, sociální interakce, hra) (Thorová, 2006) a někdy i kognitivních schopností. Regrese může nastat jak u dětí, které se do té doby normálně vyvíjely, tak u dětí vykazujících mírné známky autismu. Ztrátu dovedností popisují nejčastěji rodiče, tento

fenomén byl validizován analýzou domácích videozáznamů. Výskyt regrese je popisován zhruba u jedné třetiny dětí s poruchou autistického spektra (Goldberg, 2003). Nejčastěji k ní dochází okolo 18. měsíce života. Zajímavou otázku, zda je regrese přítomna u všech neurovývojových poruch, zodpověděly práce Bairda a Picklese se spolupracovníky z let 2008 a 2009. Podle nich se regrese jeví být silně asociována s autismem, naproti tomu její výskyt u jiných neurovývojových poruch je spíše raritní (Rutter, 2011).

## ***2. Abnormality v sociální interakci***

Normálně se vyvíjející děti projevují sociální chování (sociální úsměv, broukání, oční kontakt) od prvních týdnů v životě, což je základem pro rozvoj dalších dovedností (Lewis, 1996; Sadock a Sadock, 1999). Naproti tomu autističtí kojenci se často vyhýbají očnímu kontaktu a nejeví zájem o lidské hlasy a tváře. Někdy je tím vyvolané podezření, že je dítě hluché. Autistické děti nevytváří typickou vazbu k matce (attachment), málokdy projevují strach z cizích lidí (Lewis, 1996; Wiener, 1997). U dětí s autismem se setkáváme s celou škálou sociálního chování, která má dvě extrémní polohy – osamělost, kdy je v popředí nezájem o kontakt s lidmi a slabá nebo žádná odpověď na emoce okolí – a nepřiměřená sociální aktivita se snahou o navazování sociálního kontaktu všude a s každým (Thorová, 2006). U starších dětí může dojít k opožděnému vývoji vztahu k rodičům (Koenig a kol., 2000), tento vztah ovšem zůstává nestandardní a zaměřený převážně na uspokojení svých potřeb. Většina autistických dětí má výrazné problémy s kontaktem s vrstevníky jak v mladším, tak ve starším věku. Vážně u nich přizpůsobení chování sociálnímu kontextu, typická je neschopnost chápat jemnost a komplexitu sociálních vztahů a situací a špatné používání sociálních signálů (Lewis, 1996; Wiener, 1997; Sadock a Sadock, 1999).

### ***3. Abnormality v komunikaci a hře***

Opožděný vývoj řeči bývá velmi často prvním signálem pro znepokojení rodičů i odborníků. Porucha komunikace se u dětí s autismem týká jak verbální, tak neverbální úrovně. Asi polovina autistických dětí si nikdy neosvojí dostatečně použitelnou komunikativní řeč (Lewis, 1996; Wiener, 1997; Sadock a Sadock, 1999). Ale i u dětí, u kterých se komunikativní řeč vyvine, zaznamenáváme četné abnormality a deficity v jejím použití. Typická je neschopnost dialogu a verbální reakce na sdělení jiných osob (Lewis, 1996). V řeči bývá nápadné šroubované, málo výstižné vyjadřování, vyskytují se jak bezprostřední, tak opožděné echolálie, záměny zájmen a rodů, neologismy, verbální rituály, podivné výroky a dotazy, narušená větná stavba. Postižení neverbální složky komunikace je podobně rozsáhlé, je potlačená až vymizelá gestikulace (deklarativní a imperativní ukazování, pohyb hlavy k vyjádření souhlasu či nesouhlasu, běžná instrumentální gesta), plochá mimika nereagující na dění kolem a nevyjadřující potřeby autistického dítěte, chybění úsměvu v sociální interakci. Kdysi bývala hypomimie u autistických dětí popisována jako „výraz mlčenlivé moudrosti“ (Nesnidalová, 1973).

Vývoj hry a její kvalita závisí na schopnosti představivosti a zapojení fantazie, na úrovni myšlení, motoriky a sociálních dovednostech jako je nápodoba a sdílení pozornosti (Thorová, 2006). U autistických dětí jsou kvalita, míra a způsob hry narušené různě závažně. Pro autismus typická je porucha ve fantazijní a společenské napodobující hře, časté repetitivní a stereotypní prvky ve hře, ulpívavost a neodklonitelnost. Zacházení s hračkami je neobvyklé a často nefunkční, funkci hraček nahrazují předměty běžné denní potřeby. Některé děti se věnují jen jednoduchému manipulativnímu zacházení s předměty jako je roztáčení, mávání, bouchání, házení nebo stereotypní činnosti se vztahovými prvky jako je řazení, třídění a seskupování předmětů podle určitých pravidel. Běžné je soustředění na detail nebo na nefunkční aspekty hraček (např. jejich očichávání nebo



olizování) (Sadock a Sadock, 1999). U části autistických dětí je přítomna napodobivá či fantazijní hra, která ale bývá méně spontánní a různorodá, rigidní, s omezeným sociálním kontextem.

#### ***4. Abnormality v chování a zájmech***

V klinickém obraze autistů se často vyskytuje obsedantní lpění na neměnnosti života a prostředí pacienta, které se projevuje dodržováním nefunkčních rituálů, naléháním na přizpůsobení se ostatních a odporem i k malým změnám osobního prostředí. Někdy jen nečekaná drobná změna v denním programu nebo přesun jediné věci v bytě vyvolá výbuch vzteku. Autisté mívají rovněž nepřiměřené až idiosynkratické reakce na některé zvuky (jako např. hluk mixeru, vysavače, pračky), vůně či chuť potravy. Naopak mívají zvýšený práh pro bolest (= jsou zvýšeně odolní vůči bolesti), což může vést až k nebezpečnému nebo sebezraňujícímu chování (štípání, rozedírání kůže, bouchání hlavou, kousání apod.).

Opakující se pohyby jsou u autistů časté a pro okolí nápadné. Jako motorické manýrismy označujeme volní stereotypní, opakující se pohyby rukou, prstů nebo i celého těla nemající žádný zřejmý účel. Může se jednat o krátké třepavé či krouživé pohyby rukou a prstů, poklepávání, otáčení, třepání spojené s manipulací s předměty, nastavování rukou do zvláštních pozic, kývání trupem, přetáčení z boku na bok, poskakování, točení se kolem vlastní osy a další. Objevují se často při emočním rozrušení – při radosti, v situacích nepohody, stresu nebo úzkosti. Slouží patrně k uvolnění napětí nebo k vyplnění volného času. U části dětí se vyskytuje hyperkinetická symptomatika (hyperaktivita, impulzivita), která vyžaduje farmakoterapeutickou intervenci.

Zájmy autistických osob jsou odlišné především ve vysoké míře zaujetí, neodklonitelnosti, ulpívavosti, stereotypii a repetitivnosti. Některé jsou výrazně odlišné od zájmů vrstevníků – častý bývá zájem o neživé, mechanické předměty (např. dopravní systémy a prostředky, odpadní systém) a ne o společenské, interaktivní koníčky a hry

s vrstevníky (Lewis, 1996; Wiener, 1997; Sadock a Sadock, 1999). Autistické děti mají tendenci různé předměty hromadit a jejich vyhození nebo odebrání nesou velmi úkorně.

### ***5. Jiné nápadnosti***

Kognitivní schopností autistických osob jsou rozvinuté nerovnoměrně, některé z nich mohou dosahovat až geniality (tzv. ostrůvky speciálních schopností) kontrastující s celkovou nízkou úrovní praktických schopností. Lze je pozorovat asi u 10% autistů (Sadock a Sadock, 1999). Howlinová se spolupracovníky uvádí, že rodiče až třetiny autistických dětí referují o jejich zvláštních schopnostech (Rutter, 2011). Jedná se o výjimečnou mechanickou paměť se schopností memorovat přesně řady nezáživných údajů (telefonní čísla z telefonního seznamu, zastávky v jízdním řádu aj.), matematické schopnosti provádět zpaměti složité početní úkony, malířské nebo hudební schopnosti spočívající ve věrné reprodukci obrazu či melodie po jediném shlédnutí či poslechu apod..

### **Vysoce funkční autismus**

Pojem vysoce funkční autismus (high functioning autism, HFA) byl v minulosti užíván pro popis dětí, které měly klasické autistické příznaky v raném věku, ale jejich kognitivní schopnosti během pozdějšího vývoje vedly k vyšší inteligenci a lepšímu sociálně přizpůsobivému chování oproti dětem s dětským autismem. Zatímco Aspergerův syndrom je jako samostatná diagnostická jednotka uveden v obou základních diagnostických manuálech (MKN-10 a DSM-IV), termín vysoce funkční autismus není oficiálně zahrnut do klasifikace. Typický dětský autismus je asi v 75% případů spojen s mentální retardací různého stupně. Vysoce funkční autismus diagnostikujeme u osob, které splňují kritéria pro dětský autismus, ale autistické příznaky nejsou tak závažné. Současně se jejich inteligence pohybuje nejméně v pásmu podprůměru (IQ nad 70) a disponují adekvátní slovní zásobou, i když jejich schopnost učení a porozumění zaostává

za stejně starými normálně se vyvíjejícími dětmi. Děti s HFA zpravidla neumí v řeči vyjádřit své emoce a mají problémy s interpretací neverbálních podnětů od jiných osob (Attwood, 2003b).

### **Atypický autismus**

Podle MKN-10 může být autismus atypický buď pokud jde o věk, kdy vznikl, nebo pokud jde o symptomatiku, popřípadě je atypické obojí. V prvním případě dítěte s atypickým autismem může být odlišnost ve vývoji patrná až po třetím roce věku, ale symptomatika v klíčových oblastech jako vzájemná sociální interakce, komunikace a omezené, opakující se a stereotypní vzorce chování, zájmů a aktivit (autistická triáda) jsou narušeny stejně jako u dětského autismu. V druhém případě atypické symptomatiky je buď narušený vývoj ve všech třech oblastech autistické triády, ale způsob vyjádření, hloubka a intenzita symptomů nenaplnují diagnostická kritéria, nebo jedna z klíčových oblastí není výrazně abnormální. Diagnostická jednotka Atypický autismus je zahrnuta pouze v MKN-10, americká klasifikace DSM-IV používá termínu Pervazivní vývojová porucha nespecifikovaná (PDD-NOS). Tato porucha je pravděpodobně dosti častá, ale velmi málo prostudovaná právě kvůli své heterogenitě a nepřesné definici (Volkmar a kol., 1998). Atypický autismus můžeme také diagnostikovat u osob s těžkou nebo hlubokou mentální retardací vykazujících autistické symptomy. Jejich mentální věk je natolik nízký, že míra komunikačního nebo sociálního deficitu nekонтastuje s projevy obvyklými pro mentální retardaci (Thorová, 2006).

### **Aspergerův syndrom**

Aspergerův syndrom byl poprvé zahrnut do oficiálního klasifikačního systému v roce 1984 a nahradil tak termín zavedený Hansem Aspergerem – autistická psychopatie (Wing,

1981). Tato porucha autistického spektra se v literatuře popisovala pod různými názvy, jako například schizoidní porucha, schizotypní porucha osobnosti v dětství nebo atypický vývoj (Bennett a kol., 2008), než do klinické praxe prosadila Lorna Wingová v roce 1981 termín Aspergerův syndrom. Klinicky má mnoho společného s autismem, především s vysoce funkčním typem. Dosud se vedou spory o tom, jaký je vztah mezi Aspergerovým syndromem a autismem. Jak MKN-10, tak DSM-IV klasifikují Aspergerův syndrom odděleně od autismu, i když diagnostická validita rozdílu mezi oběma jednotkami je problematická. Obě klasifikace zakládají rozdíl mezi autismem a AS především na úrovni kognitivního (hodnota IQ) a řečového vývoje. Podle Americké psychiatrické asociace je Aspergerův syndrom charakterizován nepřítomností klinicky signifikantního narušení kognitivního vývoje a vývoje řeči. Odlišení obou diagnostických jednotek je nejdůležitější postaveno na nepřítomnosti opoždění vývoje řeči u AS

Z kontinuálního sledování dětí zkušenými lékaři víme, že klinický obraz pervazivních vývojových poruch či poruch autistického spektra se může modifikovat v průběhu vývoje. Dítě diagnostikováno jako autistické nebo mající vysoce funkční autismus může být v pozdější fázi vývoje překlasifikováno na osobu s AS (Atwood, 1998; Gillberg, 1998). V rozporu s klasifikací DSM-IV je také zkušenost klinických lékařů, že pokud dítě splňuje diagnózu jak pro dětský autismus, tak pro Aspergerův syndrom, dostává diagnózu AS (Mahoney a kol., 1998). Naproti tomu se mnozí lékaři mohou dostat do nepříjemné situace, pokud pouze určitá specifická diagnóza zajistí dítěti přístup k potřebné péči. V některých zemích jsou služby, jako je například asistence ve školním zařízení, státní podpora pro rodiče nebo možnost pojistného krytí přístupné pouze tehdy, má-li dítě diagnózu dětského autismu. Lékaři tak mohou dítěti stanovit méně přesnou diagnózu autismu namísto výstižnějšího AS.

### ***1. Věk začátku***

Děti s AS bývají později identifikovány jako problematické a také později diagnostikované – podle studie Howlinové a kol. z roku 2000 dokonce průměrně až ve věku 11 let (děti s typickým autismem měly průměrný věk stanovení diagnózy 5 let).

### ***2. Abnormality v sociální interakci***

Osoby s AS jsou neobratné v sociálních vztazích, jednostranně reagují na vrstevníky, problematicky chápou city druhých lidí a jsou k nim lhostejní (Szatmari a kol., 1989). Lidé s AS jsou typicky motivovaní k interakci s ostatními lidmi, ale dostávají se do sociální izolace, protože jejich komunikační styl je značně odlišný a zvláštní. K ostatním lidem včetně vlastní rodiny se chovají formálně, s odstupem. Často se obracejí na druhé, jen když potřebují uspokojit své potřeby. Děti se obtížně zapojují do kolektivu vrstevníků, problémy se vyskytnou většinou už v mateřské škole. Nechápují pravidla společenského chování, která jsou jiným lidem srozumitelná automaticky. Humor nebo ironii berou doslovně, což vede často k problémovému chování. Navazují velmi těžce přátelství. Obtížně chápou potřeby jiných lidí, chybí jim často empatie, působí sebestředně. Mají omezenou schopnost vyjádřit vlastní pocity, jsou náchylní k sebestřednosti, odsuzování a hledání chyb na vlastní osobě. U některých je naopak patrna absolutní nekritičnost vůči vlastní osobě, zdůrazňování nadprůměrné inteligence, bezohlednost vůči rodinným příslušníkům (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009; Thorová, 2006).

### ***3. Abnormality v komunikaci a hře***

Osoby s Aspergerovým syndromem nemají ve většině případů opožděný vývoj řeči, přesto nalézáme v řeči zvláštnosti. Děti se učí mluvit jakoby z paměti, recitují básničky, pasáže z knih nebo úryvky z pohádek. Jejich řeč je mechanická, šroubovitá a formální, odpovídající svým charakterem spíše řeči dospělého. Často řeč neodpovídá sociálnímu kontextu situace, mohou vykřikovat nesouvislé věty, ulpívají na tématech bez zájmu o

odezvu posluchače, lpí na přesném vyjadřování nebo vyžadují spolupráci při verbálních rituálech. Obtížně formulují odpovědi na otázky a strukturují svůj řečový projev.

#### ***4. Abnormality v chování a zájmech***

Schopnost ovládat vlastní chování je u dětí s AS snižena, mají sklony k náladovosti a vyskytují se u nich obtížně kontrolovatelné záchvaty vzteku i ve vyšším věku. Časté bývá problémové chování, obtížně snáší změny v navyklém řádu a rutíně. Ritualizované chování se vyskytuje jak vůči sobě, tak vůči svému okolí. Zájmy jsou úzké a ulpívavé, nejčastěji se týkají všeho, v čem lze vystopovat nějaký řád nebo prvky opakování. Jak intenzita, tak obsah zájmů odlišuje děti a adolescenty s AS od jejich vrstevníků (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009). Mezi oblíbené zájmy patří dopravní prostředky, počítače a programování, vesmír, příroda a zvířata, mapy, dopravní značky a značky aut, encyklopedie, historie, technická schémata a návody, čísla, shromažďování faktů, kreslení stejných témat. Časté je opakování různých textů, pouček a reklam. V retrospektivní analýze případů popsanych Hansem Aspergerem a jeho týmem (Hippler a Klicpera, 2003) byl u 82% klinických případů popsán specifický zájem. Na druhou stranu mohou být lidé s AS nadáni v různých oblastech, např. literární, v paměťových dovednostech, v logickém a matematickém uvažování (Thorová, 2006).

## 1.4. Diagnostika a komorbidita

### Diagnostika

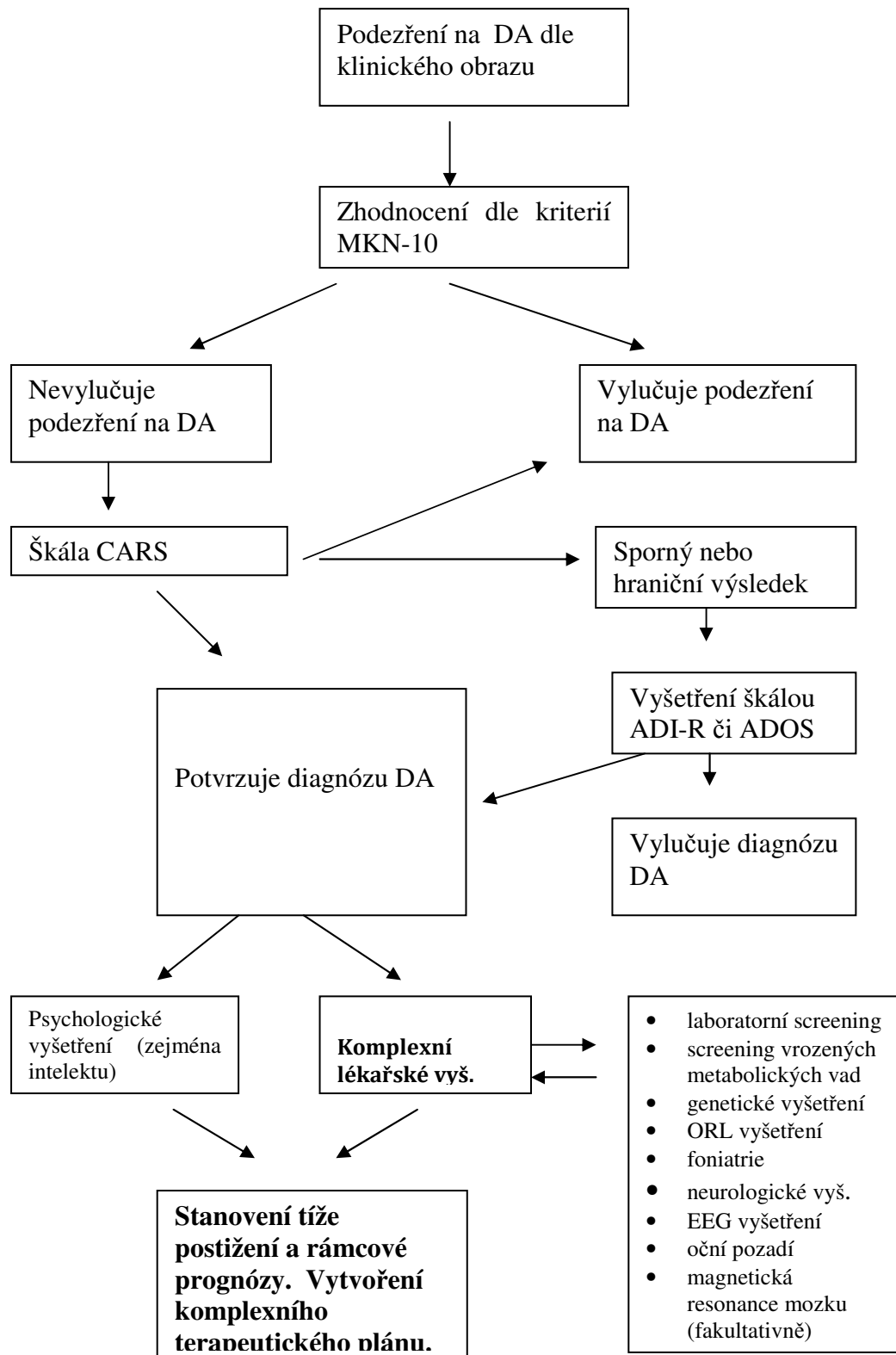
Samotné stanovení diagnózy a míry závažnosti postižení pouze pomocí prostého klinického hodnocení je málo přesné. Hraje zde roli, že se jedná o poruchy, se kterými nepřichází lékaři a psychologové mimo specializovaná centra často do kontaktu. Při klinickém vyšetření se opíráme o pozorování dítěte a o kontakt s ním, klíčové jsou anamnestické údaje rodiny o nástupu příznaků a vývoji onemocnění. Detailní vodítka poskytují kritéria MKN-10, a to především ve své verzi pro výzkum (MKN-10, 1996). Pro přesnější hodnocení autistických projevů (jakožto i pro následné sledování vývoje postižení) existuje řada standardizovaných diagnostických nástrojů, které se již staly rutinní částí vyšetřovacího a hodnotícího procesu (Rutter a Taylor, 2002). Tyto nástroje samotné netvoří diagnózu, ale doplňují a zpřesňují podklady pro ni.

V současnosti je u nás vůbec nejvíce užívána poměrně jednoduchá observační škála **CARS** (Childhood Autism Rating Scale), jejíž administrace trvá přibližně půl hodiny. Velmi podrobným strukturovaným interview s rodiči (nebo pečovateli o dítě) je **ADI-R** (Autism Diagnostic Interview – Revised). Doba potřebná k jeho administraci se pohybuje okolo 3 hodin. Tento nástroj je užíván i v České republice některými pracovišti zejména pro výzkum nebo k posouzení nejsložitějších případů. Vůbec nejsložitějším a nejnáročnějším diagnostickým nástrojem, u nás dosud nezavedeným, je strukturovaná observační škála **ADOS** (Autism Diagnostic Observation Schedule). Její provedení trvá přibližně hodinu. Tzv. zlatým diagnostickým standardem je klinické vyšetření kombinované s ADI-R a ADOS (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009). Schéma diagnostického procesu užívaného na některých pracovištích v České republice, včetně dalších lékařských a laboratorních vyšetření, shrnuje graf č. 1 převzatý se svolením autorů

z Hrdlička a Komárek (2004). Je třeba zdůraznit, že za stanovení diagnózy musí nést konečnou odpovědnost lékař – dětský psychiatr. Ostatní odbornosti lékařské i nelékařské na postupu vyšetřování autistických pacientů spolupracují pod jeho koordinací.



**Graf 1: Diagnostika dětského autismu (DA) (podle Hrdlička a Komárek, 2004)**



## **Diferenciální diagnostika**

Diferenciální diagnostika vymezuje jednak jednotlivé poruchy autistického spektra v rámci pervazivních vývojových poruch (Pervasive Developmental Disorders, PDD), jednak proti jiným psychiatrickým poruchám s podobnou či příbuznou symptomatikou.

### ***1. Pervazivní vývojové poruchy***

Diferenciální diagnostika jednotlivých PAS je obtížná nejen proto, že chybí biologické markery, které by umožnily jednoduché rozlišení. Výjimkou v rámci PAS je Rettův syndrom, u kterého dokážeme pomocí genetické analýzy odhalit patologický gen. Ani tato metoda však není stoprocentní (Hrdlička a Dudová, 2007). Tabulka č. 2 ukazuje základní rozdíly mezi PDD navzájem (převzato se svolením autorů z Hrdlička a Komárek, 2004).

**Tab. 2: Rozdíly mezi jednotlivými pervazivními vývojovými poruchami**

(Hrdlička a Komárek, 2004)

Znak	Dětský autismus	Aspergerův syndrom	Rettův syndrom	Jiná dezintegr. porucha	Jiné PDD
Věk při rozpoznání (roky)	0 – 3	> 3	0,5 – 2,5	> 2	Různé
Pohlaví	M > Ž	M > Ž	Ž	M > Ž	M > Ž
Intelligence	MR – norma	podprůměr – norma	závažnější MR	závažnější MR	MR – norma
Regrese	někdy	ne	ano	ano	většinou ne
Komunikační schopnosti	převážně omezené	dobré	velmi špatné	velmi špatné	Různé
Sociální schopnosti	velmi špatné	špatné	závisí na věku	velmi špatné	Různé
Omezené zájmy	různé	ano	nevalidní rys	nevalidní rys	Různé
Rodinná anamnéza podobných obtíží	málokdy	často	ne	ne	?
Výskyt epilepsie	běžný	ne	velmi častý	běžný	?
Prognóza	různá	většinou dobrá	velmi špatná	velmi špatná	Různá

PDD – pervazivní vývojová porucha, M – muži, Ž – ženy, MR – mentální retardace

### *Diferenciální diagnostika Aspergerova syndromu s vysoce funkčním autismem*

V rámci PAS je nejobtížnější odlišení AS a HFA. Nejčastější kritérium odlišující Aspergerův syndrom od vysoce funkčního autismu je užívání spontánní řeči s používáním sloves do 36 měsíce věku (Bennet a kol., 2008). Pohled zastánců oddělení DA a AS je takový, že i přes podobnost a velmi blízkou příbuznost je Aspergerův syndrom na jednom konci poruch autistického spektra a autismus na druhém konci. Odpůrci oddělování autismu a AS naopak tvrdí, že není rozdíl mezi klinickou manifestací obou jednotek a je zbytečné používat zvláštní označení (Schopler, 1996). Řada studií srovnávala klinické projevy Aspergerova syndromu s vysoce funkčním autismem. Howlinová se spolupracovníky (2003) našli 26 studií za posledních 15 let, které přímo srovnávají jedince s HFA a AS. Vstupními kritérii pro review byl adekvátní popis diagnostických kritérií a měření IQ. Články obsažené v review byly hodnocené podle sledovaných oblastí zahrnujících hlavní klinické charakteristiky, pre- a postnatální anamnézu, motorické abnormality, neuropsychologický a řečový profil a behaviorální/psychické poruchy. Howlinová se spolupracovníky uvádí, že časné rozdíly v jádrových příznacích a deficitech mezi oběma skupinami se snižují s věkem. Celkově měla skupina dětí s AS lépe vyvinuté verbální schopnosti bez ohledu na IQ ve srovnání s dětmi s HFA. V závěru review autoři uvádí, že nebyly žádné jasné rozdíly v podílu sociálních, emočních a psychiatrických potíží, současné symptomatice, motorické neobratnosti a neuropsychologickém profilu mezi oběma skupinami (Howlin, 2003). Macintosh a Dissanayke (2004) uzavírají svou systematickou review na stejné téma s tvrzením, že validita Aspergerova syndromu jako specifické jednotky oddělené od vysoce funkčního autismu není jednoznačně ani potvrzena, ani vyvrácena. Konečně Frithová (2004) vyvodila z narativně pojaté review, že v behaviorálně a neuropsychologicky zaměřené literatuře je na AS nahlíženo spíše jako na variantu autismu než na samostatnou poruchu. Zároveň Frithová uvádí, že diagnóza AS je

velmi důležitá pro klinickou praxi, i když její vymezení oproti dalším poruchám autistického spektra se zdá nedostatečně definováno. Přestože od zahrnutí Aspergerova syndromu do klasifikačního systému DSM-IV dramaticky narostla jeho diagnostika jak u dětí, tak u dospělých (Rosenberg, 2009), byl v připravovaném diagnostickém a statistickém manuálu DSM-V Aspergerův syndrom zahrnut společně s dětským autismem a pervazivní vývojovou poruchou jinak nespecifikovanou do nově vytvořené diagnostické kategorie Poruchy autistického spektra (Happé, 2011).

Shrneme rozdíly mezi AS a HFA z hlediska prevalence, intelektových a řečových schopností, motorické obratnosti, autistických příznaků a prognózy.

**Prevalence:** Poslední konsenzuální údaje o prevalenci DA se pohybují kolem 13/10 000, u AS kolem 2,6/10 000. Prevalenci HFA lze odhadnout na přibližně 3,25/10 000. U osob s AS je vyšší rodinný výskyt poruchy (obzvláště u otců), než u osob s HFA (Gillberg, 1998).

**Intelektové schopnosti:** Aspergerův syndrom ani vysoce funkční autismus by neměl být diagnostikován u pacientů s IQ nižším než 70. Lidé s AS mají vyšší celkové skóre IQ a verbální IQ než lidé s HFA. Některé studie našly i lepší výkon ve skupině pacientů s AS proti pacientům s HFA při testování teorie mysli nebo exekutivních funkcí (Hrdlička a Komárek, 2004). Studie Klina a kol. z roku 1995 prokázala u dětí s AS a HFA odlišný neuropsychologický profil, naopak další studie používající neuropsychologické testování tento výsledek nepotvrdily (Manjiviona a Prior, 1999; Miller a Ozonoff, 2000; Ozonoff a kol., 2000).

**Řečové schopnosti:** podle ustálené koncepce AS jsou řečové schopnosti u této poruchy intaktní, někdy dokonce hypertrofované. U AS by se nemělo vyskytovat opoždění či narušení vývoje řeči před 3. rokem života. První slova by se tak u nich měla objevit před druhým rokem věku a věty s komunikačním obsahem před třetím rokem věku. U osob

s HFA má být naopak vývoj řeči a řeč obecně vždy narušena. Mnozí odborníci ale tvrdí, že opožděný vývoj řeči nevylučuje diagnózu AS. Ve věku 5 let by však děti s AS měly mluvit plynule (Eisenmajer a kol., 1996).

**Motorická neobratnost:** běžně bývá popisována u pacientů s AS a je také součástí diagnostických kritérií MKN-10, není však podmínkou diagnózy a v klasifikačním systému DSM-IV přítomna není. Motorické manýrování je více spojováno s HFA (Gillberg a kol., 1991). Ve studiích Ghauziddina a kol. se motorická neobratnost u starších dětí s HFA a AS vyskytovala rovnoměrně. To naznačuje, že na rozdíl od menších dětí, kde může být motorická neobratnost diagnostickým vodítkem, u starších dětí ztrácí tento rys diagnostickou hodnotu (Hrdlička a Komárek, 2004). U dětí s AS se také méně vyskytuje zaujetí určitou částí předmětu.

**Autistická symptomatika:** AS je charakterizován stejně jako autismus kvalitativním narušením sociální interakce. Sociální izolace u nich na rozdíl od osob s HFA nebývá často výsledkem nezájmu o druhé, protože mohou toužit mít přátele a intimní partnery, je pro ně ale nesnadné kvalitního sociálního zapojení dosáhnout. Svou odlišnost i sociální izolaci si uvědomují. Neobvyklé stereotypní zájmy a koníčky bývají u AS propracovanější než u HFA, obecně jsou méně abnormální, ale věkově nepřiměřené (Klin a kol., 2000). Proto je nemohou sdílet se svými vrstevníky, což vede k prohlubování sociální izolace. Tyto ohraničené zájmy zabírají hodně času dítěte a jsou často spojovány se shromažďováním informací a faktů.

**Prognóza:** Jak jsme již uvedli, děti s AS bývají později identifikovány jako problematické a také později diagnostikované. Přibývá diagnostikovaných dospělých osob s AS, kteří se o této poruše dozvěděli nejčastěji pomocí internetu a sami sebe identifikovali jako postižené jedince. Prognóza AS je obecně považována za lepší než u pacientů s HFA.

Na rozdíl od HFA se u lidí s AS častěji objevují suicidální myšlenky a chování, atypické deprese a závislost na alkoholu (Hrdlička a Komárek, 2004).

**Citová vazba (attachment):** v raném dětství můžeme odlišit AS od HFA také na základě vzorců spojených s vazbou na matku. Děti s AS častěji projevují adekvátní vazbu vůči rodinným příslušníkům a navazují kontakty s vrstevníky, i když často nepřiměřeně a nevhodně. U dětí s autismem včetně HFA je vazba na rodinné příslušníky více atypická a pro širší sociální fungování je typické stažení a lhostejnost (Klin a Volkmar, 1997).

**Adaptivní chování a sebeobsluha:** diagnostická kritéria DSM-IV popisují osoby s AS jako osoby bez klinicky významného zpoždění ve věku odpovídajících sebeobslužných činnostech a adaptivním chování. Klinická zkušenost ukazuje, že rodiče, zejména matky, často musí upomínat děti a dospívající s AS a radit jim v oblasti sebeobsluhy a schopností běžného denního života. Toto upomínání se nejčastěji týká dodržování osobní hygieny, oblékání a strukturování času. Lékaři z praxe také uvádějí i u pacientů s AS výrazné problémy s adaptivním chováním, především pokud se týká projevů a zvládání zlosti, úzkosti a výkyvů v náladách (Attwood, 2003a). Jak osoby s AS, tak s HFA mají prospěch ze stejných na chování zaměřených terapeutických programů.

## ***2. Jiné psychiatrické poruchy***

Tabulka č. 3 shrnuje případné poruchy, které přicházejí v úvahu v psychiatrické diferenciální diagnostice DA (Hrdlička a Dudová, 2007). Základem je rozbor psychopatologie, použití posuzovacích škál (např. CARS) a/nebo strukturovaného rodičovského interview (např. ADI-R), což většinou stačí k vyloučení specifické autistické patologie. Nejobtížnější rozhodování bývá u mentální retardace a schizofrenie s časným začátkem.

**Tab. 3: Psychiatrická diferenciální diagnostika dětského autismu**

Mentální retardace
Schizofrenie s časným začátkem
Demence v dětství
Specifické vývojové poruchy řeči a jazyka
Elektivní mutismus
Sociální úzkostná porucha v dětství
Obsedantně kompulzivní porucha
Poruchy se stereotypními pohyby
Hyperkinetické poruchy

**Mentální retardace** (MR) je komorbidní diagnózou s DA asi v 75% případů (Wiener, 1997; Sadock a Sadock, 1999). Nejčastěji se autismus pojí se středně těžkou mentální retardací. Protože se některé příznaky převážně těžké a hluboké mentální retardace a dětského autismu mohou překrývat (plochá emotivita, odpor ke změnám, bizarní odpovědi na externí podněty a především stereotypie - Wiener, 1997), již diagnostická kritéria MKN-10 pro dětský autismus upozorňují na možnost, že symptomy přisuzované autismu lze přičíst mentální retardaci, s některou přidruženou poruchou emocí nebo chování. Rozdíly mezi autistickými a mentálně retardovanými dětmi byly předmětem mnoha výzkumů. Bylo například zjištěno, že děti s autismem mají větší potíže chápat projevy emocí, jako je přátelské uchopení kolem ramen, soucit, pohlazení (Thorová, 2006).



Děti s mentální retardací jsou často dosti sociabilní a mohou komunikovat mimikou a gesty, čímž dokáží nahradit i chybějící řeč (to je u autistů neobvyklé). U dětí s dalšími handicap, jako je postižení zraku či sluchu, je rozlišení velmi obtížné. Pomoci může až longitudinální sledování vývoje poruchy v jejím vývojovém kontextu (Volkmar a kol., 1999). Výsledky kognitivních testů jsou rozdílné u osob s autismem a mentální retardací, což se týká nejvíce osob s vysoce funkčním autismem, kde je na rozdíl od mentálně retardovaných struktura inteligence výrazně nerovnoměrně rozložena (diskrepanec mezi úrovní verbálního a neverbálního IQ).

**Schizofrenie s velmi časným začátkem** se na rozdíl od autismu neprojevuje v prvních letech života (u DA je požadován začátek příznaků před 3. rokem života). To neplatí u atypického autismu, kde se připouští možnost začátku symptomů po třetím roce věku. Před 6. rokem života je diagnóza schizofrenie nepravděpodobná (AACAP official action, 1997). V jejím předchorobí je přítomno období normálního psychomotorického vývoje, což u DA často chybí. Zásadní je přítomnost specifických psychotických příznaků, jako jsou bludy a halucinace, u schizofrenie s časným začátkem (Volkmar a Cohen, 1991). Kognitivní schopnosti u schizofrenie nejsou alespoň zpočátku narušeny. Pacienti s autismem mohou později onemocnět schizofrenií jako komorbidní poruchou, pravděpodobnost odpovídá výskytu schizofrenie v populaci – kolem 1% (Volkmar a Cohen, 1991; Volkmar a kol., 1999).

**Demence v dětství** jsou velmi vzácné, etiologicky nacházíme jasně definované postižení centrální nervové soustavy (například hypoxické postižení, úraz hlavy, encefalitida, zvláště herpetická apod.). Odlišení vůči PDD nebývá složité. Při zcela raritní koincidenci obou poruchy by byla diferenciální diagnóza velmi obtížná.

**Specifické vývojové poruchy řeči a jazyka.** Jak expresivní, tak receptivní porucha řeči mají s DA společný příznak opoždění vývoje tvorby a porozumění řeči. Chápání,

vyjadřování řeči nebo obojí je u těchto poruch výrazně pod úrovní mentálního věku. O expresivní poruše řeči mluvíme, když dítě kolem 2 roků neumí jednotlivá slova a kolem 3 let nevytvoří věty o dvou slovech. K pozdějším potížím patří omezená slovní zásoba, užívání pouze malého souboru slov, obtížná volba vhodných slov nebo substitucí slov, jednoduché vyjadřování, nezralá skladba vět, nesprávné užívání nebo neužívání mluvnických tvarů, chyby ve větné skladbě apod. O receptivní poruše řeči mluvíme, když dítě nereaguje na běžná slova na konci prvního roku života (za nepřítomnosti neverbálních pokynů), má problémy určit několik běžných předmětů kolem 18 měsíců věku, nebo porozumět běžným, jednoduchým instrukcím kolem 2 let. Později mají děti problémy s chápáním gramatické struktury (negativa, otázky, komparativa) a nejsou schopny chápat jemnější složky řeči jako je tón hlasu, pohyby při řeči apod. Na rozdíl od DA se však děti s vývojovou poruchou řeči snaží kompenzovat postižení neverbální komunikací. Také se u nich nevyskytují abnormální zájmy a chování typické pro autismus (Wiener, 1997; Hort a kol., 2000; Höschl a kol., 2002).

Pro **elektivní mutismus** je typické, že dítě odmítá mluvit buď jen v některých, nebo ve všech sociálních situacích, i když je schopné mluvit a rozumět mluvené řeči. Často komunikuje alespoň mimikou, kýváním hlavy, gesty. Stejně jako u předchozích poruch v chování dítěte s elektivním mutismem nejsou přítomny typické autistické abnormality (Wiener, 1997; Hort a kol., 2000; Raboch a Zvolský, 2001). Pro diferenciální diagnostiku je důležitý vývoj dítěte před vznikem mutismu, nalezení situací a osob, na které je mutismus vázán a komplexní posouzení behaviorálních projevů dítěte. Elektivní mutismus například jako reakce na šikanu v dětském kolektivu se může vzácně vyskytnout jako komorbidní porucha i u dětí s DA.

**Sociální úzkostná porucha v dětství** je typická stálou přítomností úzkosti v sociálních situacích, při kterých se dítě setkává s neznámými lidmi, včetně vrstevníků, a

projevuje se vyhýbavým chováním vůči nim. Zároveň má dítě dobré sociální vztahy se známými osobami, jako jsou členové rodiny nebo vrstevníci, které dobře zná. Jiná „autistická“ psychopatologie se u nich neobjevuje. Sociálně úzkostná problematika se podle diagnostických kritérií objevit před dovršením šestého roku života dítěte (Hort a kol., 2000; Raboch a Zvolský, 2001). Autistické děti se nezajímají o sociální interakce bez rozdílů a toto narušení se u nich objevuje mnohem dříve.

Přítomnost rituálů je společná pro dětský autismus a **obsedantně kompulzivní poruchu** (OCD). Jak komunikační, tak sociální a emoční schopnosti zůstávají u OCD intaktní, stejně tak nástup příznaků poruchy je odlišný. U autistických dětí se popisuje výskyt rituálů v 68%, „kvaziobsedantní“ chování v 80% a obtíže s adaptací na nové situace v 74% případů (Wiener, 1997). V kontrolované případové studii McDougla a spolupracovníků z roku 1995 bylo zjištěno, že autisté měli oproti OCD pacientům významně méně myšlenek s agresivními, kontaminačními, sexuálními, religiozními, symetrickými a somatickými obsahy a také méně zaujetí pro uklízení, kontrolování a počítání.

**Poruchy se stereotypními pohyby**, především Tourettův syndrom, mají se symptomatikou DA podobné stereotypní pohyby a ritualistické a kompulzivní chování. Absence jiné psychopatologie podobné DA a jiná vývojová anamnéza jsou pro diferenciální diagnostiku klíčové.

**Hyperkinetické poruchy** řadíme také k vývojovým poruchám, ale jiného typu vývojové patologie než pervazivní vývojové poruchy. Rozdílné jsou jak hlavní příznaky, tak nástup poruchy, průběh a prognóza (Accardo et al., 2000). Přesto hyperkinetické poruchy někdy bývají chybnou první diagnózou především u pacientů s vysoce funkčním autismem a Aspergerovým syndromem (Klin a kol., 2000). Část pacientů s pervazivními vývojovými poruchami vykazuje klinicky významný hyperaktivní syndrom (Accardo a

kol., 2000) a překrývající se symptomatika DA a hyperkinetické poruchy může vést k falešně pozitivní diagnóze. Hyperaktivita přesto není uváděna mezi kritérii MKN-10 nebo DSM-IV pro DA či jinou PAS, zároveň ani jeden z diagnostických manuálů nepřipouští diagnostikovat současně DA a hyperkinetickou poruchu (respektive ADHD - Poruchu s deficitem pozornosti a hyperaktivitou dle amerického názvosloví DSM-IV). V klinické praxi se hyperaktivita u PAS léčí podobně jako hyperaktivita v rámci hyperkinetické poruchy.

Diferenciální diagnostika Aspergerova syndromu je vzhledem k pozdějšímu věku rozpoznání poruchy a absenci opoždění vývoje řeči řeči odlišná od dětského autismu s výjimkou schizofrenie s časným začátkem, obsedantně – kompulzivní poruchy a hyperkinetické poruchy, které byly podrobněji zmíněny již v diferenciální diagnostice DA. Nejčastěji diferenciálně diagnosticky zvažované psychiatrické poruchy u AS v dětství i dospělosti shrnuje tabulka č. 4.

**Tab. 4: Diferenciální diagnostika Aspergerova syndromu**

Schizofrenie
Dysharmonický vývoj osobnosti
Porucha osobnosti (schizoidní, anxiózní, anankastická)
Obsedantně kompulzivní porucha
Schizotypní porucha
Deprese
Hyperkinetická porucha

**Dysharmonický vývoj osobnosti** diagnostikujeme již v dětském věku, **poruchy osobnosti** v dospělosti. Schizoidní vývoj či porucha osobnosti se projevuje relativní sociální izolací, u osob s AS je obecně sociální deficit hlubší a pervazivnější. Zájmy mohou být omezené, ale ne tak úzce vyhraněné a idiosynkratické jako u lidí s AS. S anxiózní poruchou osobnosti je shodná tendence k sebepodhodnocování, lidé s touto poruchou osobnosti se ostatním vyhýbají ze strachu před kritikou a odmítnutím. U anankastické poruchy osobnosti nalézáme perfekcionismus, rigiditu, sociální formálnost a nadměrné zabývání se pořádkem, seznamy, detaily a pravidly, deficity v sociální a komunikační oblasti souvisí úzce s touto charakteristikou a nemají obecný přesah. Celkově je u pacientů s poruchami osobnosti v porovnání s osobami s AS málo významná anamnéza a menší pervazivita symptomatiky (Thorová, 2006).

Hranice mezi **schizotypní poruchou** a AS je občas nejasná, společných symptomů je celá řada, například abnormální chování, zvláštní a opakující se zájmy, sklony k sociálnímu stažení, obřadná řeč, neschopnost navázat a udržet přátelství, sociální úzkost. Schizotypní symptomy jako jsou bludy a halucinace, živá bizarní fantazie, převtělování do jiných osob nebo zvířat, interakce s neexistujícími bytostmi se mohou ojediněle objevit již v předškolním či mladším školním věku, typičtější je jejich rozvoj až v pubertě a adolescenci. Tyto příznaky většinou slábnou a postupně odeznívají, primární zůstává diagnóza poruchy autistického spektra. Obecně je u schizotypních poruch vyšší riziko rozvoje schizofrenie, která je také častěji přítomna v rodinné anamnéze (Erlenmeyer-Kimling, 2000).

**Deprese** se projevuje podobně jako AS sociální otažitostí, nezájmem o komunikaci, malou schopností přiměřeně emočně reagovat. Nicméně chování v předchorobí a vývojová anamnéza diagnózy od sebe odliší (Thorová, 2006). Někteří autoři zmiňují u AS tzv. obecný depresivní styl uvažování, pro který je typický pesimismus, předvídaní selhávání,

pocit bezmoci, pasivita, ukřivděnost. Ve studii Barnhillové a kol. (2001) zkoumající 33 adolescentů s AS byl tento depresivní způsob uvažování přítomen u jedné třetiny z nich, zatímco klasická depresivní symptomatika pouze u 9 %. Přesto 70 % pacientů ve studii užívalo antidepresiva. Autoři studie tak usuzují na to, že specifická léčba kontroluje depresivní symptomatiku, ale neovlivní atribuční styl uvažování.

### **Komorbidita**

Nejčastější psychiatrickou komorbiditou u dětského autismu je mentální retardace (MR), a to asi v 75% případů, přičemž bývá upřesňováno, že asi 30% autistických pacientů spadá do pásma mírné a středně těžké MR a 45% do pásma těžké a hluboké MR (Wiener, 1997; Sadock a Sadock, 1999). Nejčastější neurologickou komorbiditou je epilepsie (Hrdlička a Dudová, 2007). V současné metaanalýze byl medián výskytu epilepsie derivovaný z dvanácti studií udáván 16,7%, při rozmezí 0 – 26,4%. Autoři zároveň upozornili, že u běžné populace je výskyt epilepsie mnohem nižší: 2 - 3% (Volkmar a kol., 2005). V jiné metaanalýze, rovněž z roku 2005, bylo analyzováno 25 studií z let 1987 – 2000, pouze 8 studií bylo však posouzeno jako metodologicky dobře připravené (Kagan-Kushnir a kol., 2005). Bylo konstatováno, že prevalence byla ovlivněna věkem studovaného souboru. Při zahrnutí všech studií byla nalezena prevalence epilepsie v širokém rozmezí 0 – 44,5%. Pokud byly analyzovány jen metodologicky dobré studie, pak byla prevalence epilepsie popisována v rozmezí 0 - 39,5%. Rizikovými faktory epilepsie byly shledány: ženské pohlaví, závažnost kognitivního postižení, verbálně – auditorní agnosie, motorické postižení, přítomnost autistické regrese a rodinná anamnéza epilepsie.

V současné době je opuštěna někdejší představa, že až čtvrtina případů DA by mohla být spojena s definovaným somatickým onemocněním. Výskyt takové asociace je nyní považován za nižší než 10% a za empiricky prokázaný pouze u dvou poruch: syndromu fragilního X chromozomu a tuberózní sklerózy (Volkmar a kol., 1999; Tanguay, 2000).

Komorbidita u AS je relativně častá a zahrnuje jak psychiatrické poruchy, především deprese a úzkosti, tak somatické potíže (záchvaty a poruchy spánku). Z dalších vývojových poruch je zmiňován Tourettův syndrom a ADHD. Zdrojem pro většinu studií zabývajících se komorbiditou u AS jsou psychiatrické klinické soubory, čemuž odpovídá i diagnostika postavená více na klinickém vyšetření než na standardizovaných měřeních; data jsou proto méně přesná než je tomu u pacientů s DA (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009). V dětském a adolescentním věku je častá komorbidita jak s poruchami nálady, tak poruchami chování. Bipolární afektivní porucha je zmiňována nejen jako komorbidní porucha, ale je také zaznamenán její zvýšený výskyt v rodinách osob s AS (Klin a kol., 2000).

## 1.5. Průběh a prognóza

Příznaky dětského autismu jsou nejvíce manifestní během třetího až pátého roku života. V době nástupu do školy, pokud připadá vzhledem k projevům poruchy v úvahu, můžeme u autistických dětí pozorovat určitý rozdíl mezi vztahem k rodičům a k ostatním lidem. Děti s menším handicapem získávají určité komunikační a sociální dovednosti během školní docházky (Koenig et al., 2000). V adolescenci můžeme pozorovat jak zhoršení behaviorálních projevů, tak zlepšení symptomatiky (Rutter, 1970). Výrazné potíže v různých sociálních situacích přetrvávají i u dospělých s PAS, a to i u těch velmi dobře fungujících (Volkmar a Cohen, 1988). Trvale závislé na rodině nebo instituci zůstávají asi dvě třetiny dospělých autistů. Lepší prognózu spojenou s částečnou samostatností má relativně málo osob s autismem. Předpokladem této samostatnosti je nabídka speciálních programů časně diagnostiky a intervence, po kterých musí následovat dlouhodobé nácvikové a edukační programy (Koenig a kol., 2000; Mauk, 1993). Jak v dětství, tak v dospělosti bývají autističtí pacienti (kvůli špatné komunikaci a porozumění sociálním situacím) obtížní a těžce ošetřitelní pacienti v běžné somatické medicíně. Tím u nich může nastat zanedbání různých zdravotních problémů.

Průběh a prognóza Aspergerova syndromu jsou více sledovány až v posledních letech. Ze studie Seltzerové a kol. (2003) vyplývá, že až 20% osob s AS z poruchy „vyroste“, tj. nesplňuje v dospělosti kritéria pro tuto poruchu, a u mnoha dalších dochází ke zlepšení symptomatiky. Jiné studie sledující osoby s PAS a normální úrovní inteligence ukazují, že ačkoliv se u většiny z nich objeví zlepšení v průběhu času, potíže v rámci komunikačních dovedností, sociálního přizpůsobení a samostatného života přetrvávají do dospělosti (Woodbury-Smith a Volkmar, 2009). Někteří lidé s AS vedou zcela samostatný život, jejich okolí je často považuje za nepraktické, podivínské nebo introvertní. Naopak



mnoho lidí s AS v běžném životě selhává. Podle dostupných studií převážná část lidí s AS žije doma s rodiči a nepracuje, menšina si najde práci, případně založí rodinu (Thorová, 2006).

Lidé s Aspergerovým syndromem bývají často chybně diagnostikováni a terapeuticky vedeni. Nejčastější mylné diagnózy jsou atypická schizofrenie, deprese, schizoidní porucha osobnosti, schizotypní porucha nebo obsedantně-kompulzivní porucha.

## 1.6. Terapie

Hlavní metodou k zmírňování jádrových příznaků PAS zůstávají nadále speciálně pedagogické a behaviorální intervence (Schopler a Mesibov, 1997; Schopler a kol, 1998). Psychofarmaka jsou doplňkovou intervencí pro ovlivňování některých problémových symptomů. Lze jimi léčit behaviorální poruchy (agresivitu, stereotypie, rituály), afektivní poruchy a poruchy spánku asociované s autismem (Rapin, 1997). Uplatňuje se zde pravidlo syndromologického ovlivňování (Hrdlička a Dudová, 2007), tedy léčebnou taktikou je ovlivňovat nezávisle na sobě jednotlivé psychopatologické syndromy (viz tabulka č.5 – přijata se svolením prvního autora z Hrdlička a Dudová, v tisku).

**Tab. 5: Farmakologické schéma ovlivňování autistické symptomatiky  
(podle Hrdlička a Dudová, v tisku)**

rituály, obsese → SSRI
hyperkinetický syndrom, impulzivita → stimulancia, atypická antipsychotika, clonidin
agresivita, dráždivost → atypická antipsychotika, lithium, valproát
sebepoškozování → atypická antipsychotika, SSRI, lithium
deprese → SSRI
úzkost → buspiron
poruchy spánku → melatonin

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Z klasických neuroleptik byly učiněny největší zkušenosti s haloperidolem a pimozidem, ovšem zvláště u haloperidolu byla popisována vysoká incidence nežádoucích účinků, zejména tardivních dyskinez. Z atypických neuroleptik se jako lék volby na podkladě rozsáhlých zkušeností jeví risperidon, jako druhá volba pak aripiprazol. Z antidepresiv jsou účinná pouze antidepresiva s výrazným serotoninergním účinkem. Clomipramin se však neosvědčil pro značné nežádoucí účinky, dominují tedy antidepresiva SSRI. Kladné zkušenosti byly učiněny s fluvoxaminem, fluoxetinem, citalopramem, sertralinem a mirtazapinem ze skupiny SNRI (inhibitory vychytávání serotoninu a noradrenalinu), v placebem kontrolovaných studiích je pozorován významný efekt však především u dospělé autistické populace. Z psychostimulancií jsou k dispozici dobré zkušenosti s metylfenidátem. K účinným intervencím se řadí ještě lithium, valproát, clonidin a atomoxetin. Pro ovlivnění úzkosti a dráždivosti se osvědčil buspiron. Podle dnešních poznatků naopak k neúčinným nebo obsolentním intervencím patří fenfluramin, naltrexon, imipramin, desipramin, lamotrigin, sekretin, vitamíny a elektrolyty (magnézium).

Stejně jako v případě dětského autismu, i u Aspergerova syndromu jsou terapeuticky neúčinnější behaviorální a edukační intervence zaměřené na získávání sociálních dovedností, redukci maladaptivních vzorců chování a učení se efektivnější komunikaci. Podobně jako u DA farmakologicky ovlivňujeme množství symptomů jako je nepozornost a hyperaktivita, rituály a obsese, agresivita, deprese a úzkost. Spektrum používaných psychofarmak je totožné.

## 1.7. Současné trendy ve výzkumu PAS

Jak jsme zmiňovali již v úvodu práce, počet výzkumných aktivit měřený počtem publikací na poli autismu neustále roste. Jsou známa samostatná výzkumná centra pro PAS, v zahraničí existují vládní programy přímo podporující výzkumné aktivity či ukládající výzkum v této oblasti, důležitá je mezinárodní i mezioborová spolupráce. Mezi nejperspektivnější oblasti výzkumu u PAS patří podle různých zdrojů genetické, zobrazovací a epidemiologické studie, neuropsychologické testování, sledování biomarkerů, imunologický výzkum a výzkum zaměřený na ověřování terapií a vzdělávacích strategií.

Z hlediska nového výzkumu je zajímavý například vztah mezi oxytocinem a PAS včetně možného terapeutického vlivu na klíčové příznaky autismu. Dvě první práce na téma ovlivnění autismu pomocí oxytocinu publikoval Eric Hollander se spolupracovníky v roce 2003 a 2007. Zjistili, že infuze oxytocinu v porovnání s infuzemi placeba významně snížily frekvenci repetitivního chování (Hollander a kol., 2003) a vedly k dlouhodobějšímu zlepšení (dvoutýdennímu) v porozumění afektivní řeči (Hollander a kol., 2007). Další práce z roku 2010 (Andari a kol., 2010) zjistila, že inhalace oxytocinu zvyšuje interakce s jinými, pocity důvěry a preference a selektivně zvyšuje trvání přímého pohledu z očí do očí. Podle práce Guastella a kol. (2010) intranasální podání oxytocinu zlepšuje schopnost rozpoznat emoční stavy jiných osob (Hrdlička a Dudová, v tisku).

Důležitá je snaha posunout diagnostiku PAS do co nejnižší věkové kategorie. Příkladem je práce Pierceové a kol. z roku 2011 o preferenci geometrických vzorů v raném věku jako o rizikovém faktoru pro autismus. Studie se týkala dětí mezi 12 - 43 měsíci a bylo v ní zastoupeno 37 dětí s PAS, 22 dětí s opožděným vývojem a 51 běžně se vyvíjejících dětí. Skupina autistických batolat trávila signifikantně více času fixováním

geometrických vzorů (např. opakující se a pohybující se koncentrické kruhy) na rozdíl od ostatních dvou skupin preferujících dynamické sociální snímky (např. tančící děti či děti cvičící jógu). Ze skupiny autistických dětí jich bylo 40% tzv. geometických respondérů čili těch, kteří preferovali geometrické vzorce více než 50% času. Pokud děti strávily více než 69% času fixací geometrických vzorů, byla pozitivně prediktivní hodnota pro správné označení dítěte jako mající PAS 100%. Autoři se domnívají, že preferenci geometrických vzorů v raném věku dítěte lze označit jako rizikový faktor pro autismus. Pokud by se podařilo tuto preferenci u dítěte zjistit, navrhuje zahájení časné terapie, která by mohla zmírnit narušení mozkových struktur a funkcí u osob s PAS.

## 2. Časná diagnostika autismu

Autismus je jednou z nejvíce dědičně podmíněných neurovývojových poruch s časným začátkem; charakteristické příznaky se musí objevit do 3 let věku, aby porucha splňovala kritéria daná současnými klasifikačními systémy. Výzkumná pozornost věnovaná přesnému věku začátku a časnému vývoji autismu a poruch autistického spektra obecně se nejčastěji pojí s koncepční otázkou, jak by bylo možno snížit věkovou hranici pro spolehlivé stanovení diagnózy dětského autismu. V současnosti se spolehlivá věková hranice pohybuje mezi 2. a 3. rokem života a závisí značně na možnosti porovnat rozvoj řeči u vyšetřovaného jedince s předpokládanou populační normou plného rozvoje řeči ve větách. V posledních 20 letech byla pozornost výzkumu v oblasti autismu zaměřena na identifikaci prodromů, tj. na preklinické znaky nebo indikátory, které jsou přítomny již velmi brzy v životě člověka, tedy v raném dětství.

Za tímto účelem bylo provedeno mnoho nových výzkumů jako jsou retrospektivní hodnocení domácích videozáznamů, prospektivní populační screening, studie vysoce rizikových sourozenců a vyšetření různých biologických faktorů spojených s pre- a perinatálním vývojem a vývojem mozku (Yirmia a Charman, 2010). Prvotní motivací pro identifikaci co nejranějších příznaků počínající PAS byla touha vyvinout a testovat časně nebo dokonce „preventivní“ intervence, které by vedly k tomu, aby se snížila závažnost onemocnění jak změnou průběhu poruchy, tak předcházením vývoje dalších „sekundárních“ neurovývojových poruch (Dawson, 2008).

## 2.1. Retrospektivní hodnocení domácích videozáznamů

Jednou z výzkumných cest je analýza domácích rodinných videozáznamů v rodinách s autistickými dětmi. Rozšíření domácích videozáznamů umožnilo také objektivizovat a potvrdit údaje o autistické regresi (Lord a kol., 2004). Narušení vývoje u dítěte, u kterého byla později diagnostikována PAS, hodnotí odborníci na základě domácích videozáznamů poskytnutých rodiči. Tyto retrospektivní studie nabízí příležitost ke sledování raných charakteristických znaků chování dítěte s PAS; záznam vyhodnocuje nezaujatý vycvičený pozorovatel nezaslepený pozdější diagnózou, který zkoumá dětské chování v průběhu času a v různých situacích, tak jak je tomu v přirozeném kontextu. Výhodou této metody je tedy hodnocení přirozeně se vyskytujícího chování dítěte před stanovením diagnózy, limitací je nemožnost standardizace a omezený výběr nahrávek (rodiče zpravidla nahrávají své děti jen při určitých příležitostech nebo při podávání „nejlepších“ výkonů, kdy se nemusí projevit chování nejvíce zajímavější výzkumníka sledujícího rané příznaky PAS). Jako první analyzoval domácí videa Lösche (1990) porovnáváním skupiny dětí s pozdější diagnózou PAS a skupiny normálně se vyvíjejících dětí (8 dětí ve věku 4 - 42 měsíců). Pro pozdější autistickou skupinu bylo typické narušení sensorimotorického vývoje, sdílených sociálních aktivit a symbolické hry. Dosud bylo provedeno dalších 12 publikovaných studií založených na analýze domácích videozáznamů s počtem dětí 11 - 50 ve věkovém rozmezí 0 - 36 měsíců, ve kterých byly srovnávány skupiny později autistických dětí, normálně se vyvíjejících dětí, děti s opožděným vývojem řeči a dětí s mentální retardací. Ovšem údaje vzniklé analýzou domácích videí jsou dosud rozporné. Například ve studii Maestra se spolupracovníky (2005) 87,5% autistických dětí vykazovalo autistické symptomy již v prvním roce života. V jiné studii byla porovnávána skupina dětí s autistickou regresí, dětí s klasickým pozvolným nástupem autismu a kontrolní skupina dětí s normálním vývojem

(Werner a Dawson, 2005). Tato studie potvrdila dosavadní představy o autistické regresi – děti, u nichž mezi 1. a 2. rokem života došlo k autistické regresi, se na videozáznamech z 1. roku života ještě podobaly skupině normálních dětí, zatímco ve 2. roce života již skupině dětí s klasickým pozvolným nástupem autismu.

Poslední publikovanou studií je studie Ozonoffové a kol. z roku 2010 srovnávající 25 dětí s pozdější diagnózou PAS s 25 dětmi s normálním vývojem ve věku 6, 12, 18, 24 a 36 měsíců. Hodnocenými položkami byla frekvence pohledu do obličeje, sociálního úsměvu a vokalizace vůči ostatním. Všechny tyto položky byly srovnatelné u obou skupin dětí ve věku 6 měsíců, po této době významně klesalo jejich zastoupení v pozdější autistické skupině v porovnání se skupinou typicky se vyvíjejících dětí, rozdíly byly patrné ve všech položkách od 12 měsíců věku. Tyto výsledky ukazují, že behaviorální příznaky autismu nejsou přítomny u dětí hned od narození, jak předpokládal Kanner, ale objevují se během vývoje snižováním klíčového sociálně komunikačního chování. Ačkoliv hodnotitelé zaznamenali u většiny dětí v pozdější autistické skupině ztrátu některých schopností, většina rodičů tento fenomén autistického regresu nebyla schopna u svých dětí zachytit (Ozonoff a kol, 2010).

Pokusem o porovnání rodičovských údajů, herní interakce a standardního diagnostického procesu byla práce dánských autorů (Trillingsgaard a kol., 2005). Ještě před diagnostickým zhodnocením byly děti posílané k vyšetření s podezřením na autismus pozorovány v semistrukturované herní interakci a byla pořízena anamnéza s rodiči. Skupina obsahovala i kontroly, u nichž autismus nebyl prokázán. Rodičovské zprávy přinášely jen málo rozlišovacích znaků poruch autistického spektra před 2. rokem života:

- nepomohlo, když při křiku dítěte bylo vzato do náručí,
- bylo těžké najít způsob uklidnění dítěte a uvedení do pohody,
- dítě mělo specifické stereotypní pohyby prstů a ruky.



Profesionální pozorování v semistrukturované herní interakci našlo několik rozlišovacích znaků pro 2. a 3. leté děti:

- odpověď úsměvem na úsměv
- odpověď na jméno
- sleduje ukazování
- vypadá, že „čte“ obličej
- začíná vyzývající verbální a neverbální chování
- funkční hra.

Data získaná z retrospektivního hodnocení domácích videozáznamů prokazují, že již v časném věku se u dětí s pozdější diagnózou PAS objevuje narušení v oblasti komunikace, sociálních vztahů, smyslového a motorického vývoje. V nejranějším sledovaném období – prvních 6 měsících života – byly nalezeny abnormality v dyadických vztazích a oblasti sdílení s ostatními stejně jako redukované množství času věnované sociálním stimulům. Na konci prvního roku života byl již zjevný široký okruh sociálně komunikačního narušení (především na úrovni skupiny), jako je orientace na jméno, ochuzení chování spjatého se sdílením pozornosti, některé motorické abnormality a ochuzení emočního výrazu. I když chování dětí s PAS se liší mezi skupinami dětí s PAS, s mentálním postižením a dětí s normálním vývojem, pro celkové hodnocení výsledků vyplývajících z domácích videozáznamů schází záznamy dětí bez později diagnostikované PAS, které mohou v prvních rocích života vykazovat chování jako děti, u nichž byla PAS diagnostikována. Tato data by byla důležitá pro bližší specifikaci, které projevy v chování dětí jsou či nejsou nezbytně nutné pro zahrnutí mezi prodromy PAS (Yirmia a Charman, 2010).

## 2.2. Prospektivní screeningové studie

Na začátku devadesátých let 20. století vyvinul britský neuropsycholog Simon Baron-Cohen se svými spolupracovníky prospektivní screeningový nástroj pro děti s poruchou autistického spektra – CHAT (Checklist for Autism in Toddlers, Baron-Cohen a kol., 1992). V předchozí době byly k dispozici spíše hodnotící a dotazníkové škály (např. ABC: Autism Behavioral Checklist, Krug a kol., 1980; CARS: Childhood Autism Rating Scale, Schopler a kol., 1980), které hodnotily závažnost autismu a identifikovaly problematické chování u dětí s PAS, nebylo možné je ale použít jako raný screeningový nástroj. Metoda CHAT zapojuje do diagnostiky jako rodiče, tak profesionály, a to přímým pozorováním dítěte nejčastěji během preventivní prohlídky u pediatra v 18 měsících věku dítěte. Klíčovými položkami jsou schopnost dítěte sledovat pohled druhého člověka, schopnost symbolické napodobivé hry a schopnost upozornit ostatní ukazováním na něco, co dítě zaujalo (Hrdlička a Komárek, 2004). Senzitivita CHAT je však nízká, epidemiologické studie prokázaly, že tato metoda nedokáže podchytit mírnější formy autismu (atypický autismus, Aspergerův syndrom); proto není doporučena pro screening obecné populace ani není diagnostickým nástrojem (Baird a kol., 2000).

Další skupiny odborníků vyvíjely screeningové nástroje pro identifikaci PAS v raném věku. Buitelaar a kol. vytvořili metodu ESAT (Early Screening of Autistic Traits, Swinkels a kol., 2006; Dietz a kol., 2006) a provedli pomocí ní screening více než 31 tisíc dětí ve věku 14 měsíců. V této metodě zdravotníci hodnotí hru, emoční výraz a smyslové zvláštnosti dítěte. Robins a kol. (2001) navrhli modifikovanou verzi CHAT (M-CHAT), která zahrnuje další položky pro hodnocení rané sociální komunikace a dalších aspektů typických pro PAS, jako je reakce na jméno, imitace, repetitivní chování, zvláštní pohyby prstů a rukou a smyslové odchylky jako např. přecitlivělost na hluk. Wetherby a kol.

(2004, 2008) vytvořili screeningový nástroj pro děti mezi 6 a 24 rokem života – Infant-Toddler Checklist (ITC), Reznick a kol. sestavili dotazník The First Year Inventory (FYI, 2007) administrovaný pečovateli v populaci 12 měsíčních dětí.

Souhrnem můžeme k prospektivním screeningovým studiím uvést, že je možné poznat PAS u dětí v raném věku, u kterých rodiče ani profesionálové nezaznamenali dříve znepokojení. Žádná ze studií ale neidentifikovala univerzální časné indikátory později diagnostikované PAS (Yirmia a Charman, 2010).

### 2.3. Prospektivní studie vysoce rizikových mladších sourozenců

Poruchy autistického spektra patří mezi nejvíce dědičně podmíněné neurovývojové poruchy. Proto mohou být mladší sourozenci dětí s PAS jako vysoce riziková sledování od narození, respektive již v době těhotenství. U sourozenců osob s PAS je riziko vývoje této poruchy 5-10% (10 - 20x vyšší než v obecné populaci). V současné době je sledování rizikových sourozenců věnován velký výzkumný zájem. Studie rizikových sourozenců potvrzují výsledky hodnocení domácích videozáznamů a screeningových studií v tom, že u dětí s pozdější diagnózou PAS existují různé ukazatele jako pozornost, vnímání, komunikace, temperament, sociální chování a senzorio motorický vývoj, jejichž narušení je pro tyto děti typické. Jako slibné pro budoucnost se jeví zkoumání kombinací těchto abnormalit, které by mohly sloužit jako lepší prediktory vzniku PAS, a představovat tak kumulativní riziko prodromů či markerů PAS. Doposud bylo provedeno 13 publikovaných studií vysoce rizikových sourozenců, které potvrdily vztah mezi raným vývojem dítěte během prvních dvou let života a pozdější diagnózou PAS (Yirmia a Charman, 2010).

První z nich byla studie kanadské pracovní skupiny pod vedením Zwaigenbauma. Výsledky jejich studie z roku 2005 ukázaly, že ve 12 měsících věku bylo možné odlišit děti později diagnostikované jako autistické od neautistických sourozenců a nízkorizikových kontrol na základě:

- A. Několika specifických behaviorálních markerů, jako jsou: atypie v očním kontaktu a vizuálním sledování, přerušení vizuální pozornosti, orientace na jméno, imitace, sociální úsměv, reaktivita, sociální zájem a afekt, senzorio orientovaná chování.
- B. Prolongovaných latencí k přerušení vizuální pozornosti.

C. Charakteristického vzorce časného temperamentu, s vyznačenou pasivitou a sníženou úrovní aktivity v 6 měsících, následované extrémní reakcí na nepohodu, tendencí fixace na objekty v okolí a sníženou expresí afektu ve 12 měsících.

D. Opoždění expresivní a receptivní řeči (Hrdlička a Dudová, 2007).

Mitchell a kol. ve studii z roku 2006 doplnili, že sourozenci s PAS diagnostikovanou ve 24 měsících věku měli podle referenci rodičů ve věku 12 měsíců mimo již uvedené charakteristiky také opoždění v komunikaci pomocí gest (ukazování, podávání, přikyvování hlavou).

Pracovní skupina pod vedením Rebeccy Landa zkoumala sociální a komunikační dovednosti sourozenců dětí s PAS a sourozenců dětí bez PAS. Identifikovali 2 skupiny sourozenců dětí s PAS (s časnou/pozdější diagnózou), dále skupinu sourozenců dětí s širším autistickým fenotypem a skupinu sourozenců běžně se vyvíjejících dětí. Výsledky naznačují, že sourozenci dětí s časnou diagnózou PAS se ve věku 14 a 24 měsíců liší od ostatních skupin v komunikaci a herním chování. Byly také nalezeny rozdíly ve vývoji pro skupinu sourozenců dětí s časnou (ve 14 měsících věku) a pozdější (ve 24 měsících věku) diagnózou PAS. Pro skupinu sourozenců dětí s pozdější diagnostikou bylo typické, že některé schopnosti se postupně pomalu zlepšovaly, jiné zůstávaly ve fázi „plateau“ a další, jako například sdílení radosti a schopnost vyjadřovat se pomocí gest, se zhoršovaly. Tato pozorování jsou shodná s retrospektivně referovaným fenoménem regrese nebo ztráty schopností u dětí s PAS (Landa a Garrett-Mayer, 2006; Landa a kol., 2007).

Další pracovní skupina z Kalifornie pod vedením Sally Ozonoffové, Sally Rogersové a Marian Sigmanové prováděla rozsáhlé prospektivní studie sourozenců dětí s autismem. Nejvíce sledovanými parametry byla reakce na oslovení jménem, pohled do matčiných očí či na matčina ústa a chování během zkoumání nových předmětů. Podle chování při zkoumání nových předmětů se sourozenci dětí s PAS dělili do dvou skupin – na děti se

zvýšenou frekvencí repetitivního chování (otáčení, rolování, válení a pojíždění) během explorace a na děti, které měly neobvykle prodlouženou dobu zkoumání zrakem, včetně zkoumání objektů z neobvyklých úhlů. I když děti vykazovaly repetitivní chování ve 12 měsících věku, nemusely být později diagnostikovány samy jako autistické. Z toho vyplývá, že repetitivní a stereotypní chování patří k časným rizikovým markerům ve vývoji některých, ale ne všech dětí s PAS (Ozonoff, 2008).

## **2.4. Smysl časné diagnostiky**

Největším pozitivem časné diagnostiky je zahájení časných intervencí, které mohou vést k redukci symptomatiky PAS a ovlivnit tak závažnost dopadu poruchy na dítě a jeho okolí. Výsledky časných intervencí se objevují ve všech klíčových narušených oblastech - komunikaci, sociálních interakcích, chování a způsobu hry. Jednotlivými studiemi je prokázáno, že v důsledku časných intervencí se u 75 - 95% dětí vytvoří funkční řeč do 5 let věku, zlepší se jejich kognitivní schopnosti, mají lepší možnost integrace do běžné školní výuky, zlepší se jejich porozumění, imitace, responsivita, symbolická hra a projevují více pozitivního afektu (Dawson a kol., 2008; Bryson a kol., 2003; Rogers, 1998; Lovaas a kol., 1987).

### 3. Senzorické zvláštnosti u autismu

Zájem o smyslové vnímání a jeho zpracování u osob s poruchami autistického spektra vzrůstá stejně jako další výzkumné aktivity na poli autismu v posledních letech. Potíže se senzoričným zpracováním se objevují především u dětí, méně u adolescentů a dospělých s PAS. V souvislosti se smyslovým zpracováním se u dětí s PAS objevuje chování spojené se smyslovou přecitlivělostí, sníženou citlivostí nebo naopak nadměrným vyhledáváním senzoričných podnětů. Tyto charakteristiky byly popsány již na počátku zkoumání dětského autismu. Leo Kanner ve svém výzkumu zahrnujícím 11 autistických dětí (1943) uvedl jako jeden z příznaků přecitlivělost na zvuky a nereagování na hlas rodičů. Nejlepší popis senzoričných dysfunkcí najdeme v autobiografiích osob s vysoce funkčním autismem či Aspergerovým syndromem (např. Grandinová, 1992).

Smyslová dysfunkce vyplývá z neschopnosti mozku správně vyhodnotit stimuly ze smyslových vstupů zahrnující zrak, sluch, doteky, vůně, chuť, propriocepci, vestibulární a kinestetický systém (Kern a kol., 2007). Diagnostická kritéria MKN-10 a DSM-IV nezahrnují odlišné senzoričké vnímání do jádrových příznaků PAS, přestože současná data zpracovaná např. v metaanalýze 14 studií zabývajících se smyslovými odlišnostmi z roku 2009 (Ben-Sasson a kol.) podporují hypotézu o univerzálnosti těchto příznaků napříč autistickým spektrem. Výsledky této metaanalýzy ukazují signifikantní vysokou odlišnost mezi skupinou PAS a kontrolními skupinami jak v přítomnosti, tak četnosti smyslových symptomů. Největší rozdíl byl zaznamenán ve snížené citlivosti následovaný přecitlivělostí a smyslovou autostimulací. Rozdíly ve smyslovém vnímání byly nejvýraznější ve studiích zahrnujících děti s autismem ve věku 6-9 let. Leekam (2007) ve své studii uvádí, že smyslové abnormality se vyskytují u více než 90% dětí s autismem. Otázky vztahující se k smyslovému vnímání jsou součástí mnoha diagnostických nástrojů PAS. Například



v observační škále CARS (Schopler, 1980), která je v ČR nejpoužívanější, jsou percepčním poruchám věnovány tři položky z patnácti.

### **3.1. Specifika jednotlivých smyslů**

Podle Thorové (2006) lze odlišnosti ve vnímání u osob s PAS rozdělit do tří oblastí:

1. Zvláštní způsob vnímání (specifika)
2. Přecitlivělost (hypersenzitivita) nebo naopak malá citlivost (hyposenzitivita) na smyslové podněty
3. Fascinace a výrazný zájem o určité sensorické vjemy (ulpívavé, autostimulační, neodklonitelné zapojování některých smyslů).

Podle jednotlivých smyslů lze pak specifikovat odlišností ve vnímání zrakovém, sluchovém, chuťovém, čichovém, hmatovém a dotekovém a také vnímání týkající se vnitřního čítí a vestibulárního systému.

#### **Zrakové vnímání**

*Specifika:* Odlišný může být způsob pozorování, při kontaktu s lidmi či při prohlížení předmětů nepozorují předmět zájmu přímo, ale vnějším koutkem oka. Mohou si dávat předměty blízko k očím nebo naopak nezvykle daleko. Mají obtíže s fixováním zraku na předměty, se kterými pracují. Zrakové vnímání může být příliš orientováno na detail, na úkor vnímání celku.

*Hypersenzitivita:* Přecitlivělá reakce na některé podněty jako je např. blesk fotoaparátu, prudké sluneční světlo, světlo zářivky, změny osvětlení, záření televizní obrazovky nebo monitoru počítače, určité barvy.

*Hyposenzitivita:* Menší tendence vyhledávat a kontrolovat zrakové podněty, tunelovité vidění (vnímání pouze podnětů nacházejících se v jejich zrakovém poli), obtížné upoutání pozornosti na předměty v dálce nebo na periferii, problematická zraková orientace.

*Autostimulační činnost:* Pozorování prstů, světel, světelných efektů, pohybu některých předmětů nebo změn jejich poloh. Sledování odlesků, kontrolek, stínů, světelných efektů na různých předmětech včetně hraček.

### **Sluchové vnímání**

*Specifika:* u některých dětí s PAS žádná reakce ani na velmi silné zvukové podněty, která vede u rodičů k podezření na poruchu sluchu dítěte, jindy naopak reakce i na velmi slabý zvuk. Reakce na zvukové podněty jen při absenci jiné činnosti nebo naopak reakce na každý, i zcela nepodstatný zvuk.

*Hypersenzitivita:* Nepřiměřená reakce (strach až bolest) na zvuky, které lidem obvykle nevadí, jako je např. startující auto, projíždějící motorka, rádio, šum moře. Větší hluk může vyvolat až panickou reakci (vrtačka, mixér, cirkulárka, vysavač, křik dítěte). Úzkost může být doprovázena zakrýváním uší. Nesnášenlivost hluku způsobeného rozhovorem více hlasů v místnosti nebo šumu lidských hlasů ve větších prostorách. Krátké ostré zvuky (štěkot psa, zakašlání, kýchnutí, domovní zvonek) mohou být vnímány bolestivě a způsobit vyhybavou až panickou reakci ve spojitosti s možným zdrojem zvuku. Nesnášenlivost vysokých tónů, některých hudebních skladeb a melodií, zpívání od rodičů, společného zpěvu.

*Hyposenzitivita:* Žádná reakce na silné zvukové podněty, např. tlesknutí za hlavou, spadlý předmět, zavolání. Nízká kvalita reakce na řeč.

*Autostimulační činnost:* Fascinace zvukovými podněty někdy doprovázená napodobováním zvuků nebo melodií, obliba televizních znělek a reklam. Nadměrné zaměření na zvukové hračky, zvonky, bzučáky, určitou skladbu, písničku nebo nápěv.

## **Chuťové vnímání**

*Hypersenzitivita:* Extrémní vybíravost a odmítání mnoha potravin, někdy preference jídla bez chuti (suchá rýže, brambory, rohlíky), strava omezená jen na několik potravin určitého typu.

*Hyposenzitivita:* Konzumace nestravitelných předmětů, preference nevábnych chuťových vjemů (mýdlo, pryž, klovatina).

*Autostimulační činnost:* Zkoumání předmětů olizováním, vkládáním do úst, regurgitace jídla.

## **Čichové vnímání**

*Hypersenzitivita:* Příjemné vůně (parfémy, osvěžovače vzduchu, aviváž) nebo specifické pachy (desinfekce, mycí prostředky, pot, některá jídla, myčka na nádobí).

*Hyposenzitivita:* Nepoužívání čichu, ztráta čichové kontroly, následně prohřešky v hygieně.

*Autostimulační činnost:* Až kompulzivní očichávání nejrůznějších předmětů včetně těch, které se běžně čichem neprozkoumávají (knížky, vlasy lidí, tužky).

## **Hmatové a dotekové vnímání**

*Hypersenzitivita:* Nechuť k mazlení způsobená nesnášenlivostí doteků, problémy s nošením oblečení (svlékání se donaha, nošení čepice, rukavice, roláku), nechuť k procedurám spojeným s dotekem (stříhání nehtů, česání, stříhání vlasů), citlivost na špinavé ruce.

*Hyposenzitivita:* Neschopnost zkoumat předměty hmatem vedoucí až k selhávání především v nových činnostech.

*Autostimulační činnost:* Neustálé vyhledávání určitých materiálů, dotýkání se předmětů rukama, bradou, čelem. Vyhledávání tlaku na povrch těla, snaha vmáčknout se např. do mezery mezi nábytek.

### **Vnímání vnitřního cití**

*Specifika:* Nevnímání chladu, horka, hladu či žízně.

*Hypersenzitivita:* nízký práh bolesti, prudká reakce na sebemenší bolest, hysterické reakce při banálních ošetřeních, vnímání bolesti i tam, kde se jedná o tlak (měření krevního tlaku, použití obvazu).

*Hyposenzitivita:* vysoký práh bolesti vedoucí k necítění bolesti a neoznámení jinak bolestivých stavů (zlomenina, řezná rána, zánět), přispění k sebezraňujícímu chování.

### **Vnímání vestibulárním systémem**

*Hypersenzitivita:* Nesnášenlivost kolotočů, houpaček, vyhýbání se cestování autem, autobusem, výtahem. Citlivost během jízdy na zatáčky a kopce.

*Hyposenzitivita:* Potíže s přizpůsobením polohy těla příslušné aktivitě, z toho plynoucí neobratnost, zvláštnosti v postuře těla, problémy s udržení rovnováhy.

*Autostimulační činnost:* Preference houpaček, závěsných sítí, kolotočů, točení se dokolečka (Thorová, 2006).

### 3.2. Subtypizace PAS pomocí smyslových abnormalit

Zvláštní chování spojené se smyslovými abnormalitami potvrzují studie vycházející z referencí rodičů (například Kientz a kol., 1997; Rogers a kol., 2003; Baranek a kol., 2006). Výsledky těchto studií nasvědčují tomu, že smyslové abnormality jsou v různě vyjádřených formách součástí podstaty poruch autistického spektra a mají tendenci se zlepšovat s věkem (Kern a kol., 2006). Současné studie založené mimo výpovědí rodičů i na měření fyziologických funkcí prokázaly existenci rozdílných typů smyslového vnímání u dětí s HFA a AS. Na základě měření kožní vodivosti byly subtypy dětí s poruchami autistického spektra definované jako typ s vysokým nebo nízkým arousalem. V další práci rozdělili autoři senzorní reaktivitu dětí s PAS do tří skupin: smyslovou přecitlivělost, sníženou citlivost nebo naopak nadměrné vyhledávání senzorních podnětů. Tyto skupiny rozdělené podle zpracování smyslových vjemů představují zřetelné diagnostické subtypy (Miller, 2007).

Spojitosť smyslových dysfunkcí a věku u osob s PAS zkoumalo mnoho autorů. Laneová se spolupracovníky (2010a) v souhrnu dosavadních studií uvádí tyto závěry: a) starší děti s PAS vykazují více nadměrného vyhledávání senzorních podnětů než mladší děti s PAS; b) věk není signifikantním prediktorem celkové úrovně smyslových dysfunkcí u osob s PAS; c) senzorní poruchy jsou více spojeny se závažností PAS u mladších než u starších dětí; d) vizuální přecitlivělost má tendenci ke zlepšení s rostoucím věkem dětí s PAS.

Několik studií hledalo vztah mezi narušením smyslového vnímání a klinickými projevy PAS. Vzhledem k velké variabilitě použitých výzkumných nástrojů a přístupů je interpretace a srovnání výsledků těchto studií problematické. Hilton a kol. (2007) ve své studii uvádí, že sociální narušení u dětí školního věku s vysoce funkčním autismem je

pozitivně asociováno s narušením sensorického vnímání. Baker se spolupracovníky (2008) našli korelaci mezi narušeným vnímáním a přítomností maladaptivního chování jako je rodiči popisovaná anxieta, narušené sociální vztahy, poruchy komunikace, ponoření se do vlastního světa a antisociální chování. K podobným výsledkům dospěli ve své studii Liss a kol. (2006), a sice že smyslová hyposenzitivita byla spojena s nižší úrovní funkční adaptability, horší komunikací a sociálním výkonem. Ashburner a kol. (2008) uvedli, že potíže s dotekovou a pohybovou citlivostí a se sluchovým vnímáním byly spojeny s nepozorností, hyperaktivitou, opozičním chováním a horším školním výkonem.

Ve studii Laneové a kol. (2010a) je na odlišnosti ve zpracování sensorických vjemů založen princip subtypizace dětského autismu. Na souboru 54 autistických dětí s průměrným věkem 79 měsíců bylo jako nástroje použito SSP (The Short Sensory Profile), což je rodičovský dotazník (38 položek) určený k měření chování spojeného s abnormálním zpracováním sensorických podnětů u dětí ve věku 3-10 let. Dotazník se vyhodnocuje pro 7 smyslových domén (doteková citlivost, chuť/čich, pohybová citlivost, zraková/sluchová citlivost, nedostatečná odpověď/vyhledávání vjemů, sluchová filtrace, nízká energie/slabost) a jako celkové skóre smyslových funkcí. Adaptivní chování bylo měřeno pomocí VABS (The Vineland Adaptive Behavior Scales), semistrukturovaného rodičovského interview vyhodnocující pět oblastí – komunikace, každodenní život, socializace, motorické schopnosti a maladaptivní chování. Pomocí clusterové analýzy byly identifikovány tři subtypy dětského autismu odlišně zpracovávající sensorické vjemy. První subtyp (SBIS, Sensory-based inattentive seeking) byl charakterizován povětšinou běžným sensorickým zpracováním, mírné odchylky byly pozorované v oblasti nedostatečná odpověď/vyhledávání vjemů a sluchová filtrace. Tento sensorický profil byl asociován s narušenou pozorností. Děti v tomto subtypu často přecházely z jedné aktivity do druhé, což narušovalo jejich hru, vyhledávaly doteky lidí a předmětů, zdálo se, že

neslyší, co se jim říká. Druhý subtyp (SMMS, Sensory modulation with movement sensitivity) byl typický narušením všech sensorických domén, které byly měřeny pomocí SPP, a to jak ve smyslu hyper-, tak hyposenzitivity. Jako jediný subtyp skóroval v oblasti atypické pohybové citlivosti ve spojení s extrémně nízkým skóre v položce nízká energie/slabost. Mnohé děti z této podskupiny vykazovaly přidružené narušení pohybových schopností jako například slabý úchop, ochablé svalstvo, nízkou výdrž a snadnou unavitelnost. Třetí subtyp (SMTS, Sensory modulation with taste/smell sensitivity) má stejně jako druhý subtyp narušené smyslové zpracování ve všech doménách mimo těch spojených s pohybem (nízká energie/slabost a pohybová citlivost), a to jak ve smyslu hyper-, tak hyposenzitivity. Tento subtyp vykazuje extrémní dysfunkci v oblasti čichové a chuťové citlivosti. Klinicky děti v tomto subtypu vykazovaly větší narušení v oblasti komunikace.

Autoři pokračovali ve výzkumu subtypizace na základě sensorických abnormalit i dále (Lane a kol., 2010b). Důležitým zjištěním byla identifikace tří nejvýznamnějších oblastí pro porozumění zpracování sensorických vjemů u dětského autismu, a sice oblasti sluchová filtrace, chuťová/čichová citlivost a nízká energie/slabost. Jako prediktory maladaptivního chování byly identifikovány také tři oblasti – chuťová/čichová citlivost, sluchová filtrace a pohybová citlivost. Čím více se v uvedených oblastech vyskytovalo běžného způsobu vnímání, tím méně se objevovalo maladaptivního chování. Nejméně maladaptivního chování se nacházelo v prvním subtypu (SBIS) charakteristickém v podstatě běžným smyslovým vnímáním. To naznačuje, že celková dysfunkce sensorického zpracování může být prediktorem maladaptivního chování u autismu. Proto intervenční strategie založené na ovlivnění smyslového vnímání mohou zabránit objevení se maladaptivního chování a být efektivní strategií v rámci práce s autistickým dítětem.



Jako nejvíce frekventovaná narušená oblast byla ve výše zmiňované studii (Lane, 2010a) identifikována filtrace sluchem - její skórování se objevilo u 92,6% účastníků studie. O narušeném sluchovém vnímání a zpracování sluchových vjemů u osob s PAS referují i další početné studie. Poruchy v oblasti sluchu u dětí s autismem sahají od periferního a sensorineurálního sluchového deficitu až k sluchové hypersenzitivitě s bizarními reakcemi na zvuky. Review Hitoglouové a kol. (2010) se zabývala mnoha studiemi, které zkoumaly příčiny sluchového deficitu u osob s PAS. Neurofyziologické studie prokázaly odchylky v mozkovém kmenu a sluchových evokovaných potenciálech odrážející změny v maturaci mozku, zatímco patologické a zobrazovací studie odhalily odchylky v samotném sluchovém systému. Neurochemické studie naznačují roli serotoninové dysfunkce u sluchových abnormalit. Zvýšené vnímání hlasitosti a intenzity čistého tónu u dětí a adolescentů, které dokládá existenci zvýšené vnímavosti až přecitlivosti na zvuky u autismu, popsali ve své studii Khalfaová a kol. (2004). Tharpeová a kol.(2006) zkoumali komplexně sluchové vlastnosti 22 autistických dětí a 22 kontrol. Baterie sluchových testů se skládala jak z měření behaviorálních, tak fyziologických funkcí. Děti s autismem dosáhly v podstatě stejných výsledků v baterii fyziologických testů jako jejich normálně se vyvíjející vrstevníci. Naopak behaviorální odpovědi dětí s autismem byly v průměru nadměrné a méně očekávané než odpovědi dětí v kontrolní skupině. Jonesová a kol. (2009) testovali schopnost sluchové diskriminace u 72 adolescentů s PAS (39 s dětským autismem, 33 s jinou poruchou autistického spektra) a 57 věkem a IQ srovnatelnými adolescenty v kontrolní skupině. Autoři hodnotili kapacitu testovaných osob pro úspěšnou diskriminaci dvojice zvuků z hlediska frekvence, intenzity a délky rozdílnosti. Při srovnání obou skupin nebyl nalezen rozdíl mezi adolescenty s a bez poruchy autistického spektra. Rozlišování sluchové frekvence bylo zvýšeno u podskupiny osob s PAS, což naznačuje sdílení specifických rysů a ukazuje na specifický fenotyp.

### 3.3. Senzorické abnormality a časná diagnostika

Odlišné zpracování sensorických vjemů je významně spojeno s jádrovými příznaky autismu. Objasnění klinicky významných fenotypů či clusterů může poskytnout náhled týkající se patogeneze autismu a podnět k nasměrování genotypových studií. Funkční či dysfunkční zpracování sensorických vjemů společně s motorickými projevy může být pozorováno v raném dětství před věkem typickým pro diagnostiku autismu. Porozumění funkčních vzorců podtypů založených na sensorickém vnímání by mohlo napomoci klinickým lékařům k tomu, aby prováděli časnou intervenci u rizikových skupin a tím výhledově snižovali tíži autistických příznaků (Lane a kol, 2010b). Různorodost PAS prozatím zabraňuje vývoji cílených a specifických intervencí. Příkladem plánovaných intervencí založených na specifických sensorických subtypech by byla preference aktivit založených na hlubokém tlaku a pomalých pohybech u dětí s taktilní a pohybovou hypersenzitivitou a naopak intervence založené na rychlých pohybech a zátěžových aktivitách u dětí s obtížemi v posturálním a klidovém tělesném postoji. I přes výsledky této studie je potřebné další potvrzení specifického fenotypu založeného na odlišném smyslovém vnímání, a to pomocí observací a neurofyziologických měření, stejně tak jako zkoumání vztahu sensorických podtypů a funkčních a behaviorálních potíží v klinických studiích osob s PAS. Výsledky detailního výzkumu nám v budoucnu dovolí odhalit možný potenciál sensoricky založených terapií k ovlivnění jádrových příznaků autismu.

## 4. Čich

Čich patří mezi základní smysly člověka. Používáme jej každý den, aniž si to uvědomujeme, upozorňuje nás na nebezpečné látky přítomné v ovzduší, umožňuje nám rozlišit jednotlivé druhy jídel a nápojů, ale také hraje důležitou roli v našich vzpomínkách. Čichové podněty se uplatňují při sociálním chování a emočním jednání. Přesto zůstává často lékaři opomíjen, a to i přesto, že je jeho porucha v populaci běžně zastoupená. Přitom je čich důležitým faktorem ve výživě a bezpečnosti jedince. Poruchy čichu mohou být příznakem jak onemocnění v oblasti dutiny nosní a vedlejších nosních dutin, tak i lební baze a neurodegenerativních onemocnění.

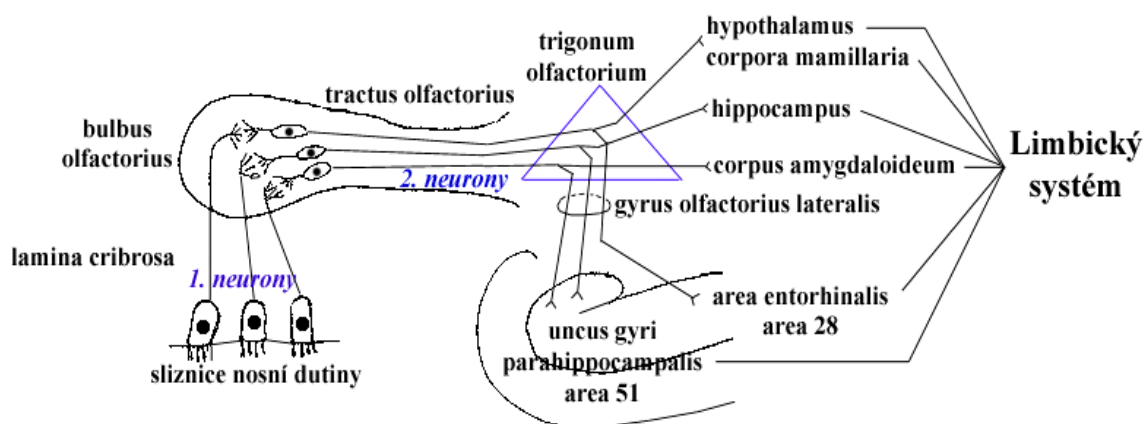
Čich dlouho zůstával nejzáhadnějším smyslem, i když je fylogeneticky nejstarším specifickým smyslovým ústrojím (Borovanský, 1969). Cestu k jeho důkladnějšímu poznání otevřeli američtí vědci Richard Axel a Linda Bucková, ocenění za výzkum v oblasti čichových funkcí Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu v roce 2004 (Buck a Axel, 1991; Axel, 1995; Buck, 1996). Objasnili, která skupina genů řídí vnímání pachů a přispěli k pochopení toho, jak člověk rozpoznává až 10 tisíc různých vůní a dokonce si na ně dokáže vzpomenout. Několik tisíc genů řídících čichové vjemy ovládá činnost stejného počtu čichových receptorů, z nichž každý se aktivuje jen při pachové složce obsahující specifické molekuly. Informace o vůních se ukládají v mozku a porovnávají s novými pachy. Jak na příkladu popsala nobelovská komise - škeble, jež není čerstvá a způsobí nevolnost, může zanechat paměťový záznam, který vydrží po léta a zabraňuje pak člověku jíst potraviny, v nichž je cítit pach škeblí.

Čichové funkce byly již historicky rozděleny do dvou patrně hierarchických a nezávislých procesů. První z nich je periferní (schopnost rozlišit a detekovat vůni/zápach),

druhý proces je označován jako centrální (patří sem čichová identifikace, diskriminace a čichová paměť, tj. schopnost pojmenovat, rozlišit a zapamatovat si vůni/zápach).

Nervus olfactorius je I. hlavový nerv. Čichová dráha (obrázek č. 1) začíná u čichových receptorů v epitelu nosní sliznice a pokračuje cestou čichových vláken (fila olfactoria) přes lamina cribrosa ossis ethmoidalis do dutiny lební do bulbus olfactorius, kde dojde k jejich přepojení a jako tractus olfactoricus končí u primárních čichových center (area prepyriformis, area preamygdalaris) na spodní straně frontálních laloků. Další spoje pak vedou k entorhinální kůře, do pyriformní oblasti a k limbickým strukturám. Z těchto oblastí jdou spoje především do hippocampu a thalamu (přes nucleus medialis thalami) a odtud do orbitofrontálního kortexu považovaného za neokortikální čichovou oblast (Čihák, 2004). Spoje z pyriformní kůry jdoucí do mediobazálního jádra thalamu a dále do frontálního korového laloku se tak účastní na vědomé percepci čichových podnětů. Za emoční složku související s čichovým podnětem odpovídá pravděpodobně propojení do amygdaly, za paměťové procesy entorhinální kůra (Ganong, 1995).

**Obr. 1: Schéma čichové dráhy**



#### 4.1. Poruchy čichu a metody měření čichu

Poruchy čichu dělíme podle symptomatologie na kvantitativní (hyper-, hypo- a anosmie) a kvalitativní (dysosmie), podle etiopatogeneze poruchy na typ konduktivní (mechanická obstrukce nebo porucha ventilace dutiny nosní), senzorineurální (patologie oblasti čichového receptoru, dráhy nebo center) a idiopatický (příčina neznámá) (Vodička a Pellant, 2004). Tabulka č. 6 – rozdělení poruch čichu podle symptomatologie a tabulka č. 7 – rozdělení poruch čichu podle etiopatogeneze jsou uvedeny se souhlasem autora (Vodička, 2009).

**Tab. 6: Rozdělení poruch čichu dle symptomatologie (Vodička, 2009)**

<b>porucha čichu</b>	<b>kvantitativní</b>	anosmie	úplná ztráta
		hyposmie	částečná ztráta
	<b>kvalitativní (dysosmie)</b>	parosmie	zkreslený čichový vjem
		specifická anosmie	porucha čichu pro určité pachové látky
		fantosmie	čichový vjem bez stimulu

**Tab. 7: Rozdělení poruch čichu dle etiopatogeneze (Vodička, 2009)**

<b>typ poruchy</b>	<b>mechanismus</b>	<b>onemocnění</b>
<b>konduktivní</b>	mechanická obstrukce dutiny nosní	akutní a chronická rýma, nosní polypy, deviace septa, nádory dutiny nosní
	porucha ventilace dutiny nosní	stav po totální laryngektomii, choanální atrézie, nádory nosohltanu
<b>senzorineurální</b>	patologie oblasti receptoru	atrofická rýma, deficit vitamínu A, inhalace toxických látek
	patologie oblasti čichové dráhy a čichového centra	posttraumatická, proběhlá virová onemocnění, nádory přední jámy lební, ateroskleróza, diabetes mellitus, kongenitální onemocnění (Kallmanův syndrom), neurodegenerativní onemocnění, léze temporálních laloků
<b>Idiopatická</b>	etiologie neznámá	

V oblasti výzkumu a klinického využití čichových funkcí v neuropsychiatrii zjišťujeme odchylky senzitivity při měření čichového prahu (= práh detekce pachu, percepce), identifikace (= rozeznávání) čichových podnětů, čichové diskriminace (= rozlišování čichem), preference (= dávání přednosti) a čichové paměti (=schopnost zapamatovat si a vybavit čichový podnět).

Klinické testování čichu nazýváme olfaktometrií, metody vyšetření čichu dělíme na subjektivní (je nutná aktivní spoluúčast vyšetřované osoby) a objektivní (není nutná aktivní spoluúčast vyšetřovaného) (Vodička a Pellant, 2004). Subjektivní olfaktometrie využívá

čichových testů, které jsou koncipovány na základě tzv. Cainových kritérií (tabulka č. 8 - podle Vodičky, uvedeno se souhlasem autora), která mají vést k co nejlepšímu rozeznání pachů. V moderní olfaktometrii má být využito postupu nucené volby (Doty a Mishra, 2001), při které je vyšetřované osobě předkládána pachová látka a látka bez zápachu a pacient je vyzván, aby sdělil, ve kterém případě něco cítí. Dnes používané testy pro subjektivní olfaktometrii jsou postaveny na základě těchto poznatků.

**Tab. 8: Cainova kritéria (Vodička, 2009)**

Předkládaná čichaná látka musí být vyšetřované osobě známa
Název čichané látky by měl být obecně znám
K označení látky by měla být dána možnost nápovědy

Ve světě nejrozšířenější test je UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) umožňující jen kvalitativní vyšetření pomocí 40 druhů látek ukrytých v mikrokapsulích na papírových stránkách. Podle způsobu otevírání a testování se také nazývá „Scratch and Sniff“ (volně přeloženo odtrhni a čichej). Z testu UPSIT vychází řada dalších testů určených pro specifické použití, např. CC-SIT (Cross-Cultural Smell Identification Test) pro kvalitativní testování k vyšetřování mimo USA obsahující 12 položek či B-SIT (The Brief Smell Identification Test) pro screening čichových poruch (tabulka č. 9 – převzata z Vodička, 2009 se souhlasem autora).

**Tab. 9: Druhy testů vycházející z UPSIT (Vodička, 2009)**

<b>název testu</b>	<b>určeno k / počet položek, které test obsahuje</b>
The Smell Identification Test (SIT, UPSIT)	kvalitativní testování čichu / 40
Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT)	kvalitativní testování pro vyšetřování i mimo USA / 12
The Brief Smell Identification Test (B-SIT)	screening čichových poruch / 12
The Odor Memory Test (OMT)	test diskriminace čichu a čichové paměti / 12
The Pocket Smell Test (PST)	test k hrubé orientaci čichových poruch / 3

Z Německa pochází Sniffin' Sticks, který umožňuje testování percepce, diskriminace a identifikace čichového vjemu. Čichová látka, jak napovídá název, je přítomna v obalu připomínajícím fix s uzavřeným uzávěrem, při zkoušce je pak testované osobě předložen odkrytý konec. Podrobný popis vyšetření percepce a identifikace podáváme v metodice výzkumné práce, při vyšetření diskriminace (odlišení dvou různých pachových látek) si pacient vybírá ze tří fixů ten, který obsahuje odlišnou aromatickou stopu než ostatní dva. Celkem je předloženo 16 trojic fixů, maximální počet bodů je 16. I u testu Sniffin' Sticks byly vytvořeny jednodušší varianty sloužící k orientačnímu vyšetření založené jen na vyšetření identifikace (tabulka č. 10 – převzata z Vodička, 2009 se souhlasem autora).



**Tab. 10: Testy vycházející ze Sniffin' Sticks (Vodička, 2009)**

Název	Určení
"Sniffin' Sticks" Test	komplexní vyšetření čichu (práh percepce, diskriminace, identifikace)
16-Identifikationstest	rozlišení norm-, hypo-, anosmie
12-Identifikations-Screening-Test	rozlišení norm-, hypo-, anosmie
6-Identifikationstest	rozlišení anosmie od normosie a hyposmie
Screening-Test	rozlišení anosmie od normosie a hyposmie

Většina používaných čichových testů vyšetřuje práh a/nebo identifikaci pachových látek. Lze však vyšetřit také stupeň libosti, znalosti a intenzity pachové látky.

K objektivním metodám vyšetření čichu patří reflexní a respirační olfaktometrie, registrace čichových evokovaných potenciálů a vyšetření pomocí funkční magnetické rezonance a SPECT (Vodička a Pellant, 2004).

## **4.2. Čich v neuropsychiatrii**

Čichový deficit je jedním z příznaků řady neurologických, neurovývojových a psychiatrických poruch. Výzkum čichu u neuropsychiatrických onemocnění se dostává do popředí vědeckého zájmu v posledních dvou desetiletích. Proč nás ale vůbec zajímá vztah čichového systému a jeho funkcí v souvislosti s neuropsychiatrickými poruchami? Vyšetření čichu u pacientů s neuropsychiatrickými poruchami má jednak výzkumný, jednak klinický význam. V prvním případě využíváme anatomické a funkční příbuznosti čichové dráhy a mozkových struktur, jejichž dysfunkce se může podílet na etiologii a patologii neuropsychiatrických poruch. Do zpracování čichových informací jsou zapojeny struktury mediální temporální a orbitofrontální oblasti. Tamtéž jsou lokalizovány funkční mozkové abnormality např. u pacientů s Alzheimerovou nemocí, schizofrenií a poruchami autistického spektra. Vyšetření čichových funkcí u pacientů s neuropsychiatrickými poruchami je pak možno pojmout jako zkoušku regionální funkční integrity mozku (Suzuki a kol., 2003). Jedná se o neinvazivní, komplementární strategii sloužící k porozumění funkční integrity specifických mozkových oblastí (Kopala a Good, 1996). Klinický dopad vyšetření čichu má již své místo v diagnostice a diferenciální diagnostice např. Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci.

### **Neurodegenerativní onemocnění**

Čichový deficit nalézáme fyziologicky ve stáří, dle studie Murphyové a kol. (2002) s prevalencí 24,5 % ve skupině mezi 53 a 97 lety, která se ve skupině 80 - 97 letých zvýší na 62,5%. Snížení nebo vymizení schopnosti detekovat a identifikovat vůni či zápach jsou jedním z časných příznaků některých těžkých neurodegenerativních onemocnění. První studie prokazující poruchy čichových funkcí u Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci se

datují do roku 1975 a 1981 (Mesholam a kol., 1998). Selektivní čichový deficit je častou a časnou abnormitou u pacientů s *Parkinsonovou nemocí* (PN), nachází se u 70-90% pacientů nezávisle na tíži a délce trvání poruchy (Double a kol., 2003). Díky výsledkům mnoha studií (Miller a kol., 2002; Daum a kol., 2000; Doty a kol., 1995) je tak testování čichu zahrnuto mezi standardními vyšetřovacími postupy jako doporučené při diferenciálně diagnostické rozvaze mezi PN a jinými neidiopatickými parkinsonickými syndromy (Suchowersky a kol., 2006). Z patofyziologického hlediska se u PN zkoumají korelace čichové schopnosti a zvýšené hladiny enzymu tyrosin-hydroxylázy a neuromediátoru dopaminu v bulbus olfactorius. Zkoumají se možnosti využití těchto poznatků při rozeznávání časně či preklinické PN (Katzenschlager a Lees, 2004). Normální identifikace čichem u pacientů s PN je vzácná a měla by vést k revizi a ověření validity diagnózy (Hawkes, 2003).

Dlouho před klinickou manifestací závažného kognitivního a motorického poškození je prokázána dysfunkce čichových schopností také u pacientů s *Alzheimerovou nemocí* (Peters a kol., 2003, Hawkes 2003). Testování čichu se proto doporučuje u vysoce rizikových osob jako časný diagnostický a prognostický marker možné AN. Vyšetření čichu je také možné využít v diferenciálně diagnostickém postupu při rozhodování mezi AN a demencí s Lewyho tělísky (Westervelt a kol., 2003; Gilbert a kol., 2004) nebo mezi AN a depresivní poruchou (Peters a kol., 2003). Pro detekci rizikových osob je důležité zjištění, že osoby s anosmií a jednou ApoE-4 alelou mají přibližně 5x vyšší riziko incidence AN s pozdním začátkem (Hawkes, 2003).

Z dalších neurodegenerativních onemocnění byly popsány poruchy čichových funkcí také u Huntingtonovy chorey, alkoholického Korsakovského syndromu, Pickovy nemoci nebo amyotrofické laterální sklerózy (Mesholam a kol., 1998).

## Psychiatrické poruchy

První studii s prokázaným deficitem čichové paměti u pacientů se schizofrenií provedli v roce 1972 Campbell a Gregson (Moberg, 1999). V současné době je prokázáno narušení čichu u více psychiatrických poruch – schizofrenie, obsedantně kompulzivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy, poruch způsobených užíváním alkoholu, poruch autistického spektra a poruchy pozornosti s hyperaktivitou (tabulka č. 11).

**Tab. 11: Psychiatrické poruchy a přítomnost deficitu čichových funkcí**

Deficit čichových funkcí		
potvrzen:	nepotvrzen:	sporný:
Schizofrenie	Poruchy příjmu potravy	Deprese
OCD	Panická porucha	Bipolární afektivní porucha
PTSD	Alkoholová demence	
PAS		
ADHD		
Závislost na alkoholu		
Korsakoffův syndrom		
Abúzus organických rozpouštědel		

Narušení čichu u neurodegenerativních poruch jako je Alzheimerova nemoc je podobné čichovému deficitu ve vyšším věku a souvisí s celkovými neuropatologickými změnami. Na druhou stranu, proces vedoucí k čichovým abnormalitám u neurovývojových poruch je méně zřejmý. Zdá se, že čichový deficit u poruch s neurovývojovým podkladem, jako jsou poruchy autistického spektra, porucha s deficitem pozornosti a hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), obsedantně kompulzivní porucha a schizofrenie, vychází spíše z abnormální mozkové maturace než ze specifického neuropatologického procesu (Brewer a kol., 2006). Proces maturace neprobíhá ve všech oblastech mozku ve stejnou dobu, jako první dozrává cerebellum a jako poslední frontální laloky. Oblast frontálních laloků – dorsolaterální prefrontální kortex a orbitofrontální kortex - se podle současných poznatků o mozkových strukturách podílí na fronto-striatální dysfunkci spojované s patofyziologií mnoha psychiatrických poruch, stejně jako struktury temporálního laloku včetně amygdaly. Zpracování čichových podnětů je zprostředkováno strukturami limbického a frontálního neuroanatomického systému, orbitofrontální kortex je obecně spojován s čichovou identifikací, zatímco mediální temporální oblast s čichovou senzitivitou měřenou jako práh detekce pachu. Narušení normálního vývoje u psychiatrických poruch v době maturace mozku postihuje pravděpodobně i vývoj čichových funkcí a způsobuje čichový deficit. Čichové funkce, které plně dozrávají již během dětství, jako je detekce (čichová senzitivita) a čichová paměť, jsou pravděpodobně více zasaženy a projevují se u poruch se začátkem v dětství. U poruch s počátkem v adolescenci nacházíme narušení čichových funkcí, které vyžívají později, jako je čichová identifikace. Metody vyšetření čichu se tak dají použít k bližší lokalizaci funkčních abnormalit mozkových struktur podílejících se na symptomatice psychiatrických poruch.

## *Schizofrenie*

Nejprozkoumanější psychiatrickou poruchou, u které je čichový deficit rozsáhle popsán a kde se zvažují i možnosti klinického využití testování čichových schopností, je schizofrenie. Schizofrenie je závažné psychotické onemocnění s významnými poruchami v oblasti myšlení, vnímání, emocí, projevů chování a kognitivních funkcí. Studium čichu může napomoci našemu porozumění schizofrenie jako neurovývojové poruchy a faktorů přispívajících ke genetické vulnerabilitě a patofyziologii schizofrenní poruchy (Roalf a kol., 2006). Pacienti se schizofrenií mají neuroanatomické a fyziologické abnormality v temporální a frontální oblasti mozku. Rozvoj neuropsychologických, strukturálních a funkčních zobrazovacích metod podporuje hypotézu o primární dysfunkci čichového systému u pacientů se schizofrenií. Zpracování čichových podnětů je zprostředkováno strukturami limbického neuroanatomického kortexu, který se podílí také na patofyziologii schizofrenie. Jedná se především o prefrontální kortex, ventromediální temporální lalok, telencefalon a diencefalon. Testování čichu je ideálním nástrojem ke zhodnocení a porozumění neurovývojového podílu v patofyziologii schizofrenie.

Výsledky studií čichových abnormalit u pacientů se schizofrenií shrnul v meta-analytickém review Moberg (1999):

1. srovnatelné deficity byly zachyceny pro všechna psychofyziologická měření (čichová identifikace, paměť i detekce)
2. nebyly zaznamenány rozdíly mezi muži a ženami (mimo čichové libosti)
3. antipsychotická medikace neovlivňovala čichové schopnosti
4. deficit čichu u pacientů přetrvával i po započítání efektu kouření.

Nové jsou výsledky, které potvrzují, že mimo již zmíněných abnormalit kortikální oblasti jsou přítomny také strukturální i vývojové abnormality v periferních částech čichového systému, jako je dutina nosní nebo bulbus olfactoricus. Stejně nálezy jak v oblasti CNS,

tak na periférii u nepostižených členů rodin pacientů se schizofrenií podporují genetickou podmíněnost deficitů čichových schopností a předpokládají jejich časnou neurovývojovou etiologii.

### *Deprese*

Deprese jsou stavy charakterizované smutkem, beznadějí, pocity viny, ztrátou zájmů a potěšení, sebevražednými myšlenkami, somatickými a vegetativními obtížemi. V souvislosti s čichem byla zkoumána hlavně tzv. velká depresivní epizoda (Major Depressive Disorder, MDD). Byly popsány deficity v oblasti čichové identifikace, práhu i čichové paměti, stejně tak jako žádné postižení čichových funkcí. Serby se spolupracovníky (1990) našli sníženou schopnost čichové identifikace u osob s MDD, která nebyla dalšími studiemi potvrzena (Amsterdam a kol., 1987; Warner a kol., 1990). Suffin a Gitlin (1986) ve své studii popisují vyšší čichový práh u pacientů s těžším stupněm deprese. Obecně vykazují studie u pacientů s MDD značnou metodologickou variabilitu a jejich závěry jsou rozporné, nicméně nasvědčují tvrzení, že čichový deficit není význačným rysem depresivní poruchy (Brewer a kol., 2006). Potvrzují to i zobrazovací studie (PET), které potvrzují větší zapojení laterálního prefrontálního kortexu než orbitofrontálního kortexu v etiopatogenezi MDD (Baxter, 1991; Rogers a kol., 1998). Proto můžeme testu čichové identifikace použít jako jednoho z vodítek v diferenciálně diagnostickém procesu mezi pacienty s Alzheimerovou poruchou a velkou depresivní fází. U pacientů s MDD nebyla schopnost identifikace čichem výrazně narušena (Solomon, 1998). Přes zatím zjištěný relativně malý význam narušení čichových funkcí u depresivních pacientů víme z klinické zkušenosti, že lidé s depresí si stěžují na sníženou schopnost potěšit se vůněmi. V posledních letech se objevují ojedinělé studie limitované nízkým počtem pacientů, které naznačují, že i u pacientů s poruchami nálady existují

podskupiny, u kterých je možno deficit čichových funkcí zaznamenat (Lombion-Pouthier a kol., 2006; Krüger a kol., 2006).

### ***Obsedantně kompulzivní porucha***

Obsedantně kompulzivní porucha (Obsessive Compulsive Disorder, OCD) patří k úzkostným poruchám. Jejími základními příznaky jsou obsese (nutkavé myšlenky), kompulze (nutkavé kompenzační chování), úzkost a vyhýbavé chování. Gross-Iseroff se spolupracovníky (1994) nezjistili zhoršení čichové ostrosti u pacientů s OCD, Hermesh a kol. (1999) nenašli rozdíl v čichové diskriminaci a ostrosti mezi pacienty s OCD a kontrolní skupinou. Na rozdíl od předchozích čichových schopností, které se zdají být intaktní, další studie u pacientů s obsedantně kompulzivní poruchou zjistily narušenou čichovou identifikaci (Barnett a kol., 1999; Goldberg a kol., 1991) korelující s dysfunkcí orbitofrontálního kortexu u této poruchy.

### ***Posttraumatická stresová porucha***

Termín posttraumatická stresová porucha (Posttraumatic Stress Disorder, PTSD) je používán pro úzkostnou poruchu, která se rozvíjí po emočně těžké stresující události, která svou závažností přesahuje obvyklou lidskou zkušenost. Takováto událost, například válka, přírodní katastrofa, autohavárie, přepadení nebo znásilnění bývá traumatickou pro většinu lidí. Trauma je nezbytným faktorem pro vznik PTSD, ale na jejím rozvoji se podílí také faktory environmentální a predisponující, které mohou být v premorbidní osobnosti a její biologické výbavě. Svědčí o tom i dysfunkce orbitofrontálního kortexu a limbicko-prefrontálního okruhu u PTSD. Jako první použil čichovou identifikaci k prověření integrity orbitofrontálního kortexu u PTSD Vasterling na souboru veteránů války ve Vietnamu (2000). Zjištění, že veteráni s diagnostikovanou PTSD vykazovali signifikantně



horší schopnost identifikace čichem proti veteránům bez PTSD a veteránům z neválečného území napovídá, že vztah mezi PTSD a zhoršenou čichovou identifikací souvisí se samotným traumatem spíše než s nesespecifickými aspekty válečné zkušenosti. Vasterling se spolupracovníky pokračovali ve zkoumání čichových schopností i u veteránů války v Zálivu (2003).

### ***Poruchy vyvolané používáním alkoholu***

Nekonzistentní nálezy deficitu čichových funkcí se objevují u pacientů závislých na alkoholu. Pacienti s chronickým abúzem alkoholu (Kesslak a kol., 1991) vykazovali zhoršenou diskriminaci čichem, na rozdíl od nenarušené identifikace. Překvapivě nebylo nalezeno narušení čichové identifikace u osob s alkoholovou demencí (Serby a kol., 1985).

Nejnovější poznatky (Rupp a kol., 2003) hovoří o zhoršené čichové citlivosti, diskriminaci a identifikaci u pacientů se závislostí na alkoholu, u nichž není přítomna demence ani amnestický syndrom. Výsledky korelují se zjištěnými abnormalitami v orbitofrontálním kortexu u závislých osob. Zhoršená čichová identifikace byla zjištěna i u závislých pacientů po absolvování odvykací léčby (Ditraglia a kol., 1991). Korsakovův syndrom je organický amnestický stav vznikající nejčastěji u chronických abuzérů alkoholu typický výrazným narušením učení a paměti vedoucí ke konfabulacím při jinak intaktních ostatních kognitivních a symbolických funkcích. U pacientů s Korsakovovým syndromem byla zjištěna relativně neporušená čichová ostrost, zatímco čichová identifikace byla narušena (Doty a kol., 1984; Jones-Gotman a Zatorre, 1988). Toto zjištění odpovídá degeneraci dorsomediálního thalamického jádra a atrofii prefrontálních oblastí popisovaných u tohoto syndromu (Jones a kol., 1978; Potter a Butters, 1980). Po ověření výsledků dalšími studii se nabízí například možnost vyšetření čichu v diferenciálně diagnostické rozvaze u pacientů s demencí.

### ***Poruchy vyvolané používáním návykových látek***

Opakovaně popsané jsou narušení čichových funkcí u pacientů zneužívajících organická rozpouštědla (Sandmark a kol., 1989; Ryan a kol., 1988). Mimo působení na úrovni CNS odpovídající zhoršené čichové identifikaci působí i periferně na nosní sliznici, což souvisí se zhoršenou detekcí (Schwarz a kol., 1991). U dlouhodobého užívání návykových látek včetně alkoholu je neuropsychologickými a zobrazovacími studii prokázána dysfunkce orbitofrontálního kortexu (OFC) způsobená pravděpodobně návykovými látkami narušenou maturací této mozkové oblasti. Čím nižší je věk uživatele návykových látek, tím patrnější je narušení kognitivního vývoje a mozkových struktur (frontálního kortexu včetně OFC). V souvislosti s dysfunkcí OFC se předpokládá narušení čichových funkcí u osob zneužívajících návykové látky, a to už v období adolescence. Do budoucna se nabízí možnost využití testování čichových funkcí k mapování vývoje prefrontální oblasti u rizikových adolescentů (Brewer a kol., 2006).

### ***ADHD***

Klíčovými příznaky ADHD jsou hyperaktivita, impulzivita a porucha pozornosti. Porucha se vyskytuje typicky ve školním věku, ale přechází i do adolescence a dospělosti. První studie u dospělých pacientů s ADHD zjistily zhoršenou čichovou identifikaci (Gansler a kol., 1998; Murphy a kol., 2001). Studie Karszové a kol. (2008) zabývající se dětskými pacienty s ADHD se zaměřila nejen na deficit čichových funkcí, ale i na rozlišení dysfunkce v obou hemisférách. Čichová identifikace se zdá být u zdravých kontrol spojená se zvýšenou aktivitou pravého orbitofrontálního kortexu. Dysfunkce pravého orbitofrontálního kortexu byla zaznamenána u mnoha studií dětí s ADHD. Pro zhodnocení integrity této mozkové oblasti se tedy jako u jiných psychiatrických poruch, tak i u ADHD nabízí možnost testování vyšetřením čichové identifikace. Studie potvrdila horší schopnost

identifikace čichem pro skupinu dětí s ADHD v porovnání s kontrolní skupinou. Ve skupině ADHD dětí se objevilo signifikantní zhoršení při měření pravou nosní dírkou na rozdíl od kontrolní skupiny, kde byly potvrzeny očekávané lepší výsledky při měření vpravo. Mimo obecného potvrzení čichového deficitu u ADHD tak byla predikována lateralizace pro čichové zpracování jak u kontrolní, tak u ADHD skupiny. Zajímavé výsledky přinesla studie Romanose a kol., ve které testovali čichové schopnosti (čichový práh, identifikaci a diskriminaci) u skupiny dětských pacientů s neléčenou ADHD, ADHD zaléčenou methylfenidátem a kontrolní skupinou. Autoři zjistili zvýšenou čichovou citlivost (= nižší práh = vyšší skóre testu Sniffin‘Sticks) u pacientů s neléčenou ADHD ( $p < 0,004$ ) oproti kontrolní skupině, zatímco pacienti léčení methylfenidátem se od kontrolní skupiny nelišili. Zdá se tedy, že stimulancia normalizují čichový práh. Nebyly zaznamenány rozdíly v diskriminaci čichem a čichové identifikaci (Romanos a kol., 2008).

### 4.3. Čich u poruch autistického spektra

U pacientů s poruchou autistického spektra zjišťujeme atypické až idiosynkratické reakce na čichové podněty (Hrdlička a Komárek, 2004). Abnormální odpovědi na vůni/zápach se objevily již u malých autistických dětí (s průměrným věkem 34 měsíců) ve studii zkoumající senzoricou reaktivitu u dětí s autismem a jinými vývojovými onemocněními. V této studii založené na referencích rodičů bylo zjištěno, že abnormální reakce v čichu a chuti jsou jedním z faktorů, podle kterých je možno rozlišit děti s autismem, syndromem fragilního X, s jinými vývojovými poruchami a děti s normálním vývojem (Rogers a kol., 2003). Jako u jiných poruch, i u PAS je možno využít metod vyšetření čichu k lokalizaci funkčních abnormalit mozkových struktur podléjících se na autistické symptomatice. U osob s PAS je připisován velký význam orbitofrontálnímu kortexu při narušení sociálních schopností a kognitivně emoční integrace. První studie zabývající se poruchami čichu a autismem (Suzuki a kol., 2003) zjistila u malého souboru dvanácti dospělých pacientů s Aspergerovým syndromem signifikantní zhoršení čichové identifikace proti kontrolní skupině, zatímco čichový práh byl nenarušen. Studie Bennettové a kol. (2007) zabývající se poruchami chuti a čichu vykazovala také signifikantní zhoršení čichové identifikace u autistické skupiny 21 dětských a adolescentních pacientů. Oproti těmto výsledkům studie Brewera a kol. z roku 2008 zkoumající čichovou identifikaci u skupiny malých autistických dětí (věk 5-9 let) nenašla statisticky významný rozdíl mezi autistickou a kontrolní skupinou. Schopnost čichové identifikace byla ve skupině autistických dětí negativně spojena s věkem, tj. mladší děti vykazovaly vyšší skóre. Follow-up studie May a kol. (2011) navazující na studii Brewera a spolupracovníků prokázala zlepšení čichové identifikace, ale toto zlepšení bylo více heterogenní v autistické skupině než ve skupině kontrolní. Ve druhé části výzkumu May a

spolupracovníci našli také větší deficit čichové identifikace při čichání levou nosní dírkou u osob s HFA, zatímco osoby s AS a kontroly vykazovaly lepší schopnost identifikace při čichání levou dírkou.

Většina studií potvrdila přítomnost deficitu čichových funkcí u PAS a jejich výsledky naznačují možnost využití screeningového vyšetření čichových funkcí jako biobehaviorálního markeru poruch autistického spektra (Bennetto a kol., 2007).

## 5. Výzkumná část

### 5.1. Cíl práce

Zájem o poruchy autistického spektra neustále roste, což se promítá na zvyšující se kvalitě a kvantitě vědeckého výzkumu. Ten se soustřeďuje také na diagnostické, intervenční a terapeutické strategie. Pro diagnostiku PAS je nejdůležitější triáda jádrových autistických příznaků, některé se ale spolehlivě objevují až okolo třetího nebo po třetím roce života. Naopak příznaky často se vyskytující, ale nezahrnuté v triádě se mohou vyskytovat již v raném věku dítěte. K těmto příznakům patří smyslové abnormality. Mohly by tak napomoci nejen časné diagnostice, ale díky možnosti přímého ovlivnění jsou i kandidáty na využití v intervenčních a potažmo i terapeutických metodách.

Nejpodrobněji zkoumané jsou sensorické zvláštnosti zrakové a sluchové. Stranou zůstávají další smysly včetně fylogeneticky nejstaršího – čichu. Existuje málo původních prací zabývajících se vztahem čichových funkcí a PAS. Cílem této práce je vyšetřit reprezentativní soubor pacientů s poruchou autistického spektra standardizovaným testem pro určení čichového prahu a čichovou identifikaci a vytvoření metody ke zkoumání specifických čichových preferencí.

Testované nulové hypotézy jsou:

1. autistické děti se neliší ve schopnosti detekce (tj. čichového prahu) od dětí normálně se vyvíjejících.
2. autistické děti se neliší ve schopnosti identifikace čichem od dětí normálně se vyvíjejících.
3. autistické děti se neliší v preferenci (libosti/nelibosti) čichových vjemů od dětí normálně se vyvíjejících.

4. závažnost autistické psychopatologie nemá vliv na zkoumané čichové funkce.

## 5.2. Soubor a metodika

### Soubor

Do studie byly zařazeny děti a adolescenti s poruchou autistického spektra, kontrolní skupina zahrnovala děti a adolescenty s normálním vývojem. Pacienti s PAS byli vybráni na Dětské psychiatrické klinice 2. LF UK a FN Motol, pacienti do skupiny zdravých kontrol byli osloveni v rámci preventivních pediatrických prohlídek v Krajské nemocnici Pardubice, a.s. Vstupní kritéria pro autistickou skupinu byla:

1. diagnóza Aspergerova syndromu, vysoce funkčního autismu nebo jiné vysoce funkční poruchy autistického spektra potvrzená diagnostickým rozhovorem ADI-R (Autism Diagnostic Interview – Revised) (Lord et al, 1994) a/nebo škálou CARS (Childhood Autism Rating Scale) (Schopler et al., 1980).
2. věk 6 - 18 let (zahrnuje věk 18 let + 364 dnů)
3. IQ  $\geq$  70

Vyřazeni byli pacienti s organickou poruchou čichu a akutní respirační infekcí.

Vstupní kritéria pro kontrolní skupinu byla:

1. věk 6 - 18 let (zahrnující věk 18 let + 364 dnů)
2. nepřítomnost poruchy autistického spektra aktuálně ani anamnesticky potvrzená screeningovým dotazníkem CAST (dříve Childhood Asperger Syndrome Test, nyní Childhood Autism Syndrome Test) (Williams a kol., 2005; Baron-Cohen, 2009), do skupiny byly zařazeny pouze osoby s negativním výsledkem tohoto dotazníku.

Vyřazeny byly osoby s předchozí psychiatrickou diagnózou, mentální retardací, organickou poruchou čichu a akutní respirační infekcí. Stanovení úrovně inteligence u autistické skupiny bylo provedeno pomocí Stanford-Binetova inteligenčního testu. Kontrolní skupina nebyla z časových důvodů vyšetřena inteligenčním testem, ale všechny



osoby z kontrolní skupiny navštěvovaly běžnou základní či střední školu a nebyla u nich zmínka o snížené inteligenci.

Soubor byl složen ze 70 osob. Velikost souboru byla určena na základě power analýzy pilotních dat, která stanovila minimálně 34 osob v každé skupině, tj. dohromady 68 osob. Skupina pacientů s PAS zahrnovala 35 osob, z toho 31 chlapců a 4 dívky s průměrným věkem  $10,8 \pm 3,6$  let. Podle Mezinárodní klasifikace nemocí, desáté revize (1992) mělo 27 pacientů diagnózu Aspergerova syndromu, 5 pacientů diagnózu dětského autismu a 3 pacienti diagnózu atypického autismu. V kontrolní skupině bylo také 35 osob, z toho 28 chlapců a 7 dívek s průměrným věkem  $10,4 \pm 2,4$  let. Obě skupiny se statisticky významně nelišily ani průměrným věkem ( $p = 0,598$ ), ani zastoupením pohlaví ( $p = 0,324$ ). Deskriptivní charakteristika souboru je zahrnuta v tabulce č. 12.

Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl v četnosti úrazů hlavy a somatických poruch. Přestože počet úrazů hlavy byl v obou skupinách poměrně vysoký, jednalo se pouze o lehké případy se známými příčinami (nejčastěji způsobené pády). Nejčastěji zastoupenými tělesnými poruchami byly v obou skupinách alergie. V autistické skupině prodělalo signifikantně více osob nosní operaci ( $p < 0,001$ ), nejčastěji se jednalo o adenotomii. Ani úrazy hlavy, ani nosní operace nebyly v žádné skupině spojeny s narušením čichových funkcí, což bylo ověřeno cílenými dotazy na rodiče a z dostupné zdravotnické dokumentace.

**Tab. 12: Deskriptivní charakteristika souboru**

	Autisté (n=35)	Kontroly (n=35)	Statistika		
			t or $\chi^2$	df	p
Věk (P, SO)	10,8 ± 3,6	10,4 ± 2,4	t=0,530	68	0,598
Pohlaví (CH:D)	31:4	28:7	$\chi^2=0,971$	1	0,324
Úraz hlavy (A:N)	9:26	9:26	$\chi^2<0,001$	1	1,000
Somatické poruchy (A:N)	15:20	8:27	$\chi^2=3,173$	1	0,075
Nosní operace (A:N)	16:19	2:33	$\chi^2=14,658$	1	<0,001
Medikace (A:N)	30:5	5:30	$\chi^2=35,714$	1	<0,001

P – průměr, SO – směrodatná odchylka, A – ano, N – ne, CH – chlapci, D- dívky

Děti a adolescenti v autistické skupině užívali signifikantně více medikace ( $p < 0,001$ ). Největší rozdíl byl v užívání psychotropních léků. V kontrolní skupině tyto léky neužíval nikdo, ve skupině autistické 27 osob, z nichž někteří užívali více léků najednou.

Přehled psychotropních látek a počet osob medikovaných jednotlivými léky z lékových skupin je uveden v tabulce č. 13.

**Tab. 13: Přehled psychotropní medikace v autistické skupině**

<b>Léková skupina</b>	<b>Počet léčených osob</b>	<b>Jednotlivé medikamenty</b>
Antipsychotika	22	Risperidon, ziprasidon, quetiapin, levomepromazin
SSRI	15	Sertralin, escitalopram
Stimulancia	4	Methylfenidát
Antikonvulziva	2	Valproát, lamotrigin
Nootropika	2	Piracetam, ginkgo biloba
Nestimulační léčba ADHD	1	Atomoxetin

Nejčastější somatickou medikací v obou skupinách byla antihistaminika (levocetirizin, cetirizin, desloratadin, ketotifen), což koresponduje s vysokým počtem alergií v autistické i kontrolní skupině. Všechny osoby byly nekuřáci.

Studie byla schválena etickými komisemi FN Motol a Krajské nemocnice Pardubice, a.s. Všichni pacienti a jejich zákonní zástupci souhlasili s účastí ve studii, zákonní zástupci osob pod 18 let věku podepsali informovaný souhlas. Pouze jedna osoba z výzkumné skupiny ve věku 18,5 let podepsala informovaný souhlas sama.

## **Metodika:**

### *Čichový test Sniffin' Sticks*

Čichová identifikace a čichový práh byly měřeny pomocí testu Sniffin' Sticks (Hummel, 1997), což je komerčně dostupný standardizovaný test čichových funkcí (Burghardt Medical Technology, Wedel, Germany). Test je možné použít jak u dospělých, tak u dětí (Kobal a kol., 2000) a byl již dříve používán k výzkumným účelům v rámci České republiky (Vodička, 2007). Test je složen ze tří částí – čichový práh (obrázek č. 2), diskriminace a identifikace (obrázek č. 3). Pro účely naší studie jsme zvolili dvě části – čichový práh a identifikaci. V tomto testu jsou pachové látky obsažené v obalu připomínajícím fixy. Místo tekuté barvy je tampon uvnitř napuštěn 4 ml tekuté vonné náplně nebo je pachová látka rozpuštěná v propylenglykolu. Při vyšetření byl experimentátorem sňat uzávěr fixu a jeho špička byla přiložena přibližně na 3 sekundy na vzdálenost cca 2 cm před obě nosní dírky.

**Obrázek č. 2: Sniffin' Sticks – část čichový práh**



**Obrázek č. 3: Sniffin' Sticks – část čichová identifikace**



### **Průběh vyšetření**

Testované osoby nesměly jíst ani pít (s výjimkou čisté vody) nejméně 1 hodinu před vyšetřením. Osoby, které vykazovaly některý z příznaků rinosinusitidy (jako například blokáda nebo ucpaní nosu, výtok z nosu, bolest ve tváři nebo pocit tlaku, snížení nebo ztráta čichu) v době testování, byly vyloučeny. Žádná z vyšetřovaných osob nežívala v den testování léky kvůli infekci dýchacích cest, alergii a jiným tělesným onemocněním vyjma dlouhodobé psychiatrické medikace. Kvůli potenciálnímu narušení čichových funkcí užíváním medikace jsme prohledávali dostupnou literaturu a našli jsme pouze minimální efekt jak antipsychotické, tak jiné psychotropní medikace na čichové schopnosti (Moberg a kol., 1999; Bennetto a kol., 2007; Doty, 2003; Naik a kol., 2010).

Vyšetření probíhalo v klidné, dobře větrané místnosti za přítomnosti examinátora a rodiče vyšetřované osoby. Pořadí vyšetření bylo jednotné, jako první byl vyšetřován čichový práh, poté čichová identifikace (v souladu s doporučením testového manuálu) a

nakonec preference. Během vyšetření čichového prahu měly testované osoby na očích tmavou masku k zamezení zrakové identifikace fixů obsahujících pachovou látku.

### **Vyšetření čichového prahu**

Nejprve byla testovaná osoba seznámena s pachem testované látky n-butanolu při čichnutím k fixu s nejvyšší koncentrací. Samotné vyšetření prahu probíhá pomocí sady 48 fixů. 16 z nich je naplněno n-butanolem ve vzestupných koncentracích, ostatní fixy pachovou náplň nemají. Vyšetřované osobě byly předloženy tři fixy, z nichž pouze jeden obsahoval n-butanol. Fixy s náplní a bez náplně byly barevně odlišeny koncovým uzávěrem, proto bylo nutno vyloučit zrakovou kontrolu testovaných osob tmavou maskou na očích. Trojice fixů byla překládána vždy po dobu cca 20 s v randomizovaném pořadí, každý fix byl předložen pouze jednou. Úkolem testované osoby bylo určit pořadí fixu s pachovou stopou. Pokud vyšetřovaná osoba nedokázala správně určit fix s pachovou náplní, pokračovalo se vzestupně ve stejném postupu, tj. byly voleny fixy s vyšší koncentrací. Pokud pacient dvakrát po sobě dokázal správně určit pořadí fixu obsahujícího n-butanol, vyšetřující osoba předložila fix s nižší koncentrací pachové látky. Vyšetřovaný musel opět dvakrát správně označit fix s náplní. Pokud k správnému označení nedošlo, byl opět volen fix s vyšší koncentrací. Tato změna se dá označit jako „obrat“. Postup se opakoval tak, aby došlo k celkem sedmi obrátům (Vodička, 2009). Výsledek byl vypočítán jako průměr posledních čtyř obrátů. Skóre čichového prahu se pohybuje od 0 do 16 (Hummel a kol., 1997).

### **Vyšetření čichové identifikace**

Vyšetření čichové identifikace bylo založeno na metodě nucené volby. Identifikace byla zkoumána pomocí sady šestnácti známých vůní. U každé z nich testovaná osoba

vybírala ze čtyř nabízených možností nejvhodnější název předložené látky. Při běžné administraci jsou možnosti předloženy pouze v psaném slově. Vzhledem k narušeným řečovým schopnostem u pacientů s PAS byla slova doplněna barevnými obrázky (obrázek č. 4). Slova označující možnosti volby byla během vyšetření hlasitě čtena examínátorem. Podobný postup byl zvolen také ve studii čichových funkcí prováděné Bennettovou a kol. (2007).

**Obr. 4: Položka č. 1 v testu čichové identifikace**

**pomeranč**



**jahoda**



**ostružina**



**ananas**



Stejný postup byl použit jak u autistické, tak u kontrolní skupiny. Interval mezi měřeními jednotlivých položek byl 20-30 sekund. U každé položky se jednotlivé skóre hodnotilo buď jako 0 (špatná odpověď) nebo 1 (správná odpověď). Celkové skóre

identifikace bylo součtem všech správných odpovědí a pohybovalo se u každé výzkumné osoby v rozmezí 0-16 (Hummel a kol., 1997).

### **Testování preference (libosti/nelibosti)**

Poslední částí vyšetření čichových funkcí bylo testování preference pachů. Vytvořili jsme originální způsob testování, který byl dobře aplikovatelný na autistickou i kontrolní skupinu a nebyl dosud nikdy proveden. Námi vyvinutý postup vyšetření byl založen na použití testu Sniffin' Sticks – část čichové identifikace. Podle doporučení manuálu byla každá z 16 vůní přidržena ne déle než 3-4 sekundy ve vzdálenosti přibližně 2 cm od obou nosních dírek. Poté byly osoby požádány, aby zhodnotily míru příjemnosti či nepříjemnosti čichového vjemu. Interval mezi jednotlivými měřeními byl 30 s.

Čichová libost byla měřena na 5 -ti položkové škále:

1 = velmi příjemná

2 = příjemná

3 = neutrální

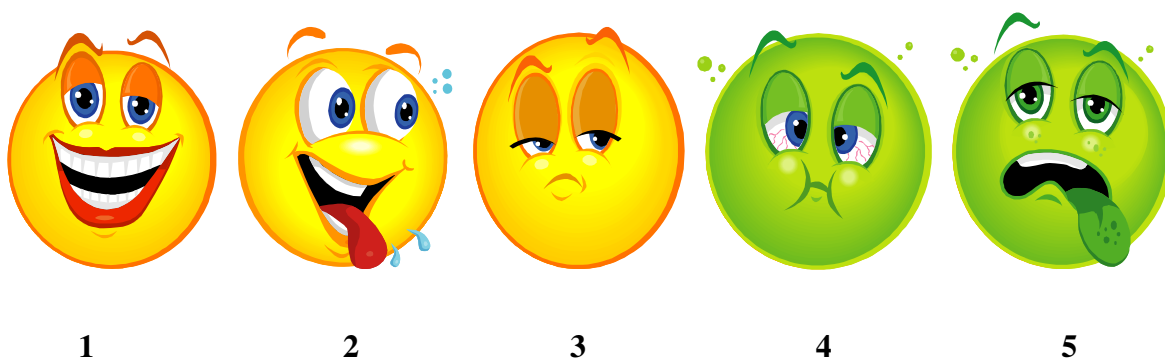
4 = mírně nepříjemná

5 = silně nepříjemná

Škála byla koncipována podobně jako školní hodnocení, 1 = nejlepší hodnocení, 5 = nejhorší hodnocení. Slovní škála byla doplněna stejně jako při testování identifikace vizuálně – pomocí pěti emotikonů vyjadřujících libost či nelibost k usnadnění rozhodování především autistických pacientů (obrázek č. 5).



**Obr. 5: Emotikony pro vyjádření libosti/nelibosti**



### **Hodnocení závažnosti autistické psychopatologie**

Pro určení závažnosti autistické psychopatologie byla použita observační škála dětského autistického chování CARS. Škála má celkem 15 položek – vztah k lidem, imitace, emocionální reakce, motorika, užívání předmětů a hra, adaptace na změny, zrakové reakce, sluchová reakce, čichová, chuťová a hmatová reakce, strach nebo nervozita, verbální komunikace, neverbální komunikace, úroveň aktivity, úroveň a konzistence intelektových funkcí a celkový dojem. Každou položku hodnotíme číselně od 1 bodu (nepřítomnost psychopatologie) do 4 bodů (velmi silně vyjádřená psychopatologie), můžeme použít i půl bodu. Pro konečné skóre se počítá součet všech jednotlivých bodových hodnot. Při skóre 15 - 29,5 bodu hodnotíme dítě jako neautistické, mezi 30 - 36,5 body jako mírně autistické až autistické a od 37 do 60 bodů hodnotíme závažnost symptomatiky jako silně autistickou. Celkové průměrné skóre škály CARS v naší autistické skupině bylo  $36,3 \pm 3,6$ . Pro porovnání závažnosti psychopatologie s dosaženými výsledky čichového prahu a identifikace jsme použili jak celkové skóre CARS, tak skóre dosažené v položce 9 (čichová, chuťová a hmatová reakce).

## **Statistika**

Pro statistické zpracování dat byl použit program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, verze 15.0). Pro analýzu souboru byla užitá deskriptivní statistika. Rozdíly mezi autistickou a kontrolní skupinou ve věku a pohlaví byly hodnoceny pomocí nezávislého T-testu a pro rozdíly v přítomnosti úrazu hlavy, somatického onemocnění, operací nosu a užívání medikace byl použit chí-kvadrát test. Čichový práh a celková čichová identifikace byly analyzovány za použití testu Mann-Whitney. Pro jednotlivé položky identifikace byl použit chí-kvadrát test a výsledky byly korigovány pro mnohočetné srovnávání pomocí Tukeyho korekce (Moye, 2003). K hledání vztahu čichového prahu a identifikace k věku pacienta byla použita Pearsonova korelace. Rozdíly v hodnocení čichové libosti byly analyzovány pomocí testu Mann-Whitney a výsledky byly korigovány pro mnohočetné srovnávání Tukeyho korekcí. K stanovení vztahu celkového skóre škály CARS a skóre položky 9 škály CARS k hodnotám čichového prahu, identifikace a preference byla použita Pearsonova korelace.

### 5.3. Výsledky

#### Čichový práh

U osob s Aspergerovým syndromem a vysoce funkčním autismem bylo naměřeno ve srovnání s kontrolní skupinou výrazně nižší skóre čichového testu Sniffin' Sticks ( $6,3 \pm 3,1$  vs.  $7,9 \pm 2,0$ ;  $p = 0,025$ ), tedy zjištěna výrazně snížená senzitivita (tj. vyšší čichový práh) u autistické skupiny oproti skupině kontrolní. Čichový práh nekoreloval s věkem ani v autistické skupině ( $r = 0,0006$ ,  $p = 0,974$ ), ani v kontrolní skupině ( $r = 0,033$ ,  $p = 0,852$ ).

#### Čichová identifikace

Pro celkové skóre čichové identifikace nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami ( $10,7 \pm 2,55$  vs.  $10,6 \pm 2,76$ ;  $p = 0,799$ ). Schopnost čichové identifikace vyjádřená celkovým skóre koreluje signifikantně s věkem v kontrolní skupině ( $r = 0,355$ ,  $p = 0,049$ ) na rozdíl od autistické skupiny ( $r = 0,280$ ,  $p = 0,103$ ). Výsledky vyšetření čichového prahu a celkového skóre čichové identifikace obsahuje tabulka č. 14.

**Tab. 14: Výsledky čichového prahu a čichové identifikace (celkové skóre)**

	Autisté (P ± SO)	Kontroly (P ± SO)	Statistika *	
			U	p
Čichový práh	$6,3 \pm 3,1$	$7,9 \pm 1,98$	421,5	0,025
Čichová identifikace	$10,7 \pm 2,55$	$10,6 \pm 2,76$	591,0	0,799

P - průměr, SO - standardní odchylka, \* Test Mann-Whitney

### Čichová identifikace – jednotlivé položky

Osoby v autistické skupině byly výrazně lepší v identifikaci položky č. 1 – pomeranč (94% vs. 63%;  $p < 0,05$ ) a výrazně horší v identifikaci položky č. 12 – hřebíček (40% vs. 74%;  $p < 0,05$ ) v porovnání s kontrolní skupinou. Rozdíly v ostatních čtrnácti položkách nedosáhly v porovnání mezi oběma skupinami statistické významnosti (tabulka č. 15).

**Tab. 15: Jednotlivé položky čichové identifikace u autistické a kontrolní skupiny měřené pomocí testu Sniffin‘Sticks**

Položka č. (pach)	Správná identifikace	Autistická skupina	Kontrolní skupina	$\chi^2$ test <sup>a</sup>	
				chi <sup>2</sup>	p
1 (pomeranč)	A	33 (94,3%)	22 (62,9%)	10,26	0,001*
	N	2 (5,7%)	13 (37,1%)		
2 (kůže)	A	15 (42,9%)	15 (42,9%)	0,000	1,0
	N	20 (57,1%)	20 (57,1%)		
3 (skořice)	A	22 (62,9%)	27 (77,1%)	1,701	0,192
	N	13 (37,1%)	8 (22,9%)		

4 (máta)	A	33 (94,3%)	31 (88,6%)	0,729	0,393
	N	2 (5,7%)	4 (11,4%)		
5 (banán)	A	28 (80,0%)	30 (85,7%)	0,336	0,562
	N	7 (20,0%)	5 (14,3%)		
6 (citrón)	A	20 (57,1%)	18 (51,4%)	0,230	0,631
	N	15 (42,9%)	17 (48,6%)		
7 (lékořice)	A	23 (65,7%)	20 (57,1%)	0,543	0,461
	N	12 (34,3%)	15 (42,9%)		
8 (terpentýn)	A	21 (60,0%)	18 (51,4%)	0,521	0,470
	N	14 (40,0%)	17 (48,6%)		
9 (česnek)	A	22 (62,9%)	24 (68,6%)	0,254	0,615
	N	13 (37,1%)	11 (31,4%)		
10 (káva)	A	30 (85,7%)	31 (88,6%)	0,128	0,721
	N	5 (14,3%)	4 (11,4%)		

11	A	9 (27,5%)	13 (37,1%)	1,061	0,303
(jablko)	N	26 (74,3%)	22 (62,9%)		
12	A	14 (40,0%)	26 (74,3%)	8,400	0,004*
(hřebíček)	N	21 (60,0%)	9 (27,5%)		
13	A	26 (74,3%)	24 (68,6%)	0,280	0,597
(ananas)	N	9 (27,5%)	11 (31,4%)		
14	A	27 (77,1%)	21 (60,0%)	2,386	0,122
(růže)	N	8 (22,9%)	14 (40,0%)		
15	A	18 (51,4%)	17 (50%)	0,014	0,906
(anýz)	N	17 (48,6%)	17 (50%)		
16	A	33 (94,3%)	34 (97,1%)	0,348	0,555
(ryba)	N	2 (5,7%)	1 (2,9%)		

A – ano, N – ne, <sup>a</sup> df = 1

\* Signifikantní výsledky ( $p < 0.05$ ) po Tukeyho korekci

## Čichová preference

Osoby s Aspergerovým syndromem a vysoce funkčním autismem v porovnání s kontrolní skupinou hodnotily vůni skořice (položka č. 3) a ananasu (položka č. 13) jako signifikantně méně příjemné ( $p < 0,05$ ); na úrovni trendu platí to samé pro hřebíček (položka č. 12) ( $p < 0,1$ ). Vůně pomeranče (položka č. 1) a anýzu (položka č. 15) byla autistickou skupinou hodnocena statisticky nesignifikantně jako více příjemná; pach kůže (položka č. 2), terpentýnu (položka č. 8) a ryby (položka č. 16) byly autistickou skupinou nesignifikantně hodnoceny jako méně nepříjemné v porovnání s kontrolní skupinou. Osoby v autistické skupině hodnotily všechny vůně v celkovém skóre jako méně příjemné než osoby v kontrolní skupině, i když rozdíl nebyl statisticky signifikantní ( $p = 0,123$ ). Výsledky čichových preferencí shrnuje tabulka č. 16.

**Tab. 16: Čichová preference (libost/nelibost) u autistické a kontrolní skupiny měřená pomocí testu Sniffin'Sticks, část identifikace**

Položka č. (pach)	Autisté P ± SO	Kontroly P ± SO	Mann-Whitney test	
			U	p
1 (pomeranč)	1,66 ± 0,94	2,00 ± 1,14	505,0	0,163
2 (kůže)	3,60 ± 1,01	3,69 ± 1,21	563,5	0,543

3 (skořice)	2,66 ± 1,39	1,66 ± 0,72	359,5	0,002**
4 (máta)	2,74 ± 1,34	2,14 ± 1,24	453,0	0,053
5 (banán)	1,91 ± 1,10	1,63 ± 1,00	508,0	0,176
6 (citrón)	2,17 ± 1,20	2,31 ± 0,83	525,0	0,281
7 (lékořice)	2,31 ± 1,08	2,26 ± 1,24	578,0	0,674
8 (terpentýn)	3,71 ± 1,49	4,03 ± 1,10	560,5	0,518
9 (česnek)	3,83 ± 1,15	3,66 ± 1,39	593,5	0,816
10 (káva)	3,43 ± 1,54	3,11 ± 1,39	529,5	0,318
11 (jablko)	2,14 ± 1,19	1,89 ± 1,05	539,5	0,364
12 (hřebíček)	3,89 ± 1,30	3,11 ± 1,43	416,5	0,018*



13 (ananas)	2,49 ± 1,27	1,74 ± 1,01	397,5	0,008**
14 (růže)	2,23 ± 1,40	2,03 ± 1,07	582,5	0,706
15 (anýz)	2,66 ± 1,24	2,86 ± 1,24	559,0	0,516
16 (ryba)	3,69 ± 1,39	3,91 ± 1,54	514,5	0,218
Σ (součet hodnot)	45,11 ± 8,15	42,03 ± 8,06	481,5	0,123

P – průměr, SO - směrodatná odchylka

\*\* signifikantní výsledek ( $p < 0,05$ ) po Tukeyho korekci

\* výsledek signifikantní na úrovni trendu ( $p < 0,1$ ) po Tukeyho korekci

V absolutních hodnotách byla hodnocena jako nejvíce příjemná vůně pomeranče (položka č. 1) pro autistickou skupinu a vůně banánu (položka č. 5) pro kontrolní skupinu. Jako nejvíce nepříjemná byla autistickou skupinou hodnocena vůně hřebíčku (položka č. 12) a pro kontrolní skupinu vůně terpentýnu (položka č. 8). Výsledky shrnuje tabulka č. 17.

**Tab. 17: Absolutní hodnoty nejvíce a nejméně příjemně hodnocených položek**

	Autisté položka (skóre)	Kontroly položka (skóre)
Nejvíce příjemné	pomeranč (1,66)	banán (1,63)
Nejméně příjemné	hřebíček (3,89)	terpentýn (4,03)

Autistickou skupinou nejlépe identifikovatelná položka (č. 1 – pomeranč) byla také v této skupině testovaných osob považována za nejpříjemnější vůni. Stejně tak položka nejobtížněji identifikovatelná (č. 12 – hřebíček) byla posuzována autisty jako nejméně příjemná vůně. Je možné, že schopnost čichové identifikace u autistických dětí by mohla souviset s příjemností dané vůně, přinejmenším v krajních pólech stupnice příjemnosti.

#### **Závažnost autistické psychopatologie a čichové funkce**

Pro závažnost autistické symptomatologie vyjádřenou celkovým skórem škály CARS nebyla zjištěna statisticky významná korelace ani s dosaženou hodnotou čichového prahu ( $r = 0,127$ ,  $p = 0,469$ ), ani s hodnotou čichové identifikace ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,981$ ), ani s čichovou preferencí ( $r = -0,173$ ,  $p = 0,319$ ). Neprokázáli jsme ani vztah mezi položkou 9 škály CARS (čichová, chuťová a hmatová reakce) a hodnotou čichového prahu ( $r = 0,103$ ,  $p = 0,555$ ), hodnotou čichové identifikace ( $r = 0,247$ ,  $p = 0,152$ ) ani s čichovou preferencí ( $r = -0,058$ ,  $p = 0,741$ ). Stupeň závažnosti autistické psychopatologie daný celkovým skóre

ani narušení smyslového vnímání vyjádřené v položce 9 (čich, chuť, hmat) observační škály CARS nemá podle našich výsledků vliv na hodnocené čichové funkce v autistické skupině.

## 5.4. Diskuse

Naše studie poskytla podrobné údaje o čichových schopnostech dětí a adolescentů s Aspergerovým syndromem a vysoce funkčním autismem. Našli jsme zvýšený čichový práh (= numericky nižší hodnotu naměřenou testem Sniffin‘Sticks, to znamená nižší senzitivitu) a téměř normální schopnost čichové identifikace (14 položek z 16 bylo v porovnání autistické a kontrolní skupiny bez rozdílu, 1 položka byla rozpoznána autistickou skupinou lépe a 1 položka hůře). Brewer a kol. (2006) vyslovili hypotézu, že porozumění maturace různých čichových schopností v kontextu mozkových strukturálních a funkčních změn bude důležité pro porozumění povahy a typu deficitů nalezených u neurovývojových poruch. Poruchy se vznikem v dětství jako jsou poruchy autistického spektra, v jejichž etiopatogenezi hrají důležitou roli mozkové struktury týkající se významně i čichu, pravděpodobně budou mít větší dopad na čichové funkce dozrávající již během dětství (například senzitivita měřená detekcí prahu). Stejně tak se později projeví narušení čichových funkcí dozrávajících až v průběhu dospívání (např. čichová identifikace). Časně vývojové poškození, které ovlivní čichové a jiné související neurální systémy, může způsobit čichový deficit až v době, kdy by některé čichové funkce normálně dosáhly zralosti. V této souvislosti Brewer používá termín „růst do deficitu“.

Čtyři předchozí studie čichových funkcí u pacientů s PAS prokázaly nenarušenou schopnost detekce měřenou pomocí čichového prahu a jak zhoršenou, tak normální schopnost čichové identifikace. V první z nich Suzuki a kol. (2003) zjistili normální schopnost detekce čichem, ale zhoršenou čichovou identifikaci u dospělých s Aspergerovým syndromem. Tyto výsledky jsou v rozporu s výsledky naší studie, ale v souladu s předchozí hypotézou, která uvádí, že schopnost čichové identifikace ve vztahu

k PAS se může postupně zhoršit až k deficitu s rostoucím věkem. Jsou zde samozřejmě metodologické rozdíly mezi oběma studii, které mohou vysvětlit rozdílné výsledky. Suzuki a kol. vyšetřovali pouze malý soubor (12 osob ve skupině pacientů s Aspergerovým syndromem a 12 osob v kontrolní skupině). Skupiny byly složeny pouze z dospělých mužů (průměrný věk = 33 let).

Zhoršenou čichovou identifikaci u dětí s vysoce funkčním autismem prokázala studie Bennettové a kol. (2007). Ve studii vyšetřovali starší osoby, než jsme testovali my (průměrný věk ve studii Bennettové byl 14,4 roku versus 10,8 roků v naší studii), takže je možným vysvětlením, že autistická skupina v naší studii může „vyrůst do deficitu“, až se stane starší. Bennettová se spolupracovníky zkoumali jak čichové, tak chuťové funkce u osob s autismem, ale zaměřili se hlavně na vyšetřování chuti (byla zkoumána chuťová identifikace a chuťový práh proti vyšetření samotné čichové identifikace). Čichová identifikace byla měřena pomocí Sniffin' Sticks Odor Identification Screening Test, kterým se hodnotí rozpoznání 12 běžných vůní. Bohužel autoři ve výsledcích studie nezmiňují dosažené skóre u jednotlivých položek, které by bylo zajímavé pro porovnání s výsledky naší studie.

Brewer a kol. (2009) zkoumali děti s vysoce funkčním autismem ve věku 5 - 9 let a nenalezli žádný statisticky významný rozdíl mezi autistickou a kontrolní skupinou ve schopnosti čichové identifikace (k měření použili vizualizovanou formu testu UPSIT). Zatímco výsledky prvních dvou studií (Suzuki a Bennetto) se od našich výsledků lišily, výsledky studie Brewera a kol. se s našimi shodovaly. Nepřítomnost deficitu čichové identifikace u pacientů s HFA nasvědčuje tomu, že by mohl být způsobený prozatím nematurovanou (nezralou) čichovou identifikací v mladší věkové skupině. Limitací studie Brewera a kol. bylo, že měření čichové identifikace proběhlo pomocí dosud nepoužité

obrazové formy testu UPSIT. Také celkový počet vyšetřovaných osob byl malý (v obou skupinách celkem 30 osob).

Brewerem a kol. (2006) postulovaná hypotéza, že se schopnost čichové identifikace u dětí s vysoce funkčním autismem snižuje s rostoucím věkem, byla potvrzena v pětileté follow-up studii dětí s HFA prováděné May a kol. (2011). Autoři našli u skupiny dětí s HFA i u kontrolní skupiny (stejných jako v předchozí studii Brewera z roku 2009) zlepšení čichové identifikace, ale toto zlepšení bylo více heterogenní v autistické skupině než ve skupině kontrolní. Toto je ve shodě s našimi výsledky (soubor námi testovaných osob byl podobného věku jako ve studii May), kdy schopnost čichové identifikace korelovala pozitivně s věkem v kontrolní skupině, ale ne ve skupině autistické.

Druhou částí výzkumu May a kol. (2011) bylo srovnání unirhinální čichové identifikace u dětí s vysoce funkčním autismem, Aspergerovým syndromem a kontrolní skupinou. V každé skupině bylo 12 osob, průměrný věk u skupiny pacientů s AS byl 10,8 let, u pacientů s HFA 10,6 let a u kontrolní skupiny 9,7 let. Schopnost čichové identifikace byla horší u dětí s HFA v porovnání s dětmi s AS a kontrolní skupinou. Naše klinická skupina zahrnovala děti s oběma diagnózami (většina měla diagnostikovaný Aspergerův syndrom, pět bylo pacientů s vysoce funkčním autismem). Výsledky naší studie nacházející intaktní schopnost čichové identifikace měřenou birhinálně se shodují s předchozími výsledky May a kol. May a spolupracovníci našli také větší deficit čichové identifikace při čichání levou nosní dírkou u osob s HFA, zatímco osoby s AS a kontroly vykazovaly lepší schopnost identifikace při čichání levou dírkou. Tyto rozdíly však nebyly statisticky signifikantní. Podle autorů studie rozdíly ve schopnosti unirhinální čichové identifikace pravděpodobně znamenají narušení levé a pravé orbitofrontální oblasti u dětí s vysoce funkčním autismem ve srovnání s kontrolami.

Vztah mezi čichovou identifikací a skóry položek diagnostického interview ADI-R týkající se sociální vzájemnosti, zahájení a udržení konverzace zkoumala studie Bennettové a spolupracovníků (2007). U osob s autismem souvisela čichová identifikace na hranici významnosti se schopností sociální verbalizace ( $p = 0,05$ ) a signifikantně se schopností udržení vzájemné konverzace ( $p = 0,01$ ), když děti s horším skóre čichové identifikace vykázaly větší sociální narušení. Vztah mezi čichovými funkcemi a autistickou symptomatologií jsme zkoumali i v naší studii. Pro hodnocení závažnosti jsme použili celkové skóre observační škály CARS a pro narušení smyslového vnímání včetně čichu skóre položky č. 9 škály CARS (čichová, chuťová a hmatová reakce). Ani v celkové závažnosti, ani v položce týkající se sensorických abnormalit jsme však korelaci s čichovými funkcemi neprokázali.

Žádná z předchozích studií (Suzuki, Bennetto, Brewer a May) se nezabývala další stránkou čichu – příjemností pachových vjemů. Naše studie prokázala odlišné vnímání libosti a nelibosti známých vůní ve skupině pacientů s PAS proti kontrolám. Toto zjištění může mít důležité teoretické důsledky. Narušení čichových funkcí se objevuje mezi dosud studovanými neurodegenerativními a psychiatrickými poruchami nejvýrazněji sdružené s Parkinsonovou nemocí. Zdá se být dokonce biomarkerem tohoto onemocnění. Testování čichových schopností se stalo doporučenou částí diagnostického procesu u Parkinsonovy nemoci v doporučených postupech vydaných Americkou neurologickou společností (Suchowersky a kol., 2006). Je stejně tak možné, že čichová dysfunkce by mohla představovat biomarker i pro autismus.

Metaanalýza PET a fMRI studií zpracovávání emocí ukázala, že čichové a chuťové podněty byly nejsilnějšími predikory aktivace amygdaly (Costafreda a kol., 2008). Amygdala hraje důležitou roli v sociálním chování a poznávacích schopnostech. V různých studiích byly shromážděny přesvědčivé důkazy pro dysfunkci a abnormální velikost

amygdaly u osob s autismem (Baron-Cohen a kol., 2000; Pierce a kol., 2001; Stanfield a kol., 2008). Můžeme pouze spekulovat o spojení mezi dysfunkcí amygdaly a čichovými abnormalitami u poruch autistického spektra. Design naší studie nezahrnoval vyšetření funkční zobrazovací metodou, která by mohla objasnit význam tohoto možného spojení. Jestli takové spojení existuje, tak by podporovalo možnou roli čichové dysfunkce jako biomarkeru autismu. Další podrobné studie na toto téma jsou potřebné.

Z klinického hlediska mohou potíže v identifikaci základních vůní a odlišná čichová preference přispět k vysokému poměru odmítání určitých potravin a selektivitě spojené s jídlem u dětí s autismem (Bennetto a kol., 2007). Na druhé straně by čich mohl mít u osob s PAS také stimulační roli. Randomizovaná, kontrolovaná studie 54 zdravých dobrovolníků zkoumala vliv čichu na náladu, autonomní, endokrinní a imunitní funkce (Kiecolt-Glaser a kol., 2008). Autoři popsali, že vůně citronové silice spolehlivě zvedá náladu a zvyšuje hladinu noradrenalinu v porovnání s vodou a vůní levandule, a to bez ohledu na očekávání nebo předchozí použití v rámci aromaterapie. Malá kazuistická série tří autistických pacientů podporuje toto zjištění i pro osoby s PAS (Wilder a kol., 2008). Pokud byli autističtí pacienti vystaveni vůním, které si sami vybrali jako příjemné, značně se zvýšil jejich výkon v „třídících úkolech“.

Vyšetření čichových funkcí pomocí námi zvolených testů je závislé na spolupráci testované osoby a vyžaduje porozumění instrukcím, je také časově náročnější. Z těchto důvodů se nejeví ve stávající podobě přínosné pro časnou diagnostiku PAS. Další výzkum ukáže, zda se vyšetření čichu uplatní na některé z úrovní diferenciálně diagnostického procesu. Jako více nadějně vidíme možnosti využití poznatků o čichových funkcích u PAS v oblasti intervenční. Podle našich výsledků by mohla vůně pomeranče být vhodná jako možné stimulans pro většinu autistických osob. Poznatky o možné stimulační roli



čichových podnětů by mohly mít důležitý význam v budoucnu pro tréninkové programy zaměřené na osoby s poruchami autistického spektra.

## 5.5. Závěr

V disertační práci jsme se zabývali významem vyšetření čichových funkcí u dětí s poruchami autistického spektra. Smyslové abnormality, i když nepatří k jádrovým příznakům autismu, nacházíme u autistických osob velmi často a již v raném věku. Možnost využití těchto zvláštností pro časnou diagnostiku se stále diskutuje, výzkum se zaměřuje především na vizuální a sluchovou oblast. Přestože byl jasně prokázán deficit čichových schopností u mnoha neuropsychiatrických poruch, čichové funkce u osob s PAS byly dosud zkoumány nedostatečně.

Naše výzkumná práce pojala vyšetření čichu komplexně, testovali jsme čichový práh a identifikaci čichem a našim originálním příspěvkem k výzkumu problematiky bylo testování preference vůní.

1. Testovaná nulová hypotéza „Autistické děti se neliší v testování čichového práhu od normálně se vyvíjejících dětí“ se **nepotvrdila**. U autistických dětí jsme zjistili významně vyšší čichový práh a tedy významně nižší senzitivitu než u kontrolní skupiny.

2. Testovaná nulová hypotéza „Autistické děti se neliší ve schopnosti čichové identifikace od normálně se vyvíjejících dětí“ se **potvrdila**. V celkovém skóre čichové identifikace se obě skupiny nelišily. Naše výsledky podporují hypotézu postulovanou Brewerem vycházející z poznatků o maturaci mozku, že se u poruch s časným začátkem projeví deficit čichových funkcí až v době jejich dozrání. U dětí s PAS se podle této hypotézy projeví nejdříve deficit čichových schopností dozrávajících již v raném dětství, jako je například čichová senzitivita (měřená testováním práhu). V případě čichové identifikace je nejprve zapotřebí, aby kvůli fyziologicky pozdější maturaci této funkce osoby s PAS „vyrostly do deficitu“. Tuto hypotézu podporuje i náš další výsledek, že schopnost čichové

identifikace vyjádřená celkovým skóre korelovala signifikantně s věkem v kontrolní skupině na rozdíl od skupiny autistické.

V naší práci jsme se mimo celkového skóre zajímali o vyhodnocení identifikace jednotlivých položek testu Sniffin‘Sticks. Statisticky významně lépe identifikovala autistická skupina vůni pomeranče, hůře vůni hřebíčku. Tyto výsledky úzce souvisí s hodnocením libosti/nelibosti.

3. Testovaná nulová hypotéza „Autistické děti se neliší v preferenci vůní od normálně se vyvíjejících dětí“ se **nepotvrdila**. Osoby v autistické skupině hodnotily všechny vůně v celkovém skóre jako méně příjemné než osoby v kontrolní skupině, i když rozdíl nebyl statisticky signifikantní. U celé řady jednotlivých položek jsme zjistili významné rozdíly v preferenci vůní. Unikátní data vznikla porovnáním výsledků čichové identifikace a preference. Autistickou skupinou nejlépe identifikovatelná položka (č. 1 – pomeranč) byla také v této skupině považována za nejpříjemnější vůni. Stejně tak položka nejobtížněji identifikovatelná (č. 12 – hřebíček) byla posuzována autisty jako nejméně příjemná vůně. Je možné, že schopnost čichové identifikace u autistických dětí by mohla souviset s příjemností dané vůně, přinejmenším v krajních pólech stupnice příjemnosti.

4. Testovaná nulová hypotéza „Závažnost autistické psychopatologie nemá vliv na čichové funkce“ se **potvrdila**. Stupeň závažnosti autistické psychopatologie daný celkovým skóre ani narušení smyslového vnímání vyjádřené v položce 9 (čich, chuť, hmat) observační škály CARS neměly podle našich výsledků vliv na hodnocené čichové funkce v autistické skupině.

Vyšetření čichu v psychiatrii je perspektivní metodou sloužící jak k výzkumné, tak ke klinické práci. Potěšitelné je, že nejen materiálně nákladná složitá vyšetření, ale i jednoduchá neinvazivní metoda může významně přispět k diagnostickému a výzkumnému procesu. Narušení čichových funkcí u poruch autistického spektra jsme výsledky naší

práce potvrdili. Čichové funkce jsou potenciálním markerem vulnerability mnoha psychiatrických poruch včetně PAS. Pro ověření dosavadních výsledků a pro praktické využití vyšetření čichu však bude třeba dalšího specificky zaměřeného výzkumu.

## Literatura

*Tento nečíslovaný seznam obsahuje celkem 221 odkazů.*

AACAP official action. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1997, 36, 177-193.

Accardo, P.J., Blondis, T.A., Whitman, B.Y., Stein, M.A. (Eds.). *Attention Deficits and Hyperactivity in Children and Adults*. 2<sup>nd</sup> Edition. New York: Marcel Dekker, 2000.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 3<sup>rd</sup> Edition (DSM-III)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1980.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (DSM-IV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.

Amsterdam, J.D., Settle, R.G., Doty, R.L., Abelman, E., Winokur, A. Taste and smell perception in depression. *Biological Psychiatry*. 1987, 22, 1481-1485.

Andari, E., Duhamel, J.R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., Siriqu, A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2010, 107, 4389-4394.

Ashburner, J., Ziviani, J., Rodger, S. Sensory processing and classroom emotional, behavioral, and educational outcomes in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Occupational Therapy*. 2008, 62, 564-573.

Asperger, H. Die „autistischen Psychopaten“ im Kindersalter. *Archive für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1944, 117, 76-136.

Attwood, T.: *Asperger's syndrome: A guide for parents and professionals*. London : Jessica Kingsley Publications, 1998.

- Attwood, T. Frameworks for behavioral interventions. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2003a, 12, 65-86.
- Attwood, T.: *Is there a difference between Asperger's Syndrome and high functioning autism?* [online]. 2003b- [cit. 28.9.2011]. Dostupné z : [www.tonyattwood.com.au](http://www.tonyattwood.com.au).
- Axel, R. The molecular logic of smell. *Scientific American*. 1995, 273, 154-159.
- Aylward, E.H., Minshew, N.J., Field, K., Sparks, B.F., Singh, N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*. 2002, 59, 175-183.
- Bacchelli, E., Maestrini, E. Autism spectrum disorders: molecular genetic advances. *American Journal of Medical Genetics Part C*. 2006, 142 C, 13-23.
- Baghdadli, A., Picot, M.C., Pascal, C., Pry, R., Aussilloux, C. Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2003, 12, 122–127.
- Baird, G., Charman, T., Baron-Cohen, S., Cox, A., Swettenham, J., Wheelwright, S., Drew, A. A screening instrument for autism at 18 months of age: A 6-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000, 39, 694-702.
- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., Charman, T. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet*. 2006, 368, 210-215.
- Baker, A.E.Z., Lane, A., Angley, M.T., Young, R.L. The relationship between sensory processing patterns and behavioural responsiveness in autistic disorder: a pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorder*. 2008, 38, 867-875.
- Baranek, G.T., David, F.J., Poe, M.D., Stone, W.L., Watson, L.R. Sensory experiences questionnaire: Discriminating sensory features in young children with autism, developmental delays, and typical development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006, 47, 591-601.

- Barnett, R., Maruff, P., Purcell, R., Wainwright, K., Kyrios, M., Brewer, W., Pantelis, C. Olfactory identification deficits in obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine*. 1999, 29, 1227-1233.
- Barnhill, G.P., Myles, B.S. Attributional style and depression in adolescents with Asperger syndrome. *Journal of Positive Behaviour Interventions*. 2001, 3, 175-182.
- Baron-Cohen, S., Allen, J., Gillberg, C. Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *British Journal of Psychiatry*. 1992, 161, 839-843.
- Baron-Cohen, S., Ring, H.A., Bullmore, E.T., Wheelwright, S., Ashwin, C., Williams, S.C.R. The amygdala theory of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2000, 24, 355-364.
- Baron-Cohen, S., Scott, F.J., Allison, C., Williams, J., Bolton, P., Matthews, F.E. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *British Journal of Psychiatry*. 2009, 194, 500-509.
- Battaglia, A., Carey, J.C. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *American Journal of Medical Genetics Part C*. 2006, 142 C, 3-7.
- Baxter, L.R. PET studies of cerebral function in major depression and obsessive compulsive disorder: The emerging prefrontal cortex consensus. *Annals of Clinical Psychiatry*. 1991, 3, 103-109.
- Bennett, T., Szatmari, P., Bryson S., Volden, J., Zwaigenbaum, L., Vaccarell, L., Duku, E., Boyle, M. Differentiating autism and Asperger syndrome on the basis of language delay or impairment. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008, 38, 616-625.
- Bennetto, L., Kushner, E.S., Hyman, S. Olfaction and taste processing in autism. *Biological Psychiatry*. 2007, 62, 1015-1021.

- Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S.A., Engel-Yeger, B., Gal, E. A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009, 39, 1-11.
- Borovanský, L., Hromada, J., Kos, J., Zrzavý, J., Žlábek, K. *Soustavná anatomie člověka*. Praha: Statní zdravotnické nakladatelství, 1967.
- Brewer, W.J., Brereton, A., Tonge, B.J. Dissociation of age and ability on a visual analogue of the University of Pennsylvania Smell Identification Test in children with autism. *Research of Autism Spectrum Disorders*. 2008, 2, 612-620.
- Brewer, W.J., Castle, D., Pantelis, Ch. *Olfaction and the Brain*. New York: Cambridge University Press, 2006.
- Bryson, S.E., Rogers, S.J., Fombonne, E. Autism spectrum disorders: early detection, intervention, education, and psychopharmacological management. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003, 48, 506-16.
- Buck, L.B. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annual Review of Neuroscience*. 1996, 19, 517-544.
- Buck, L.B., Axel, R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991, 65, 175-187.
- Costafreda, S.G., Brammer, M.J., David, A.S., Fu, C.H.Y. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Research Reviews*. 2008, 58, 57-70.
- Courchesne, E., Carper, R., Akshoomoff, N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 2003, 290, 337-344.
- Courchesne, E., Redcay, E., Kennedy, D.P. The autistic brain: birth through adulthood. *Current Opinion in Neurology*. 2004, 17, 489-496.
- Čihák, R. *Anatomie 3*. Praha: Grada, 2004.



Daum, R.F., Sekinger, B., Kopal, G., Lang, C.J. Olfactory testing with „Sniffin‘Sticks“ for clinical diagnosis of Parkinson disease. *Nervenarzt*. 2000, 71, 643-650.

Dawson, G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*. 2008, 20, 775-803.

Desperet J. Some considerations relating to the genesis of autistic behavior in children. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1956, 20, 335–350.

Dietz, C., Swinkels, S., van Daalen, E., Kerkhof, I.H., van Engeland, H., Buitelaar, J.K. Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. II: the development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). Design and general findings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006, 36, 713-722.

Ditraglia, G.M., Press, D.S., Butters, N., Jernigan, T.L., Cermak, L.S., Velin, R.A., Shear, P.K., Irwin, M., Schuckit, M. Assesment of olfactory deficits in detoxified alcoholics. *Alcohol*. 1991, 8, 109-115.

Doty, R.L. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2<sup>nd</sup> Edition. New York: Marcel Dekker, 2003.

Doty, R.L., Bromley, S.M., Stern, M.B. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson’s disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration*. 1995, 4, 93-97.

Doty, R.L., Mishra, A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoskope*. 2001, 111, 409-423.

Doty, R.L., Shaman, P., Appelbaum, S.L., Giberson, R., Siksorski, L., Rosenberg, L. Smell identification ability: changes with age. *Science*. 1984, 226, 1441-1443.

Double, K.L., Rowe, D.B., Hayes, M., Chan, D.K., Blackie, J., Corbett, A., Joffe, R., Fung, V.S., Morris, V.S., Halliday, G.M. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Archives of Neurology*. 2003, 60, 545-549.

- Ehlers, S., Gillberg, C. The epidemiology of Asperger syndrome. A total population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1993, 34, 1327-1350.
- Eisenmajer, R., Prior, M., Leekam, S., Wing, L., Gould, J., Welham, M., Ong, B. Comparison of clinical symptoms in autism and Asperger syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996, 35, 1523-1531.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U.H., Gottesman, I.I. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York high-risk project. *American Journal of Psychiatry*. 2000, 157, 1416-1422.
- Fombonne, E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research*. 2009, 65, 591-598.
- Frith, U. Emmanuel Miller lecture: Confusions and controversies about Asperger syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004, 45, 672-686.
- Gansler, D.A., Fucetola, R., Kregel, M., Stetson, S., Zimering, R., Makary, C. Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1998, 186, 776-781.
- Ganong, W.F. *Přehled lékařské fyziologie*. Jinočany: Nakladatelství a vydavatelství H a H, 1995.
- Gilbert, P.E., Barr, P.J., Murphy, C. Differences in olfactory and visual memory in patients with pathologically confirmed Alzheimer's disease and the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2004, 10, 835-842.
- Gillberg, C. Asperger syndrome and high functioning autism. *British Journal of Psychiatry*. 1998, 171, 200-209.

Gillberg, C., Stefenburg, S., Schaumann, H. Is autism more common now than ten years ago? *British Journal of Psychiatry*. 1991, 158, 403-409.

Goldberg, E.D., Goldberg, R.J., Vannopen, B. Sense of smell and obsessional behavior. *American Journal of Psychiatry*. 1991, 148, 1757.

Goldberg, W.A., Osann, K., Filipek, P.A., Laulhere, T., Jarvis, K., Modahl, C., Flodman, P., Spence, M.A. Language and other regression: assessment and timing. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003, 33, 607-616.

Grandin, T. An insight view of autism. In Schopler, E., Mesibov, G.B. (Eds.) *High-Functioning Individuals with Autism*. New York: Plenum, 1992.

Gross-Isseroff, R., Luca-Haimovici, K., Sasson, Y., Kindler, S., Kotler, M., Zohar, J. Olfactory sensitivity in major depression disorder and obsessive compulsive disorder. *Biological Psychiatry*. 1994, 35, 798-802.

Guastella, A., Einfeld, S.L., Gray, K.M., Rinehart, N.J., Tonge, B.J., Lambert, T.J., Hickie, I.B. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*. 2010, 67, 692-694.

Happé, F. Criteria, categories, and continua: Autism and related disorders in DSM-5. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011, 50, 540-542.

Hawkes, C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Movement Disorders*. 2003, 18, 364-372.

Hermesh, H., Zohar, J., Weizman, A., Voet, H., Gross-Isseroff, R. Orbitofrontal cortex dysfunction in obsessive-compulsive disorder? II. Olfactory quality discrimination in obsessive-compulsive disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 1999, 9, 415-420.

Hilton, C., Graver, K., LaVasser, P. Relationship between social competence and sensory processing in children with high functioning autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2007, 1, 164-173.

- Hippler, K., Klicpera, C. A retrospective analysis of the clinical case records of „autistic psychopaths“ diagnosed by Hans Asperger and his team at the University Children’s Hospital, Vienna. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2003, 358, 291-301.
- Hitoglou, M., Ververi, A., Antoniadis, A., Zafeiriou, D.I. Childhood autism and auditory system abnormalities. *Pediatric Neurology*. 2010, 42, 309-314.
- Hollander, E., Bartz, J., Chaplin, W., Phillips, A., Sumner, J., Soorya, L., Anagnostou, E., Wasserman, S. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biological Psychiatry*. 2007, 61, 498-503.
- Hollander, E., Novotny, S., Hanratty, M., Yaffe, R., DeCaria, C.M., Aronowitz, B.R., Mosovich, S. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviours in autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003, 28, 193-198.
- Hort, V., Hrdlička, M., Kocourková, J., Malá, E. a kol. *Dětská a adolescentní psychiatrie*. 1.vydání. Praha: Portál, 2000.
- Howlin, P. Outcome in adult life for more able individuals with autism or Asperger syndrome. *Autism*. 2000, 4, 63-83.
- Howlin, P. Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: Implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003, 33, 3-13.
- Höschl, C., Libiger, J., Švestka, J., et al. *Psychiatrie*. 1. vydání. Praha: Tigis, 2002.
- Hrdlička, M., Dudová, I. Dětský autismus jako modelová porucha se sociálním deficitem. *Česko-slovenská Pediatrie*. 2007, 62, 619-630.
- Hrdlička, M., Dudová, I. Pokroky ve farmakoterapii dětského autismu. *Postgraduální medicína*, 2012, 14, č.1 – v tisku.
- Hrdlička, M., Komárek, V. (Eds). *Dětský autismus*. 1.vydání. Praha: Portál, 2004.

Hrdlička, M., Komárek, V., Faladová, L., Zumrová, A., Beranová, I. EEG abnormalities are not associated with symptom severity in childhood autism. *Studia Psychologica*. 2004a, 46, 229-234.

Hrdlička, M., Komárek, V., Propper, L., Kulíšek, R., Zumrová, A., Faladová, L., Havlovicová, M., Sedláček, Z., Blatný, M., Urbánek, T. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2004b, 13, 209-213.

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G. 'Sniffin' Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*. 1997, 22, 39-52.

Challman, T.D., Barbaresi, W.J., Katusic, S.K., Weaver, A. The yield of the medical evaluation of children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003, 33, 187-192.

Charman T. The prevalence of autism spectrum disorders. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2002, 11, 249–256.

Jones, B.P., Butters, N., Moskowitz, H.R., Montgomery, K. Olfactory and gustatory capacities of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia*. 1978, 16, 323-327.

Jones, C.R.G., Happé, F., Baird, G., Simonoff, E., Marsden, A.J.S., Tregay, J., Phillips, R., Goswami, U., Thomson, J.M., Charman, T. Auditory discrimination and auditory sensory behaviours in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*. 2009, 47, 2850-2858.

Jones-Gotman, M., Zatorre, R.J. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*. 1988, 26, 387-400.

Kagan-Kushnir, T., Roberts, S.W., Snead, O.C. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence – based guideline. *Journal of Child Neurology*. 2005, 20, 197–206.

- Kanner, L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943, 217-250.
- Karsz, F., Vance, A., Anderson, V.A., Brann, P.G., Wood, S.J., Pantelis, C., Brewer, W.J. Olfactory impairments in child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008, 69, 1462-1468.
- Katzenschlager, R., Lees, A.J. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Current Opinion in Neurology*. 2004, 17, 417-423.
- Kern, J.K., Trivedi, M.H., Garver, C.R., Grannemann, B.D., Andrews, A.A., Savla, J.S., Johnson, D.G., Mehta, J.A., Schroeder, J.L. The pattern of sensory processing abnormalities in autism. *Autism*. 2006, 10, 480-494.
- Kern, J.K., Trivedi, M.H., Grannemann, B.D., Garver, C.R., Johnson, D.G., Andrews, A.A., Savla, J.S., Mehta, J.A., Schroeder, J.L. Sensory correlations in autism. *Autism*. 2007, 11, 123-134.
- Kesslak, J.P., Profitt, B.F., Criswell, P. Olfactory function in chronic alcoholics. *Perceptual and Motor Skills*. 1991, 73, 551-554.
- Khalifa, S., Bruneau, N., Roge, B., Georgieff, N., Veuillet, E., Adrien, J.L., Barthelemy, C., Collet, L. Increased perception of loudness in autism. *Hearing Research*. 2004, 198, 87-92.
- Kiecolt-Glaser, J.K., Graham, J.E., Malarkey, W.B., Porter, K., Lemeshow, S., Glaser, R. Olfactory influences on mood and autonomic, endocrine and immune function. *Psychoneuroendocrinology*. 2008, 33, 328-339.
- Kientz, M.A., Dunn, W. A comparison of the performance of children with and without autism on the sensory profile. *American Journal of Occupational Therapy*. 1997, 51, 530-537.
- Kim, Y.S., Leventhal, B.L., Koh, Y.-J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E.-Ch., Cheon, K.-A., Kim, S.-J., Kim, Y.-K., Lee, H.K., Song, D.-H., Grinker, R.R. Prevalence of autism

spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*. 2011, 168, 904-912.

Klin, A., Volkmar, F.R. Asperger syndrome. In Cohen, D.J., Volkmar, F.R. (Eds.): *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. 2<sup>nd</sup> Edition. New York: Wiley, 1997.

Klin, A., Volkmar, F.R., Sparrow, S.S. *Asperger Syndrome*. 1<sup>st</sup> Edition. New York: Guilford Press, 2000.

Klin, A., Volkmar, F.R., Sparrow, S.S., Cicchetti, D. V., Rourke, B.P. Validity and neuropsychological characterization of Asperger Syndrome: Convergence with Nonverbal Learning Disabilities Syndrome. *Journal of Child psychology and Psychiatry*. 1995, 36, 1127-40.

Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C.M., Seeber, H., Pauli, E., Hummel, T. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2000, 257, 205-211.

Koenig, K., Rubin, E., Klin, A., Volkmar, F.R. Autism and the pervasive developmental disorders. In Zeanah, C.H. *Handbook of Infant Mental Health*. New York: Guilford Press, 2000.

Kopala, L.C., Good, K.P. Olfactory identification ability in patients with panic disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 1996, 21, 340-342.

Kosinovsky, B., Hermon, S., Yoran-Hegesh, R., Golomb, A., Senecky, Y., Goez, H., Kramer, U. The yield of laboratory investigations in children with infantile autism. *Journal of Neural Transmission*. 2005, 112, 587-596.

- Krug, D.A., Arick, J., Almond, P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1980, 21, 221-229.
- Krüger, S., Frasnelli, J., Bräunig, P., Hummel, T. Increased olfactory sensitivity in euthymic patients with bipolar disorder with event-related episodes compared with patients with bipolar disorder without such episodes. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2006, 31, 263-270.
- Landa, R., Garret-Mayer, E. Development in infants with autism spectrum disorders: A prospective study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006, 47, 629-638.
- Landa, R., Holman, K., Garrett- Mayer, E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*. 2007, 64, 853-864.
- Lane, A.E., Dennis, S.J., Geraghty, M.E. Brief report: Further evidence of sensory subtypes in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010a, 41, 826-831.
- Lane, A.E., Young, R.L., Baker, A.E., Angley, M.T. Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010b, 40, 112-122.
- Leekam, S.R., Nieto, C., Libby, S.J., Wing, L., Gould, J. Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007, 37, 894-910.
- Lewis, M. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 2<sup>nd</sup> Edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
- Liss, M., Saulnier, C., Fein, D., Kinsbourne, M. Sensory and attention abnormalities in autistic spectrum disorders. *Autism*. 2006, 10, 155-172.



- Lombion-Pouthier, S., Vandel, P., Nezel, S., Naften, E., Milot, J.L. Odor perception in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2006, 90, 187-191.
- Lord, C., Rutter, M., LeCouteur, A. Autism diagnostic interview - revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1994, 24, 659-685.
- Lord, C., Shulman, C., DiLavore, P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004, 45, 936-955.
- Lösche, G. Sensorimotor and action development in autistic children from infancy to early childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1990, 31, 749-761.
- Lovaas, O.I. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1987, 55, 3-9.
- Macintosh, K.E., Dissanayke, C. Annotation: The similarities and differences between autistic disorder and Asperger's disorder: A review of the empirical evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004, 45, 421-434.
- Maestro, S., Muratori, F., Cesari, A., Cavallaro, M.C., Paziente, A., Pecini, C., Grassi, C., Manfredi, A., Sommaro, C. Course of autism signs in the first year of life. *Psychopathology*. 2005, 38, 26-31.
- Mahoney, W. J., Szatmari, P., MacLean, J.E., Bryson, S. E., Bartolucci, G., Walter, S.D., Jones, M.B., Zwaigenbaum L. Reliability and accuracy of differentiating Pervasive Developmental Disorder subtypes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1998, 37, 278-285.
- Manjiviona, J., Prior, M. Neuropsychological profiles of children with Asperger syndrome and autism. *Autism*. 1999, 3, 327-356.

- Mauk, J.E. Autism and pervasive developmental disorders. *Pediatric Clinics of North America*. 1993, 40, 567 - 578.
- May, T., Brewer, W.J., Rinehart, N.J., Enticott, P.G., Brereton, A.V., Tonge, B.J. Differential olfactory identification in children with autism and Asperger's disorder: a comparative and longitudinal study. *Journal of Autism and Development Disorders*. 2011, 41, 837-847.
- McDougle, C.J., Kresch, L.E., Goodman, W.K., Naylor, S.T., Volkmar, F.R., Cohen, D.J., Price, L.H. A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1995, 152, 772-777.
- Mesholam, R.I., Moberg, P.J., Mahr, R.N., Doty, R.L. Olfaction in neurodegenerative disease. *Archives of Neurology*. 1998, 55, 84-90.
- Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka*. Praha: Psychiatrické centrum, 1992.
- Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Diagnostická kritéria pro výzkum*. Praha: Psychiatrické centrum, 1996.
- Miller, A., Mungersdorf, M., Reichmann, H., Strehle, G., Hummel, T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2002, 9, 521-524.
- Miller, J.N., Ozonoff, S. The external validity of Asperger disorder: lack of evidence from the domain of neuropsychology. *Journal of Abnormal Psychology*. 2000, 109, 227-238.
- Miller, L.J., Anzalone, M.E., Lane, S.J., Cermak, S.A., Osten, E.T. Concept evolution in sensory integration: A proposed nosology for diagnosis. *American Journal of Occupational Therapy*. 2007, 61, 135-140.
- Mitchell, S., Brian, J., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Szatmari, P., Smith, I., Bryson, S. Early language and communication development of infants later diagnosed with autism

spectrum disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2006, 27, S69-S78.

Moberg, P.J., Agrin, R., Gur, R.E., Gur, R.C., Turetsky, B.I., Doty, R.L. Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review. *Neuropsychopharmacology*. 1999, 21, 325-340.

Moye, L.A. Multiple analyses in clinical trials. New York: Springer, 2003.

Murphy, K.R., Barkley, R.A., Bush, T. Executive functioning and olfactory identification in young adults with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychologia*. 2001, 15, 211-220.

Murphy, C., Schubert, C.R., Cruickshanks, K.J., Klein, B.E., Klein, R., Nondahl, D.M. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*. 2002, 288, 2307-2312.

Naik, B.S., Shetty, N., Maben, E.V.S. Drug-induced taste disorders. *European Journal of Internal Medicine*. 2010, 21, 240-243.

Nelson, K.B., Grether, J.K., Croen, L.A., Dambrosia, J.M., Dickens, B.F., Jelliffe, L.L., Hansen, R.L., Phillips, T.M. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Annals of Neurology*. 2001, 49, 597-606.

Nesnidalová R. *Extrémní osamělost*. 1. vydání. Praha: Avicenum, 1973.

Nicholson, R., Szatmari, P. Genetic and neurodevelopmental influences in autistic disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003, 48, 526-537.

Owen, M.J., Cardno, A.G., O'Donovan, M.C. Psychiatric genetics: back to the future. *Molecular Psychiatry*. 2000, 5, 22-31.

Ozonoff, S., Iosif, A.M., Baguio, F., Cook, I.C., Hill, M.M., Hutman, T., Rogers, S.J., Rozga, A., Sangha, S., Sigman, M., Steinfeld, M.B., Young, G.S. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2010, 49, 256-266.

- Ozonoff, S., Macari, S., Young, G.S., Goldring, S., Thompson, M., Rogers, S.J. Atypical object exploration at 12 months of age is associated with autism in a prospective sample. *Autism*. 2008, 12, 457-472.
- Ozonoff, S., South, M., Miller, J.N. DSM-IV defined Asperger syndrome: cognitive, behavioral and early history differentiation from high-functioning autism. *Autism*. 2000, 4, 29-46.
- Palmen, S.J.M.C., van Engeland H. Review of structural neuroimaging findings in autism. *Journal of Neural Transmission*. 2004, 111, 903–929.
- Perry, E.K., Lee, M.L.W., Martin-Ruiz, C.M., Court, J.A., Volsen, S.G., Merrit, J., Folly, E., Iversen, P.E., Bauman, M.L., Perry, R.H., Wenk, G.L. Cholinergic activity in autism: abnormalities of the cerebral cortex and basal forebrain. *American Journal of Psychiatry*. 2001, 158, 1058–1066.
- Peters, J.M., Hummel, T., Kratzsch, T., Lötsch, J., Skarke, C., Frölich, L. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: an investigation using psychophysical and electrophysical techniques. *American Journal of Psychiatry*. 2003, 160, 1995-2002.
- Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., Desmond, J. Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Archives of General Psychiatry*. 2011, 68, 101-109.
- Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., Courchesne, E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*. 2004, 127, 2703–2716.
- Pierce, K., Muller, R.A., Ambrose, J., Allen, G., Courchesne, E. Face processing occurs outside the fusiform „face area“ in autism: Evidence from functional MRI. *Brain*. 2001, 124, 2059-2073.

- Potter, H., Butters, N. An assessment of olfactory deficits in patients with damage to prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 1980, 18, 621-628.
- Raboch, J., Zvolský, P.a kol. *Psychiatrie*. 1. vydání. Praha: Galén, 2001.
- Rapin, I. Autism. *New England Journal of Medicine*. 1997, 337, 97-104.
- Reznick, J., Baranek, G., Reavis, S., Watson, L., Crais, E. A parent-report instrument for identifying one-year-olds at risk for an eventual diagnosis of autism: The First Year Inventory. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2007, 37, 1691-1710.
- Roalf, D.R., Turetsky, B.I., Owzar, K., Balderston, C.C., Johnson, S.C., Brensinger, C.M., Gur, R.E., Siegel, S.J., Moberg, P.J. Unirhinal olfactory function in schizophrenia patients and first-degree relatives. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006, 18, 389-396.
- Robins, D., Fein, D., Barton, M., Green, J. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2001, 31, 131-144.
- Roelfsema, M.T., Hoekstra, R.A., Allison, C., Wheelwright, S., Brayne, C., Matthews, F.E., Baron-Cohen, S. Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? A school-based study of free regions in the Netherlands. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011 Jun 17 [Epub ahead of print]. DOI 10.1007/s10803-011-1302-1.
- Rogers, M., Bradshaw, J., Panthelis, C. Fronto-striatal deficits in major depression. *Brain Research Bulletin*. 1998, 47, 297-310.
- Rogers, S.J. Empirically supported comprehensive treatments for young children with autism. *Journal of Clinical Child Psychology*. 1998, 27, 168-179.

- Rogers, S.J., Hepburn, S., Wehner, E. Parent reports of sensory symptoms in toddlers with autism and those with other developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003, 33, 631-642.
- Romanos, M., Renner, T.J., Schleckmann, M., Hummel, B., Roos, M., von Mering, C., Pauli, P., Reichmann, H., Warnke, A., Gerlach, M. Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2008, 64, 938-940.
- Rosenberg, R.E., Daniels, A.M., Law, J.K., Law, P.A., Kaufmann, W.E. Trends in autism spectrum disorder diagnoses: 1994-2007. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2009, 39, 1099-1111.
- Rupp., C.I., Kurz, M., Kemmler, G., Mair, D., Hausmann, A., Hinterhuber, H., Fleischhacker, W.W. Reduced olfactory sensitivity, discrimination, and identification in patients with alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2003, 27, 432-439.
- Rutter, M. Autistic children: infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry*. 1970, 2, 435-450.
- Rutter, M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatrica*. 2005, 94, 2–15.
- Rutter, M. Progress in understanding autism: 2007-2010. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011, 41, 395-404.
- Rutter M, Taylor E. *Child and Adolescent Psychiatry*. 4<sup>th</sup> Edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2002.
- Ryan, C.M., Morrow, L.A., Hodgson, M. Cacosmia and neurobehavioral dysfunction associated with occupational exposure to mixtures of organic solvents. *American Journal of Psychiatry*. 1988, 145, 1442-1445.

- Sadock, B.J., Sadock, V.A. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Sandmark, B., Broms, I., Lofgren, L., Ohlson, C.G. Olfactory function in painters exposed to organics solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 1989, 15, 60-63.
- Santangelo, S.L., Tsatsanis, K. What is known about autism: genes, brain, and behavior. *American Journal of Pharmacogenomics*. 2005, 5, 71-92.
- Sedláček, Z., Havlovicová, M., Hrdlička, M. Genetika autismu. *Časopis lékařů českých*. 2002, 141, 376 – 380.
- Seltzer, M.M., Krauss, M.V., Shattuck, P.T., Orsmond, G., Swe, A., Lord, C. The symptoms of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2003, 33, 565-581.
- Serby, M., Corwin, J., Conrad, P., Rotrosen, J. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry*. 1985, 142, 781-782.
- Serby, M., Larson, P., Kalkstein, D. Olfactory sense in psychoses. *Biological Psychiatry*. 1990, 28, 829-830.
- Shevell, M.I., Majnemer, A., Rosenbaum, P., Abrahamowicz, M. Etiologic yield of autistic spectrum disorders: a prospective study. *Journal of Child Neurology*. 2001, 16, 509-512.
- Schopler, E. Are autism and Asperger syndrome (AS) different labels or different disabilities? *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1996, 26, 109-110.
- Schopler, E., Mesibov, G.B. *Autistické chování*. 1. vydání. Praha: Portál, 1997.
- Schopler, E., Reichler, R.J., DeVellis, R.F., Daly, K. Toward objective classification of childhood autism: childhood autism rating scale (CARS). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1980, 10, 91-103.

- Schopler, E., Reichler, R.J., Lansingová, M. *Strategie a metody výuky dětí s autismem a dalšími vývojovými poruchami*. 1. vydání. Praha: Portál, 1998.
- Schultz, R.T. Developmental deficits in social perception in autism: the role of amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005, 23, 125–141.
- Schultz, R.T., Gauthier, I., Klin, A., Fulbright, R.K., Anderson, A.W., Volkmar, F.R., Skudlarski, P., Lacadie, C., Cohen, D.J., Gore, J.C. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Archives of General Psychiatry*. 2000, 57, 331-340.
- Schwartz, B.S., Ford, D.P., Bolla, K.I., Agnew, J., Bleecker, M.L. Solvent associated olfactory dysfunction: Not a predictor of deficits in learning and memory. *American Journal of Psychiatry*. 1991, 148, 751-756.
- Sokol, D.K., Edwards-Brown, M.E. Neuroimaging in autistic spectrum disorders. *Journal of Neuroimaging*. 2004, 14, 8–15.
- Solomon, G.S., Petrie, W.M., Hart, J.R., Brackin, H.B. Jr. Olfactory dysfunction discriminates Alzheimer's dementia from major depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998, 10, 64-67.
- Stanfield, A.C., McIntosh, A.M., Spencer, M.D., Philip, R., Gaur, S., Lawrie, S.M. Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry*. 2008, 23, 289-299.
- Suffin, S.C., Gitlin, M. Olfaction in depression and recovery: A new marker. *Abstracts American Psychiatry Association Meeting*. Washington, DC: American Psychiatry Press, 1986.



- Suchowersky, O., Reich, S., Perlmutter, J., Zesiewicz, T., Gronseth, G., Weiner, W.J. Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). *Neurology*. 2006, 66, 968-975.
- Suzuki, Y., Critchley, H.D., Rowe, A., Howlin, P., Murphy, D.G.M. Impaired olfactory identification in Asperger's syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2003, 15, 105-107.
- Swinkels, S.H., Dietz, C., van Daalen, E., Kerkhof, I.H., van Engeland, H., Buitelaar, J.K. Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. I: the development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006, 36, 723-32.
- Szatmari, P., Bartolucci, G., Bremner, R. Asperger's syndrome and autism: comparison of early history and outcome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1989, 31, 709-720.
- Szatmari, P., Jones, M.B., Zwaigenbaum, L., MacLean, J.E. Genetics of autism: overview and new directions. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 1998, 28, 351-368.
- Tanguay, P.E. Pervasive developmental disorders: a 10-year review. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000, 39, 1079-1109.
- Tharpe, A.M., Bess, F.H., Sladen, D.P., Schissel, H., Couch, S., Schery, T. Auditory characteristics of children with autism. *Ear and Hearing*. 2006, 27, 430-441.
- Thorová, K. *Poruchy autistického spektra*. Praha: Portál, 2006.
- Tidmarsh, L., Volkmar, F.R. Diagnosis and epidemiology of autism spectrum disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2003, 48, 517-525.
- Trevathan, E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *Journal of Child Neurology*. 2004, 19, 49 – 57.

Trillingsgaard, A., Sorensen, E.U., Nemeč, G., Jorgensen, M. What distinguish autism spectrum disorders from other developmental disorders before the age of four years ?

*European Child and Adolescent Psychiatry*. 2005, 14, 65-72.

Vasterling, J.J., Brailey, K., Sutker, P.B. Olfactory identification in combat-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*. 2000, 13, 241-253.

Vasterling, J.J., Brailey, K., Tomlin, H., Rice, J., Sutker, P.B. Olfactory functioning in Gulf War-era veterans: relationships to warzone duty, self-reported hazard exposures, and psychological distress. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003, 9, 407-418.

Vodička, J. *Vyšetření čichu se zaměřením na pracující v chemickém provozu*. Pardubice, 2009. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze. Lékařská fakulta v Hradci Králové.

Vodička, J., Pellant, A. Metody vyšetření čichu v klinické praxi. *Otorinolaryngologie a foniatrie*. 2004, 53, 7-10.

Vodička, J., Pellant, A., Chrobok, V. Screening of olfactory function using odourized markers. *Rhinology*. 2007, 45, 164-168.

Volkmar, F.R. *Autism and pervasive developmental disorders*. 1<sup>st</sup> Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.

Volkmar, F.R., Cohen, D.J. Diagnosis of pervasive developmental disorders. In: Lahey, B., Kazdin, A. *Advances in Clinical Child Psychology*. Vol.11. New York: Plenum, 1988.

Volkmar, F.R., Cohen, D.J. Comorbid association of autism and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 1991,148, 1705-1707.

Volkmar, F.R., Cook, E.H., Pomeroy, J., Realmuto, G., Tanguay, P. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with autism and other

- pervasive developmental disorders. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999, 38, 32–54.
- Volkmar, F.R., Paul, R., Klin, A., et al. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. 3<sup>rd</sup> Edition. New York: John Wiley and Sons, 2005.
- Warner, M.D., Peabody, C.A., Csernansky, J.G. Olfactory functioning in schizophrenia and depression. *Biological Psychiatry*. 1990, 27, 457-467.
- Werner, E., Dawson, G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Archives of General Psychiatry*. 2005, 62, 889 – 895.
- Westervelt, H.J., Stern, R.A., Tremont G. Odor identification deficits in diffuse Lewy body disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2003, 16, 93-99.
- Wetherby, A.M., Brosnan-Maddox, S., Peace, V., Newton, L. Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 months of age. *Autism*. 2008, 12, 487-511.
- Wetherby, A.M., Woods, J., Allen, L., Cleary, J., Dickinson, H., Lord, C. Early indicators of autism spectrum disorders in the second year of life. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2004, 34, 473-493.
- Wiener, J.M. *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. 2<sup>nd</sup> Edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, 1997.
- Williams, J., Scott, F., Stott, C., Allison, C., Bolton, P., Baron-Cohen, S., Brayne, C. The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test). *Autism*. 2005, 9, 45-68.
- Wilder, D.A., Schadler, J., Higbee, T.S., Haymes, L.K., Bajagic, V., Register, M. Identification of olfactory stimulus as reinforcers in individuals with autism: A preliminary investigation. *Behavioral Interventions*. 2008, 23, 97-103.
- Wing, L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychological Medicine*. 1981, 11, 115-129.

Woodbury-Smith, M.R., Volkmar, F.R. Asperger syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2009, 18, 2-11.

Yirmia, N., Charman, T. The prodrome of autism: early behavioral and biological signs, regression, peri- and post-natal development and genetics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010, 51, 432-458.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., Szatmari, P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2005, 23, 143–152.

## Poděkování

Poděkování patří především mému školiteli prof. MUDr. Michalu Hrdličkovi, CSc. z Dětské psychiatrické kliniky UK 2. LF a FN Motol, za vedení a cenné připomínky v průběhu výzkumné práce. Dále děkuji MUDr. Janu Vodičkovi, Ph.D. z Kliniky otorhinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku Pardubické krajské nemocnice a.s. za seznámení s metodami vyšetření čichu a spolupráci při vyšetřování kontrolní skupiny a prim. MUDr. Markétě Havlovicové a prof. Ing. Zdeňku Sedláčkovi, DrSc. z Ústavu biologie a lékařské genetiky UK 2. LF a FN Motol za spolupráci a cenné připomínky. Mé poděkování také patří prof. PhDr. Tomáši Urbánkovi, Ph.D. a prof. PhDr. Markovi Blatnému, CSc. z Psychologického ústavu AV ČR za statistické zpracování dat.

Výzkumná práce byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (výzkumný záměr MSM 0021620849), Ministerstvem zdravotnictví ČR (výzkumný záměr MZ0FNM2005 a grant 1A-8667/4) a Psychologickým ústavem AV ČR (výzkumný záměr AV0Z70250504). Děkujeme Autism Research Center (University of Cambridge, UK) za možnost použití screeningového dotazníku CAST v naší práci.