

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Vztah olfaktorických funkcí a psychopatologie u pacientů s poruchou autistického spektra

MUDr. Iva Dudová

2011

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Školící pracoviště: Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Školitel: prof. MUDr. Michal Hrdlička, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

| | |
|--------------------------------|----|
| Abstrakt | 4 |
| Abstract | 6 |
| 1. Úvod | 8 |
| 2. Cíle práce a hypotézy | 9 |
| 3. Soubor a metodika | 10 |
| 4. Výsledky | 11 |
| 5. Diskuse | 12 |
| 6. Závěry | 15 |
| 7. Použitá literatura | 16 |
| Seznam publikací | 19 |

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 (Childhood Autism Rating Scale).

U osob s PAS bylo naměřeno ve srovnání s kontrolní skupinou výrazně nižší skóre čichového prahu v 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 normální 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.

1. Úvod

Poruchy autistického spektra (PAS) 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 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 a projevuje se přecitlivělostí, sníženou citlivostí nebo naopak nadměrným vyhledáváním sensorických podnětů. 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 a díky možnosti přímého ovlivnění jsou i kandidáty na využití v intervenčních a potažmo i terapeutických metodách.

Smyslová dysfunkce vyplývá z neschopnosti mozku osob s poruchou autistického spektra správně vyhodnotit stimuly ze smyslových vstupů zahrnující zrak, sluch, doteky, vůně, chutě, propriocepci, vestibulární a kinestetický systém (Kern a kol., 2007). Diagnostická kritéria MKN-10 a DSM-IV nezahrnují odlišné sensorické 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 v četnosti smyslových symptomů. 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. Nejvíce prozkoumané jsou abnormality spojené se zrakovým a sluchovým vnímáním, naproti tomu je málo prací věnujících se například čichovým, chuťovým nebo taktilním abnormalitám u osob s poruchami autistického spektra.

Přestože byl jasně prokázán deficit čichových schopností u mnoha neuropsychiatrických poruch, čichové funkce u osob s PAS byly dosud zkoumány nedostatečně. 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 (Rogers a kol., 2003). Existuje málo původních prací zabývajících se vztahem čichových funkcí a PAS. 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 vysoce funkčním autismem, zatímco osoby s Aspergerovým syndromem a kontroly vykazovaly při čichání levou dírkou lepší schopnost identifikace.

Většina dosavadních studií potvrdila přítomnost deficitu čichových funkcí u PAS. Narušení čichových funkcí se objevuje mezi dosud studovanými neurodegenerativními a psychiatrickými poruchami nejvýrazněji sdružené s Parkinsonovou nemocí (Brewer a kol., 2006). 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 naznačena možnost využití screeningového vyšetření čichových funkcí jako biobehaviorálního markeru poruch autistického spektra (Bennetto a kol., 2007).

2. Cíle práce a hypotézy

Cílem této práce je vyšetřit reprezentativní soubor pacientů s poruchou autistického spektra standardizovaným testem pro určení čichového práhu 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.

3. Soubor a metodika

Soubor byl složen ze 70 osob. Velikost souboru byla určena na základě power analýzy pilotních dat. 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 ($p = 0,324$).

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). Pro testování preference pachů jsme vytvořili 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. Míra příjemnosti či nepříjemnosti čichového vjemu (čichová libost) byla měřena na 5-ti položkové škále. Pro určení závažnosti autistické psychopatologie byla použita observační škála dětského autistického chování CARS (Childhood Autism Rating Scale; Schopler a kol., 1980). 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).

Pro statistické zpracování dat bylo deskriptivní statistiky, nezávislého T-testu, chí-kvadrát testu, testu Mann-Whitney a Pearsonovy korelace. Některé výsledky byly korigovány pro mnohočetné srovnávání Tukeyho korekcí.

4. 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 korelovala signifikantně s věkem v kontrolní skupině ($r = 0,355$, $p = 0,049$) na rozdíl od autistické skupiny ($r = 0,280$, $p = 0,103$).

Čichová identifikace – jednotlivé položky

Osoby v autistické skupině byly v porovnání s kontrolní skupinou 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%; $p < 0,05$).

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 ($p = 0,123$).

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).

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. 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 později v průběhu dospívání (např. čichová identifikace). Časný vývojový 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 osob s PAS prokázaly nenarušenou schopnost detekce měřenou pomocí čichového prahu a ve vzájemném nesouladu jak zhoršenou, tak i

normální schopnost čichové identifikace u pacientů s PAS. V první z nich Suzuki a kol. (2003) zjistili normální schopnost detekce čichem, ale zhoršenou čichovou identifikaci u dospělých pacientů 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.

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.

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.

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 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 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.

Vztah mezi čichovou identifikací a skóry položek diagnostického interview ADI-R týkající se sociální vzájemnosti, zahájení a udržení konverzace zkoumala studie Bennettové a

spolupracovníků. 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. 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 o dysfunkci a abnormální velikosti 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.

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“. Podle našich výsledků by mohla vůně pomeranče být vhodná jako možné stimulanty 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.

6. Závěry

V disertační práci jsme se zabývali významem vyšetření čichových funkcí u dětí s poruchami autistického spektra. Smyslové abnormality, i když nepatří k tzv. 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 několika 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.

7. Použitá literatura

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.

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.
- 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.
- 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.
- Hrdlička, M., Komárek, V.** (Eds). *Dětský autismus*. 1.vydání. Praha: Portál, 2004.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, 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.
- 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.
- 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.

Mezinárodní klasifikace nemocí, 10.revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. Praha: Psychiatrické centrum, 1992.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

Seznam publikací doktoranda:

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace

Dudová, I., Hrdlička, M. Význam čichových funkcí v psychiatrii. *Československá psychologie*. 2009, 53, 34-39. /IF 0,230

Hrdlička, M., Vodička, J., Havlovicová, M., Urbánek, T., Blatný, M., Dudová, I. Brief Report: Significant differences in perceived odor pleasantness found in children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011, 41, 524-527. /IF 2,962

Dudová, I., Vodička, J., Havlovicová, M., Sedláček, Z., Urbánek, T., Hrdlička, M. Odor detection threshold, but not odor identification, is impaired in children with autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2011, 20, 333-340. /IF 1,622

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

Hrdlička, M., Komárek, V., Faladová, L., Zumrová, A., Beranová, I., Dudová, I., Blatný, M., Urbánek, T. EEG abnormalities are not associated with symptom severity in childhood autism. *Studia Psychologica*. 2004, 46, 229 - 234. /IF 0,254

Hrdlička, M., Dudová, I., Beranová, I., Lisý, J., Belšan, T., Neuwirth, J., Komárek, V., Faladová, L., Sedláček, Z., Havlovicová, M., Blatný, M., Urbánek, T. Subtypes of autism by cluster analysis based on structural MRI data. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2005, 14, 138 – 144. /IF 1,622

Hrdlička, M., Dudová, I. Risperidone in adolescent schizophrenic psychoses: A retrospective study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2007, 11, 273-278. /IF 0,327

Dudová, I., Hrdlička, M. Successful use of olanzapine in adolescent monozygotic twins with catatonic schizophrenia resistant to electroconvulsive therapy. *Neuroendocrinology Letters*. 2008, 29, 47-50 /IF 1,621

Zedková, I., Dudová, I., Urbánek, T., Hrdlička, M. Onset of action of atypical and typical antipsychotics in the treatment of adolescent schizophrenic psychoses. *Neuroendocrinology Letters*. 2011, 32 (5) – v tisku /IF 1,621

b) bez IF

Dudová, I. Nežádoucí účinky antidepresiv v ambulantní klinické praxi. *Česká a Slovenská Psychiatrie*. 2001, 97, 281 - 285.

Dudová, I., Goetz, M. Deprese v dětství a adolescenci. *Lékařské listy (příloha Zdravotnických novin)*. 2002, 51, 5 –7.

Goetz, M., Dudová, I. Panická porucha u dětí a adolescentů. *Lékařské listy (příloha Zdravotnických novin)*. 2002, 51, 8 – 10.

Dudová, I., Hrdlička, M. Hyperkinetické poruchy v dětství. *Postgraduální medicína*. 2003, 5, 721 - 726.

Dudová, I., Hrdlička, M. Hyperaktivita v dětství a adolescenci. *Lékařské listy (příloha Zdravotnických novin)*. 2003, 52, 9 – 12.

Dudová, I. Poruchy nálady u dětí a adolescentů. *Iatrike Techne*. 2003, 2, 61 – 64.

Hrdlička, M., Goetz, M., Dudová, I. Panická porucha v pedopsychiatrii. *Česká a Slovenská Psychiatrie*. 2004, 100, 4 - 8.

Kollárová, P., Hrdlička, M., Dudová, I. Výskyt a význam obsedantního syndromu u adolescentní schizofrenie: retrospektivní studie. *Česká a Slovenská Psychiatrie*. 2004, 100, 368 – 376.

Hrdlička, M., Dudová, I. Schizofrenie s časným začátkem. Nesnadný diagnostický a terapeutický problém. *Postgraduální medicína*. 2006, 8, 381-385.

Dudová, I., Hrdlička, M. Bipolární afektivní porucha u dětí a adolescentů. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2006, 102, 423-430.

Dudová, I. Současný pohled na dětskou a adolescentní depresi. *Psychiatrie pro praxi*. 2007, 7, 29-31.

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 (1) – v tisku.