

# ZAKŁAD MEDYCyny RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabcz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

Białystok 04.01,2024

**Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabcz**

Kierownik Zakładu

Medycyny Rodzinnej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

ul. Mieszka I 4 B

15-054 Białystok

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Mateusza Sobieskiego Ocena efektywności narzędzi wczesnego wykrywania zaburzeń ze spektrum autyzmu wśród dzieci na stopień Doktora w dyscyplinie nauki medyczne

## **Wprowadzenie**

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) dotyczą według szacunków WHO około 0,6% populacji dziecięcej, co odpowiada 1 na 160 dzieci. Objawy zazwyczaj pojawiają się we wczesnym dzieciństwie, jednak ich wykrycie na tym etapie jest trudne z powodu niejednoznacznych symptomów, szczególnie w najmłodszych grupach wiekowych.

Dodatkowo, personel medyczny często nie jest wystarczająco zaznajomiony z narzędziami skriningowymi, a ograniczenia czasowe wizyt w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej oraz trudności w interpretacji zachowania małych dzieci opóźniają proces diagnostyczny.

Wczesna diagnoza ASD jest niezwykle istotna, ponieważ umożliwia wprowadzenie terapii i rehabilitacji, co może pomóc w wyrównaniu deficytów rozwojowych. Istnieją dowody na to, że wcześniejsze rozpoczęcie terapii przynosi lepsze rezultaty, zwłaszcza w zakresie komunikacji, rozwoju mowy i adekwatnych reakcji na sytuacje społeczne.

Interesującym zagadnieniem jest różnorodność podejść krajów i grup ekspertów do wprowadzenia uniwersalnego skriningu populacyjnego wśród dzieci. Na przykład American Academy of Pediatrics zaleca rutynowe badania przesiewowe w kierunku ASD u dzieci w wieku 18 i 24 miesięcy, natomiast United States Preventive Services Task Force stwierdza, że aktualnie brak jest jednoznacznych dowodów pozwalających na ustalenie bilansu korzyści i szkód związanych z wprowadzeniem takich badań, wskazując na potencjalne bariery, takie

## ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

jak wysokie koszty, ograniczenia czasowe i wątpliwości dotyczące psychometrycznych właściwości narzędzi skriningowych.

W Polsce brak jest formalnych zaleceń dotyczących skriningu populacyjnego dla dzieci w kierunku ASD. Mimo to istnieje pilna potrzeba opracowania prostego i skutecznego narzędzia diagnostycznego, które mogłoby być wykorzystywane w podstawowej opiece zdrowotnej. Wynik testu, połączony z wywiadem i obserwacją dziecka, mógłby przyspieszyć proces diagnostyki w przypadku wyniku pozytywnego lub uspokoić rodziców w przypadku wyniku negatywnego.

Potrzeba posiadania rzetelnego i trafnego narzędzia do skriningu w kierunku ASD, możliwego do zastosowania w podstawowej opiece zdrowotnej bez dodatkowego szkolenia, zaadoptowanego językowo i kulturowo do warunków polskich, zainspirowały Doktoranta do przeprowadzenia badań nad efektywnością narzędzi wczesnego wykrywania zaburzeń ze spektrum autyzmu wśród dzieci.

Wybór tematu pracy badawczej Doktoranta, uważam za ważny i trafny z naukowego i praktycznego punktu widzenia.

### **Ogólne uwagi o pracy**

Praca liczy 161 stron tekstu i składa się z 14 rozdziałów. Są to: wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cele pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, cykl publikacji stanowiących rozprawę doktorską, bibliografia, załączniki obejmujące zgodę Komisji Bioetycznej, kwestionariusze wykorzystane w badaniu, oświadczenia współautorów, informacje o Autorze i wykaz dotychczasowych osiągnięć.

Rozprawa doktorska jest spójnym tematycznie cyklem 4 artykułów opublikowanych w recenzowanych czasopismach medycznych, z których 1 jest pracą przeglądową, a 3 pracami oryginalnymi. Wszystkie znajdują się na liście na liście Journal Citation Reports (JCR) i posiadają punktację IF oraz MNiSW. Sumaryczna wartość punktowa prac to: Impact factor=11,3 punkty MNiSW-440. We wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym Autorem.

Prace wchodzące w skład rozprawy doktorskiej to:

## ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

1. Sobieski M., Sobieska A., Sekutowicz M., Bujnowska-Fedak M.M. Tools for early screening of autism spectrum disorders in primary health care - a scoping review. BMC Primary Care 23, 46 (2022 IF = 2.9; Pkt. MNiSW/KBN: 100 pkt

2. Sobieski M., Wrona S., Flakus M., Pierchata K., Sobieska A., Podgórska K., Wolowicz A., Sekutowicz M., Bujnowska-Fedak MM. Reliability and validity of the Polish version of Communication and Symbolic Behavior Scales-Developmental Profile - Infant-Toddler Checklist. Research in Autism Spectrum Disorders 117, 102454 (2024). IF = 2,2; Pkt. MNiSW/KBN: 140 pkt

3. Sobieski M., Kopszak A., Wrona S., Bujnowska-Fedak M.M. Screening accuracy and cut-offs of the Polish version of Communication and Symbolic Behavior Scales-Developmental Profile Infant-Toddler Checklist. PLOS One 19(8): e0299618 (2024) IF = 2,9; Pkt. MNiSW/KBN: 100 pkt

4. Sobieski, M.; Grata-Borkowska, U.; Bujnowska-Fedak, M.M. Implementing an Early Detection Program for Autism Spectrum Disorders in the Polish Primary Healthcare Setting —Possible Obstacles and Experiences from Online ASD Screening. Brain Sciences 14, 388 (2024) IF = 3.3; Pkt. MNiSW/KBN: 100 pkt

Główne cele pracy to:

1. Analiza dostępności narzędzi do przesiewowej diagnostyki zaburzeń ze spektrum autyzmu z uwzględnieniem ich właściwości psychometrycznych i diagnostycznych
2. Ocena wartości psychometrycznych i diagnostycznych polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC.
3. Ocena przydatności i efektywności screeningu ASD z użyciem technologii online.
5. Analiza potencjalnych trudności we wdrożeniu metod przesiewowych w kierunku ASD w codziennej praktyce lekarskiej w Polsce.

Dodatkowe cele badawcze to: 1. Określenie punktów odcięcia dla poszczególnych badanych grup wiekowych dla polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC. 2. Ocena potencjalnych różnic międzypłciowych w zakresie osiąganych wyników w polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC. -

## ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chłabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

### Metoda

Praca pogładowa

Pierwsza praca będąca podsumowaniem aktualnej wiedzy na temat narzędzi do wczesnego screeningu w kierunku ASD w podstawowej opiece zdrowotnej opiera się na metodologii przeglądu zakresu literatury (scoping review) wg schematu.:

- Sformułowanie pytania badawczego
- Identyfikacja odpowiednich źródeł (4 bazy kliniczne)
- Wybór badań wg przyjętych kryteriów włączenia w wyłączenia
- Rejestracja badań -ustrukturyzowany opis badań uwzględniający elementy istotne z punktu widzenia pytania badawczego, które umożliwią porównania,
- Zestawienie, podsumowanie i raportowanie wyników – zastosowano wytyczne PRISMA dla artykułów typu scoping review

Do przygotowania przeglądu zakresu literatury Autorzy wykorzystali oprogramowanie Rayyan.

Cykl prac badawczych (oryginalnych)

Badanie przesiewowe- ocena rzetelności narzędzia oraz ustalenia wyników testu w całej badanej populacji

Badanie przesiewowe dzieci w wieku 6-21 miesięcy wykonano z wykorzystaniem polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC zaadaptowanego do warunków polskich pod względem lingwistycznym i kulturowym. Kwestionariusze były przygotowane w wersji elektronicznej i dostępne online poprzez stronę internetową projektu [www.spojrzecwoczy.pl](http://www.spojrzecwoczy.pl).

Oceny rzetelności narzędzia dokonano obliczając współczynniki  $\alpha$  Cronbacha oraz  $\omega$  McDonalda. Przeprowadzono również konfirmacyjną analizę czynnikową dla kwestionariusza CSBS-DP ITC

Badanie kontrolne - określenie stabilności pomiaru w czasie na podstawie oceny trafności test-retest

Po 3 miesiącach od pierwszej oceny zrealizowano badanie kontrolne dzieci uczestniczących w pierwszym etapie z ponownym wykorzystaniem polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC. Do oceny analizy zmienności wyniku w czasie (tzw.

## ZAKŁAD MEDYCyny RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chłabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

rzetelności test-retest) użyto analizy korelacji Pearsona oraz analizy współczynników korelacji wewnątrzklasowych

Ocena poziomu zgodności między niezależnymi oceniającymi rater-interarter reliability

Oceny dokonano stacjonarnie z wykorzystaniem papierowej wersji kwestionariusza wypełnianego przez 112 par rodziców dzieci uczęszczających do wrocławskich żłobków i spełniających kryteria włączenia do badania. Do celów analizy zmienności wyniku w zależności od oceniającego (tzw. stabilność interrater) użyto analizy korelacji Pearsona oraz analizy współczynników korelacji wewnątrzklasowych -

### Pogłębiona diagnostyka w kierunku ASD

Dalsze badania w kierunku ASD przeprowadzono u dzieci gdy ukończyły one 30 miesiąc życia. Rodziców proszono o wypełnienie polskiej wersji kwestionariusza Autism Spectrum Rating Scales (ASRS). Przy pozytywnym wyniku testu ASRS lub uwagach co do rozwoju dziecka, rodziców zachęcano do poddania dziecka badaniom z użyciem baterii diagnostycznej Autism Diagnostic Observation Schedule-2nd Version (ADOS-2)

Do określenia korelacji między wynikami uzyskanych w obu skalach CSBS-DP ITC ASRS użyto korelacji rang Spearmana.

Celem oceny zdolności różnicującej oraz określenia punktów odcięcia CSBS-DP ITC użyto analizy krzywej charakterystyki operacyjnej odbiornika (ang. receiver operating characteristic, ROC) z wykorzystaniem metody Youdena oraz metody minimalizacji kosztów.

### Ocena udziału w badaniu przesiewowym prowadzonym on-line

Do wypełnienia autorskiej ankiety zaproszono rodziców dzieci biorących udział w badaniu przesiewowym w celu oceny satysfakcji i opinii na temat realizowanego scriningu online.

Ocena opinii lekarzy POZ na temat wprowadzania narzędzi do wczesnej diagnostyki ASD

Zastosowano elektroniczną wersję ankiety którą skierowano do lekarzy zrzeszonych w polskim towarzystwie Medycyny Rodzinnej oraz w grupie młodych lekarzy rodzinnych na portalu Facebook.

## ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

Do analiz opinii rodziców i lekarzy użyto nieparametrycznych testów Kruskala-Wallisa (w przypadku zmiennych ilościowych) lub chi kwadrat (w przypadku zmiennych jakościowych lub przyjmujących dwie wartości). W przypadku oceny korelacji między zmiennymi użyto testu korelacji rang Spearmana.

### Omówienie poszczególnych prac

#### Praca przeglądowa

1. Sobieski M., Sobieska A., Sekutowicz M., Bujnowska-Fedak M.M. *Tools for early screening of autism spectrum disorders in primary health care - a scoping review. BMC Primary Care* 23, 46

Do końcowej analizy włączono 84 prace, w tym 26 badań naukowych nad indywidualnie zaprojektowanymi narzędziami z wersjami oryginalnymi kwestionariuszy, z czego ponad połowa została przygotowana w języku angielskim. Większość adaptacji stanowiły bezpośrednie tłumaczenia językowe bez adaptacji kulturowej o zmniejszonych wartościach diagnostycznych tych kwestionariuszy względem wersji oryginalnych. Dane dotyczące rzetelności narzędzi zostały opisane w 46 pracach, Jedynie w 20 adaptacjach lub badaniach oryginalnych opisano wszystkie poszukiwane wartości psychometryczne.

2. Sobieski M., Wrona S., Flakus M., Pierchata K., Sobieska A., Podgórska K., Wolowicz A., Sekutowicz M., Bujnowska-Fedak MM. *Reliability and validity of the Polish version of Communication and Symbolic Behavior Scales-Developmental Profile - Infant-Toddler Checklist. Research in Autism Spectrum Disorders* 117, 102454

W badaniu określono wartości psychometryczne polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC. Wykonana confirmacyjna analiza czynnikowa dla kwestionariusza CSBS-DP ITC dla dwóch modeli (jednoczynnikowego, dla wyniku ogólnego w kwestionariuszu CSBS-DP ITC oraz trójczynnikowego, dla podskal CSBS-DP ITC) wykazała dobre dopasowanie obu modeli. Autorzy stwierdzają że polska wersja CSBS-DP ITC cechuje się wysoką stabilnością wewnętrzną - określoną wartością alfa Cronbacha wynosi 0,92 (95%CI = 0,912 - 0,924); podobną wartość przyjmuje omega McDonalda = 0,92.

## ZAKŁAD MEDYCyny RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chłabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

W analizie stabilności pomiaru metodą test-retest wskaźniki korelacji Pearsona pomiędzy pierwszym a drugim pomiarem przeprowadzonym trzy miesiące później wynosiły w większości w większości powyżej 0,70, co świadczy o wysokiej stabilności pomiaru

Analiza korelacji stabilności pomiaru metodą interrater wykazała wysoki stopień stabilności między dwoma osobami oceniającymi (wartości współczynników korelacji wewnątrzklasowych (ICC3,B) wynosiły dla podskali Umiejętności społeczne 0,916, 95%CI = 0,880-0,941, dla podskali Umiejętności symboliczne 0,969, 95%CI = 0,955-0,979, dla podskali Mowa 0,943, 95%CI = 0,918-0,960, dla wyniku całkowitego 0,968, 95%CI = 0,954-0,978.

*3. Sobieski M., Kopszak A., Wrona S., Bujnowska-Fedak M.M. Screening accuracy and cut-offs of the Polish version of Communication and Symbolic Behavior Scales-Developmental Profile Infant-Toddler Checklist. PLOS One 19(8): e0299618 (2024)*

W publikacji dokonano sprawdzenia trafności polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC. Z wykorzystaniem metody Youdena dokonano analizy krzywej ROC i określono punkty odcięcia w poszczególnych podgrupach wiekowych, a także podano parametry diagnostyczne testu przy przyjętych punktach odcięcia: czułość, swoistość, wartości predykcyjną dodatnią (PPV), ujemną (NPV), wskaźnik wiarygodności wyniku dodatniego (LR+) i ujemnego (LR-) oraz dokładność kwestionariusza CSBS-DP ITC. Ustalono, że wyniki dla punktów odcięcia z najwyższymi wskaźnikami indeksu Youdena w podgrupach wiekowych 9-12 miesięcy 13-18 miesięcy i 19-24 miesiące wynosiły odpowiednio 21, 36 i 39 punktów. -

*4. Sobieski, M.; Grata-Borkowska, U.; Bujnowska-Fedak, M.M. Implementing an Early Detection Program for Autism Spectrum Disorders in the Polish Primary Healthcare Setting*

W badaniu dokonano oceny potrzeby wprowadzenia badań przesiewowych w kierunku ASD, zalet i wad prowadzenia takiego programu za pomocą technologii teleinformatycznych, a także określono potencjalne przeszkody we wprowadzeniu screeningu ASD w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Większość uczestniczących rodziców (98%) uważała, że badania przesiewowe w kierunku ASD powinny być obowiązkowe, 99% ponownie wzięłoby udział w badaniach przesiewowych w kierunku zaburzeń rozwojowych u swojego kolejnego dziecka, a

## ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

97% wzięłoby udział w badaniach przesiewowych online. Większość (52%) preferowała wersję internetową.

Większość z badanych lekarzy wykorzystuje w codziennej praktyce jedynie podstawowe metody wykrywania objawów zaburzeń rozwojowych - obserwację dziecka w trakcie badania przedmiotowego (95%), próbę porozumiewania się i nawiązania kontaktu z dzieckiem (94%) oraz ocenę tempa osiągania kamieni milowych (89%). Ustandaryzowane narzędzia diagnostyczne wypełniane przez pracowników służby zdrowia są wykorzystywane przez 16% ankietowanych pracowników służby zdrowia).

W przypadku występowania subtelnych cech zaburzeń rozwojowych u dziecka do drugiego roku życia wielu ankietowanych lekarzy (38%) przyjmuje postawę wyczekującą, w przypadku dzieci starszych zdecydowana większość lekarzy (95%) kieruje dzieci z objawami zaburzeń do dalszej diagnostyki.

### Wnioski

Na podstawie zrealizowanych Doktorant sformułował 11 wniosków, z których najważniejsze to:

- W przypadku wielu dostępnych kwestionariuszy diagnostycznych do wykrywania zaburzeń ze spektrum autyzmu nie przeprowadzono pełnej walidacji, tylko część poddano pełnemu dopasowaniu kulturowemu i lingwistycznemu,
- Polska wersja kwestionariusza CSBS-DP ITC cechuje się wysoką rzetelnością określaną współczynnikiem alfa Cronbacha oraz omega McDonalda, dobrym dopasowaniem w konfirmacyjnej analizie czynnikowej, stabilnością pomiaru (zarówno w zakresie upływu czasu, jak i oceny przez innego obserwatora).
- Trafność predykcji polskiej wersji kwestionariusza CSBS-DP ITC rośnie wraz z wiekiem dziecka.
- W poszczególnych grupach wiekowych przy wyznaczonych punktach odcięcia z użyciem metody Youdena kwestionariusz cechował się dobrą trafnością diagnostyczną i może być wykorzystany w badaniach przesiewowych wśród polskich dzieci w wieku od 9 do 24 miesiąca życia jako skuteczne narzędzie diagnostyczne.
- Zarówno rodzice, jak i lekarze zauważają potrzebę wdrożenia badań przesiewowych w kierunku ASD do codziennej praktyki, ale wskazują na potencjalne bariery -



## ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chlabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

ograniczenia czasowych oraz trudności z dostępem do pogłębionej diagnostyki. Screening elektroniczny ASD może w części zastąpić badanie przesiewowe prowadzone stacjonarnie w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej.

### **Ocena merytoryczna**

Tytuł pracy jest dobrze sformułowany i odpowiada treści pracy

Tematykę pracy badawczej wybrano trafnie. Problem wczesnego wykrywania ASD uważam za interesujący i ważny. Jest też zauważalna potrzeba dostępności rzetelnych, trafnych, zwalidowanych narzędzi skrinigowych, łatwych do zastosowania w podstawowej opiece zdrowotnej.

Układ pracy i podział treści

Te elementy zostały starannie dopracowane i nie budzą zastrzeżeń

Metodologię pracy pogładowej oceniam bardzo wysoko. Została ona szczegółowo opisana i przedstawiona w formie graficznej. Uzyskane wyniki przedstawiono w sposób klarowny i syntetyczny w tabelach.

Dobór narzędzi badawczych w pracach oryginalnych

Uważam, że narzędzia zostały trafnie dobrane i dobrze opisane. Rozbudowane są też metody statystyczne wykorzystywane do analizy otrzymanych wyników. Pewne wątpliwości budzi dobór grup i możliwość błędów systematycznych wynikających z takiego doboru. Czy grupa rodziców dzieci która wypełniła kwestionariusze w badaniu przesiewowym jest rzeczywiście reprezentatywna dla polskiej populacji i czy wniosek 9 mówiący o znacząco wyższej częstości występowania ASD niż w dotychczasowych szacunkach w polskiej populacji jest w pełni uzasadniony? Podobnie wybór dwojga rodziców w celu oceny poziomu zgodności między niezależnymi oceniającymi jest dyskusyjny, gdyż raczej nie są to 2 niezależne osoby oceniające. Być może bardziej właściwe byłoby wykorzystanie oprócz jednego z rodziców opiekuna w żłobku, w którym przeprowadzono badania.

### **Wnioski**

Autor na podstawie zrealizowanych badań przedstawił wnioski które wynikają z przeprowadzonych badań i odpowiadają na wszystkie cele pracy.

## ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Sławomir Chłabicz

ul. Mieszka I 4B, 15-054 Białystok

Tel. 85 6865314;

W formułowaniu wniosku nr 9 należy zachować ostrożność gdyż grupa badana nie była dobrana losowo. Ostrożność należy również zachować w przypadku wniosków 10 i 11 ze względu na nielosowy dobór próby badawczej

### Podsumowanie

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz U. 2018 poz. 1668) Dlatego zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lek. Mateusza Sobieskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej Mateusza Sobieskiego. Należy podkreślić, że łączna sumaryczna punktacja 4 publikacji jest bardzo wysoka i wg listy MNiSW wynosi 440, a IF11,3. Dodatkowymi argumentami za wyróżnieniem rozprawy są: praktyczny aspekt realizowanej pracy naukowej i walidacja potrzebnego narzędzia diagnostycznego do wykorzystania w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, wyjątkowa staranność przy opracowaniu i opisywaniu metodologii pracy, w tym bardzo rozbudowane opracowanie statystyczne, bazowanie na dużym materiale badawczym, duża sprawność przy jego opracowaniu i wyciąganiu wniosków, umiejętność krytycznego spojrzenia na uzyskane wyniki poprzez zmieszczenie ograniczeń w poszczególnych publikacjach.

Prof. dr hab. Sławomir Chłabicz