

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Janas-Kozik
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii
Wieków Rozwojowego
Centrum Zdrowia Dziecka i Rodziny im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp.zo.o
Ul. G. Zapolskiej 3, 41-218 Sosnowiec

Sosnowiec 9.02.2025r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu mgr Kamila Dante Lucci pt.: "Związek pomiędzy intelektem a zaburzeniami ze spektrum autyzmu". Przedstawiona do oceny praca została wykonana pod kierunkiem naukowym Pani dr hab. n. med. Agnieszki Butwickiej. Recenzowana rozprawa liczy 64 strony (łącznie ze spisem rycin, wykazem stosowanych skrótów oraz streszczeniami w j. polskim i w j. angielskim, jak również zgodą Komisji Bioetycznej) i obejmuje wstęp, cele pracy, metodykę, wyniki, dyskusję oraz wnioski. Piśmiennictwo (98 pozycji) obejmuje jedynie anglojęzyczną literaturę. 19 pozycji przytoczonej literatury zostało opublikowane w latach 2021-2022, natomiast 32 pozycje na przestrzeni lat 2015-2019. Bibliografia jest dobrze dobrana i zacytowana w pracy. Niestety pozycje literatury nie są ponumerowane w przedstawionym ich wykazie, co znacznie utrudnia recenzentowi ich przegląd i weryfikację w tekście.

Poruszony temat w dysertacji doktorskiej jest bardzo ważnym zagadnieniem, gdyż na świecie obserwuje się lawinowo rosnącą liczbę diagnoz spektrum autyzmu wśród dzieci i młodzieży. Statystyki wykazują, że spektrum autyzmu zostało zdiagnozowane, co najmniej, u 78 milionów osób na całym świecie. Jak wynika z danych Autism Europe, nawet 0,6 % populacji

krajów należących do Unii Europejskiej, jest dotknięta autyzmem i według prognoz, liczba dzieci posiadających diagnozę ASD będzie nadal rosła, co może częściowo być związane ze zmianami kryteriów diagnostycznych. Natomiast biorąc pod uwagę dane demograficzne z USA można zaobserwować spadek występowania chorób współistniejących u osób ze zdiagnozowanym ASD. Rosnąca liczba diagnoz, jak i powstanie nowych kryteriów diagnostycznych sprawiają, że na całym świecie rośnie pilna potrzeba nowych badań, których celem będzie pomoc osobom z ASD w zakresie spersonalizowanej diagnozy i terapii.

Przyczyny powstania ASD nie są w pełni znane i prawdopodobnie są wynikiem skomplikowanych interakcji między genami a środowiskiem, zmieniających stopniowo rozwój struktur i funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego. Najnowsze badania sugerują także, że zaburzenia ze spektrum autyzmu mogą być konsekwencją pojawienia się nieprawidłowości w obrębie budowy i funkcjonowania neuronów, które nie tworzą prawidłowych połączeń z innymi komórkami nerwowymi w mózgu, powodując nieprawidłowe funkcjonowanie całego mózgu. Do tej pory różnice te zidentyfikowano w mózdzku, ciele migdałowatym, hipokampie, korze czołowej i jądrach pnia mózgu.

Doktorant we wstępie przedstawił wyczerpująco zarówno epidemiologię, jak i etiologię ASD, omówił objawy kliniczne konieczne do postawienia tej diagnozy, dokonał przeglądu dostępnych interwencji terapeutycznych oraz zmiany w najnowszej klasyfikacji ICD-11. Przedstawił również liczne kwestionariusze, narzędzia diagnostyczne pomocne w stawianiu diagnozy ASD. W osobnym rozdziale dokonując przeglądu literatury związanej z szeroko rozumianym zagadnieniem ASD omówił intelekt w aspekcie diagnozy ASD analizując klasyfikacje ICD-10 i DSM-5, przedstawił profile intelektualne pacjentów z ASD oraz uczenie maszynowe w przewidywaniu diagnozy autyzmu. Zwrócił również uwagę na trudności oraz koszty obecnego systemu diagnostycznego.

Głównym celem rozprawy doktorskiej było zbadanie, w jaki sposób funkcjonowanie intelektualne osób z ASD różni się od funkcjonowania neurotypowych rówieśników oraz czy ewentualne różnice mają związek z nasileniem objawów ASD. Dodatkowo dokonano oceny związku między diagnozą ASD a objawami autystycznymi oraz wynikiem IQ. Przy czym założono, iż elementy testu ADOS-2 będą korelowały z wybranymi pomiarami IQ, takimi jak: płynne rozumowanie, wiedza, rozumowanie ilościowe, przetwarzanie wzrokowo-przestrzenne i pamięć robocza. Jeśli pewne komponenty skali Stanford-Bineta 5 będą zgodne z elementami ADOS-2, to może okazać się wielce prawdopodobne przewidywanie diagnozy

ICD-10 na podstawie wyników IQ. Przedstawione badanie jest badaniem obserwacyjno-retrospektywnym. Grupę badaną stanowili pacjenci Poradni Autystycznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kryteria włączenia obejmowały pacjentów Poradni Autystycznej UCK WUM w wieku 2 lata i 0 miesięcy do 18 lat i 11 miesięcy, komunikujących się werbalnie, którzy ukończyli zarówno ocenę ADOS-2 jak i test Stanford-Binet 5, zdiagnozowanych przez zespół specjalistów zdrowia psychicznego, w tym psychiatrę dziecięcego, psychologa i logopedę. Grupę kontrolną, w celu porównania rozkładu IQ w grupie ASD wybrano spośród dzieci z tych samych regionów Polski, co uczestnicy badania. Były to dzieci, które zostały skierowane do Poradni Zdrowia Psychicznego UCK WUM w celu oceny ich IQ. Dzieci z grupy kontrolnej nie miały diagnozy ASD lub nie były oceniane pod kątem tego zaburzenia. W celu upewnienia się, że grupa kontrolna jest wolna od ASD, przeprowadzono badanie przesiewowe w Poradni Zdrowia Psychicznego UCK WUM. Aby porównać rozkład IQ w grupie ASD, wybrana została grupa kontrolna spośród 70 dzieci, którym wykonano test Stanford-Binet 5, pacjentów Poradni Zdrowia Psychicznego UCK WUM, którym nie postawiono diagnozy autyzmu. Kryterium włączenia było również nieposiadanie orzeczeń diagnostycznych oraz należenie do tej samej grupy wiekowej, co grupa kliniczna. Docelowa liczebność zarówno dla grupy badanej, jak i kontrolnej wynosiła około 70 osób. Liczebność grupy badanej została obliczona programem statystycznym G *Power. Dla wielkości efektu 0.3 liczebność grupy powinna wynosić powyżej 60 badanych. Badania zostały przeprowadzone w ramach standardowej diagnostyki w Poradni Autystycznej. Testy ADOS-2 oraz Stanford-Binet 5 wykonywano w Poradni Autystycznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dzieciom i młodzieży, u których w tej samej klinice diagnozowano ASD. Podczas badania diagnoza ICD-10 nie była znana badającemu. Przeprowadzono osiem analiz uczenia maszynowego, aby przewidzieć klasyfikację ICD-10 na podstawie pełnego IQ – werbalnego i niewerbalnego wyniku IQ. Zastosowane modele to: k-najbliższy sąsiad (KNN), liniowa i radialna funkcja bazowa (RBF), maszyna wektorów nośnych (SVM), drzewo decyzyjne, losowy las, regresja logistyczna, sieć neuronowa wielowarstwowego preceptrona (MLP) i klasyfikator zespołu głosowania większościowego (ang. majority voting ensemble classifier). Parametry każdego z modeli wybrano za pomocą przeszukiwania siatki w 5-krotnej zagnieżdżonej walidacji krzyżowej. Modele zostały przeszkolone i ocenione przy użyciu 10-krotnej walidacji krzyżowej. Trening i testowanie modeli oraz dostrajanie hiperparametrów zostały zaimplementowane przy użyciu wbudowanych funkcji biblioteki scikit-learn dla Pythona. Modele zostały ocenione pod kątem ich dokładności w

przewidywaniu klasy. Ponadto, obliczono średnią ważoną precyzji, przypominania i współczynników F1 każdego modelu w przewidywaniu trzech klas. W analizach statystycznych użyto testów: χ^2 , korelacji Pearsona, testu t-Studenta, analiz ANCOVA, test post hoc z poprawką Bonferroni. Za statystycznie istotną uznano wartość $p < 0,05$.

Analizy statystyczne obliczono za pomocą IBM SPSS v. 26.

Ankiety wypełniło łącznie 72 dzieci z ASD w wieku 2-17 lat. Dzieci miały diagnozę ICD-10 postawioną przez przeszkolonych specjalistów ($n = 12$ F84.0, $n = 21$ F84.1, $n = 39$ F84.5). Czterem dzieci miało brakujące wyniki w niektórych podskalach Stanford-Binet 5. Jednak żadnemu z nich nie brakowało całkowitego, werbalnego lub niewerbalnego IQ. Badania ukończyło łącznie 70 dzieci w wieku 2-16 lat bez rozpoznania ASD. Żadne z dzieci w grupie kontrolnej nie otrzymało wyniku ADOS-2 siedem punktów lub więcej. W przypadku dzieci z ASD wiek nie był istotnie skorelowany z całkowitym IQ, wynikiem ADOS, ani z żadnym z ich składowych. Natomiast w przypadku dzieci bez ASD wiek był umiarkowanie skorelowany z całkowitym IQ, ale nie osiągnął poziomu istotności, w podzbiorach IQ wiek był jedynie istotnie skorelowany z wiedzą i całkowitym werbalnym IQ. Nie było znaczącej różnicy wieku ani płci między obiema grupami. Nie było również istotnej różnicy między grupami z ASD i bez ASD w całkowitym IQ ani w żadnym z jego składowych. Zmierzono również profile intelektualne (mierzone skalą inteligencji SB5) osób w wieku 2-17 lat z ASD i porównano je z nasileniem objawów autyzmu (mierzonym za pomocą ADOS-2). Wykazano, że werbalny i niewerbalny IQ był skorelowany ($r=0,84$, $p<0,001$), a wyższe wyniki w niewerbalnym IQ przekładały się na wyższe wyniki w IQ werbalnym. Podkomponenty ADOS-2 były silnie skorelowane z istotnymi korelacjami między płynnym rozumowaniem, wiedzą, rozumowaniem ilościowym, przetwarzaniem wzrokowo-przestrzennym i pamięcią roboczą. W przypadku dzieci z ASD całkowity wynik IQ był umiarkowanie skorelowany z ADOS, co oznacza, że dzieci z wyższym IQ miały niższe wyniki ADOS, a zatem mniej nasilone zachowania ASD. Całkowite IQ było istotnie skorelowane z komunikacją oraz RSI ADOS, ale nie RRB. Ten sam wzorzec pojawił się przy ocenie związku między werbalnym i niewerbalnym IQ z podkomponentami ADOS. Rodzaj rozpoznania ASD (autyzm dziecięcy, autyzm atypowy lub zespół Aspergera) według klasyfikacji ICD-10 był istotnie związany z całkowitym wynikiem ADOS-2. Osoby z diagnozą autyzmu dziecięcego miały znacznie wyższy wynik ADOS-2 niż osoby z innymi diagnozami. Może to odzwierciedlać kryteria diagnostyczne ICD-10, zgodnie z którymi dzieci z autyzmem dziecięcym mają cięższy autyzm w porównaniu z dziećmi z zespołem Aspergera i autyzmem atypowym, zatem wyniki

ADOS-2 mogą przewidywać ogólne nasilenie objawów danego pacjenta, ale unikalne cechy jego autyzmu nie są powiązane z uzyskaną przez niego diagnozą. Dodatnią wartością badania jest wskazanie przez Doktoranta ograniczeń badania, jak również przekonanie o konieczności prowadzenia dalszych badań, które pozwoliłyby ocenić, czy mierzone zdolności intelektualne ulegają zmianie po terapii ukierunkowanej na objawy ASD (np. terapia psychologiczna, logopedyczna lub pedagogiczna).

Na podstawie przeprowadzonego badania Doktorant sformułował wnioski, dając na ich podstawie wskazówki na przyszły badaczy temat, a mianowicie: podczas interpretacji wyników testu IQ oraz podczas diagnozowania niepełnosprawności intelektualnej, należy uważnie brać pod uwagę nasilenie objawów ASD. Jednocześnie wskazał, co usprawniłoby przeciążony system publicznej opieki zdrowotnej. Trudności w otrzymaniu diagnostyki psychiatrycznej mogłyby być znacznie skrócone poprzez diagnostykę online lub/ oraz użycie narzędzi bazujących na uczeniu się maszynowym, np. wprowadzanie badań IQ w formie komputerowej umożliwiłoby znaczne obniżenie kosztów i czasu oczekiwania na diagnozę zaburzeń ze spektrum autyzmu. Doktorant proponuje również opracowanie pilotażowych projektów wdrożeniowych dotyczących możliwości zastosowania AI do wspomagania diagnostyki pacjentów z ASD – zwłaszcza w warunkach publicznej opieki zdrowotnej przy użyciu informacji i testów wykonanych na poziomie szkoły i poradni PPP (np. testy intelektu).

Czytając z zainteresowaniem niniejszą rozprawę doktorską pragnę podkreślić, iż przyczynia się ona bezsprzecznie do poszerzenia horyzontu myślenia na temat problematyki ASD szeroko rozumianej, jednocześnie wskazując nie tylko dalsze możliwości i kierunki badań naukowych, ale także aspekt użyteczny. Doktorant wykazał się rozległą i dogłębną znajomością tematu oraz krytycyzmem podając ograniczenia prowadzonego badania. Przystępując do oceny pracy pragnę na wstępie podkreślić, że stanowi ona dla lekarza psychiatry dziecięco-młodzieżowego, psychologa, pedagoga, terapeuty środowiskowego wartościową pozycję. Zrealizowanie przedstawionego w pracy tematu badawczego należało do przedsięwzięć pracochłonnych, wymagających cierpliwości i wytrwałości, dobrego przygotowania, znajomości badanej problematyki. W moim przekonaniu praca ta jest wstępem dla dalszej wnikliwej analizy poruszanej problematyki. Pragnę podkreślić staranną analizę statystyczną i szatę graficzną. Praca napisana jest przejrzysto, dobrze się ją czyta, przeprowadzona dyskusja udowadnia celowość prowadzenia tego typu badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska mgr Kamila Dante Lucci pt.: "Związek pomiędzy intelektem a zaburzeniami ze spektrum autyzmu" spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Stawiam wniosek o dopuszczenie mgr Kamila Dante Lucci do dalszych faz przewodu doktorskiego .