

Gdański Uniwersytet Medyczny

Agnieszka Rynkiewicz

**Zaburzenia ze spektrum autyzmu u dziewcząt.
Różnice międzypłciowe w obrazie klinicznym oraz
współistniejąca psychopatologia**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Gdańsk 2016

Pracę wykonano w Klinice Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego oraz w Centrum Diagnozy, Terapii
i Edukacji SPECTRUM ASC-MED w Gdańsku.

Promotor

Prof. dr hab. Jerzy Landowski



Badania w ramach projektu ASC-Inclusion uzyskały finansowanie z Komisji Europejskiej, Siódmego Programu Ramowego (FP, 2007-2013), grant nr 289021, Technologie Informacyjne i Komunikacyjne, Cel ICT-2011.5.5: ICT na rzecz zrównoważonej i spersonalizowanej integracji.

Publikacja wyników badań w czasopiśmie *Molecular Autism* sfinansowana została przez University of Cambridge, Department of Psychiatriy z uzyskanego funduszu z Medical Research Council i Autism Research Trust w Wielkiej Brytanii dla wyróżnionej pracy naukowej.

**Pracę dedykuję
mojemu mężowi Mariuszowi
oraz moim córkom Karolinie i Dominice**

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	4
SKRÓTY.....	5
WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY	6
WPROWADZENIE.....	7
CELE PRACY	9
METODY I MATERIAŁ BADAŃ	10
NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI Z PREZENTOWANYCH DONIESIEŃ	12
WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA	18
STRESZCZENIA PRAC	20
PODZIĘKOWANIA.....	27
PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY	28

SKRÓTY

ASD – *Autism spectrum disorders* / zaburzenia ze spektrum autyzmu

ASC – *Autism spectrum conditions* / stany ze spektrum autyzmu

ADOS-2 – *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition* / narzędzie obserwacyjne do diagnozowania autyzmu. Wydanie drugie

ADOS – *Autism Diagnostic Observation Schedule* / narzędzie obserwacyjne do diagnozowania autyzmu

AQ – *Autism Quotient* / Kwestionariusz AQ - 16 lat i powyżej

AQ-Child – *Autism Quotient - Child* / Kwestionariusz zachowania i osobowości AQ, wersja dla dzieci

ASAS – *Australian Scale for Asperger Syndrome* / Australijska Skala dla Zespołu Aspergera

GQ-ASC – *Girls' Questionnaire for Autism Spectrum Conditions* / Kwestionariusz dla dziewcząt ze spektrum autyzmu

SCQ Current – *Social Communication Questionnaire* / Kwestionariusz komunikacji społecznej – wersja aktualnie

SCQ Lifetime – *Social Communication Questionnaire* / Kwestionariusz komunikacji społecznej – wersja na przestrzeni życia

FACES Test – Test twarzy

EYES Test – Test odczytywania stanów umysłu na podstawie oczu

IQ – *Intelligence Quotient* / Iloraz inteligencji

NT – *Normotypical* / Normotypowy

ICD-10 – *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Edition* / Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. Rewizja dziesiąta

DSM-IV – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* / Klasyfikacja zaburzeń psychicznych amerykańskiego towarzystwa psychiatrycznego. Wydanie czwarte

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* / Klasyfikacja zaburzeń psychicznych amerykańskiego towarzystwa psychiatrycznego. Wydanie piąte

WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

Agnieszka Rynkiewicz, Bjoern Schuller, Erik Marchi, Stefano Piana, Antonio Camurri, Amandine Lassalle, Simon Baron-Cohen. **An investigation of the ‘female camouflage effect’ in autism using a computerized ADOS-2 , and a test of sex/gender differences.** Mol Autism. 2016; 7:10. DOI:10.1186/s13229-016-0073-0.

Impact Factor: 5,413

Agnieszka Rynkiewicz, Izabela Łucka. **Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) u dziewcząt. Współwystępujące zespoły psychopatologiczne. Różnice międzypłciowe w obrazie klinicznym.** Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr 31. Published ahead of print 27 September 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/58837>.

Impact Factor: 0,733; Punktacja ministerstwa: 15,000; Index Copernicus: 18,59

Agnieszka Rynkiewicz, Marta Kulik. **Wystandaryzowane, interaktywne narzędzia do diagnozy zaburzeń ze spektrum autyzmu a nowe kryteria diagnostyczne DSM-5.** Psychiatria 2013, 10, (2), 41-48.

Punktacja ministerstwa: 3,000; Index Copernicus: 3,71

Agnieszka Rynkiewicz, Izabela Łucka, Monika Fryze. **Wysokofunkcjonujące dziewczęta z autyzmem i zespołem Aspergera – przyczyny rzadkiego diagnozowania, opis przypadków.** Psychiatria 2012, 9, (2), 43-52.

Punktacja ministerstwa: 3,000; Index Copernicus: 3,71

Łączny Impact Factor prezentowanych prac: 6,146

Dwie ostatnie prace omawiają problemy diagnostyczne u dziewcząt z rozpoznaniem zaburzenia ze spektrum autyzmu, przedstawiają szczegółowo narzędzia diagnostyczne zastosowane w dwóch pierwszych pracach oryginalnych. Stanowią do nich wprowadzenie.

WPROWADZENIE

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD – *autism spectrum disorders*) często określane w anglojęzycznej literaturze naukowej, jako stany ze spektrum autyzmu (ASC – *autism spectrum conditions*) występują u 1% populacji na świecie. Wśród osób z rozpoznaniem ASD przeważają liczebnie chłopcy w proporcji cytowanej w piśmiennictwie, jako 4:1 [1, 2]. Badania naukowe ostatnich lat coraz częściej wskazują jednak na proporcję niższą, rzędu 2,0-2,6:1 [3-5] co może wynikać m.in. z doskonalenia umiejętności diagnostycznych profesjonalistów oraz rewizji narzędzi i kryteriów diagnostycznych. Dziewczęta ze spektrum autyzmu diagnozowane są rzadziej niż chłopcy, nadal niewielka jest liczba badań naukowych opisujących tę grupę pacjentów, czy też dotyczących różnic międzypłciowych w zakresie prezentowanych objawów klinicznych, funkcjonowania oraz współwystępujących zespołów psychopatologicznych.

Zaburzenia ze spektrum autyzmu są złożonymi zaburzeniami neurobiologicznymi, których etiologia nadal pozostaje nieznaną. Dotychczasowe badania identyfikują szereg nieprawidłowości genetycznych, neuroanatomicznych i immunologicznych, a także dysfunkcji w zakresie aktywności neurotransmiterów. Dwie aktualne i komplementarne teorie: jedna dotycząca wyższego poziomu oksytocyny u ASD dziewcząt [6], która jest neuromodulatorem zaangażowanym m.in. w tworzenie więzi społecznych, druga zaś teoria dotycząca różnic poziomu produkowanego testosteronu u płodów męskich i żeńskich w autyzmie [7] zakładają ochronny wpływ na ujawnianie się cech autystycznych u dziewcząt. Obie teorie mogą stanowić wyjaśnienie obserwowanego klinicznie zjawiska mniejszego nasilenia cech autystycznych u wysokofunkcjonujących dziewcząt ze spektrum autyzmu w porównaniu do chłopców z tym samym rozpoznaniem. Konsekwencją prezentowania przez pacjentki klinicznie mniej wyrażonych objawów, może być brak prawidłowo postawionej diagnozy lub rozpoznanie zaburzenia ze spektrum autyzmu w późniejszym wieku.

Charakterystyczne dla zaburzeń ze spektrum autyzmu deficyty ujawniają się w sferach komunikacji, porozumiewania się, kompetencji społecznych oraz sztywnych, stereotypowych wzorców zachowań. Objawy mogą być zauważone i zdiagnozowane już w okresie wczesnodziecięcym. Mogą jednak ujawnić się w pełni dopiero w wieku późniejszym, gdy wymagania społeczne przekroczą ograniczone możliwości funkcjonowania osoby ze spektrum autyzmu. Uwzględnienie nieprawidłowości w sferze profilu

sensorycznego w nowych kryteriach diagnostycznych DSM-5 może mieć korzystne implikacje w diagnozowaniu ASD w populacji żeńskiej tym bardziej, iż badania naukowe potwierdzają bardziej zaburzony profil sensoryczny u płci żeńskiej z autyzmem oraz wyższy poziom samoświadomości u ASD dziewcząt i kobiet, które wkładają więcej wysiłku w maskowanie swoich deficytów [9]. Testy diagnostyczne w ASD tworzone są głównie w oparciu o fenotyp charakterystyczny dla chłopców ze spektrum autyzmu, co nie uwzględnia wielu ważnych cech charakterystycznych dla ASD dziewcząt [8-11].

CELE PRACY

1. Przedstawienie różnic oraz podobieństw w obrazie klinicznym dziewcząt i chłopców z diagnozą zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD). Przedstawienie ich historii rozwoju, zdolności neuropoznawczych oraz współwystępującej psychopatologii.
2. Porównanie ekspresji symptomów autyzmu w oparciu o stary (ADOS) i nowy, po rewizji w 2012 roku (ADOS-2) algorytm złotego standardu diagnostycznego. ADOS i ADOS-2 – *Autism Diagnostic Observation Schedule – Second Edition*.
3. Dostarczenie informacji, które mają na celu doskonalenie procesu diagnostycznego m.in. wprowadzenie nowych technik komputerowych do aktualnie wykonywanych interaktywnych testów ze złotego standardu diagnostycznego m.in. aplikacji komputerowej EyesWeb z wykorzystaniem czujnika ruchu Kinect (Microsoft). Celem badania jest analiza porównawcza wyników uzyskanych dla obu płci w odniesieniu do zarejestrowanych parametrów ruchu (gestykulacji) osób badanych podczas dwóch aktywności sesji diagnostycznej ADOS-2.
4. Próba określenia związku pomiędzy słabą wykrywalnością zaburzeń ze spektrum autyzmu wśród dziewcząt a nie uwzględnianiem żeńskiego fenotypu autyzmu w testach diagnostycznych ze złotego standardu (ADOS-2) czyli tzw. ukrywania, kamuflowania cech autystycznych przez ASD dziewczęta w domenie niewerbalnego komunikowania się, w gestach.

METODY I MATERIAŁ BADAŃ

Przebadano dwie grupy pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia ze spektrum autyzmu (autyzmu lub zespołu Aspergera wg ICD-10 i DSM-IV): dzieci w wieku 5-10 lat oraz adolescentów. Grupy badane zostały zawężone do osób funkcjonujących poznawczo na poziomie przeciętnym lub powyżej, z wykształconą mową płynną. Pozwoliło to na użycie w obrębie grupy tego samego modułu narzędzia badawczego.

Dzieci badano przy użyciu ADOS-2 Moduł 3 (*Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition*), narzędzia obserwacyjnego do diagnozowania autyzmu, który obowiązuje od 2012 roku po jego rewizji. Do określenia parametrów gestykulacji podczas sesji diagnostycznej ADOS-2 użyto specjalnie przygotowaną do tego celu w projekcie ASC-Inclusion aplikację komputerową wykorzystującą czujnik ruchu Kinect (Microsoft). Następnie porównano wyniki uzyskane dla obu płci. W ramach określenia poziomu funkcjonowania dzieci i ich kompetencji do rozpoznawania emocji wykorzystano następujące narzędzia w polskiej adaptacji: AQ-Child (Kwestionariusz zachowania i osobowości AQ - wersja dla dzieci) oraz testy do oceny rozpoznawania emocji na podstawie twarzy i oczu: *FACES* i *EYES Test*. Rodzice dzieci wypełniali kwestionariusze SCQ (*Social Communication Questionnaire*) – Kwestionariusz komunikacji społecznej.

Z kolei grupę w badaniu adolescentów stanowiło 15 dziewcząt i 16 chłopców, z diagnozą autyzmu lub zespołu Aspergera, w wieku młodzieńczym, oraz ich rodzice. Adolescentów badano testem ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) Moduł 4 porównując wyniki algorytmów ADOS i ADOS-2. Z rodzicami przeprowadzono ustrukturyzowany wywiad, wypełnili oni kwestionariusz AQ (*Autism Quotient*), ASAS – Australijską skalę dla zespołu Aspergera, oraz GQ-ASC – Kwestionariusz dla dziewcząt ze spektrum autyzmu. Przeanalizowano dokumentację medyczną badanych.

Oba narzędzia diagnostyczne ADOS oraz ADOS-2, określane są mianem złotego standardu badania obserwacyjnego w diagnostyce zaburzeń ze spektrum autyzmu. Jest to częściowo ustrukturyzowany, wystandaryzowany test diagnostyczny oceniający komunikację, interakcję społeczną, zabawę, kreatywne wykorzystanie materiałów oraz ograniczone i powtarzalne zachowania. Autorami ADOS są Catherine Lord, Michael Rutter, Pamela DiLavore, Susan Risi, zaś ADOS-2 dodatkowo do wyżej wymienionych: Katherine

Gotham, Somer Bishop, Rhiannon Luyster i Whitney Guthrie. Właścicielem narzędzia jest amerykańskie wydawnictwo Western Psychological Services w USA. Wydawcą polskiej wersji jest czeskie wydawnictwo Hogrefe Testcentrum. Pełne udostępnienie narzędzia w wersji polskiej, dla zainteresowanych i przeszkolonych klinicystów, planowane jest na rok 2016. ADOS-2 składa się z 5 modułów dostosowanych do osób w różnym wieku i z różnym poziomem umiejętności językowych. W przypadku przedstawionych badań wykorzystywany był Moduł 3 i 4 ADOS i ADOS-2 w wersji polskiej. Kodowanie ADOS lub ADOS-2 odbywa się według algorytmu i wykonywane jest niezależnie przez dwóch specjalistów, którzy powinni uzyskać min. 80% zgodności. Zalecane jest także filmowanie sesji diagnostycznej, co miało miejsce podczas przedstawianych badań w niniejszej rozprawie. Opisywane procedury mają na celu zwiększenie rzetelności i trafności diagnozy. W przypadku badania dzieci w wieku 5-10 lat wykorzystywano dodatkowo do standardowej procedury aplikację komputerową z czujnikiem ruchu Kinect. Czas trwania badania z wykorzystaniem ADOS lub ADOS-2 dla Modułu 3 i 4 wynosi od 40 do 60 min. ADOS dostarczył oceny punktowej opartej na starym algorytmie, natomiast wyniki ADOS-2 oparte były na nowym algorytmie stosowanym od 2012 roku po rewizji w/w narzędzia diagnostycznego. W grupie adolescentów porównano wyniki z obu algorytmów: ADOS i ADOS-2.

Wszystkie zaprezentowane badania uzyskały zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej ds Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym oraz Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku (NKEBN/65/2012 i KB-20/13). Wszystkie narzędzia diagnostyczne w badaniach używane były za zgodą autorów i po otrzymaniu odpowiednich licencji z wydawnictw. Wszyscy uczestnicy badania wyrazili na piśmie świadomą zgodę na udział, wg procedur zatwierdzonych przez komisję bioetyczną. Wyniki wszystkich badań opracowano za pomocą metod statystycznych.

NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI Z PREZENTOWANYCH DONIESIENÍ

Wyniki badań w przedstawionych publikacjach wskazują, że ASD dziewczęta w wieku młodzieńczym stanowią grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia stanów lękowych, depresji, myśli samobójczych, prowadzących do hospitalizacji psychiatrycznej, w porównaniu z ASD chłopcami. ASD chłopcy znajdują się w grupie wyższego ryzyka współwystąpienia ADHD oraz zaburzeń opozycyjno-buntowniczych, OCD i tików (tab. 1). Objawy kliniczne autyzmu obserwowano u ASD dziewcząt średnio o trzy i pół roku później, niż u ASD chłopców, zaś rozpoznanie zaburzenia ze spektrum autyzmu stawiano u nich pięć i pół roku później, niż u ASD chłopców. Wśród ASD dziewcząt, przed postawieniem zasadniczej diagnozy, najczęściej stwierdzano m.in. depresję i zaburzenia lękowe. W podgrupie ASD chłopców, najczęstszymi diagnozami poprzedzającym rozpoznanie podstawowe, było ADHD lub zaburzenie opozycyjno-buntownicze (tab. 1).

Tabela 1. Dane z dokumentacji medycznej. Młodzież żeńska z ASD i młodzież męska z ASD (zmodyfikowana tabela z [8]).

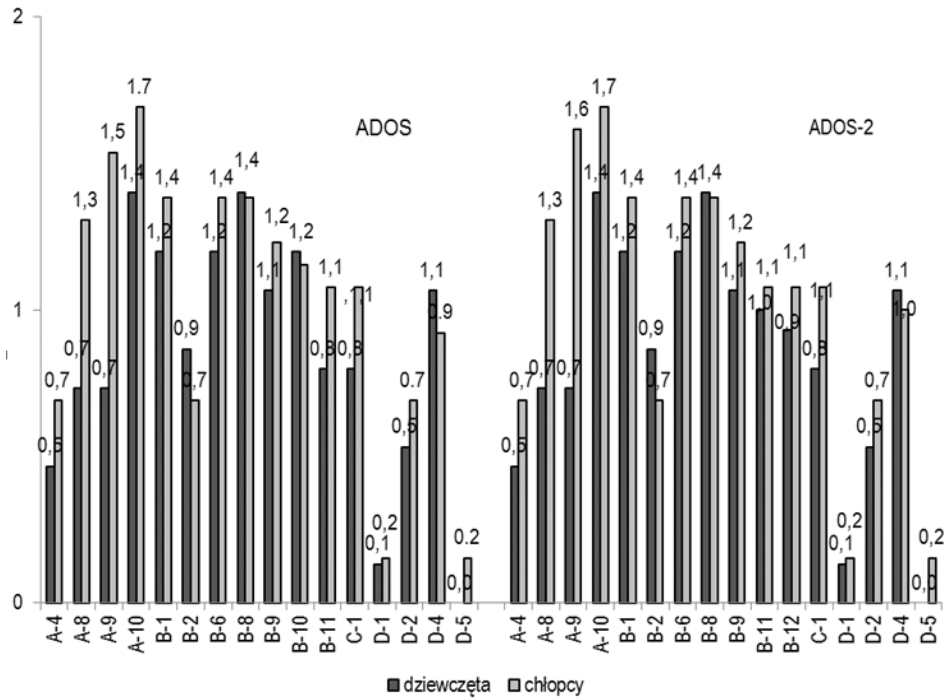
Powikłania w okresie ciąży		DZIEWCZĘTA	CHŁOPCY
		40%	50%
Urodzona/y	o czasie	73%	69%
	przedwcześnie	73% + (13%)	69% + (19%)
Wiek stwierdzenia pierwszych objawów ASD (lata)		9,4 ± 1,392	5,9 ± 0,860
Pierwsze objawy ASD zaobserwował			
Rodzic		57%	75%
Specjalista		43%	25%
Wiek w momencie rozpoznania ASD (lata)		14,9 ± 0,643	9,5 ± 1,197

Diagnozy poprzedzające rozpoznanie ASD	depresja i stany lękowe (40%) zaburzenia integracji sensorycznej (27%) ADHD (20%)	ADHD (47%) zaburzenie opozycyjno-buntownicze (33%) OCD i tiki (13%)
Problemy ze snem w okresie wczesnodziecięcym	80%	44%

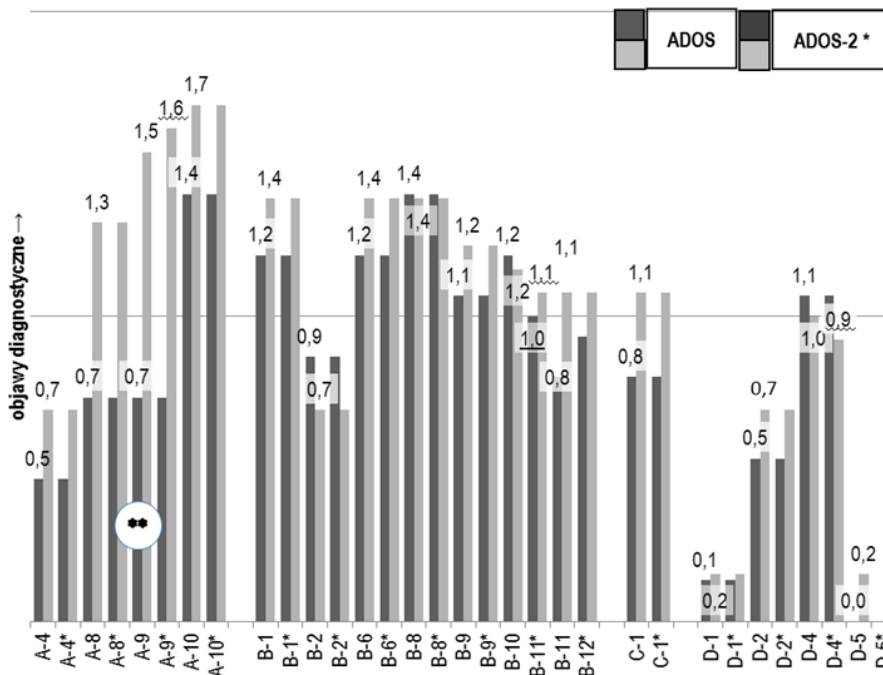
W badaniach na populacji 5-10 lat stwierdzono, że ilość zachowań stereotypowych znacząco zmniejszyła się u ASD chłopców na przestrzeni życia, podczas gdy u ASD dziewcząt pozostawała na tym samym poziomie. W podgrupach adolescentów ASD dziewcząt i ASD chłopców nie stwierdzono zaś istotnych różnic między zachowaniami stereotypowymi. Dodatkowo dane kliniczne sugerują, iż profil sensoryczny ASD dziewcząt jest bardziej zaburzony niż ASD chłopców niezależnie od wieku.

Wykazano, że zarówno chłopcy, jak i dziewczęta ze spektrum autyzmu w porównaniu z osobami normotypowymi (NT) prezentują wyższą internalizację w zakresie psychopatologii (*increased internalizing psychopathology*). W odniesieniu do zaburzeń depresyjnych badania dowodzą, że w okresie wczesnodziecięcym poziom występowania choroby nie różni się pomiędzy NT chłopcami i NT dziewczętami. W okresie dorastania jednak NT dziewczęta dużo częściej, aniżeli chłopcy prezentują zaburzenia nastroju. Z klinicznego punktu widzenia ma to szczególne znaczenie w przypadku młodocianych ASD dziewcząt, które narażone są z tego powodu na tzw. „podwójne uderzenie” (*double hit*) zaburzeń afektywnych w wieku adolescencji [10]. Słowo „podwójne” wynika z płci żeńskiej, jako czynnika pierwszego, podwojonego poprzez zaburzenia ze spektrum autyzmu, dodatkowo obciążające ASD dziewczęta w okresie dojrzewania. Być może obserwacje powyższe odnoszą się także do innych zaburzeń współwystępujących z ASD [8, 11].

Wyniki kodowania algorytmów ADOS i ADOS-2 przy standardowym przeprowadzeniu sesji diagnostycznej tzn. badanie bez użycia aplikacji komputerowej z czujnikiem ruchu Kinect z wykorzystaniem Modułu 4 w przypadku młodocianych ASD dziewcząt i młodocianych ASD chłopców przedstawione są na ryc. 1-2. Wskazują one na statystycznie znaczące różnice w kodach (A8) i (A9) w kategorii oceniającej gesty i komunikację werbalną pomiędzy ASD dziewczętami i ASD chłopcami.

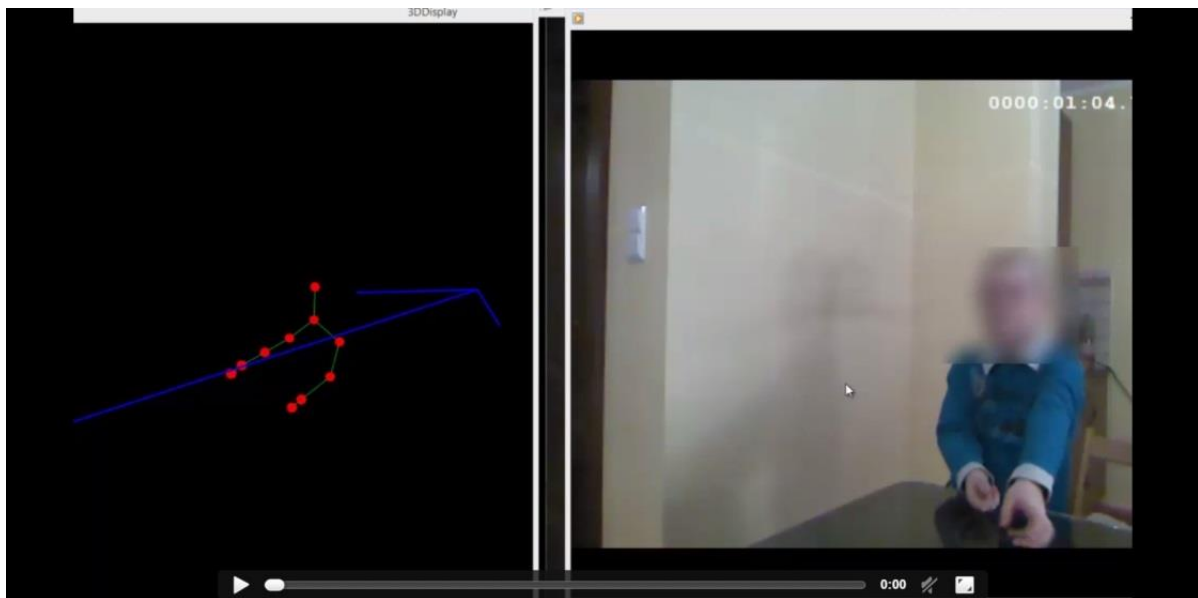


Ryc. 1. Porównanie algorytmów kodowania. Moduł 4 algorytmu ADOS i ADOS-2. Młodzież żeńska z ASD i młodzież męska z ASD [8].



Ryc. 2. Porównanie algorytmów kodowania. Moduł 4 algorytmu ADOS i ADOS-2. Młodzież żeńska z ASD i młodzież męska z ASD [8].

W grupie wiekowej 5-10 lat zaś, wyniki wskazują na statystycznie większą gestykulację u ASD dziewcząt w porównaniu do ASD chłopców podczas zarejestrowanych dwóch aktywności demonstracyjnych ADOS-2 z użyciem aplikacji komputerowej z czujnikiem ruchu Kinect, ryc. 3 i tabele 2-4. ASD dziewczęta mają wyższy index gestów (*gesture index*), tabela 4. Oznacza to, że ich gesty są dłuższe ale wykonane w krótszym czasie w porównaniu do gestów ASD chłopców. Takie gesty są bardziej zauważalne, prezentują większą energię, są żywsze, łatwiej rejestrowane przez diagnostę a zatem istnieje ryzyko, że mogą być kodowane w domenie komunikacji niewerbalnej jako cecha nie charakterystyczna dla autyzmu.



Ryc. 3. Badanie z użyciem aplikacji komputerowej z czujnikiem ruchu Kinect podczas sesji diagnostycznej ADOS-2 Moduł 3. Projekt ASC-Inclusion [11].

Tabela 2. Długość gestów [mm] – porównanie obu płci w ramach grupy z ASD mierzone podczas sesji ADOS-2 Moduł 3. Projekt ASC-Inclusion (10 dziewcząt, 16 chłopców) [11].

	Zadanie demonstracyjne		Historyjki obrazkowe		Suma obu aktywności	
	dziewczęta	chłopcy	dziewczęta	chłopcy	dziewczęta	chłopcy
średnia	191,419.9	192,023.8	45,607.41	43,459.44	237,027.26	235,483.28
SE	± 30,769.97	±29,795.39	±32,788.59	±24,804.43	±59,295.35	±40,124.21

Mann-Whitney U: 74.00	Mann-Whitney U: 71.00	Mann-Whitney U: 78.00
p-wartość: 0.78	p-wartość: 0.66	p-wartość: 0.94

Tabela 3. Czas trwania gestów [s] - porównanie obu płci w ramach grupy ASD mierzone podczas sesji ADOS-2 Moduł 3. Projekt ASC-Inclusion (10 dziewcząt, 16 chłopców) [11].

	Zadanie demonstracyjne		Historyjki obrazkowe		Suma obu aktywności	
	dziewczęta	chłopcy	dziewczęta	chłopcy	dziewczęta	chłopcy
średnia	35.6	47.6	37.8	45.3	72.9	92.9
SE	± 4.35	± 8.77	± 4.85	± 5.27	± 7.98	± 10.64

Mann-Whitney U: 70.00	Mann-Whitney U: 65.00	Mann-Whitney U: 60.00
p-wartość: 0.62	p-wartość: 0.42	p-wartość: 0.31

Tabela 4. Index gestów [mm/s] - porównanie obu płci w ramach grupy ASD mierzone podczas sesji ADOS-2 Moduł 3. Projekt ASC-Inclusion (10 dziewcząt, 16 chłopców) [11].

	Zadanie demonstracyjne		Historyjki obrazkowe		Suma obu aktywności	
	dziewczęta	chłopcy	dziewczęta	chłopcy	dziewczęta	chłopcy
średnia	5,485.3	4,521.8	965.0	1,318.2	3,092.72	2,806.73
SE	524.70	585.12	606.51	857.14	547.53	606.46

Mann-Whitney U: 56.00	Mann-Whitney U: 70.00	Mann-Whitney U: 66.00
p-wartość: 0.22	p-wartość: 0.62	p-wartość: 0.48

U ASD dziewcząt stwierdza się niższą intensywność, lub brak cech autystycznych w zakresie gestykulacji w porównaniu z ASD chłopcami. Istnieje, zatem ryzyko, że wysokofunkcjonujące dziewczęta z autyzmem, mogą uzyskiwać wynik niepotwierdzający zaburzenie ze spektrum autyzmu według klasyfikacji ADOS lub ADOS-2, podczas gdy wywiad oraz obraz kliniczny pacjentek wskazuje na ASD. ASD dziewczęta uzyskiwały z kolei wyższy wynik odzwierciedlający cechy autystyczne w kwestionariuszach samooceny oraz wywiadzie klinicznym, co może potwierdzać, że nabywają one umiejętności kamuflowania, skrywania swoich deficytów oraz wykazują większą determinację w uczeniu się norm interakcji społecznych aniżeli ASD chłopcy.

Autorka rozprawy przedstawiła w publikacjach własne, oryginalne badania naukowe, które prezentują różnice pomiędzy żeńskim a męskim fenotypem autyzmu oraz obiektywizują wyniki w zakresie komunikacji niewerbalnej (gestykulacji) w autyzmie czego dotychczas nie przeprowadzono na świecie. Autorka rozprawy ma nadzieję, że przedstawione wyniki przyczynią się do kolejnych badań w zaprezentowanym temacie, stosownych rewizji narzędzi diagnostycznych, co w efekcie końcowym polepszy wykrywalność zaburzeń ze spektrum autyzmu u dziewcząt, poprawi skuteczność leczenia oraz zwiększy efektywność oddziaływań terapeutycznych prowadzonych w tej grupie pacjentów.

WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA

1. Kim, J. A., Szatmari, P., Bryson, S. E., Streiner, D. L., Wilson, F. J. (2000). The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. *Autism*, 4, 117-132.
2. Ewa Pisula, Rafał Kawa, Łukasz Szostakiewicz, Izabela Łucka, Magdalena Kawa, Agnieszka Rynkiewicz (2013). Autistic Traits in Male and Female Students and Individuals with High Functioning Autism Spectrum Disorders Measured by the Polish Version of the Autism Spectrum Quotient. *PLOS ONE*, Open Access, 8, (9), e75236.
3. Lai M-C, Lombardo MV, Ruigrok ANV, Chakrabarti B, Wheelwright SJ, et al. Cognition in Males and Females with Autism: Similarities and Differences. *PloS ONE*, 2012, 7(10): e47198. DOI:10.1371/journal.pone0047198.
4. Mattila ML, Kielinen M, Linna SL, Jussila K, Ebeling H, et al. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: An epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50, 583-592.
5. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry*, 2011, 168, 904-912.
6. Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: Implication for autism spectrum disorders? *Behavioural Brain Research*. 2007; 176, 170-186.
7. Baron-Cohen S, Auyeung B, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(3):369–76. doi:10.1038/mp.2014.48 PMID:24888361; PubMed Central PMCID: PMC4184868.
8. Rynkiewicz A., Łucka I. (2015). Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) u dziewcząt. Współwystępujące zespoły psychopatologiczne. Różnice międzypłciowe w obrazie klinicznym. *Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST* Nr 31. Published ahead of print 27 September 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/58837>.
9. Rynkiewicz A., Kulik M. (2013). Wystandardyzowane, interaktywne narzędzia do diagnozy zaburzeń ze spektrum autyzmu a nowe kryteria diagnostyczne DSM-5. *Psychiatria*, 10, (2), 41-48.

10. Solomon M, Miller M, Taylor SL, Hinshaw SP, Carter CS. Autism symptoms and internalizing psychopathology in girls and boys with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 2012, 42:48-59. DOI: 10.1007/s10803-011-1215-z.
11. Rynkiewicz A., Schuller B., Marchi E., Piana S., Camurri A., Lassalle A., Baron-Cohen S. (2015). An investigation of the ‘female camouflage effect’ in autism using a computerized ADOS-2 , and a test of sex/gender differences. *Mol Autism*. 2016; 7:10. DOI:10.1186/s13229-016-0073-0.

STRESZCZENIA PRAC

1. **Agnieszka Rynkiewicz**, Bjoern Schuller, Erik Marchi, Stefano Piana, Antonio Camurri, Amandine Lassalle, Simon Baron-Cohen. **An investigation of the ‘female camouflage effect’ in autism using a computerized ADOS-2, and a test of sex/gender differences.** Mol Autism. 2016; 7:10. DOI:10.1186/s13229-016-0073-0.

Abstract

Background: Autism spectrum conditions (autism) are diagnosed more frequently in boys than in girls. Females with autism may have been under-identified due to a male-biased understanding of autism but also females’ camouflaging. The study describes a new technique that allows automated coding of non-verbal mode of communication (gestures) and offers the possibility of objective, evaluation of gestures, independent of human judgment. The EyesWeb software platform and the Kinect sensor during two demonstration activities of ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition) were used.

Methods: The study group consisted of 33 high-functioning Polish girls and boys with formal diagnosis of autism or Asperger syndrome aged 5-10, with fluent speech, IQ average and above and their parents (girls with autism, n=16; boys with autism, n=17). All children were assessed during two demonstration activities of Module 3 of ADOS-2, administered in Polish, and coded using Polish codes. Children were also assessed with Polish versions of the Eyes and Faces Tests. Parents provided information on the author-reviewed Polish research translation of SCQ (Social Communication Questionnaire, Current and Lifetime) and Polish version of AQ - Autism Spectrum Quotient (Child).

Results: Girls with autism tended to use gestures more vividly as compared to boys with autism during two demonstration activities of ADOS-2. Girls with autism made significantly more mistakes than boys with autism on the Faces Test. All children with autism had high scores in AQ Child, which confirmed the presence of autistic traits in this group. The current communication skills of boys with autism reported by parents in SCQ were significantly better than girls with autism. However both girls with autism and boys with autism improved in the social and communication abilities over the lifetime. The number of stereotypic behaviours in boys significantly decreased over life whereas it remained at comparable level in girls with autism.

Conclusions: High-functioning females with autism might present better on non-verbal (gestures) mode of communication than boys with autism. It may camouflage other diagnostic features. It poses risk of under-diagnosis or not receiving the appropriate diagnosis for this population. Further research is required to examine this phenomenon so appropriate gender revisions to the diagnostic assessments might be implemented.

Abstrakt

Cel badania: Stany ze spektrum autyzmu (autyzm) są częściej diagnozowane u chłopców niż u dziewcząt. Dziewczęta z autyzmem mogą być słabo rozpoznawalne w procesie diagnostycznym ze względu na dominujący męski obraz autyzmu, do którego jesteśmy przyzwyczajeni. Dziewczęta kamuflują swoje deficyty. Badanie przedstawia nową technikę, która pozwala na automatyczne kodowanie niewerbalnej formy komunikowania się (gestów) i pozwala na obiektywne zbadanie gestów, niezależnie od czynnika ludzkiego czyli diagnosty. W badaniu użyta została aplikacja komputerowa na platformie EyesWeb z wykorzystaniem czujnika ruchu Kinect (Microsoft) podczas dwóch aktywności ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition).

Metoda: Grupa badania składała się z 33 dziewcząt i chłopców z diagnozą autyzmu lub zespołu Aspergera w wieku 5-10 lat, IQ na poziomie przeciętnym lub powyżej, z mową płynną, a także ich rodziców (dziewczęta z autyzmem, n=16; chłopcy z autyzmem, n=17). Wszystkie dzieci badano podczas dwóch aktywności demonstracyjnych Modułu 3 testu ADOS-2, wykonując badanie w języku polskim i przy użyciu polskich kodów. W ramach określenia poziomu funkcjonowania dzieci i ich kompetencji do rozpoznawania emocji wykorzystano następujące narzędzia w polskiej adaptacji: AQ-Child (Kwestionariusz zachowania i osobowości AQ - wersja dla dzieci) oraz testy do oceny rozpoznawania emocji na podstawie twarzy i oczu: *FACES* i *EYES Test*. Rodzice dzieci wypełniali kwestionariusze SCQ (*Social Communication Questionnaire*) – Kwestionariusz komunikacji społecznej.

Wyniki: Dziewczęta z autyzmem mają tendencję do zwiększonej gestykulacji w porównaniu do chłopców z autyzmem podczas zarejestrowanych dwóch aktywności ADOS-2. Dziewczęta z autyzmem popełniały znacząco więcej błędów aniżeli chłopcy z autyzmem w teście Twarzy (*FACES Test*). Wyniki w kwestionariuszu *AQ - Child* były wysokie dla obu płci, co potwierdzało prezentowanie cech autystycznych w tej grupie dzieci. W oparciu o wyniki z SCQ, chłopcy z autyzmem prezentowali znacząco lepsze wyniki w części

komunikacyjnej, werbalnej niż dziewczęta z autyzmem. Ilość zachowań stereotypowych znacząco zmniejszyła się u chłopców na przestrzeni życia, podczas gdy u dziewcząt z autyzmem pozostawała na tym samym poziomie.

Wnioski: Wysokofunkcjonujące dziewczęta z autyzmem prezentują się lepiej w niewerbalnej części komunikacyjnej (gestach) aniżeli chłopcy z autyzmem. Fakt ten może kamuflować inne cechy charakterystyczne dla spektrum autyzmu w procesie diagnostycznym. Dziewczęta z autyzmem są w związku z powyższym w grupie ryzyka nie uzyskiwania prawidłowej diagnozy, którą jest ASD. Dalsze badania naukowe są wskazane, aby badać to zjawisko. W efekcie końcowym mogą one prowadzić do stosownych rewizji narzędzi diagnostycznych uwzględniających w nich także żeński fenotyp autyzmu.

2. **Agnieszka Rynkiewicz, Izabela Łucka. Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) u dziewcząt. Współwystępujące zespoły psychopatologiczne. Różnice międzypłciowe w obrazie klinicznym.** Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr 31. Published ahead of print 27 September 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/58837>.

Abstrakt

Cel badania: Głównym celem pracy jest określenie różnic pomiędzy kliniczną manifestacją zaburzeń ze spektrum autyzmu u dziewcząt i chłopców.

Metoda: Grupę badaną stanowiło 15 dziewcząt i 16 chłopców, z diagnozą autyzmu lub zespołu Aspergera, w wieku młodzieńczym, oraz ich rodzice. Adolescentów badano testem ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*), polskiej wersji narzędzia obserwacyjnego do diagnozowania autyzmu, porównując wyniki algorytmów ADOS i ADOS-2, który obowiązuje po rewizji narzędzia. Z rodzicami przeprowadzono ustrukturyzowany wywiad, wypełnili oni kwestionariusz AQ (*Autism Quotient*), ASAS – Australijską skalę dla zespołu Aspergera, oraz GQ-ASC – Kwestionariusz dla dziewcząt ze spektrum autyzmu. Przeanalizowano dokumentację medyczną badanych. Wyniki opracowano za pomocą metod statystycznych.

Wyniki: Pacjentów badano Modułem 4 ADOS uzyskując w grupie z ASD statystycznie znaczące różnice wyników w części gestów i komunikacji werbalnej. Wyniki średnie w AQ dla ASD dziewcząt i ASD chłopców wynosiły odpowiednio ($M = 33,0$ i $M = 30,9$), ASAS ($M = 57\%$ i $M = 61\%$). ASD dziewczęta były częściej aniżeli ASD chłopcy hospitalizowane psychiatrycznie (60% vs. 31%), częściej przyjmowały leki antydepresyjne (67% vs. 31%),

anksjolityki (20% vs. 6%), leki normotymiczne (40% vs. 19%). ASD chłopcy częściej aniżeli ASD dziewczęta przyjmowali leki psychotropowe (50% vs. 47%) oraz psychostymulanty (44% vs. 20%).

Wnioski: ASD dziewczęta znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka wyniku poza spektrum autyzmu według klasyfikacji ADOS lub ADOS-2, podczas gdy wywiad oraz obraz kliniczny pacjentek potwierdza ASD. Dane kliniczne sugerują, iż profil sensoryczny ASD dziewcząt jest bardziej zaburzony niż ASD chłopców. Częściej występują u nich stany lękowe, depresja, myśli samobójcze, oraz hospitalizacje psychiatryczne zaś u ASD chłopców ADHD, OCD i tiki.

Abstract

Objectives: The study aims to define the differences in clinical manifestation among adolescent girls and boys with ASD.

Methods: The study group consisted of 15 adolescent girls and 16 adolescent boys with diagnosis of autism or Asperger syndrome and their parents. Adolescents were assessed with ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule, polish adaptation of the assessment), algorithms of ADOS and ADOS-2 (revised version) were compared. Structured interview was conducted with parents, provided information on AQ (Autism Quotient), ASAS (Australian Scale for Asperger Syndrome), GQ-ASC (Girls' Questionnaire for Autism Spectrum Conditions). Medical records were analyzed. Results were analyzed using statistical methods.

Results: Patients were assessed with ADOS Module 4. Results indicated statistically significant differences between ASD girls and ASD boys in communication section, both verbal and gestures. The mean score of AQ for ASD girls and ASD boys (M = 33.0; M = 30.9), ASAS (M = 57%; M = 61%). ASD girls had more psychiatric hospitalisations than ASD boys (60% vs. 31%), more antidepressants (67% vs. 31%), anxiolytics (20% vs. 6%), mood stabilizers (40% vs. 19%). ASD boys had more psychotropic medications (50% vs. 47%) and stimulants (44% vs. 20%).

Conclusions: ASD girls are at risk of receiving non-spectrum classification in ADOS or ADOS-2 while their developmental history and clinical manifestation confirm ASD. Clinical data suggests ASD girls present more abnormalities in sensory profile. ASD girls are at greater risk for developing anxiety, depression, suicidal ideation, psychiatric hospitalization. ASD boys appear to be at greater risk for co-occurring ADHD, OCD and tics.

3. **Agnieszka Rynkiewicz, Marta Kulik. Wystandardyzowane, interaktywne narzędzia do diagnozy zaburzeń ze spektrum autyzmu a nowe kryteria diagnostyczne DSM-5.** *Psychiatria* 2013, 10, (2), 41-48.

Abstrakt

Opublikowana w maju 2013 roku nowa klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-5 wprowadziła duże zmiany w kryteriach diagnostycznych dotyczących zaburzeń ze spektrum autyzmu. Zmianom uległy także wystandardyzowane, interaktywne narzędzia diagnostyczne z tzw. „złotego standardu” do diagnozy szeroko pojętego autyzmu. W klasyfikacji DSM-5 scalono wszystkie jednostki diagnostyczne w jedną wspólną jednostkę o nazwie zaburzenie ze spektrum autyzmu, ang. Autism Spectrum Disorder, ASD. Słowo „spektrum” odnosi się do różnic w prezentacji i nasileniu symptomów wewnątrz grupy pacjentów z ASD, oraz wskazuje na kontinuum pomiędzy populacją ogólną, a osobami z tą diagnozą. Wyniki badań porównujące rozpoznania stawiane na podstawie klasyfikacji DSM-IV i DSM-5 pokazują, że wprowadzenie nowej klasyfikacji spowodowało zwiększenie swoistości diagnozy, co redukuje ilość fałszywie dodatnich diagnoz, lecz jednocześnie spowodowało zmniejszenie czułości. Tym samym część pacjentów ze zdiagnozowanymi, na podstawie kryteriów klasyfikacji DSM-IV zaburzeniami ze spektrum autyzmu nie spełnia kryteriów w klasyfikacji DSM-5 do postawienia takiej diagnozy. W krajach, w których wystandardyzowane, interaktywne narzędzia diagnostyczne do diagnozy ASD są obecnie na etapie wprowadzania, m.in. w Polsce oraz w czasie, gdy następują bardzo duże zmiany w ramach samych narzędzi oraz kryteriów diagnostycznych ASD, zasadne jest przekazywanie i publikowanie rzetelnej wiedzy na temat tych zmian.

Abstract

In May 2013, the American Psychiatric Association, APA released the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, the fifth edition, DSM-5. The big changes to the new criteria of ASD in DSM-5 have been implemented. Also the standardized, interactive tests from the diagnostic “gold standard” have been revised. In DSM-5 all previously existing diagnosis of DSM-IV under Pervasive Development Disorders were merged into one diagnosis called Autism Spectrum Disorder, ASD. The term “spectrum” reflects both the

differences within the ASD group itself in regards to the symptoms but also reflects continuum between general population and ASD group. DSM-IV and DSM-5 criteria were compared in research according to their sensitivity and specificity. The results of the study showed higher specificity of DSM-5 criteria which means less false positive diagnoses. However some of the patients who received ASD diagnosis based on DSM-IV criteria do not meet the current criteria of DSM-5. Due to the recent big changes to ASD criteria and also within the standardized, interactive diagnostic tests for ASD it seems important to provide and publish reliable facts and knowledge on it to the professionals, especially in the countries, Poland included, where these tests are being currently introduced.

4. **Agnieszka Rynkiewicz**, Izabela Łucka, Monika Fryze. **Wysokofunkcjonujące dziewczęta z autyzmem i zespołem Aspergera - przyczyny rzadkiego diagnozowania, opis przypadków**. *Psychiatria* 2012, 9, (2), 43-52.

Abstrakt

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (autism spectrum disorders, ASD), zwłaszcza wysokofunkcjonujący autyzm oraz zespół Aspergera, są rzadko rozpoznawane wśród dziewcząt. Niepowodzenia w diagnozowaniu wynikają prawdopodobnie z niedoceniań częstotliwości występowania tych zaburzeń wśród płci żeńskiej oraz niedoskonałości kryteriów klasyfikujących. Autorzy prac naukowych dotyczących tej problematyki, podkreślają zasadność dalszych badań, w celu udoskonalenia procesu diagnostycznego, zwiększenia wykrywalności ASD u dziewcząt oraz zapewnienia tej grupie pacjentów odpowiedniej terapii i wsparcia. Artykuł przedstawia dylematy klasyfikacyjne oraz odmienności obrazu klinicznego obserwowanego u chłopców i dziewcząt ze spektrum. Praca dodatkowo wzbogacona została w test przesiewowy oraz opisy przypadków pacjentek z rozpoznaniem zespołu Aspergera i wysokofunkcjonującego autyzmu, w celu ilustracji omawianego zagadnienia.

Abstract

Autism spectrum disorders (ASD), especially high functioning autism and Asperger syndrome are rarely diagnosed among girls. ASD females fail to be diagnosed because this population is underestimated within the spectrum and also the current diagnostic criteria are still imperfect and being improved. Researchers emphasize the need for more scientific

investigation in this field. It will improve the diagnostic process and detection of the autism spectrum disorders among females. As a result this population will not be left without appropriate therapy and support. The article presents some dilemmas in current diagnostic criteria and differences in clinical presentation of ASD girls and boys. Additionally the paper includes a screening test for girls with Asperger syndrome and also two cases of female patients with autism spectrum disorders.

PODZIĘKOWANIA

Pragnę podziękować:

- Prof. dr. hab. Jerzemu Landowskiemu, dr. hab. Wiesławowi Cubale i dr. n. med. Karolowi Grabowskiemu z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za wsparcie i opiekę merytoryczną przy powstawaniu pierwszej polskiej publikacji naukowej w 2013 roku dotyczącej wystandaryzowanych, interaktywnych narzędzi diagnostycznych stosowanych w diagnozie zaburzeń ze spektrum autyzmu.
- Prof. dr. hab. Leszkowi Bidzanowi oraz Pracownikom Kliniki Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za współpracę i okazaną życzliwość podczas przygotowania polskich wersji narzędzi wykorzystywanych w badaniach do niniejszej pracy oraz podczas walidacji tych narzędzi na populacji polskiej.
- Kolegom i Koleżankom z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za stworzenie przyjaznej atmosfery i za wszechstronną pomoc z Ich strony, zwłaszcza w okresie, gdy doskonaliłam umiejętności diagnostyczne w ramach ASD w szpitalu klinicznym Uniwersytetu w Newcastle, UK pod superwizją prof. Ann Le Couteur, uzyskując stopień międzynarodowego certyfikowanego szkoleniowca ADOS-2.

Wsparcie Promotora, Kolegów i Koleżanek z Kliniki oraz mojej Rodziny umożliwiły mi przygotowanie niniejszej pracy, za co serdecznie wszystkim dziękuję.