

SPEKTRUM AUTYZMU

**- JAK POZYSKIWAĆ WIARYGODNE
INFORMACJE, FORMUŁOWAĆ WSKAZANIA
ORAZ OCENIAĆ SKUTECZNOŚĆ
STOSOWANYCH ODDZIAŁYWAŃ
TERAPEUTYCZNYCH**

pod redakcją
**Anny Rozetti
Agnieszki Słopeń
Ewy Pisuli**

**Krajowe Towarzystwo Autyzmu
Łódź - Warszawa 2016**

Wydanie dofinansowano ze środków



Państwowego Funduszu Rehabilitacji
Osób Niepełnosprawnych

w ramach projektu „Inne, trudne, lecz nieobce – cykl publikacji”
realizowanego przez KTA O/ Łódź i KTA Zarząd Główny

Recenzja:

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Gmitrowicz
prof. dr hab. n. med. Andrzej Rajewski

Redakcja: Anna Rozetti

Redakcja naukowa: Agnieszka Słopeń, Ewa Pisula

Korekta: Henryk Rozenkranc

Projekt okładki: Piotr Holinej

Opracowanie graficzne i druk: www.poligraf.net.pl

Koordynacja projektu: Monika Demcewicz

© by KTA Oddział w Łodzi i KTA Zarząd Główny, 2016

Wydawca:



KTA O/ Łódź
93-460 Łódź, ul. Chocianowicka 198
www.navicula.pl

ISBN 978-83-908515-5-6

w partnerstwie z:



Krajowe Towarzystwo Autyzmu Zarząd Główny
00-183 Warszawa, ul. Stawki 5/7

Nakład: 900 egz.

Spis treści

Wstęp – Ewa Pisula, Agnieszka Słopeń, Anna Rozetti	5
Rozdział I. Jak czytać publikacje naukowe? Wprowadzenie do EBM	7
– Hanna Szajewska	
Rozdział II. Systematyczny przegląd badań na temat technik terapii i edukacji osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz jego znaczenie kliniczne na przykładzie modelu NPDC	17
– Anna Waligórska, Suzanne Kucharczyk, Michał Waligórski, Samuel Odom	
Rozdział III. Badania randomizowane na przykładzie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu oraz risperidonu w ASD	37
– Agnieszka Słopeń, Filip Rybakowski	
Rozdział IV. Badania eksperymentalne z randomizacją na przykładzie skuteczności diet eliminacyjnych u dzieci z ASD	53
– Anna Piwowarczyk	
Rozdział V. Badania kohortowe i ich przydatność w podejmowaniu decyzji klinicznych	63
– Anna Dunajska, Filip Rybakowski	
Rozdział VI. Częstość występowania niektórych chorób układu odpornościowego na przykładzie badań kliniczno-kontrolnych dotyczących osób z ASD i ich rówieśników	69
– Anna Rozetti	
Rozdział VII. Metoda badania pojedynczego i wielokrotnego studium przypadku jako metody badawcze	113
– Małgorzata Janas-Kozik, Ireneusz Jelonek, Lena Cichoń	
Rozdział VIII. Ocena efektywności wczesnych interwencji psychospołecznych podejmowanych wobec dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu	141
– Ewa Pisula, Izabela Chojnicka, Przemysław Tomalski	
Fragmenty recenzji	165

Wstęp

Ewa Pisula, Agnieszka Słopeń, Anna Rozetti

W ostatnich dwudziestu latach znacząco przybyło badań dotyczących zaburzeń ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorder*, ASD). Zainteresowanie badaczy tym obszarem wiąże się z rosnącą liczbą osób z ASD, wciąż niesatysfakcjonującymi prognozami dotyczącymi ich rozwoju i adaptacji, niewystarczającymi informacjami na temat przyczyn, czynników wyzwalających, patomechanizmów, a także możliwości leczenia tych zaburzeń i wspierania funkcjonowania dotkniętych nimi osób. Niestety wokół tych zagadnień wiele jest kontrowersji, a wśród opublikowanych prac znaleźć można opisy badań wadliwych metodologicznie i w sposób nieuzasadniony generalizujących wnioski sformułowane na podstawie wątych przesłanek.

Zarówno profesjonalistom poszukującym wiedzy na temat autyzmu (lekarzom, psychologom, pedagogom), jak i rodzicom dzieci z ASD brakuje czasami wiedzy niezbędnej do tego, żeby móc właściwie ocenić poprawność badania, znaczenie uzyskanych wyników, a także zasadność uogólniania płynących z niego wniosków. Niniejszy zbiór ma na celu przybliżenie Czytelnikowi niektórych metod i rodzajów badań klinicznych (w tym badań z randomizacją, kohortowych, kliniczno-kontrolnych, systematycznego przeglądu badań, opisów przypadków), poprzez dostarczenie informacji na temat ich podstawowych założeń, przeznaczenia i sposobów realizacji. Każdy rozdział poświęcony określonemu rodzajowi badań zawiera także krótki opis przykładowej publikacji prezentującej badania z udziałem osób z ASD (np. dotyczącej skuteczności wybranych leków antypsychotycznych stosowanych w leczeniu tych osób, współwystępowania u nich zaburzeń o podłożu immunologicznym, efektywności diet eliminacyjnych). W tomie znaleźć też można rozdział omawiający proces prowadzenia systematycznego przeglądu badań z zakresu efektywności technik terapii psychologicznej i pedagogicznej w odniesieniu do osób z ASD, wdrażany przez zespół National Professional Development Center on ASD (NPDC).

Za istotne uznaliśmy również omówienie wykorzystywanych w pracach badawczych narzędzi mierzących skuteczność interwencji psychospołecznych podejmowanych wobec małych dzieci z ASD. Narzędzia te powinny spełniać określone warunki,

żeby przeprowadzony nimi pomiar był wartościowy (m.in. muszą być rzetelne, trafne, zaadaptowane do warunków kulturowych). Ich zróżnicowana dostępność może przyczyniać się do powstawania różnic w wynikach pomiarów efektów interwencji, a następnie powodować trudności w porównywaniu uzyskiwanych rezultatów.

Z przedstawionych w zbiorze informacji dotyczących metodologii i przeznaczenia poszczególnych rodzajów badań EBM (*evidence based medicine*) wynika, że w procesie uogólniania wniosków najbardziej klarownym wyznacznikiem dla praktyków są metaanalizy lub opisowe przeglądy systematyczne. Zawierają one syntezę stanu wiedzy w danym obszarze, np. na temat częstości występowania badanego zjawiska, potencjalnych czynników sprawczych, najczęściej notowanych zaburzeń współwystępujących czy też skuteczności interwencji terapeutycznych. Nie można jednak pominąć znaczenia prac, które – mimo swoich istotnych ograniczeń – są często przyczynkiem do podjęcia kolejnych wysiłków badawczych i zapoczątkowują proces naukowego poznania różnych zjawisk. Są to np. opisy przypadków oparte na nieusystematyzowanych obserwacjach klinicznych. Znajdują się one wprawdzie na dole piramidy EBM (zob. Roz. 1), ale to właśnie one mogą stanowić punkt wyjścia do doskonalszych, bardziej obiektywnych i rzetelnych sposobów badania.

Badania naukowe nad zaburzeniami ze spektrum autyzmu, a zwłaszcza nad skutecznością oddziaływań terapeutycznych, to zazwyczaj złożony i długotrwały proces. Pomiedzy dostrzeżeniem pewnych potencjalnych zależności przyczynowo-skutkowych lub interwencyjno-implikacyjnych a uzyskaniem wiarygodnych informacji stanowiących podstawę dla sformułowania konkretnych zaleceń terapeutycznych lub profilaktycznych, może upłynąć dużo czasu. Z przyczyn oczywistych wiąże się z tym frustracja osób oczekujących pomocy, ich rodzin, a także wielu profesjonalistów – praktyków. Długość tego procesu odzwierciedla jednak złożoność problematyki i wynika z konieczności rzetelnego zweryfikowania formułowanych przypuszczeń.

Teksty zawarte w tym zbiorze jedynie sygnalizują pewne zagadnienia i w żadnej mierze nie stanowią wyczerpującego wykładu na temat prawidłowego prowadzenia badań nad różnymi aspektami ASD. Mamy jednak nadzieję, że pomogą Czytelnikom w orientacji w tej skomplikowanej dziedzinie naukowych dociekań.

Jak czytać publikacje naukowe? Wprowadzenie do EBM

Hanna Szajewska

Klinika Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wprowadzenie

Parafrazując Orwella („Wszystkie zwierzęta są sobie równe, ale niektóre zwierzęta są równiejsze od innych”) można powiedzieć: wszystkie badania naukowe są sobie równe, ale niektóre badania są równiejsze od innych. Jak je wybrać?

W artykule przedstawione zostały podstawy korzystania z piśmiennictwa naukowego w oparciu o zasady „*Evidence Based Medicine*” (EBM), czyli medycyny opartej na danych naukowych. Jest to wiedza przydatna dla wszystkich, bez względu na to, czy zajmują się nauką biernie, będąc odbiorcami publikacji naukowych, czy czynnie, prowadząc własne badania naukowe. Nieumiejętność krytycznej oceny i zrozumienia artykułów naukowych, w tym wyników przeprowadzonych badań, jest problemem wielu lekarzy. Konsekwencją jest poleganie na opiniach ekspertów, kolegów lub na informacjach dostarczanych przez firmy. Każda z tak uzyskanych informacji może, ale nie musi, być wiarygodna (Gajewski, 2008; Strauss, 2010). EBM jest narzędziem, które pomoże rozstrzygnąć wątpliwości.

Historia EBM

Ponad ćwierć wieku temu Gordon Guyatt, w tym czasie młody rezydent w McMaster University w Kanadzie, wprowadził określenie „*scientific medicine*” (medycyna naukowa). Termin ten, sugerujący wcześniejsze praktykowanie medycyny „nienaukowej”, nie został dobrze przyjęty (mówiąc eufemistycznie) przez jego starszych kolegów. W związku z tym Guyatt zaproponował termin „*Evidence Based Medicine*” (EBM) (Guyatt, 1991), który zrobił zawrotną karierę i jest powszechnie używany. Obecnie nie da się myśleć o praktykowaniu medycyny ignorując EBM. W Polsce zasady EBM rozpropagował zespół entuzjastów skupionych wokół redakcji „*Medycyny Praktycznej*”.

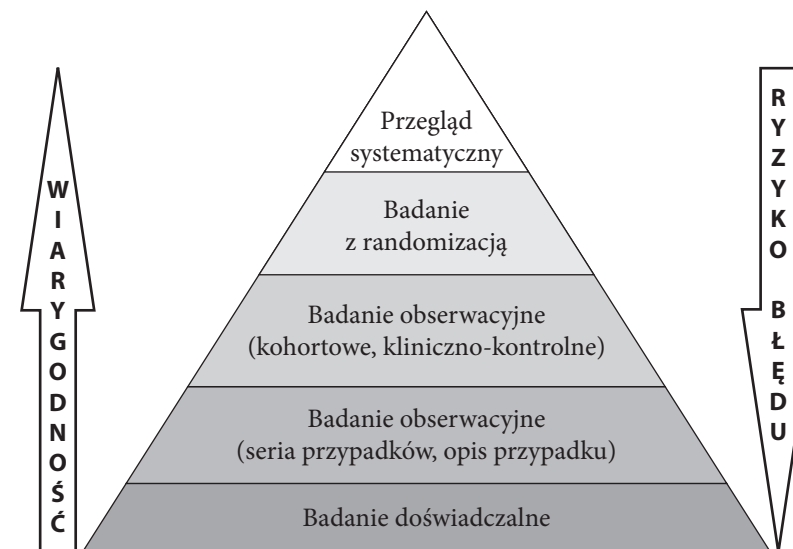
Dwadzieścia pięć lat to wystarczająco długo, aby obok entuzjastów pojawili się krytycy EBM. Nota bene byli od początku, uważając, że EBM jest „medyczną książką kucharską” (Horwitz, 1996), „nie szanuje doświadczenia klinicznego” (Charlton, 1997) oraz „ignoruje wartości i preferencje pacjenta” (Cohn, 1996). Zarzuty takie wynikały często z niezrozumienia, co naprawdę oznacza EBM (patrz definicja). Faktem jest jednak, że dyskusja na temat EBM trwa. Głos zabierają zarówno krytycy, jak i entuzjaści EBM. Tytuł artykułu napisanego przez jednego z nich mówi sam za siebie: „*Evidence-based medicine has been hijacked*” (Ioannidis, 2016). Jego autor, prof. John Ioannidis, epidemiolog z Uniwersytetu Stanforda, zwraca uwagę, że EBM został „zgrabiony”. Jest niewłaściwie wykorzystywany. Przykładem może być nadużywanie EBM przez duże firmy (farmaceutyczne lub produkujące sprzęt medyczny), które wyśmienicie zdają sobie sprawę ze znaczenia danych naukowych. Potęga i wpływy tych firm bywają tak duże, że potrafią wywierać znaczący wpływ na badania kliniczne, poczynając od etapu ich planowania, a kończąc na raportowaniu wyników, a nawet poprzez definiowanie zdrowia i choroby. Problemem jest również niewłaściwe używanie terminu EBM przez różnego rodzaju ekspertów, którzy, powołując się na EBM, praktykują raczej „*eminence based medicine*”. Rozwiązaniem wydaje się być powrót do korzeni, czyli praktykowania EBM zgodnie z oryginalnym jego rozumieniem, przedstawionym poniżej.

Co to jest EBM?

EBM to zintegrowane ze sobą trzy elementy: (1) doświadczenie kliniczne i umiejętności lekarza niezbędne, aby trafnie ocenić sytuację kliniczną, ustalić rozpoznanie oraz dostępne opcje postępowania diagnostycznego i terapeutycznego; (2) dane z badań naukowych, w tym umiejętność ich znalezienia, krytycznej oceny pod kątem wiarygodności i znaczenia klinicznego oraz (3) system preferencji i wartości chorego (tzn. uwarunkowań rodzinnych, kulturowych, religijnych, finansowych, emocji czy rozterek pacjenta) (Gajewski, 2008; Guyatt, 2002; Sackett, 1996).

Dwie podstawowe zasady EBM

Z przedstawionej powyżej definicji wynika, że dane z badań naukowych (*evidence*) nie są wystarczające w procesie podejmowania decyzji klinicznych (mimo ich wyeksponowania w nazwie EBM). Jest to jedna z podstawowych zasad EBM. Druga mówi o *hierarchii (wartościowaniu) badań naukowych* (Guyatt, 2002). Proponowana hierarchia danych naukowych (od najbardziej do najmniej wiarygodnych) przedstawiona została na rycinie 1 (Oxford Centre of Evidence-based Medicine, 2009).



Rycina 1. Hierarchia badań dotyczących oceny skuteczności interwencji leczniczych

Pico, czyli struktura pytania klinicznego

Jak szybko dotrzeć do właściwej publikacji? Jakiego problemu dotyczy artykuł? Na jakie pytanie ma odpowiedzieć badanie, które planujemy? W odpowiedzi na powyższe pytania przydatny jest akronim w języku angielskim PICO, który obejmuje 4 podstawowe elementy pytania klinicznego:

- P = *population, patients* (populacja, pacjenci)
- I = *intervention* (interwencja)
- C = *comparison* (porównanie)
- O = *outcome* (punkt końcowy).

Przykład:

W leczeniu zaburzeń ze spektrum autyzmu wątpliwości budzi skuteczność diety bezglutenowej. Prawidłowo sformułowane pytanie kliniczne, pomocne zarówno w poszukiwaniu badań, jak i planowaniu własnych, mogłoby brzmieć następująco: Czy stosowanie u dzieci chorych na zaburzenia ze spektrum autyzmu [*populacja*] diety bezglutenowej [*interwencja*], w porównaniu ze stosowaniem diety zawierającej gluten [*porównanie*] wpływa na zmniejszenie objawów autystycznych [*punkt końcowy*]?

Przykłady innych pytań przedstawiono w **tabeli 1**. Struktura pytania jest podobna bez względu na to, jakiego zagadnienia dotyczy (leczenia, diagnostyki, rokowania) (Gajewski, 2008; Strauss, 2010).

Rodzaje i metody badań klinicznych

Optymalny model badania w zależności od pytania klinicznego – patrz tabela 1.

Tabela 1. Wybór metody badania w zależności od pytania klinicznego (problemu)

Pytanie kliniczne (problem)		Optymalny typ badania	Definicja
Leczenie, zapobieganie	Jaka jest skuteczność diety bezglutenowej i bez kazeiny w porównaniu z dietą zwykłą w leczeniu zaburzeń ze spektrum autyzmu u dzieci? (Elder, 2006)	Badanie z randomizacją	Badanie, w którym pacjentów przydziela się losowo do grupy eksperymentalnej (poddawanej ocenianej interwencji) lub do grupy kontrolnej, a następnie obserwuje się występowanie określonych punktów końcowych.
Chorobowość	Jaka jest częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu? (Elsabbagh, 2012)	Badanie przekrojowe	Badanie związku między występowaniem określonej choroby a ekspozycją na dany czynnik w określonej populacji i jednym punkcie czasowym. Ekspozycję i wystąpienie punktu końcowego (choroby) ocenia się jednocześnie.
Ryzyko	Czy u dzieci urodzonych drogą cięcia cesarskiego częściej stwierdza się zaburzenia ze spektrum autyzmu? (Curran, 2015)	Badanie kohortowe	Badanie obserwacyjne, w którym ocenia się prospektywnie wystąpienie określonego punktu końcowego w grupach (kohortach) osób narażonych i nienarażonych na dany czynnik lub interwencję, u której ten punkt końcowy na początku obserwacji nie występował.
	Czy stosowanie szczepionek zawierających tiomer-sal wpłynęło na ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu? (Uno, 2015) Czy autyzm u dzieci może mieć związek z występowaniem zespołu policystycznych jajników (<i>polycystic ovary syndrome</i> – PCOS) u ich matek? (Kosidou, 2015)	Badanie kliniczno-kontrolne	Badanie obserwacyjne, w którym poszukuje się związku między daną ekspozycją a wystąpieniem określonego punktu końcowego, porównując retrospektywnie ekspozycję (odsetek narażonych) w grupie osób, u których punkt końcowy wystąpił, z ekspozycją w odpowiednio dobranej grupie osób kontrolnych, u których punkt końcowy nie wystąpił.
Rokowanie	Jaki jest spodziewany czas przeżycia dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu? (Howlin, 2004).	Badanie kohortowe	Jak wyżej

Badanie z randomizacją

W badaniu z randomizacją (*randomised controlled trial*, RCT) uczestników badania przydziela się losowo do grupy eksperymentalnej i grupy kontrolnej. Lekarz (badacz) nie ma wpływu na decyzję o włączeniu do grupy eksperymentalnej albo do grupy kontrolnej. W wyniku randomizacji uzyskuje się grupy podobne pod względem znanych i nieznanymi czynników rokowniczych. Badanie z randomizacją pozwala na ocenę związków przyczynowo-skutkowych. Uznawane jest za złoty standard oceny skuteczności leczenia lub zapobiegania (Grimes, 2002).

Badania obserwacyjne

W badaniach obserwacyjnych (*observational study*) ekspozycja na dany czynnik lub interwencję nie jest zależna od badacza (Grimes, 2002). Wśród badań obserwacyjnych wyróżnia się badania analityczne i opisowe. Zasadnicza różnica pomiędzy nimi polega na obecności lub braku grupy kontrolnej. Mogą one służyć do wstępnego opisu zjawisk wymagających dalszej, bardziej wiarygodnej oceny. Na podstawie badań obserwacyjnych nie jest możliwe wnioskowanie przyczynowo-skutkowe (Grimes, 2002).

Główne typy badań analitycznych (z grupą kontrolną) to:

- badanie kohortowe (*cohort study*) – w badaniach tego typu określona populacja (kohorta) zostaje podzielona na mniejsze grupy w zależności od ekspozycji na badany czynnik. Grupy te są następnie analizowane w czasie i porównywane między sobą pod kątem wystąpienia stanów klinicznych (punktów końcowych) potencjalnie powiązanych z wybranym czynnikiem. Badania kohortowe pozwalają m.in. na ocenę zapadalności (zachorowalności) (*incidence*), czyli liczby osób w określonej populacji, u których dany stan kliniczny pojawia się w określonym czasie (np. liczba dzieci z noworozpoznanymi zaburzeniami ze spektrum autyzmu w ciągu roku).
- badanie kliniczno-kontrolne (*case-control study*) – badanie, w którym jedną grupę stanowią osoby, u których badany stan kliniczny już wystąpił, natomiast grupa kontrolna składa się z możliwie podobnych osób, u których nie odnotowano wystąpienia tego samego stanu. Grupy porównuje się następnie pod kątem ekspozycji na potencjalne czynniki sprawcze. Ten typ badania uznawany jest za szczególnie podatny na błąd systematyczny. Badanie kliniczno-kontrolne ma zastosowanie w ocenie (bardzo) rzadko występujących punktów końcowych.
- badanie przekrojowe (*cross-sectional study*) – w tym typie badania dla wybranej grupy ludzi w tym samym punkcie czasowym oceniana jest ekspozycja na określony czynnik oraz wystąpienie potencjalnie powiązanego z nim stanu klinicznego. Badanie przekrojowe służy do oceny chorobowości (*prevalence*), czyli liczby osób z daną jednostką chorobową (np. liczby osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu w Polsce).

Do badań opisowych (bez grupy kontrolnej) zalicza się:

- opis przypadku (*case report*)
- opis serii przypadków (*case series*).

Przegląd systematyczny/ metaanaliza

Przegląd systematyczny (*systematic review*) to jakościowy przegląd wszystkich badań dotyczących tego samego pytania klinicznego z zastosowaniem metod, które zmniejszą ryzyko błędu systematycznego (Higgins, 2011; Strauss, 2010). Prawidłowo przeprowadzony przegląd systematyczny powinien uwzględniać: 1) sformułowanie pytania klinicznego; 2) określenie kryteriów włączenia i wykluczenia; 3) wyszukiwanie badań pierwotnych na podstawie strategii wyszukiwania; 4) krytyczną ocenę wiarygodności włączonych badań pierwotnych oraz 5) syntezę danych (opisową lub ilościową). Proces powinien być powtarzalny.

Termin metaanaliza (*meta-analysis*) oznacza ilościową syntezę wyników wszystkich wiarygodnych badań dotyczących tego samego pytania klinicznego za pomocą odpowiednich metod statystycznych. Każda metaanaliza powinna być poprzedzona przeglądem systematycznym, ale nie każdy przegląd systematyczny może (lub powinien) być zakończony metaanalizą (Higgins, 2011).

Ocena wiarygodności badania

Tabela 2. Ocena wiarygodności badania dotyczącego leczenia

Czy wyniki badania są wiarygodne?	1.	Czy badanie odpowiada na precyzyjne i ważne klinicznie pytanie? Czy zdefiniowana jest populacja, interwencje i punkty końcowe?
	2.	Czy było to badanie z randomizacją? Czy ten model badania był zasadny?
	3.	Czy randomizacja i utajnienie alokacji były przeprowadzone prawidłowo?
	4.	Czy dokonano maskowania?
	5.	Czy wszyscy uczestnicy badania byli analizowani? Czy dokonano analizy zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)?
	6.	Czy punkty końcowe były oceniane tak samo dla wszystkich badanych?
	7.	Czy liczebność grup była wystarczająca?
Jakie są wyniki badania?	8.	Jakie są najważniejsze wyniki?
	9.	Jaka jest precyzja wyników?
Czy wyniki badania będą pomocne w mojej praktyce klinicznej?	10.	Czy uwzględniono wszystkie istotne punkty końcowe? Czy moi pacjenci są podobni do tych w badaniu? Czy korzyści przewyższają działania niepożądane/koszty?

Istnieją kryteria oceny wiarygodności badań, które pozwalają na szybką ich ocenę. Przykładem narzędzi służących do tego celu są *Critical Appraisal Skills Programme*

(CASP) *Checklists* (www.casp-uk.net/casp-tools-checklists). W przypadku każdego badania należy sobie odpowiedzieć na trzy podstawowe pytania: (1) Czy wyniki badania są wiarygodne? (2) Jakie są wyniki badania? (3) Czy wyniki badania będą przydatne w praktyce klinicznej? Szczegółowe pytania dotyczące oceny wiarygodności badania z randomizacją – patrz tabela 2.

Wielkość próby

Elementem każdego badania powinno być wyliczenie wymaganej wielkości próby (*sample size*). Jest to liczba pacjentów, która zapewni szansę wykrycia założonej przez autorów badania różnicy. Wyliczenie wielkości próby powinno być wykonane przed rozpoczęciem badania. Prawidłowe wyliczenie zmniejsza ryzyko błędu pierwszego rodzaju (type I error; zwykle oznaczany symbolem α), czyli uznania, że obserwowana różnica jest prawdziwa, chociaż w rzeczywistości jej nie ma (wynik fałszywie dodatni), oraz ryzyko błędu drugiego rodzaju (type II error; zwykle oznaczany symbolem β), czyli uznania, że nie ma efektu, podczas gdy w rzeczywistości efekt istnieje (wynik fałszywie ujemny) (Gajewski, 2008; Higgins, 2011).

Miary efektu

Ważnym elementem oceny publikacji naukowej jest oszacowanie wielkości efektów, jakich można się spodziewać po zastosowaniu określonej interwencji (leku, zabiegu). Poniżej przedstawiono wyjaśnienie wybranych terminów używanych przy klinicznej ocenie wyników o leczeniu lub zapobieganiu (Gajewski, 2008; Higgins, 2011).

- Ryzyko względne (*relative risk*, RR), które określa jaka część ryzyka „pozostała” po zastosowaniu interwencji. W badaniach skuteczności i bezpieczeństwa interwencji (leków, zabiegów) jest to iloraz prawdopodobieństwa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej (*experimental event rate*, EER), w której stosuje się ocenianą interwencję i tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (*control event rate*, CER); $RR = EER / CER$. Ryzyko względne równe 1 oznacza, że brak istotności statystycznej pomiędzy grupą eksperymentalną i grupą kontrolną; ryzyko względne < 1 oznacza zmniejszenie ryzyka; ryzyko względne > 1 oznacza zwiększenie ryzyka. Im większe zmniejszenie lub zwiększenie ryzyka, tym większy efekt.
- Względne zmniejszenie ryzyka (*relative risk reduction*, RRR) – część prawdopodobieństwa (ryzyka) wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego „usunięta” w wyniku zastosowania określonej interwencji (leku lub zabiegu); $RRR = 1 - RR$. Ryzyko „pozostałe” (RR) i ryzyko „usunięte” (RRR) dopełniają się do jedności ($RR + RRR = 1$).
- Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (*absolute risk reduction*, ARR) – bezwzględna różnica pomiędzy ryzykiem w grupie kontrolnej (CER) i ryzykiem w grupie eksperymentalnej (EER), czyli $ARR = CER - EER$. Określa bezwzględną

wielkość usuniętego ryzyka. Pojęcie jest stosowane w badaniach, w których ekspozycja na dany czynnik lub interwencję zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego.

- NNT (*number needed to treat*) – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu; NNT wylicza się jako odwrotność ARR (1/ARR) (Gajewski, 2008; Higgins, 2011).

Istotność statystyczna

Precz z istotnością statystyczną, czyli wartością p. Tak można podsumować aktualne (2016) stanowisko *American Statistical Association* (American Statistical Association, 2016). Słynne $p < 0,05$ to arbitralny próg prawdopodobieństwa. Gdy prawdopodobieństwo zaobserwowania jakiegoś zjawiska jest mniejsze niż 5 proc., jego wystąpienia nie da się wytłumaczyć udziałem przypadku. Podawanie istotności statystycznej króluje w publikacjach, ale w niedalekiej przyszłości może się to zmienić (Gajewski, 2008; Strauss, 2010).

Istotność kliniczna

Zamiast istotności statystycznej warto podać przedział ufności (*confidence interval*, CI), który określa stopień precyzji danego oszacowania. Zwykle podaje się 95 proc. CI, czyli przedział, w którym z 95-procentową pewnością znajduje się prawdziwa wartość danego parametru w badanej populacji. Im węższy przedział ufności, tym bardziej precyzyjne oszacowanie (Gajewski, 2008; Higgins, 2011).

Podsumowanie

Czy warto tracić czas na czytanie (lub tworzenie) „śmieci naukowych”, czyli nic nie wnoszących publikacji? Wszystkim, którzy zgadzają się, że nie warto, polecam EBM. Nieprzypadkowo w 2007 roku *British Medical Journal* (BMJ), jedno z najbardziej liczących się czasopism medycznych na świecie, wśród największych „kroków milowych” medycyny w ciągu ostatnich 160 lat – obok znieczulenia ogólnego, antybiotyków, odkrycia DNA, szczepień – wymienił EBM (Godlee, 2007). Przedsmak tego, co oferuje EBM, przedstawiłam powyżej. Możliwości i korzyści płynące z praktykowania EBM jest znacznie więcej. Warto samemu sprawdzić.

Bibliografia

- American Statistical Association Releases Statement on Statistical Significance and P-values*. Pobrane z: <http://www.amstat.org/asa/files/pdfs/P-ValueStatement.pdf>
- Oxford Centre of Evidence-based Medicine – levels of evidence* (March 2009). Pobrane z: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Charlton, B.G. (1997). Restoring the balance: evidence-based medicine put in its place. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 3, 87-98
- Cohn, J.N. (1996). Evidence-based medicine: What is the evidence? *Journal of Cardiac Failure*, 2, 159-161.
- Curran, E.A., Dalman, C., Kearney, P.M., Kenny, L.C., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Khashan, A.S. (2015). Association Between Obstetric Mode of Delivery and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Sibling Design Study. *JAMA Psychiatry*, 72, 935-942.
- DiCenso, A., Bayley, L., Haynes, R.B. (2009). ACP Journal Club. Editorial: Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Annals of Internal Medicine*, 151, JC3-2, JC3-3.
- Elder, J.H., Shankar, M., Shuster, J., Theriaque, D., Burns, S., Sherrill, L. (2006). The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 413-420.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.J, i in. (2012) Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, 5, 160-179.
- Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. (2008) Evidence based medicine, czyli praktyka medyczna oparta na wiarygodnych i aktualnych publikacjach. *Medycyna Praktyczna*.
- Godlee, F. (2007). Milestones on the long road to knowledge. *British Medical Journal*, Jan 6, 334, Suppl 1, 2-3.
- Grimes, D.A., Schulz, K.F. (2002). An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*, 359, 57-61.
- Guyatt, G.H. (1991). Evidence-based medicine. *American College of Physicians (ACP) Journal Club*, 114, A-16.
- Gyatt, G., Rennie, D. (2002). *User's guide to the medical literature*. Chicago: AMA Press.
- Higgins, J.P.T., Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Horwitz, R.I. (1996). The dark side of evidence-based medicine. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 63, 320-323.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 212-229.
- Ioannidis, J.P. (2016). Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *Journal of Clinical Epidemiology*, 73, 82-86.
- Kosidou, K., Dalman, C., Widman, L., Arver, S., Lee, B.K., Magnusson, C., Gardner, R.M. (2016). Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden. *Molecular Psychiatry*, 21, 1441-1448.
- Sackett, D.L., Rosenberg, W.M., Gray, J.A., Haynes, R.B., Richardson, W.S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal*, 312, 71-72.

- Straus, S.E., Richardson, W.S., Glasziou, P., Haynes, R.B. (2010). *Evidence-Based Medicine: How to practice and teach EBM*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Uno, Y., Uchiyama, T., Kurosawa, M., Aleksic, B., Ozaki, N. (2015). Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine*, 33, 2511-2516.



Systematyczny przegląd badań na temat technik terapii i edukacji osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu oraz jego znaczenie kliniczne na przykładzie modelu NPDC

Anna Waligórska^{1,2}, Suzanne Kucharczyk³, Michał Waligórski², Samuel Odom⁴

1 Uniwersytet SWPS, Warszawa

2 Centrum Terapii Autyzmu SOTIS, Warszawa

3 University of Arkansas, Fayetteville

4 Frank Porter Graham Child Development Institute, University of North Carolina, Chapel Hill

Streszczenie

Celem rozdziału jest przedstawienie procesu prowadzenia systematycznego przeglądu badań z zakresu efektywności technik terapii psychologicznej i pedagogicznej w zaburzeniach ze spektrum autyzmu (*Autism Spectrum Disorders*, ASD). Opis dotyczy zarówno elementów prawidłowej realizacji systematycznego przeglądu badań, jak też perspektyw włączenia jego wyników do prowadzonych oddziaływań terapeutycznych i edukacyjnych. Punktem odniesienia jest jeden z najobszerniejszych istniejących przeglądów badań nt. skuteczności technik terapeutycznych stosowanych w ASD, stworzony przez zespół National Professional Development Center on ASD (NPDC). Celem przeglądu NPDC jest zarówno przedstawienie syntezy informacji o technikach terapii zweryfikowanych empirycznie, jak też ukierunkowanie wdrożenia potwierdzonych technik do praktyki klinicznej i edukacyjnej.

II.1. Terapia oparta na badaniach a praktyka kliniczna – rola systematycznych przeglądów literatury

W terapii autyzmu, podobnie jak w innych obszarach oddziaływań medycznych, psychologicznych i pedagogicznych, można zaobserwować rosnący trend opierania praktyki klinicznej na technikach terapeutycznych o skuteczności potwierdzonej badaniami (*Evidence Based Practice*). Początkowo na gruncie medycyny (np. U.S. Preventive Services Task Force, 1989), a następnie psychologii (Chambless i Hollon, 1998) sformułowano wytyczne na temat poziomów dowodowości pozwalających na stwierdzenie, że dana technika ma potwierdzenie badawcze swojej skuteczności. Analogiczne wytyczne, powstałe w wielu środowiskach związanych z terapią i edukacją stanowią kluczowy element standardów dobrych praktyk (American Speech and Hearing Association, 2005; Kratochwill i Shernoff, 2004; Odom i in., 2005).

Jednak mimo powszechności założenia o potrzebie opierania oddziaływań na technikach potwierdzonych badawczo, jego realizacja w praktyce klinicznej i edukacyjnej napotyka na liczne przeszkody. Wiele czynników może wpływać na istnienie tych przeszkód, m.in.:

- struktura i jakość przeprowadzonych badań naukowych,
- możliwości i zasoby – zarówno indywidualnych specjalistów, jak organizacji, w ramach których działają,
- ograniczenia w przekazaniu wyników badań specjalistom i rodzicom oraz trudności związane z wdrożeniem nowych strategii.

Przyjrzyjmy się im szerzej poniżej.

Jakość danych badawczych

Badania naukowe różnią się zarówno tzw. poziomem dowodowości (związanym z przyjętym modelem badawczym), jak operacjonalizacją samego postępowania badawczego (czyli sposobem pomiaru badanego zagadnienia, wyborem badanej grupy itp.).

Poziom dowodowości określa, na ile przyjęty model badania pozwala wnioskować o związkach przyczynowych. Działania na rzecz rozwoju oddziaływań medycznych opartych na badaniach, zainicjowane m.in. przez epidemiologa Archiego Cochrane'a i prowadzone od lat 60. XX w., doprowadziły do opracowania hierarchii modeli badań oraz rozwoju standardów medycznych. Hierarchia badań i standardy oceny ich wyników stanowią podstawę tzw. medycyny opartej na dowodach (Sackett i in., 1996).

Szczególnie wysoko w tej hierarchii umieszczone są eksperymenty (czyli badania, w których manipuluje się badanym czynnikiem na losowo wybranej grupie osób i porównuje uzyskane wyniki do – także dobranej losowo – grupy kontrolnej nie poddawanej manipulacji). Losowy dobór pozwala na analogiczny rozkład cech nie poddanych oddziaływaniom w badanych grupach. Model badań eksperymentalnych, określanej inaczej jako RCT (*randomized controlled trial*) pozwala na określenie, czy przeprowadzona manipulacja wpłynęła w istotny sposób na wyniki. Umożliwia

to odróżnienie oddziaływania badanego czynnika od innych, pobocznych aspektów mogących wpływać na całokształt rezultatów badania.

Jednak nawet w sytuacji, kiedy dwa zespoły badawcze prowadzą badania eksperymentalne na podobny temat, szczegóły opracowania i przeprowadzenia badania (np. narzędzia pomiaru, typ manipulacji) mogą wpłynąć na rozbieżność uzyskanych wyników. Bez ponowienia badań często trudno jest zawyrokować, który z rezultatów lepiej odpowiada rzeczywistości klinicznej. Stanowi to istotną barierę w bezpośrednim korzystaniu z wyników pojedynczych badań przez specjalistów zajmujących się terapią.

Z tego powodu za szczególnie wiarygodne uważa się korzystanie z systematycznych przeglądów badań, przeprowadzonych według wytycznych określonych przez standardy (np. medyczne standardy Cochrane Collaboration: Higgins i Green, 2011) oraz jasno opisanych w publikacji (Ryś, Władysiuk, Skrzekowska-Baran i Małecki, 2009). Systematyczne przeglądy badań korzystają z formalnych metod wyznaczanych przez standardy przy sporządzeniu analizy badań odnoszących się do określonego pytania klinicznego. Takie przeglądy integrują (nierzadko sprzeczne) wyniki wielu przeprowadzonych badań, w celu syntetycznej oceny ich rezultatów (Lam i McDiarmid, 2016; Liberati i in., 2009). Ponieważ systematyczny przegląd badań stanowi główny temat tego artykułu, ten wątek zostanie szerzej opisany poniżej.

Możliwości i zasoby specjalistów i organizacji

Inną grupą barier we wprowadzeniu technik opartych na dowodach do praktyki terapeutycznej i edukacyjnej są ograniczone możliwości i zasoby specjalistów i organizacji zajmujących się terapią autyzmu. W sytuacji, w której istotne dla praktyki badania nie dotyczą jednej dziedziny, ale aż trzech: psychologii, pedagogiki i medycyny (Reichow, Volkmar i Cicchetti, 2008) natomiast nie istnieje jednorodna opiniotwórcza organizacja (analogiczna do Cochrane Collaboration w medycynie), w związku z czym podążanie za aktualną wiedzą stanowi poważne wyzwanie. Wyzwanie to wciąż rośnie wobec współistnienia wielu metod terapii ASD nie potwierdzonych badawczo oraz nie opartych na badaniach oddziaływań medycyny alternatywnej, często budzących nadzieje u rodziców.

Co ważne, standardy pozwalające na uznanie danej metody terapeutycznej za potwierdzoną zmieniają się w czasie. Dodatkowo nowe badania, niekiedy o wynikach zmieniających dotychczasowe przekonania, pojawiają się niezwykle licznie (np. w 2010 r. pojawiało się codziennie średnio 75 nowych doniesień z badań i 11 systematycznych przeglądów medycznych; Bastian, Glasziou i Chalmers, 2010). Dlatego nawet kolejne przeglądy systematyczne prowadzone przez jedną grupę badawczą z wykorzystaniem zaktualizowanych kryteriów mogą przynosić rezultaty różniące się w wielu aspektach (np. Odom, Collet-Klingenberg, Rogers i Hatton, 2010b vs Wong i in., 2015).

Tak szybki przyrost i zmienność danych w połączeniu z ograniczonymi zasobami czasu, środków finansowych oraz znajomości standardów badawczych wśród organizacji zapewniających terapię i edukację częściowo wyjaśnia, dlaczego zastosowanie technik opartych na badaniach nie jest powszechne. Instytucje zajmujące się terapią zaburzeń ze spektrum autyzmu stosują typowo połączenie wielu technik terapii, wśród których część posiada częściowe lub pełne potwierdzenie badawcze, część natomiast

go nie posiada (Brookman-Fraze, Taylor i Garland, 2010; Hess, Morrier, Heflin i Ivey, 2008; Rogers i Vismara, 2008; Stahmer, Collings i Palinkas, 2005).

Osoby zarządzające organizacjami działającymi na rzecz osób z ASD często deklarują chęć opierania się w terapii na metodach potwierdzonych badawczo, jednak powstrzymują je istniejące ograniczenia (np. poziom wykształcenia kadry, brak ram systemowych), a także własne trudności w określeniu, które techniki spełniają aktualne, empiryczne kryteria (Drahota, Aarons i Stahmer, 2012).

Przekazanie wyników i wdrożenie nowych strategii

Nawet gdyby dane naukowe pozostawały niezmiennie, a jedyna trudność z wdrożeniem ich wyników wiązała się ze strategiami rozpowszechnienia wiedzy, trudno oczekiwać, żeby proces ten działał samoistnie. W rzeczywistości dane badawcze ulegają szybkim i głębokim zmianom (np. niektóre z technik określonych jako niezwyfikowane w roku 2008 – m.in. historyjki społeczne [Hess i in., 2008] – zostały uznane za techniki o potwierdzonej skuteczności już dwa lata później [Odom i in., 2010b], co zostało podtrzymane w kolejnym przeglądzie [Wong i in., 2015]). W tej sytuacji trudności w praktycznej aplikacji przeglądów badań do praktyki wydają się naturalnym zjawiskiem. Badacze podkreślają konieczność stosowania atrakcyjnych i skutecznych strategii wdrażania wiedzy naukowej do praktyki, aby zwiększyć siłę jej oddziaływania (Cook, Cook i Landrum, 2013). Za niezbędne uznają także tworzenie systemowych rozwiązań w zakresie współpracy badaczy i praktyków (Parsons i in., 2013). Mimo że zastosowanie technik potwierdzonych badawczo staje się bardziej powszechne wraz z upływem lat (np. Hess i in., 2008 vs Paynter i Keen, 2015), wciąż istnieje potrzeba systematycznej współpracy środowiska naukowego oraz klinicznego i edukacyjnego.

W dużej mierze w odpowiedzi na tę potrzebę powstało National Professional Development Center on Autism Spectrum Disorders (NPDC), powołane ze środków U.S. Department of Education, Institute for Education Sciences. NPDC opiera się na współpracy instytucji z trzech uniwersytetów: Frank Porter Graham Child Development Institute (University of North Carolina w Chapel Hill), the Waisman Center (University of Wisconsin w Madison), the M.I.N.D. Institute (University of California, Davis Medical School). NPDC pod kierownictwem Samuela Odoma w latach 2007-2014 przeprowadziło projekt zbudowania modelu, który umożliwiłby rozpowszechnienie i systematyczne wdrożenie wiedzy nt. technik terapii potwierdzonych badawczo do praktyki terapeutycznej i edukacyjnej. W ramach przygotowania modelu przeprowadzono m.in. dwa systematyczne przeglądy badań nt. technik terapii (Odom i in., 2010b, Wong i in., 2015), włączenie wiedzy z zakresu wdrożeń do procedury rozpowszechniania modelu w placówkach edukacyjnych (Odom, Cox i Brock, 2013), a także podręcznik nt. aspektów wdrożeniowych i coachingowych związanych z modelem (Kucharczyk i in., 2012).

Poniżej skupimy się na najnowszym przedstawionym przez NPDC systematycznym przeglądzie badań nt. technik terapii autyzmu. Dotychczasowe przeglądy systematyczne nt. poszczególnych typów oddziaływań terapeutycznych dla dzieci ze spektrum autyzmu obejmowały zwykle znacznie węższy zakres (np. Knight i Sartini, 2015; Reichow i Volkmar, 2010). Jedynie nieliczne wcześniejsze przeglądy systematyczne

obejmowały większość znanych technik terapii, dając szersze podstawy dla wyboru technik w ramach skoordynowanego modelu oddziaływań (głównie: National Autism Center, 2009; Odom i in., 2010b).

Warto w tym miejscu zaznaczyć różnicę pomiędzy dwoma wariantami oddziaływań terapeutycznych na tyle rozbieżnymi, że ich przeglądy systematyczne prowadzone są odrębnie. Szerszymi z nich są modele terapii podstawowej (*comprehensive treatment models*), zaś węższymi – techniki terapeutyczne (*focused interventions*). Modele terapii podstawowej obejmują swoim zakresem wszystkie główne obszary, których rozwój został zakłócony przez zaburzenia ze spektrum autyzmu (m.in. komunikacja, interakcje społeczne, zachowanie) oraz kompetencje poznawcze i inne umiejętności kluczowe dla rozwoju. Z samej definicji objęcie dziecka terapią w ramach modelu reguluje przeważającą część oddziaływań terapeutycznych. Modele te różnią się przynależnością do określonych podejść: behawioralnego (np. model Lovaasa), opartego na ustrukturyzowanym nauczaniu (np. model TEACCH; *Treatment and education of autistic and related communication handicapped children*), rozwojowego (np. pierwsza wersja modelu Denver) bądź ich rozwojowo-behawioralnego połączenia (np. SCERTS; *Social Communication, Emotional Regulation, Transactional Supports*). Można stwierdzić, że model terapii podstawowej stanowi w swoim założeniu pełen program interwencji, którego komponentami są zwykle poszczególne techniki terapeutyczne, opisane poniżej. Każdy z modeli włącza w swoje oddziaływania pewien wybór potwierdzonych badawczo technik, których pełną listę obejmuje opisany poniżej systematyczny przegląd przeprowadzony przez NPDC.

Ponieważ praca w ramach modelu terapii podstawowej zakłada dużą intensywność (zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Akademii Pediatrii terapia powinna obejmować 25 godzin tygodniowo; Myers i Johnson, 2007), zaś między oddziaływaniami w ramach wielu modeli istnieje dużo podobieństw (Schreibman i in., 2015; polski opis: Waligórska i Waligórski, 2015), systematyczne porównania tych modeli wiążą się ze znacznymi trudnościami. Z tego względu jak dotąd powstały bardzo nieliczne systematyczne zestawienia obejmujące ocenę jakości modeli (National Research Council, 2001; Odom, Boyd, Hall i Hume, 2010a) bądź ich porównania na grupach dzieci (Boyd i in., 2014).

Z kolei techniki terapeutyczne odnoszą się do interwencji o węższym zakresie, który cechuje precyzyjnie opisana i jednorodna zasada oddziaływania (np. stosowanie wzmocnień), niekiedy połączona z odniesieniem do określonej sfery rozwoju (np. komunikacji w przypadku PECS). Co ważne, na oddziaływania w ramach różnych modeli terapii podstawowej składają się poszczególne techniki terapeutyczne w zróżnicowanych konfiguracjach (często podobnych w wielu aspektach pod względem doboru; Boyd i in., 2014). Przykładowo techniki takie, jak: stosowanie wzmocnień, podpowiedzi, czy modelowanie, występują w absolutnej większości modeli terapii podstawowej. Zastosowanie technik terapeutycznych jest bardziej powszechne w praktyce klinicznej i edukacyjnej niż pełnych modeli terapii podstawowej (Stahmer i in., 2005), zaś same techniki są precyzyjnie skonceptualizowane ze względu na swój ściśle określony zakres (Wong i in., 2015). Z tego względu model NPDC zakłada, że typowy proces wdrożenia technik opartych na badaniach powinien opierać się na doborze potwierdzonych technik terapeutycznych do potrzeb podopiecznych oraz do możliwości i zasobów

placówki, a nie na przyjęciu jednego modelu terapii podstawowej. Dzięki temu placówka może stworzyć oparte na badaniach programy oddziaływań, indywidualnie dostosowane do potrzeb podopiecznych (Odom, Cox i Brock, 2013).

W tym rozdziale zajmiemy się kwestią oceny skuteczności technik terapii autyzmu na podstawie przeglądów badań. Najszersze istniejące obecnie przeglądy technik zostały przeprowadzone w ramach konsorcjów, których celem jest ugruntowanie i rozpowszechnianie wiedzy nt. metod terapii autyzmu opartych na badaniach. Jednym z nich jest National Standards Project (National Autism Center, 2009, 2015), zaś drugim NPDC (Odom i in. 2010b, Wong i in., 2014, 2015).

II.2. Systematyczny przegląd badań nt. technik terapii autyzmu i jego rola w modelu terapii opartej na badaniach autorstwa NPDC (National Professional Development Center on ASD)

Wiarygodny, systematyczny przegląd badań w dziedzinie terapii autyzmu powinien integrować standardy tworzenia takich przeglądów, opracowane na gruncie medycyny ze standardami wypracowanymi na gruncie psychologii i pedagogiki (Reichow i in., 2008, Reichow, 2011). Standardy te różnią się w pewnych aspektach ze względu na częściowo odmienną specyfikę badań we wskazanych dziedzinach. Najważniejszą różnicę stanowi zakres modeli badawczych uwzględnianych w systematycznej ocenie. Wzorcowa metoda badawcza na gruncie medycyny – badanie z randomizowanym doborem do grup, uwzględniającym grupę kontrolną otrzymującą placebo oraz „podwójnie ślepe” (z przyporządkowaniem do grupy eksperymentalnej bądź kontrolnej nieznanym uczestnikom i osobom prowadzącym eksperyment) – jest w wielu wypadkach niemożliwa do zastosowania w odniesieniu do terapii psychologicznej.

Z tego względu wytyczne w dziedzinie psychologii (Horner i in., 2005), także w odniesieniu do autyzmu (Reichow, 2011), zakładają włączenie do przeglądu systematycznych badań pojedynczych przypadków (*single case/subject [experimental/research] design*; SCD). Skrótowo będziemy je określać poniżej także jako badania w schemacie indywidualnym (w odróżnieniu od typowych badań w schemacie grupowym). Ten typ badań różni się od zwykłego studium przypadku wielokrotnym pomiarem efektu, w powiązaniu z obecnością oddziaływań bądź ich brakiem. Przykładowym wariantem tego modelu badawczego jest naprzemienny schemat eksperymentalny ABAB, w którym czas prowadzenia interwencji (np. behawioralnej) przeplatany jest okresami braku oddziaływań, zaś przedmiotem porównania jest wielkość, kierunek lub trend postępów czynionych w czasie objętym terapią i bez niej. Ponieważ olbrzymia część danych w dziedzinie terapii i edukacji opiera się na tym modelu badawczym, standardy dla tych dyscyplin zakładają pozytywną ocenę prawidłowo prowadzonych badań w schemacie indywidualnym (Kratochwill i in., 2013). W badaniach w schemacie indywidualnym wyniki ukazują nie różnice między grupami, ale systematyczne porównania danych behawioralnych ujawnionych podczas interwencji i przy braku oddziaływań. Wykorzystanie tego schematu badań pomaga w rozwiązaniu trudności związanych z heterogenicznością objawów spektrum autyzmu i wielkością badanych

grup. Co więcej, badania w schemacie indywidualnym cechuje wysoka trafność ekologiczna, ponieważ oddziaływania i ich pomiar odbywają się w typowym środowisku terapeutycznym, domowym lub szkolnym (Horner i in., 2005). Wskutek tego rezultaty tych badań stanowią bardzo istotną grupę danych w systematycznych przeglądach nt. terapii ASD – nie tylko pod względem liczby wyników, ale też możliwości wnioskowania na ich podstawie.

Wspólną cechą, łączącą standardy medyczne i założenia przeglądu NPDC, jest precyzowanie warunków, jakie powinien spełniać przegląd dostępnych badań, aby można było go określić jako systematyczny. Standardy medyczne (m.in. Higgins i Green, 2011, Liberati i in., 2009; polski opis m. in.: Bała, Leśniak i Jaeschke, 2015; Ryś i in., 2009) zakładają konieczność precyzyjnego określenia m. in.:

- zagadnienia stanowiącego podstawę przeglądu badań,
- kryteriów włączenia prac badawczych do systematycznej oceny,
- sposobu poszukiwania prac badawczych (w tym liczbę i rodzaj baz danych),
- metod zbierania informacji nt. analizowanych badań,
- oceny wiarygodności prac badawczych poddanych ocenie,
- sposobu analizy danych (w tym ew. metaanalizy),
- metod zapewnienia rzetelności opracowania wyników przeglądu (dla uniknięcia stronniczości),
- formy przedstawienia wyników przeglądów (w tym tabeli z ich podsumowaniem),
- podstaw interpretacji wyników i wyciągania wniosków.

Poniższy opis systematycznego przeglądu technik terapii autyzmu autorstwa NPDC zostanie odniesiony do przedstawionych wyżej punktów oraz do standardów wypracowanych na gruncie nauk społecznych.

Podstawa przeglądu badań

Ostatni przegląd badań nt. technik terapii autorstwa NPDC (Wong i in., 2014, 2015; do tych publikacji odnoszą się poniższe dane nt. opisywanego przeglądu) stanowi poszerzenie i aktualizację pierwszego przeglądu przeprowadzonego w ramach centrum (Odom i in., 2010b). Główne pytania badawcze pozostały analogiczne: Jakie techniki terapeutyczne stosowane wobec dzieci i młodych osób z ASD zostały potwierdzone badawczo? Jaki zakres wyników wiąże się z określonymi technikami? Jakie rysują się perspektywy, w tym związane z możliwym potwierdzeniem efektywności kolejnych technik?

W pierwszym przeglądzie NPDC jako podstawowe kryteria przeglądów systematycznych zastosowano standardy opracowane przez wydział badań Council for Exceptional Children (Gersten i in., 2005; Horner i in., 2005), a także zaadaptowane kryteria dla oceny oddziaływań psychologicznych Chambless i współpracowników (1996). W obecnym przeglądzie do wymienionych kryteriów dołączono te stosowane przez organizacje zajmujące się przeglądami o zbliżonym zakresie (National Standards Project, National Autism Center, 2009; What Works Clearinghouse, WWC). W obecnym przeglądzie podstawą przeprowadzenia analizy stało się 29105 artykułów, z których 456 spełniało kryteria włączenia, określone przez przyjęte standardy w dziedzinie nauk społecznych.

Kryteria włączania prac do analizy

Ze względu na obszar poszukiwań oraz zgodnie z przyjętymi kryteriami dla nauk społecznych (uznającymi systematyczne badania pojedynczych przypadków za potencjalnie wartościowe odniesienie badawcze) przegląd obejmował obok prac w schemacie grupowym także badania w schemacie indywidualnym (Kratochwill i in., 2013). Wszystkie badania musiały cechować się wysoką jakością metodologią, zgodną z przyjętymi kryteriami. Włączenie badań w schemacie grupowym i indywidualnym do analizy jest zgodne zarówno z opisanymi powyżej standardami dla psychologii i pedagogiki, jak też z niezależnymi wytycznymi w tym obszarze (Reichow, 2011) oraz systematycznymi przeglądami z zakresu terapii (m.in. Camargo i in., 2014; Hughes i in., 2012; Knight, McKissick i Saunders, 2013). Dzięki temu ocena objęła także pełen zakres badań wysokiej jakości nt. terapii i edukacji dzieci i młodzieży z ASD.

Do przeglądu włączano artykuły nt. skuteczności technik terapii autyzmu, opublikowane w recenzowanych naukowo, anglojęzycznych czasopismach. Zgodnie z wytycznymi WWC oceną zostały objęte dwie ostatnie dekady (kończące się w momencie rozpoczęcia procesu przeglądu): 1990-2011. Ze względu na to, że zakres modelu NPDC obejmuje podopiecznych od wieku przedszkolnego do ukończenia edukacji policealnej, uczestnikami ocenianych badań miały być osoby ze zdiagnozowanym zaburzeniem ze spektrum autyzmu (ASD), a bez współwystępujących innych zaburzeń, w wieku od narodzin do 22 lat.

Ze względu na temat badania, do przeglądu włączano wyłącznie oddziaływania o charakterze terapeutycznym, związane z interwencjami psychologicznymi i pedagogicznymi, a nie medycznymi czy biomedycznymi. Z analizy wykluczano także oddziaływania niemożliwe do przeprowadzenia w większości środowisk klinicznych, edukacyjnych czy domowych (takie jak delfinoterapia). Badane zagadnienia musiały odnosić się do przynajmniej niektórych obszarów związanych z rozwojem (w tym społecznym), zachowaniem bądź wynikami poznawczymi osób ze spektrum autyzmu, nie zaś wyłącznie do kwestii zdrowotnych.

Akceptowane schematy badawcze obejmowały:

- Grupowe badania eksperymentalne (z losowym doбором do grupy poddanej manipulacji eksperymentalnej i grupy kontrolnej);
- Badania różnicowe (tzw. quasi-eksperymentalne, w których dobiera się analogiczne porównywane grupy, zaś manipulację stosuje się w odniesieniu do grupy wybranej w sposób planowy, a nie wyłonionej losowo). Do tej grupy schematów należą np. wielokrotne porównania dzieci rozpoczynających terapię określoną techniką z grupą dzieci znajdujących się na liście oczekujących na daną interwencję, w sytuacji gdy nie-losowe czynniki – np. podział na klasy szkolne – zdecydowały o przynależności do grup;
- Systematyczne badania pojedynczych przypadków (SCD). Badania w tym schemacie musiały porównywać reakcję uczestnika na zastosowaną interwencję terapeutyczną do jego reakcji na brak ocenianych oddziaływań poprzez kontrolowany pomiar, zgodny z kryteriami w tym zakresie (Kratochwill i in., 2013). Przykładowe akceptowane schematy to m.in.:

- naprzemienny schemat eksperymentalny (*withdrawal of treatment*; wprowadzanie i wycofywanie interwencji w schemacie ABAB z wielokrotnym pomiarem),
- wielokrotne pomiary początkowe (*multiple baseline*; schemat eksperymentalny z wykorzystaniem pomiaru [u tej samej lub różnych osób] kilku poziomów zachowania – wyjściowych i następujących pod wpływem oddziaływań),
- naprzemienne oddziaływania (*alternating treatments*; schemat zmieniających się interwencji odnoszących się do tego samego obszaru z wielokrotnym pomiarem efektów).

Sposób poszukiwania prac badawczych

Standardy medyczne (Higgins i Green, 2011) zalecają prowadzenie poszukiwań w przynajmniej trzech głównych bazach danych, aby zwiększyć kompletność systematycznego przeglądu. Poszukiwanie w jednej bazie, nawet wiodącej dla danej dyscypliny, znacznie zwiększa prawdopodobieństwo odchylenia wyboru (np. baza MEDLINE obejmuje jedynie 30-80 proc. badań eksperymentalnych z ocenianego obszaru; Dickersin, Scherer i Lefebvre, 1994). Stąd też średnia liczba baz danych w systematycznych przeglądach medycznych zwiększyła się z 1,62 w 1994 r. do 3,73 w 2014 r. (Lam i McDiarmid, 2016).

Przegląd NPDC opiera się na poszukiwaniach w 9 bazach danych, wybranych w porozumieniu ze specjalistami z zakresu informacji naukowej z różnych dyscyplin: Academic Search Complete, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Excerpta Medica Database (EMBASE), Educational Resource Information Center (ERIC), PsycINFO, Social Work Abstracts, MEDLINE, Thomson Reuters (ISI) Web of Knowledge, Sociological Abstracts. Zastosowano angielskie słowa kluczowe o możliwie najszerszym zakresie [(autism OR aspergers OR pervasive developmental disorder) AND (intervention OR treatment OR practice OR strategy OR therapy OR program OR procedure OR approach)]. Po wyeliminowaniu duplikatów uzyskano 29105 artykułów.

Metody zbierania informacji o badaniach

Z wyjściowej puli na bazie analizy tytułów wyeliminowano 25656 artykułów nie odnoszących się do badań bądź referujących jedynie wyniki medyczne i biologiczne. Następnie przeprowadzono analizę streszczeń artykułów (abstraktów). Na jej podstawie wykluczono 2359 badań dotyczących wyłącznie uczestników powyżej 22 lat albo wykorzystujących schematy badań niespełniające kryteriów metodologicznych opisanych powyżej. Jeżeli tytuł i abstrakt nie pozwalały na uzyskanie potrzebnych informacji, artykuł przekazywano do dalszej analizy. W efekcie do pełnej analizy przeznaczono 1090 badań (213 badań w schemacie grupowym i 877 w schemacie indywidualnym).

Ocena wiarygodności ocenianych prac badawczych

Proces weryfikacji obejmował potwierdzenie kryteriów oceny, rekrutację i szkolenie specjalistów zaangażowanych w przegląd artykułów oraz przeprowadzenie analizy badań.

Dla oceny badań w schemacie grupowym przyjęto kryteria Gerstena i współpracowników (2005), zaś w schemacie indywidualnym Hornera i zespołu (2005); włączono też dodatkowe kryteria opracowane przez WWC. Opracowane kryteria poddano dwóm pilotażom w ramach grupy badawczej, a także konsultacjom z dwoma niezależnymi autorytetami w dziedzinie metodologii badań. Ostateczną wersję kryteriów udostępniono w wersji internetowej specjalistom dokonującym oceny.

Zespół NPDC ukończył szkolenia WWC z oceny grupowych i indywidualnych schematów badań. Do analizy badań zaproszono także zewnętrznych specjalistów (m.in. za pośrednictwem Association for Behavior Analysis International, Council for Exceptional Children oraz odpowiednich wydziałów wyższych uczelni). Specjaliści musieli mieć doświadczenie/wiedzę w zakresie spektrum autyzmu oraz przejść szkolenie z metodologii badań naukowych. Po ukończeniu szkolenia badano ich umiejętności oceny badań metodą zgodności sędziów kompetentnych, akceptując min. 80 proc. współczynnik zgodności. 63 proc. wybranych specjalistów (n=100) spełniło wymogi dla oceny badań w schemacie indywidualnym, 24 proc. (n=39) – w schemacie grupowym, zaś 13 proc. (n=20) – dla obu rodzajów badań. Recenzenci mieli tytuł doktora bądź magistra w toku edukacji podyplomowej, zaś 33 proc. z nich (n=53) miało certyfikat z zakresu stosowanej analizy zachowania (BCBA/BCaBA). Każdy z recenzentów analizował od 5 do 12 artykułów. Ocenianych prac było w sumie 1090.

Niezależnie od konieczności uzyskania min. 80 proc. wyjściowego współczynnika zgodności, weryfikowano zgodność ocen w całym przebiegu badania na przykładzie 41 proc. artykułów. Średni współczynnik zgodności oceny całości badania w schemacie grupowym wynosił 84 proc., zaś indywidualnym – 92 proc. (M=91 proc.); natomiast zgodność oceny wszystkich wyodrębnionych pozycji analizy to odpowiednio 74 proc. i 77 proc. (M=76 proc.).

Podczas końcowej weryfikacji członkowie NPDC ocenili wszystkie 546 artykułów, które recenzenci zakwalifikowali do dalszego przeglądu, usuwając ostatnią część 90 prac nie spełniających wszystkich wymaganych standardów. Do włączenia do przeglądu zakwalifikowano 456 badań.

Sposób analizy danych

W celu określenia, jakich technik terapeutycznych dotyczą oceniane badania, przeprowadzono proces analizy treści (Krippendorff, 1980) wszystkich zakwalifikowanych artykułów. W tym procesie zespół NPDC opierał się na kryteriach wyodrębnionych podczas pierwszego przeglądu systematycznego (Odom i in., 2010b). Wszystkie badania, które dotyczyły technik opisanych w pierwszym przeglądzie (takich jak: stosowanie wypowiedzi, pomoce wizualne) włączano do już istniejących kategorii technik. Badania dotyczące oddziaływań nieopisanych we wcześniejszym przeglądzie NPDC podlegały drugiej fazie analizy treści, pozwalającej na wyodrębnienie nowych kategorii

technik terapii. Ewentualne rozbieżności rozstrzygano poprzez dyskusję i konsensus sędziów kompetentnych.

Następnie każdą z technik oceniano pod kątem spełniania wymogów uznania jej za potwierdzoną badawczo (opisanych w punkcie poniżej).

Zakres wyników ocenianych 456 badań odnosił się głównie do kluczowych sfer dotkniętych dysfunkcjami związanymi ze spektrum autyzmu: komunikacji (n=182), umiejętności społecznych (n=165), zachowań niepożądanych (n=158), umiejętności zabawy (n=77), gotowości szkolnej (n=67), umiejętności akademickich (n=58), podzielanej uwagi (n=39). Znacznie mniej liczne badania dotyczyły także aspektów związanych z rozwojem motorycznym (n=18) i poznawczym (n=15), kompetencjami zawodowymi (n=12) i zdrowiem emocjonalnym/psychicznym (n=1). 11 proc. badań (n=48) opierało się na schemacie grupowym, zaś 89 proc. (n=408) na indywidualnym.

Metody zapewnienia rzetelności opracowania wyników przeglądu

Ze względu na współczesny brak konsensusu w zakresie właściwych metod zbiorczej oceny wielkości efektu w odniesieniu do grupy badań w schemacie indywidualnym (Kratochwill i in., 2013), zdecydowano się na analizę skuteczności technik terapeutycznych zgodną z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Psychologicznego (*American Psychological Association, APA; Chambless i Hollon, 1998*) oraz standardami opracowanymi dla oceny skuteczności terapii (Nathan i Gorman, 2007), także w kontekście wczesnej interwencji w autyzmie (Rogers i Vismara, 2008).

Kryteria opracowane przez NPDC na tej podstawie zakładają, że dla empirycznego potwierdzenia skuteczności danej techniki terapii niezbędne są pozytywne wyniki przynajmniej:

- dwóch wysokiej jakości badań eksperymentalnych lub różnicowych przeprowadzonych przez dwa niezależne zespoły badawcze lub
- pięciu wysokiej jakości badań w schemacie indywidualnym, przeprowadzonych przez trzy niezależne zespoły badawcze i obejmujących w sumie przynajmniej 20 uczestników lub
- połączenia przynajmniej jednego wysokiej jakości badania w schemacie grupowym i trzech wysokiej jakości badań w schemacie indywidualnym, przeprowadzonych przez dwa niezależne zespoły badawcze.

Przedstawione kryteria są zgodne z kryteriami przyjętymi przez inne instytucje/organizacje działające w obszarze terapii i edukacji (Kratochwill i Shernoff, 2004; Odom i in., 2004).

Przedstawienie wyników przeglądów

Dokonany przegląd pozwolił na wyodrębnienie 27 technik terapeutycznych spełniających kryteria potwierdzenia badawczego. W porównaniu do poprzedniego przeglądu NPDC (Odom i in., 2010b) pojawiło się 6 nowych technik o udokumentowanej skuteczności. Pięć spośród nich stanowiły techniki niewymienione wcześniej, zaś jedna powstała z połączenia z dwóch technik. Z kolei jedna z wyodrębnionych wcześniej technik nie spełniła aktualnych warunków uznania za potwierdzoną badawczo.

Tabela 1. Matryca technik terapii potwierdzonych badawczo w kontekście stref rozwoju i grup wiekowych. Reprodukacja za zgodą autora S. Odoma. Tłumaczenie: Anna Waligórska, Suzanne Kucharczyk.

Techniki potwierdzone badawczo	Umiejętności społeczne		
	0-5	6-14	15-22
Antecedent-based Interventions (ABI) / Modyfikacja bodźca poprzedzającego	■	■	■
Cognitive Behavioral Intervention (CBI) / Terapia poznawczo-behawioralna	■	■	■
Differential Reinforcement of Alternative, Incompatible, or Other Behavior (DRA/I/O) / Różnicujące wzmacnianie zachowania alternatywnego, niekompatybilnego lub innego	■	■	■
Discrete Trial Training (DTT) / Metoda wyodrębnionych prób	■	■	■
Exercise (ECE) / Ćwiczenia fizyczne	■	■	■
Extinction (EXT) / Wygaszanie	■	■	■
Functional Behavior Assessment (FBA) / Ocena funkcjonalna zachowania	■	■	■
Functional Communication Training (FCT) / Trening komunikacji funkcjonalnej	■	■	■
Modeling (MD) / Modelowanie	■	■	■
Naturalistic Intervention (NI) / Naturalistyczne oddziaływania	■	■	■
Parent-implemented Interventions (PII) / Oddziaływania prowadzone przez rodziców	■	■	■
Peer-mediated Instruction and Intervention (PMII) / Trening poprzez rówieśników	■	■	■
Picture Exchange Communication System (PECS) / PECS	■	■	■
Pivotal Response Training (PRT) / Trening umiejętności kluczowych	■	■	■
Prompting (PP) / Stosowanie podpowiedzi	■	■	■
Reinforcement (R+) / Stosowanie wzmoceń	■	■	■
Response Interruption/Redirection (RIR) / Przerwanie/przekierowanie reakcji	■	■	■
Scripting (SC) / Stosowanie skryptów	■	■	■
Self-management (SM) / Samoregulacja zachowania	■	■	■
Social Narratives (SN) / Narracyjne techniki rozwoju komp. społecznych	■	■	■
Social Skills Training (SST) / Trening umiejętności społecznych	■	■	■
Structured Play Group (SPG) / Ustrukturyzowany, grupowy trening zabawy	■	■	■
Task Analysis (TA) / Analiza zadania (łańcucha zachowań)	■	■	■
Technology-aided Instruction and Intervention (TAII) / Terapia i edukacja z użyciem nowych technologii	■	■	■
Time Delay (TD) / Odraczanie	■	■	■
Video Modeling (VM) / Modelowanie z użyciem filmów	■	■	■
Visual Supports (VS) / Pomoce wizualne	■	■	■

Techniki potwierdzone badawczo	Komunikacja			Podzielana uwaga			Zachowanie			Gotowość szkolna			Zabawa			Rozwój poznawczy			Rozwój ruchowy			Zdolności adaptacyjne			Kompetencje zawodowe			Zdrowie psychiczne			Umiejętności akademickie		
	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22	0-5	6-14	15-22			
Antecedent-based Interventions (ABI) / Modyfikacja bodźca poprzedzającego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Cognitive Behavioral Intervention (CBI) / Terapia poznawczo-behawioralna	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Differential Reinforcement of Alternative, Incompatible, or Other Behavior (DRA/I/O) / Różnicujące wzmacnianie zachowania alternatywnego, niekompatybilnego lub innego	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Discrete Trial Training (DTT) / Metoda wyodrębnionych prób	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Exercise (ECE) / Ćwiczenia fizyczne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Extinction (EXT) / Wygaszanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Functional Behavior Assessment (FBA) / Ocena funkcjonalna zachowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Functional Communication Training (FCT) / Trening komunikacji funkcjonalnej	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Modeling (MD) / Modelowanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Naturalistic Intervention (NI) / Naturalistyczne oddziaływania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Parent-implemented Interventions (PII) / Oddziaływania prowadzone przez rodziców	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Peer-mediated Instruction and Intervention (PMII) / Trening poprzez rówieśników	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Picture Exchange Communication System (PECS) / PECS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Pivotal Response Training (PRT) / Trening umiejętności kluczowych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Prompting (PP) / Stosowanie podpowiedzi	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Reinforcement (R+) / Stosowanie wzmoceń	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Response Interruption/Redirection (RIR) / Przerwanie/przekierowanie reakcji	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Scripting (SC) / Stosowanie skryptów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Self-management (SM) / Samoregulacja zachowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Social Narratives (SN) / Narracyjne techniki rozwoju komp. społecznych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Social Skills Training (SST) / Trening umiejętności społecznych	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Structured Play Group (SPG) / Ustrukturyzowany, grupowy trening zabawy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Task Analysis (TA) / Analiza zadania (łańcucha zachowań)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Technology-aided Instruction and Intervention (TAII) / Terapia i edukacja z użyciem nowych technologii	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Time Delay (TD) / Odraczanie	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Video Modeling (VM) / Modelowanie z użyciem filmów	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Visual Supports (VS) / Pomoce wizualne	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				

Warto zaznaczyć, że mimo iż większość wyodrębnionych technik wywodzi się z określonych podejść terapeutycznych, we współczesnej terapii ASD duża ich część wykorzystywana jest przez reprezentantów wszystkich podejść (Boyd i in., 2014). Stanowi to jedną z przyczyn funkcjonalnego zbliżania się modeli terapii wywodzących się z różnych podejść, odnotowanego w standardach terapii autyzmu Amerykańskiej Akademii Pediatrii (Myers i Johnson, 2007). Obecnie każdy z modeli terapii podstawowej, niezależnie od podejścia (behawioralnego, opartego na ustrukturyzowanym nauczaniu, rozwojowo-społecznego czy rozwojowo-behawioralnego), korzysta z licznych opisanych poniżej technik terapeutycznych (takich jak: techniki uczenia oparte na podpowiedziach, modelowaniu, wzmacnianiu, czy pomocach wizualnych; por. np. Koegel i Koegel, 2012; Mesibov i Shea, 2010; Myers i Johnson, 2007).

W ramach analizy badań zespół NPDC podzielił uzyskane wyniki z uwzględnieniem (a) technik terapeutycznych, (b) obszarów rozwoju oraz (c) wieku osób poddanych terapii. Pozwoliło to na stworzenie matrycy technik potwierdzonych badawczo w odniesieniu do określonego obszaru rozwoju i wieku dzieci, przedstawionej w tabeli 1.

W liniach poziomych matrycy przedstawiono techniki potwierdzone badawczo. Rozkład udokumentowanych pozytywnych efektów zastosowania poszczególnych technik w odniesieniu do obszaru rozwojowego i wieku dziecka przedstawiają kolumny. Pole wypełnione kolorem oznacza, że dla danego wieku i obszaru rozwoju dana technika ma potwierdzenie skuteczności w co najmniej jednym badaniu.

Interpretacja wyników i wnioski

Matryca umożliwia przedstawienie efektów przeglądu systematycznego o niezwykle szerokim zakresie. Wizualizacja ukazuje, które techniki mają szczególnie uniwersalne udokumentowane działanie, a które – najbardziej specyficzne. Prezentuje także, jakie obszary rozwoju podlegają szczególnie intensywnym i udokumentowanym oddziaływaniom, a które wiążą się z najmniejszą liczbą potwierdzonych oddziaływań. Ujawniły się również zależności związane z wiekiem.

Można oczekiwać, że przy stałym przyroście wiedzy nt. skuteczności terapii przedstawiona matryca będzie się poszerzać o nowe techniki. Część analizowanych technik nie została włączona do obecnej listy z powodu spełnienia jedynie części kryteriów. Niektóre z nich wiążą się jednak z obszerną literaturą, dlatego przy dalszym przyroście badań można oczekiwać badawczego potwierdzenia kolejnych technik.

Zaprezentowana matryca technik potwierdzonych badawczo stanowi jeden z elementów systemu wizualizacji wiedzy i systematycznie-eklektycznego modelu terapii ASD autorstwa NPDC. Wizualne przedstawienie efektów przeglądu ułatwia wykorzystanie wyników badań do właściwej selekcji potwierdzonych empirycznie technik w działaniach na rzecz dzieci z autyzmem. W modelu NPDC matryca technik potwierdzonych badawczo stanowi ważny element doboru technik oraz wdrażania ich do terapii i edukacji.

Opisany tu przegląd technik terapii potwierdzonych badawczo autorstwa NPDC stanowi nie tylko niezwykle obszerne i precyzyjne metodologicznie zestawienie. Jego

wyniki dają szersze podstawy filozofii „precyzyjnego doboru różnorodnych oddziaływań” postulowanej przez ekspertów w dziedzinie ASD w miejsce wcześniejszych „konfliktów marek” (Rogers i Vismara, 2008; Stahmer, Schreibman i Cunningham, 2011).

II.3. Dalsze prace nad modelem NPDC. Wdrożenie modelu w Polsce

Replikacja pozytywnych wyników danej techniki terapeutycznej w kolejnych badaniach uzasadnia przyjęcie założenia, że okaże się ona skuteczna w innych sytuacjach klinicznych. Jednak aby tak się stało, musi zostać wdrożona w sposób zgodny z wytycznymi, a także poparta wiedzą i doświadczeniem specjalisty.

Co więcej, samo poznanie informacji o technikach potwierdzonych badawczo nie wystarczy. Dlatego w procesie wprowadzania technik potwierdzonych badawczo do praktyki terapeutycznej niezbędne jest zgodne ze sztuką zaplanowanie i przeprowadzenie procesu wdrożenia (Fixsen, Blase, Metz i Van Dyke, 2013).

Warto podkreślić, że przedstawiony przegląd oraz matryca doboru technik będąca jego wynikiem stanowią tylko jeden z elementów opartego na badaniach modelu terapii ASD autorstwa NPDC. Publikacje Samuela Odoma i jego współpracowników z zespołu NPDC przedstawiają opis całości modelu (Odom, Hume, Boyd i Stabel, 2012), a także metodologię jego wdrożenia w Stanach Zjednoczonych (Odom i in., 2013). Wdrożenie i skuteczność modelu NPDC jest przedmiotem trwającego aktualnie badania TESELA. Badanie to opiera się na schemacie RCT, w którym 60 placówek podlega losowemu przydziałowi do grupy eksperymentalnej (z pełnym wdrożeniem modelu NPDC) bądź kontrolnej (dotychczasowego trybu oddziaływań).

Prace NPDC wywołały szeroki oddźwięk, zarówno wśród badaczy (m.in. Knight i Sartini, 2015, Kucharczyk i in., 2015, Paynter i Keen, 2015, Wolfberg, DeWitt, Young i Nguyen, 2015), jak też praktyków, także spoza terenów Stanów Zjednoczonych. Obecnie model NPDC został wdrożony w ponad stu placówkach na terenie kilkunastu stanów USA. W innych krajach rozwiązania NPDC są na różnych etapach wprowadzania w Australii, Arabii Saudyjskiej i Bangladeszu, a z państw europejskich – w Szwecji i Polsce. Należy zaznaczyć, że wdrożenie modelu NPDC obejmuje wiele elementów, m.in. pomiar jakości oddziaływań skalą APERS (*Autism Program Environment Rating Scale*), system ewaluacji GAS (*Goal Attainment Scaling*), szkolenia i coaching specjalistów pracujących z dziećmi oraz ponawianie ocen dla zapewnienia wymaganej jakości i wierności wdrożenia modelu. Tylko przy uwzględnieniu wszystkich elementów można mówić o stosowaniu modelu NPDC przez daną placówkę terapeutyczną bądź edukacyjną. Wymaga to ok. dwuletniego procesu wdrożeniowego, współprowadzonego przez certyfikowanych trenerów.

Obecnie trwa proces wdrożenia modelu NPDC w Polsce prowadzony przez Centrum Terapii Autyzmu SOTIS. Jego pierwszy etap, planowany do 2018 r., polega na aplikacji modelu w przedszkolach terapeutycznych, wypracowaniu polskich wersji materiałów oraz zgromadzeniu informacji zwrotnych od polskich specjalistów pracujących w ramach modelu. Następnie planowane jest przeprowadzenie niezbędnej

adaptacji kulturowej, zaś po jej zakończeniu – dalsze działania nad zwiększeniem dostępności modelu w Polsce.

Prace NPDC są przykładem połączenia badań i działań rozwojowych w celu zwiększenia rzeczywistego wdrożenia technik potwierdzonych badawczo. Do upowszechnienia terapii i edukacji opartej na badaniach, wystarczająco zindywidualizowanej i intensywnej w stosunku do potrzeb dzieci z ASD, potrzeba jeszcze wielu działań. Z pewnością jednak systematyczne przeglądy badań, takie jak przedstawiony powyżej, stanowią kluczowe drogowskazy na drodze do tego celu.

Bibliografia

- American Speech and Hearing Association. (2005). *Evidence-based practice*. Washington, DC: Author. Pobrano z: <http://www.asha.org/members/ebp/> (29.12.2016).
- Bała, M., Leśniak, W., Jaeschke, R. (2015). Proces przygotowywania przeglądów systematycznych, z uwzględnieniem przeglądów Cochrane. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 125 (numer specjalny), 16-25.
- Bastian, H., Glasziou, P., Chalmers, I. (2010). Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up?. *Plos Medicine*, 7(9), e1000326. doi:10.1371/journal.pmed.1000326.
- Bąbel, P., Suchowierska, M. i Ostaszewski, P. (2016). *Analiza zachowania. Vademecum*. Sopot: Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne.
- Boyd, B.A., Hume, K., McBee, M.T., Alessandri, M., Gutierrez, A., Johnson, L., ... Odom, S.L. (2014). Comparative efficacy of LEAP, TEACCH and non-model-specific special education programs for preschoolers with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(2), 366-380.
- Brookman-Frazee, L.I., Taylor, R., Garland, A.F. (2010). Characterizing community-based mental health services for children with autism spectrum disorders and disruptive behavior problems. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(10), 1188-1201.
- Camargo, S.P., Rispoli, M., Ganz, J., Hong, E.R., Davis, H., Mason, R. (2014). A review of the quality of behaviorally-based intervention research to improve social interaction skills of children with ASD in inclusive settings. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44, 2096-2116. doi:10.1007/s10803014-2060-7.
- Chambless, D.L., Hollon, S.D. (1998). Defining empirically supported therapies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66, 7-18. doi:10.1037/0022-006X.66.1.7.
- Chambless, D.L., Sanderson, W.C., Shoham, V., Bennett Johnson, S., Pope, K.S., Crits-Christoph, P., Baker, M., Johnson, B., Woody, S.R., Sue, S., Beutler, L., Williams, D.A., McCurry, S. (1996). An update on empirically validated therapies. *The Clinical Psychologist*, 49, 5-18.
- Cook, B.G., Cook, L., Landrum, T. J. (2013). Moving Research into Practice: Can We Make Dissemination Stick?. *Exceptional Children*, 79(2), 163-180.
- Dickersin, K., Scherer, R., Lefebvre, C. J. (1994). Identifying Relevant Studies for Systematic Reviews. *BMJ Clinical Research*, 309(6964), 1286-1291.
- Drahota, A., Aarons, G.A., Stahmer, A.C. (2012). Developing the Autism Model of Implementation for autism spectrum disorder community providers: study protocol. *Implementation Science: IS*, 785. doi:10.1186/1748-5908-7-85.

- Fixsen, D., Blase, K., Metz, A., Van Dyke, M. (2013). Statewide implementation of evidence-based programs. *Exceptional Children*, 79, 213-232.
- Gersten, R., Fuchs, L.S., Compton, D., Coyne, M., Greenwood, C.R., Innocenti, M.S. (2005). Quality indicators for group experimental and quasi-experimental research in special education. *Exceptional Children*, 71, 149-164.
- Hess, K.L., Morrier, M.J., Heflin, L.J., Ivey, M.L. (2008). Autism treatment survey: Services received by children with autism spectrum disorders in public school classrooms. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(5), 961-971. doi:10.1007/s10803-007-0470-5.
- Higgins, J., Green, S. (red.). (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0*. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration Pobrano z: <http://handbook.cochrane.org> (22.12.2016).
- Horner, R., Carr, E., Halle, J., McGee, G., Odom, S., Wolery, M. (2005). The use of single subject research to identify evidence based practice in special education. *Exceptional Children*, 71, 165-180.
- Hughes, C., Kaplan, L., Bernstein, R., Boykin, M., Reilly, C., Brigham, N., ... Harvey, M. (2012). Increasing social interaction skills of secondary school students with autism and/or intellectual disability: A review of interventions. *Research and Practice for Persons with Severe Disabilities*, 37(4), 288-307.
- Knight, V., McKissick, B.R., Saunders, A. (2013). A review of technology-based interventions to teach academic skills to students with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 2628-2648. doi:10.1007/s10803013-1814-y.
- Knight, V., Sartini, E. (2015). A comprehensive literature review of comprehension strategies in core content areas for students with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(5), 1213-1229. doi:10.1007/s10803-014-2280-x.
- Koegel, R.L., Koegel, L.K. (2012). *The PRT pocket guide*. Baltimore, MD: Brookes.
- Kratochwill, T.R., Shernoff, E.S. (2004). Evidence-based practice: Promoting evidence-based interventions in school psychology. *School Psychology Review*, 33, 34-48.
- Kratochwill, T.R., Hitchcock, J.H., Horner, R.H., Levin, J.R., Odom, S.L., Rindskoff, D.M., Shadish, W.R. (2013). Single case intervention research design standards. *Remedial and Special Education*, 34, 26-38. doi:10.1177/0741932512452794.
- Krippendorff, K. (1980). *Content analysis: An introduction to its methodology*. Beverly Hills, CA: Sage Publications.
- Kucharczyk, S., Reutebuch, C.K., Carter, E.W., Hedges, S., El Zein, F., Fan, H., Gustafson, J.R. (2015). Addressing the needs of adolescents with autism spectrum disorder: Considerations and complexities for high school interventions. *Exceptional Children*, 81(3), 329-349. doi:10.1177/0014402914563703
- Kucharczyk, S., Shaw, E., Smith Myles, B., Sullivan, L., Szidon, K., Tuchman-Ginsberg, L. (2012). *Guidance and coaching on evidence-based practices for learners with autism spectrum disorders*. Chapel Hill: The University of North Carolina, Frank Porter Graham Child Development Institute, National Professional Development Center on Autism Spectrum Disorders.
- Lam, M.T., McDiarmid, M. (2016). Increasing number of databases searched in systematic reviews and meta-analyses between 1994 and 2014. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 104(4), 284-289.

- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J.A., ... Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), e1-e34. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- Mesibov, G.B. i Shea, V. (2010). The TEACCH Program in the era of evidence-based practice. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(5), 570-579.
- Myers, S.M., Johnson, C.P. (2007). Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1162-1182. doi:10.1542/peds.2007-2362.
- Nathan, P.E., Gorman, J.M. (2007). *A guide to treatments that work* (3rd ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- National Research Council. (2001). *Educating children with autism*. Washington, DC: National Academy Press.
- National Autism Center. (2009). *National standards project findings and conclusions*. Randolph, MA: Author.
- National Autism Center. (2015). *Findings and conclusions: National standards project, phase 2*. Randolph, MA: Author. Pobrano z: <http://www.nationalautismcenter.org/090605-2/>
- Odom, S.L., Boyd, B., Hall, L., Hume, K. (2010a). Evaluation of comprehensive treatment models for individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 425-436. doi:10.1007/s10803-009-0825-1.
- Odom, S.L., Brantlinger, E., Gersten, R., Horner, R.D., Thompson, B., Harris, K. (2004). *Quality indicators for research in special education and guidelines for evidence-based practices: Executive summary*. Arlington, VA: Council for Exceptional Children Division for Research. Pobrano z: https://higherlogicdownload.s3.amazonaws.com/SPED/b7acd4b4-bc4d-4c1f-a7d4-efab3d52da44/UploadedImages/Quality%20Indicator%20Papers/QI_Exec_Summary.pdf (29.12.2016).
- Odom, S.L., Brantlinger, E., Gersten, R., Horner, R.H., Thompson, B., Harris, K.R. (2005). Research in special education: Scientific methods and evidence-based practices. *Exceptional Children*, 71(2), 137-148.
- Odom, S.L., Collet-Klingenberg, L., Rogers, S., Hatton, D. (2010b). Evidence-based practices for children and youth with autism spectrum disorders. *Preventing School Failure*, 54, 275-282. doi:10.1080/10459881003785506.
- Odom, S.L., Cox, A., Brock, M. (2013). Implementation science, professional development, and autism spectrum disorders: National Professional Development Center on ASD. *Exceptional Children*, 79, 233-251.
- Odom, S.L., Hume, K., Boyd, B., Stabel, A. (2012). Moving beyond the intensive behavior therapy vs. eclectic dichotomy: Evidence-based and individualized program for students with autism. *Behavior Modification*, 36, 270-297. doi:10.1177/0145445512444595.
- Parsons, S., Charman, T., Faulkner, R., Ragan, J., Wallace, S., Wittemeyer, K. (2013). Commentary-bridging the research and practice gap in autism: The importance of creating research partnerships with schools. *Autism*, 17(3), 268-280. doi:10.1177/1362361312472068.
- Paynter, J., Keen, D. (2015). Knowledge and use of intervention practices by community-based early intervention service providers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(6), 1614-1623. doi:10.1007/s10803-014-2316-2.
- Reichow, B. (2011). Development, procedures, and application of the evaluative method for determining evidence-based practices in autism. W: B. Reichow, P. Doehring, D.V. Cicchetti, F.R. Volkmar, B. Reichow, P. Doehring, ... F.R. Volkmar (Red.), *Evidence-based practices and treatments for children with autism* (s. 25-39). New York, NY, US: Springer Science + Business Media. doi:10.1007/978-1-4419-6975-0_2.
- Reichow, B., Volkmar, F.R. (2010). Social skills interventions for individuals with autism: Evaluation of evidence-based practices within a best evidence synthesis framework. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 149-166. doi:10.1007/s10803-009-0842-0.
- Reichow, B., Volkmar, F.R., Cicchetti, D.V. (2008). Development of the evaluative method for evaluating and determining evidence-based practices in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38, 1311-1319.
- Rogers, S.J., Vismara, L.A. (2008). Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 37(1), 8-38. doi:10.1080/15374410701817808.
- Ryś, P., Władysław, M., Skrzekowska-Baran, I., Małeck, M. (2009). Artykuły przeglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy – którym można ufać? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 119(3), 148-156.
- Sackett, D.L., Rosenberg, W.M., Gray, J.M., Haynes, R.B., Richardson, W.S. (1996). Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. *British Medical Journal*, 312, 71-72. doi:10.1136/bmj.312.7023.71.
- Schreibman, L., Dawson, G., Stahmer, A.C., Landa, R., Rogers, S.J., McGee, G.G., ... Halladay, A. (2015). Naturalistic developmental behavioral interventions: Empirically validated treatments for autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(8), 2411-2428.
- Stahmer, A.C., Collings, N.M., Palinkas, L.A. (2005). Early intervention practices for children with autism: Descriptions from community providers. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 20(2), 66-79.
- Stahmer, A.C., Schreibman, L. i Cunningham, A.B. (2011). Toward a technology of treatment individualization for young children with autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1380, 229-239.
- U.S. Preventive Services Task Force (1989). *Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force*. DIANE Publishing.
- Waligórska, A. i Waligórski, M. (2015). Naturalistyczne interwencje rozwojowo-behawioralne jako konsensus w terapii autyzmu. W: A. Rozetti, F. Rybakowski (red.). *Spektrum autyzmu – neurorozwojowe zaburzenia współwystępujące* (s. 115-123). Łódź: Krajowe Towarzystwo Autyzmu, O/ Łódź.
- What Works Clearinghouse™ (2014). *Procedures and Standards Handbook Version 3.0*. Pobrano z: http://ies.ed.gov/ncee/wwc/Docs/referenceresources/wwc_procedures_v3_0_standards_handbook.pdf (27.12.2016).
- Wolfberg, P., DeWitt, M., Young, G., Nguyen, T. (2015). Integrated play groups: Promoting symbolic play and social engagement with typical peers in children with ASD across settings. *Journal Of Autism & Developmental Disorders*, 45(3), 830-845. doi:10.1007/s10803-014-2245-0.

- Wong, C., Odom, S.L., Hume, K. Cox, A. W., Fetting, A., Kucharczyk, S., ... Schultz, T.R. (2014). *Evidence-based practices for children, youth, and young adults with Autism Spectrum Disorder*. Chapel Hill: The University of North Carolina, Frank Porter Graham Child Development Institute, Autism Evidence-Based Practice Review Group. Pobrano z: <http://autismpdc.fpg.unc.edu/sites/autismpdc.fpg.unc.edu/files/2014-EBP-Report.pdf>
- Wong, C., Odom, S., Hume, K., Cox, A., Fetting, A., Kucharczyk, S., ... Schultz, T. (2015). Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(7), 1951-1966. doi:10.1007/s10803-014-2351-z.



Badania randomizowane na przykładzie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aripiprazolu oraz risperidonu w ASD

Agnieszka Słopeń¹, Filip Rybakowski²

¹ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wprowadzenie

Rosnąca liczba badań naukowych dotyczy wyjaśnienia etiopatogenezy i znalezienia skuteczniejszych metod leczenia zaburzeń ze spektrum autyzmu (*Autism Spectrum Disorders*, ASD). Najbardziej poprawnym pod względem metodologicznym sposobem udowodnienia skuteczności danej interwencji terapeutycznej są randomizowane badania kontrolowane (*Randomized Controlled Trials*, RCT), zwłaszcza te, które prowadzone są w wielu miejscach jednocześnie (wieloośrodkowe).

Projektując badania kliniczne pomysłodawcy powinni zastanowić się, jakie informacje dotyczące danego zagadnienia są już dostępne. Oznacza to konieczność zapoznania się z opublikowanymi wcześniej pracami i ich krytyczną analizą. Kolejnym etapem jest pomysł na wyjaśnienie pewnych zagadnień, czyli **sformułowanie hipotezy badawczej**. W celu jej potwierdzenia lub wykazania fałszywości należy odpowiednio zaplanować badanie naukowe. Do tego konieczny jest prawidłowy wybór narzędzi naukowych (np. kwestionariuszy, testów, metod statystycznych). Mają one na celu dostarczenie wyników pozwalających na sprawdzenie hipotezy badawczej i wysunięcie wniosków.

Projekt badania powinien również w sposób jasny prezentować kryteria kwalifikacji osób badanych, zasady jego prowadzenia, ocenę stopnia ryzyka wynikającego, np. ze stosowanej interwencji, spodziewane korzyści dla pacjenta lub ogólnej wiedzy i praktyki, zagrożenia związane z badaniem, doświadczenie i kwalifikacje zespołu badawczego, treść informacji przekazanej osobom badanym i treść formularza ich świadomej zgody na eksperyment. Badana grupa powinna być odpowiednio liczna,

tak aby uzyskane wyniki, obliczenia statystyczne i wyciągane wnioski były wiarygodne. Aby rekrutowana grupa potencjalnych uczestników była jak najbardziej jednorodna, ustala się kryteria włączenia oraz wyłączenia z badania, a także zasady jego wcześniejszego ukończenia (np. w przypadku badań lekowych). Kryteria włączania i wyłączenia powinny służyć wyselekcjonowaniu takiej grupy chorych, która swoją charakterystyką będzie odpowiadać populacji, w której przewidziane jest badanie (np. leczenie). Podobieństwo chorych jest ważne dla badaczy, by mogli obiektywnie i rzetelnie wyciągnąć wnioski. Mając na uwadze bezpieczeństwo uczestników badania dotyczącego stosowania danego leku oraz jednoznaczność i wiarygodność obserwacji w trakcie badania, z naboru należy wykluczyć te osoby, których leczenie należałoby wstrzymać bądź którym leczenie mogłoby zaszkodzić, z powodu pojawienia się zdarzeń i działań niepożądanych (więcej informacji można znaleźć np. w pracy Budyńko i Waszak, 2015; Jakubczyk i Niewada, 2011).

Istotne jest również podanie źródła finansowania badań i danych dotyczących odpowiedzialności cywilnej za szkody będące bezpośrednim następstwem eksperymentu badawczego. Uprawniona do tego Komisja Bioetyczna zobowiązana jest do oceny celowości proponowanych badań, rozstrzygnięcia czy spodziewane korzyści dla postępu wiedzy i praktyki w sposób zdecydowany przeważają nad ewentualnym ryzykiem dla osoby badanej. Efektem prowadzonych badań są prace, które przed opublikowaniem powinny zostać poddane recenzji ekspertów w danej dziedzinie. Recenzja ma potwierdzić (lub nie) poprawność stawianej hipotezy, odpowiedni dobór metod i narzędzi, rzetelność przedstawienia wyników oraz poprawność wnioskowania. Prawidłowa prezentacja przeprowadzonych badań naukowych w publikacji pozwala innym autorom na ich powtórzenie w celu sprawdzenia otrzymanych wyników, np. z rozszerzeniem hipotez badawczych, na innej populacji pacjentów. Przyczynia się to do zwiększenia wiarygodności wcześniej opublikowanych informacji oraz umożliwia wyciąganie bardziej ogólnych wniosków.

W celu oceny skuteczności leczenia prowadzimy badania eksperymentalne. Natomiast oceniając niezamierzone efekty leczenia (działania niepożądane leków) wybieramy badania obserwacyjne. Prowadzone są one dopiero po rejestracji leku i jego dłuższym stosowaniu (Masełbas, 2011).

Pierwszym kryterium wiarygodności badania jest zastosowanie losowego przydziału uczestników badania do grupy eksperymentalnej oraz grupy kontrolnej, czyli **randomizacji**. Jej celem jest uzyskanie grup podobnych pod względem różnych czynników (np. rokowniczych, ryzyka, zakłócających) z wyjątkiem zastosowanej interwencji (np. badanego leku). Badacz włączający pacjentów do badania nie może wiedzieć, do której grupy zostanie przydzielony dany pacjent (powinno to zostać utajnione). Na drugim miejscu oceny wiarygodności badania eksperymentalnego znajduje się ocena zgodności kryteriów włączenia z profilem klinicznym pacjentów włączonych do badania. Umożliwia ona poprawne wnioskowanie o skuteczności leczenia w populacji pacjentów uczestniczących w badaniu (np. gdy wyniki badania były pozytywne, to możemy zakładać, że badany lek jest skuteczny w leczeniu choroby u pacjentów z podobnym obrazem klinicznym). Innym ważnym kryterium jest ukończenie obserwacji u wszystkich pacjentów zgodnie z założonym czasem trwania badania. Pozostaje

on w związku z wielkością wymaganej próby, która pozwala wykazać skuteczność leczenia na wskazanym w hipotezie poziomie.

Kolejnym kryterium wiarygodności badania jest przeprowadzenie analizy wyników w grupach zgodnie z zamiarem leczenia (*Intention-to Treat Analysis*, ITT) (Hollis i Campbell, 1999). Analizę wyników leczenia oraz zdarzeń niepożądanych w przebiegu badania prowadzi się w całej grupie, a nie tylko wśród pacjentów, którzy ukończyli badanie. Przestrzeganie tej zasady umożliwia ocenę praktycznej skuteczności leczenia, pozwala uniknąć sytuacji, gdy np. w analizie nie są uwzględnione osoby, które słabo odpowiadają na leczenie albo nie ukończyły badania ze względu na objawy uboczne. Pełne dane o tolerancji i działaniach niepożądanych leku, szczególnie tych bardzo rzadkich lub pojawiających się po dłuższym okresie stosowania wykrywa się dopiero w badaniach obserwacyjnych.

Podczas opisywania badań używa się szeregu określeń, z którymi czytelnik powinien się zapoznać, aby prawidłowo zrozumieć przedstawione dane. Częściej używane z nich zostały przedstawione w rozdziale Hanny Szajewskiej „Jak czytać publikacje naukowe? Wprowadzenie do EBM” w niniejszym zbiorze, inne zaś wyjaśniamy poniżej, m.in. w ramach 1-6.

Ramka 1.

Wybrane pojęcia stosowane przy opisywaniu badań

Tzw. **twardy punkt końcowy** (*hard end point*) – zdefiniowana w badaniu zmiana w stanie zdrowia, która może wystąpić u osoby biorącej w nim udział. Może być ona związana z zastosowaniem określonej interwencji (np. badanego leku). Na podstawie różnicy w częstości występowania punktów końcowych w badanych grupach porównuje się skuteczność i bezpieczeństwo różnych interwencji.

Bezwzględne zwiększenie ryzyka (ARI, *Absolute Risk Increase*) – bezwzględna różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i kontrolnej. Określa ono, o ile zwiększyło się ryzyko wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego w wyniku ekspozycji na daną interwencję.

Iloraz szans (OR, *Odds Ratio*) – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na daną interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej). Natomiast szansa jest to stosunek prawdopodobieństwa wystąpienia określonego stanu klinicznego do prawdopodobieństwa jego niewystąpienia w danej grupie.

(Hering, 2015, s. 68-81; Stanisław, 2006)

Farmakoterapia problemów behawioralnych

Obecnie dostępna farmakoterapia jest akceptowana w leczeniu zaburzeń towarzyszących ASD, w tym zachowań agresywnych lub autoagresywnych, drażliwości, napadów złości oraz gwałtownych zmian nastroju. Jedynymi lekami zatwierdzonymi przez

Food and Drug Administration (FDA) do leczenia nasilonych problemów behawioralnych są risperidon oraz aripiprazol (LeClerc i Easley, 2015), jednakże ich stosowanie powinno być zarezerwowane dla znacznie nasilonych objawów, przy czym należy pamiętać o możliwych metabolicznych skutkach ubocznych (zwiększenie masy ciała, dyslipidemia oraz hiperlipidemia).

Ramka 2.

Wybrane pojęcia stosowane przy opisywaniu badań

Rodzaje eksperymentów medycznych:

- **lecniczy** – służy poprawie zdrowia pacjentów biorących udział w doświadczeniu. Przeprowadzany wtedy, gdy stosowane dostępne metody terapeutyczne okazały się nieskuteczne lub niewystarczająco skuteczne, a proponowana metoda pozwala spodziewać się, że uzyskane korzyści dla pacjenta przewyższą ryzyko dla jego zdrowia.
- **badawczy** – przede wszystkim ma na celu rozszerzenie wiedzy medycznej. Ryzyko dla osoby badanej jest minimalne.

(Maselbas, 2011)

Wybrane badania z zastosowaniem risperidonu

Risperidon zmniejsza drażliwość, stereotypie, zachowania agresywne i autoagresywne, nadrużliwość, ale nie wpływa na komunikację oraz trudności społeczne (McDougle i in., 2005; Pandina, Bossie, Youssef, Zhu, Dunbar, 2007; Shea i in., 2004). Efekt utrzymuje się również w leczeniu długoterminowym. W badaniach stosowanie risperidonu opóźniało czas wystąpienia nawrotu objawów podczas fazy kończącej badanie, kontrolowanej placebo (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005). Scahill i współpracownicy (2013) wykazali, że jednoczesne stosowanie risperidonu i treningu rodzicielskiego było bardziej skuteczne w zmniejszeniu problemów behawioralnych i adaptacyjnych, niż samo stosowanie leku. Z kolei Kent i współpracownicy (2013) stwierdzili, że niska dawka risperidonu (0,125 lub 0,175 mg/d) nie była efektywna w leczeniu problemów behawioralnych. Natomiast wyższe dawki (1,25 lub 1,75 mg/d) wpływały na poprawę w zakresie omawianych objawów. Powszechnymi objawami ubocznymi były: wzrost masy ciała i apetytu, senność, zmęczenie, zawroty głowy i ślinienie się.

W dalszej części rozdziału szczegółowo zostanie omówione badanie McCrackena i jego współpracowników (2002), którzy przeprowadzili pierwsze, wielośrodkowe podwójnie **zasłepione randomizowane badanie kliniczne z użyciem placebo** (*placebo-controlled multicenter double-blind randomized controlled trial*) oceniające skuteczność risperidonu u dzieci z autyzmem i towarzyszącymi poważnymi problemami w zachowaniu.

Ramka 3.

Wybrane pojęcia stosowane przy opisywaniu badań

Próba podwójnie ślepa – pacjent oraz badacze (osoby kwalifikujące do badania, zespół leczący) nie wiedzą jaką zastosowano interwencję.

Próba pojedynczo ślepa (*single-blind trial*) – tylko pacjenci nie wiedzą jakiej są poddani interwencji.

Badanie otwarte (*open label trial*) – obie strony znają przynależność do grup.

Placebo – substancja pozbawiona bezpośredniego działania biologicznego. Stwarza u osób badanych wrażenie, że stosowana jest substancja mająca działanie biologiczne (np. lek).

Efekt placebo – efekt terapeutyczny widoczny u pacjenta po podaniu placebo. Wynika z mechanizmów psychologicznych związanych ze stresem oraz oczekiwaniami wobec leczenia. Musi być uwzględniony w badaniach, ponieważ może prowadzić do nieprawidłowej oceny skuteczności leczenia. Najczęściej stosuje się w tym celu metodę podwójnie ślepej próby.

(Hering, 2015, s. 68-81)

W omawianej publikacji autorzy wysunęli hipotezę, że risperidon jest lekiem skutecznym w zachowaniach agresywnych, autoagresywnych i napadach złości u pacjentów z autyzmem. I faza badania, z podwójnie ślepej próbą, trwała 8 tygodni. Na jej końcu dzieci z grupy otrzymującej placebo, u których nadal występowały trudności w zachowaniu oraz te z grupy eksperymentalnej, u których obserwowano poprawę, przechodziły do otwartej części badania. Wszystkie osoby otrzymywały risperidon przez 4 miesiące. Po tym czasie następował dwumiesięczny okres kończący badanie z ponownym użyciem placebo. W prezentowanym badaniu wszystkie dzieci spełniały kryteria zaburzenia autystycznego według klasyfikacji DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) (American Psychiatric Association, APA, 1994). Obserwowano u nich napady złości, zachowania agresywne i autoagresywne. Innymi kryteriami włączającymi do badania był wiek pomiędzy 5. i 17. rokiem życia, masa ciała wynosząca minimalnie 15 kg oraz wiek umysłowy co najmniej 18 miesięcy. Dzieci nie miały innych poważnych zaburzeń medycznych, ani psychiatrycznych wymagających farmakoterapii. Jeżeli osoby klasyfikowane do badania otrzymywały wcześniej leki z powodu objawów agresji lub niepokoju, włączano tylko te spośród nich, u których leki te były nieskuteczne. W zależności od stosowanego wcześniej leku, odstawiano je na 7 do 28 dni przed badaniem. W projekcie dozwolone były leki przeciwpadaczkowe, stosowane w celu kontrolowania padaczki, pod warunkiem, że ich dawka była stała przez przynajmniej 4 tygodnie i nie było napadów padaczkowych przez ostatnich 6 miesięcy.

Początkowo do badania zakwalifikowano 270 pacjentów. Jednak 112 z nich nie spełniało wszystkich kryteriów włączenia, a w przypadku 57 rodzice wycofali zgodę. Ostatecznie w badaniu wzięło udział 101 dzieci (82 chłopców i 19 dziewczynek;

średnia wieku $8,8 \pm 2,7$ lat). Do grupy eksperymentalnej włączono 49 osób, a do kontrolnej 52. Diagnozę autyzmu potwierdzono wykorzystując wystandaryzowany i częściowo ustrukturyzowany wywiad ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) (Lord, Rutter i Le Couteur, 1994). Poziom rozwoju intelektualnego dziecka oraz jego zachowanie oceniano wykorzystując m.in. *Vineland Adaptive Behavior Scale* (Sparrow i Cicchetti, 1985), *Clinical Global Impressions-Improvement Scale*, CGI-I) (Guy, 1976). W celu monitorowania bezpieczeństwa stosowanego leku wykonano rutynowe badania laboratoryjne, EKG, pomiary wzrostu i masy ciała, ocenę stanu fizycznego. Badania oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta powtarzano w ustalonych odstępach czasowych. Dla dzieci o masie ciała od 20 do 45 kg dawka początkowa risperidonu wynosiła 0,5 mg i była zwiększana maksymalnie do 2,5 mg dziennie w 29 dniu badania. Dla dzieci ważących powyżej 45 kg maksymalna dawka wynosiła 3,5 mg dziennie. Dla dzieci o masie ciała poniżej 20 kg początkowa dawka wynosiła 0,25 mg dziennie. Jeżeli uzyskano poprawę na niższych dawkach lub wystąpiły objawy uboczne to nie zwiększano dawki leku.

W prezentowanym badaniu obie grupy nie różniły się pod względem danych demograficznych, rozwoju, klinicznej charakterystyki. Istotnie statystycznie różnice wykazano natomiast w zakresie obecności objawów przed i po interwencji.

Ramka 4.

Wybrane pojęcia stosowane przy opisywaniu badań

Istotność statystyczna – maksymalne dopuszczalne prawdopodobieństwo odrzucenia hipotezy zerowej, gdy jest ona prawdziwa (błąd I rodzaju).

Najczęściej jest to wartość wyliczonego z testu statystycznego poziomu istotności p (p-value). Za taką wartość progową przyjmuje się najczęściej $p=0,05$.

Wartość poziomu istotności $p < 0,05$ wyklucza znaczący wpływ przypadku (znamiennosc statystyczna)

(przykład: $p=0,037$ oznacza 3,7 proc. prawdopodobieństwa popełnienia błędu i 96,3 proc. prawdopodobieństwa, że uzyskane różnice nie są wynikiem przypadku, a rezultatem zastosowanej w badaniu metodyki).

(Hering, 2015, s. 68-81)

Po 8 tygodniach stosowania interwencji w grupie otrzymującej risperidon uzyskano istotne zmniejszenie objawów drażliwości w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). W pierwszej grupie (poddanej interwencji) objawy zmniejszyły się o 56 proc., natomiast w drugiej (kontrolnej) o 14 proc. Pozytywna odpowiedź po risperidonie dotyczyła 69 proc. osób z grupy eksperymentalnej i 12 proc. z grupy otrzymującej placebo ($p < 0,001$). Pozytywną odpowiedź autorzy zdefiniowali jako co najmniej 25 proc. poprawę w wynikach podskali drażliwości skali *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) (Aman, Singh, Stewart i Field, 1985) oraz osiągnięcie znacznej lub bardzo znacznej

poprawy w skali CGI-I. Po 6 miesiącach poprawa utrzymywała się u 23 z 34 dzieci (68 proc.) w grupie otrzymującej risperidon. Autorzy wykazali również istotną poprawę w wynikach w podskali stereotypii i nadruchliwości ABC w grupie eksperymentalnej. To może sugerować, że risperidon jest również skuteczny w tym obszarze. Wyniki przedstawiono w Tabeli 1. Obie badane grupy różniły się istotnie uzyskaną znaczną lub bardzo znaczną poprawą w skali CGI-I w 4 tygodniu i 8 tygodniu (odpowiednio $p < 0,001$). W grupie eksperymentalnej 75,5 proc. pacjentów uzyskało znaczną poprawę, w odróżnieniu od 11,5 proc. pacjentów w grupie kontrolnej. Średnia dawka risperidonu podczas ostatniego tygodnia badania wynosiła $1,8 \pm 0,7$ mg (zakres: 0,5 do 3,5 mg).

Dla określenia bezpieczeństwa badanego leku konieczne jest monitorowanie objawów ubocznych. W grupie badanej istotnie częściej obserwowano: przyrost masy ciała (średnio $2,7 \pm 2,9$ kg) w porównaniu z grupą z placebo ($0,8 \pm 2,2$ kg, $p < 0,001$), łagodne lub umiarkowane zwiększenie łaknienia (odpowiednio $p=0,03$ i $p=0,01$). Nie obserwowano poważnych objawów ubocznych. Żadne dziecko nie zostało wyłączone z badania z ich powodu. Do łagodnych i przemijających działań niepożądanych należały: zmęczenie, senność, zawroty głowy, ślinienie się, drżenie, zaparcia. W obu grupach nie obserwowano objawów pozapiramidowych mierzonych *The Abnormal Involuntary Movement Scale* (Guy, 1976), *The Simpson-Angus Scale* (Simpson i Angus, 1970). Natomiast rodzice zgłaszali występowanie u dzieci drżeń, dyskinez, sztywności, akatyzji i trudności w połykaniu. Drżenia występowały częściej (na poziomie trendu statystycznego) w grupie otrzymującej risperidon ($p=0,06$). Wyniki pomiarów tętna, ciśnienia krwi oraz badań laboratoryjnych nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Tabela 1. Wyniki w skali ABC na początku i w 8. tygodniu badania

Podskala	Risperidon		Placebo		p	Wielkość efektu
	Wartości wyjściowe	8 tydzień	Wartości wyjściowe	8 tydzień		
	Średnia \pm SD					
Drażliwość	26,2 \pm 7,9	11,3 \pm 7,4	25,5 \pm 6,6	21,9 \pm 9,5	<0,001	1,2
Wycofanie społeczne	16,4 \pm 8,2	8,9 \pm 6,4	16,1 \pm 8,7	12,0 \pm 8,3	0,003	0,4
Zachowanie stereotypowe	10,6 \pm 4,9	5,8 \pm 4,6	9,0 \pm 4,4	7,3 \pm 4,8	<0,001	0,8
Nadruchliwość	31,8 \pm 9,6	17,0 \pm 9,7	32,3 \pm 8,5	27,6 \pm 10,6	<0,001	1,0
Zaburzenia mowy	4,8 \pm 4,1	3,0 \pm 3,1	6,5 \pm 3,6	5,9 \pm 3,8	0,03	0,3

Ramka 5.**Wybrane pojęcia stosowane przy opisywaniu badań**

Wielkość efektu – stosuje się do mierzenia wpływu pewnego czynnika na wynik ogólny grupy (siły związku między zmienną niezależną a zmienną zależną). Wielkość efektu nie jest zależna od wielkości próby.

Zmienna zależna – zmienna, którą badacz chce wyjaśnić, jest uzależniona od innej zmiennej.

Zmienna niezależna – jej wartości w analizie traktuje się jako dane i nie próbuje wyjaśniać. Za jej pomocą badacz chce wyjaśnić zmienną zależną. Zakłada się, że zmienne niezależne determinują wartość zmiennych zależnych lub wpływają na nie.

(Stanisz, 2006)

Troje dzieci z grupy otrzymującej risperidon zostało wycofanych w trakcie badania z powodu braku efektu leczenia. Natomiast z grupy otrzymującej placebo wycofano 1 dziecko z powodu nasilonego bólu głowy oraz wystąpienia drgawek. Dodatkowo 17 dzieci z grupy placebo nie ukończyło badania ze względu na: wycofanie zgody, brak współpracy lub brak efektów leczenia (12). W grupie z placebo istotnie więcej dzieci, bo aż 35 proc. (18 z 52 dzieci) nie ukończyło badania w porównaniu do 6 proc. (3 z 49) z grupy otrzymującej risperidon ($p=0,001$).

Na podstawie przedstawionego badania autorzy mogli wysunąć wniosek, że risperidon jest bezpieczny i skuteczny w krótkoterminowym leczeniu napadów złości, zachowań agresywnych i samookaleczania u dzieci z rozpoznaniem zaburzeń autystycznych. Objawy uboczne najczęściej były łagodne i ustępowały w ciągu kilku tygodni, co świadczy o bezpieczeństwie stosowania leku. Na tej podstawie można powiedzieć, że korzyści (pozytywny efekt terapeutyczny) stosowania risperidonu przeważają nad ryzykiem związanym z jego stosowaniem (objawy uboczne).

Autorzy zwrócili też uwagę na pewne ograniczenia badania. Po pierwsze okres obserwacji trwał tylko 8 tygodni. Jednakże u większości dzieci, u których obserwowano pozytywną odpowiedź podczas fazy podwójnie ślepej próby, poprawa utrzymywała się przez kolejne 6 miesięcy. Chociaż średnia dawka risperidonu stosowana podczas badania nie była wysoka, badanie nie zidentyfikowało najmniejszej skutecznej dawki leku.

Wybrane badania z zastosowaniem aripiprazolu

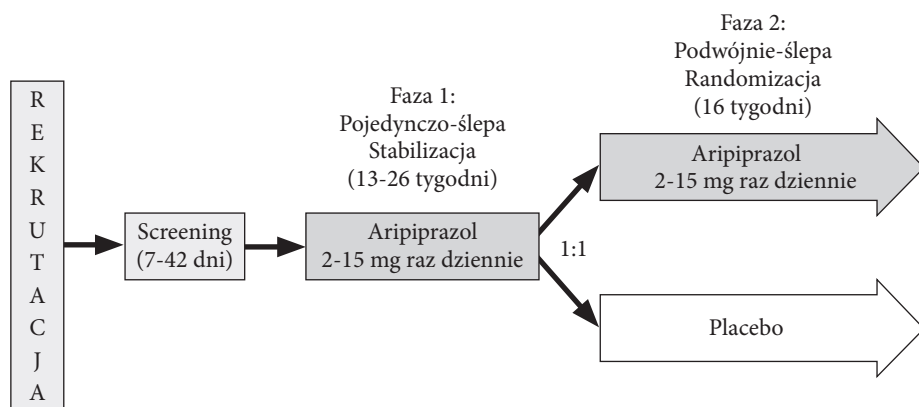
Kolejnym lekiem zaakceptowanym przez FDA do stosowania w poważnych problemach behawioralnych towarzyszących ASD jest aripiprazol. Jego skuteczność potwierdzono w kilku krótkoterminowych (8 tygodni) randomizowanych badaniach z użyciem placebo, w tym w większości z podwójnie ślepej próby. Prowadzono je w grupie pediatrycznej w wieku 6-17 lat (Marcus i in., 2009; Owen i in., 2009; Benton, 2011). Bezpieczeństwo stosowania leku oceniano w otwartych badaniach długoterminowych (52 tygodnie) (Marcus i in., 2011). We wszystkich badaniach aripiprazol był ogólnie

nie dobrze tolerowany, a większość objawów ubocznych była łagodna. W badaniach z randomizacją aripiprazol w porównaniu z placebo wykazywał większą skuteczność w leczeniu objawów drażliwości (poprawa w podskali drażliwość ABC). W badaniu otwartym u pacjentów, u których obserwowano poprawę we wcześniejszej fazie, utrzymywała się ona nadal. Natomiast u tych, którzy wcześniej nie otrzymywali aripiprazolu, a po zakończeniu randomizacji przeszli z grupy otrzymującej placebo do grupy otwartej stosującej aripiprazol, również obserwowano poprawę objawów w porównaniu do poziomu rekrutacji i screeningu.

W 2014 Findling i współpracownicy przeprowadzili wielośrodkowe randomizowane badanie zapobiegania nawrotom drażliwości pojawiającej się u pacjentów z ASD, z podwójnie ślepej próbą i z zastosowaniem placebo. Do badania włączono dzieci i młodzież w wieku 6-17 lat, którzy spełniali kryteria dla zaburzeń autystycznych według klasyfikacji DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) (APA, 2000) i mieli poważne problemy behawioralne (napady złości, zachowania agresywne i autoagresywne lub kombinację wymienionych trudności). Celem badania było ustalenie, czy pacjenci, którzy osiągnęli poprawę stosując aripiprazol, powinni nadal długoterminowo zażywać lek.

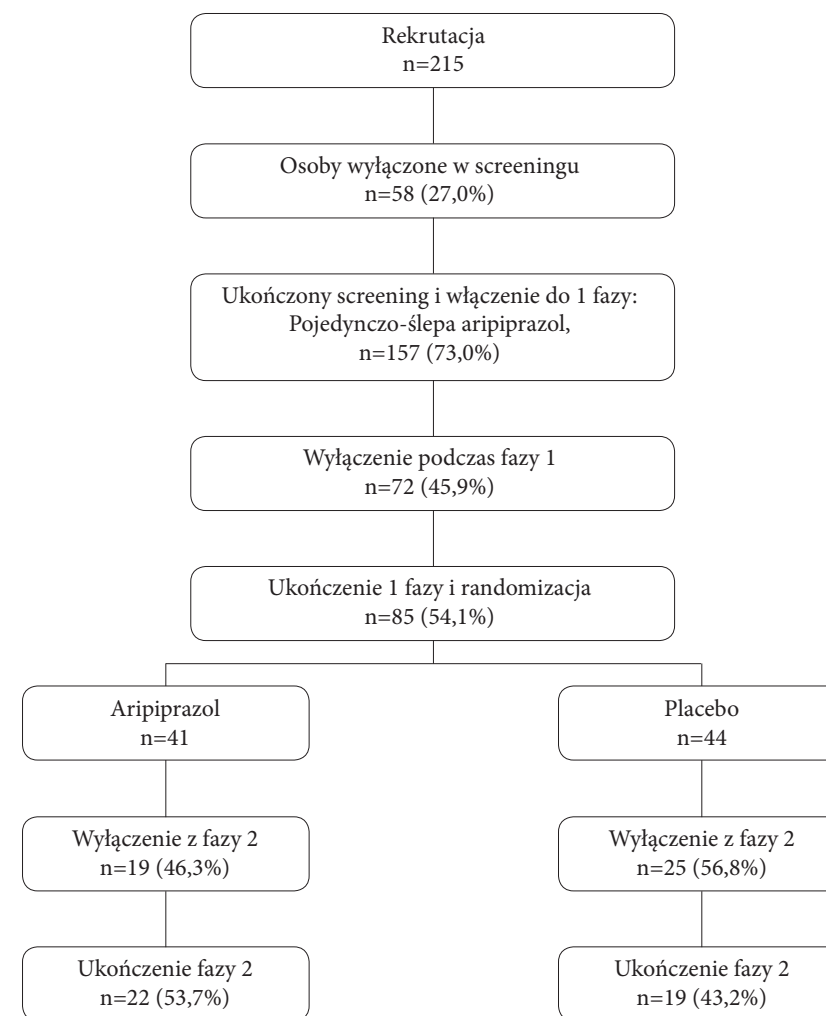
Badanie zostało zarejestrowane (ClinicalTrials.gov: NCT01227668) i prowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską. Uzyskało również zgodę Komisji Bioetycznej dla wszystkich ośrodków biorących w nim udział. Rodzice lub opiekunowie, a opcjonalnie osoby badane, wyraziły pisemną zgodę na udział w projekcie.

Badanie składało się z 2 części. Pierwsza faza (stabilizacji) obejmowała 13-26 tygodni stosowania aripiprazolu (pojedyncza ślepa próba). Druga faza (randomizacji) obejmowała 16 tygodni stosowania aripiprazolu lub placebo (podwójnie ślepa próba). Poszczególne etapy badania przedstawiono na Rycinie 1. W 1. fazie wszyscy pacjenci otrzymywali początkowo 2 mg/d aripiprazolu. Dawkę końcową ustalał badacz, w zależności od oceny skuteczności i tolerancji leku (dawka dozwolona w badaniu: 2-15 mg/d). Pacjenci, u których w 1 fazie badania obserwowano poprawę po aripiprazolu przechodzili do 2 fazy badania. Poprawę zdefiniowano następująco: ≥ 25 proc. obniżenia wyników w podskali drażliwość ABC i znaczna lub bardzo znaczna poprawa w CGI-I. Pacjenci zrandomizowani do grupy z aripiprazolem kontynuowali dawkę leku otrzymywaną w końcowym etapie fazy 1. Badacz dostosowywał ją następnie w zależności od efektu klinicznego i tolerancji (od 2 do 15 mg/d).



Rycina 1. Etapy badania (opracowanie na podstawie Findling i in., 2014, s. 23).

Diagnoza autyzmu została potwierdzona z wykorzystaniem ADI-R (Lord, Rutter i Le Couteur, 1994). W momencie włączania do badania pacjenci musieli osiągać w podskali drażliwość ABC wyniki ≥ 18 , a w *Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale* (CGI-S) ≥ 4 (Guy, 1976). Do badania nie kwalifikowano pacjentów opornych na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi (brak poprawy po dwóch różnych lekach przeciwpsychotycznych stosowanych w odpowiedniej dawce, co najmniej trzy tygodnie każdy) lub leczonych wcześniej adekwatną dawką dobową aripiprazolu przez przynajmniej trzy tygodnie bez istotnej poprawy klinicznej. Pacjenci z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej, schizofrenii, aktualnym epizodem depresji, innymi całościowymi zaburzeniami rozwojowymi lub łamliwego chromosomu X byli wyłączeni z badania. Inne kryteria wyłączenia obejmowały: przebyty złośliwy zespół neuroleptyczny, drgawki w ciągu ostatniego roku, poważny uraz głowy lub udar, przeszły lub obecny niestabilny stan somatyczny (np. wrodzona wada serca), historia obniżonej liczby krwinek białych, nieprawidłowe badania laboratoryjne, które badacz uznawał za istotne. W protokole ustalono ściśle, które leki są przeciwwskazane w badaniu, a których stosowanie jest ograniczone. Autorzy zdefiniowali również pogorszenie objawów (punktacja w wybranych skalach), jak i moment wyłączenia pacjenta z badania (np. hospitalizacja z powodu nasilenia objawów, brak istotnej poprawy). Określono tygodnie, w których dokonywano oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku, wykorzystując m.in. skale wypełniane przez pacjenta (np. *Pediatric Quality of Life Inventory*, PedsQL) (Varni, Seid i Rode, 1999), jego opiekuna (np. *Caregiver Strain Questionnaire*) (Brannan, Heflinger i Bickman, 1997) oraz badacza (CGI). Bezpieczeństwo oceniano monitorując objawy uboczne z wykorzystaniem m.in. *Abnormal Involuntary Movement Scale*, *Simpson-Angus Scale*, *Barnes Akathisia Rating Scale* (Barnes, 2003) oraz wykonując badania laboratoryjne, EKG.



Rycina 2. Przebieg badania (opracowanie na podstawie Findling i in., 2014, s. 26).

Do badania włączono 215 pacjentów (80 proc. chłopców oraz 20 proc. dziewczynek). Fazę pierwszą ukończyło 85 osób kontynuujących projekt w fazie drugiej. Ten ostatni etap ukończyło 41 osób. Przebieg badania przedstawia Rycina 2.

Średnia końcowa dawka aripiprazolu podczas fazy pierwszej badania dla pacjentów randomizowanych (faza druga) do grupy z lekiem lub placebo wynosiła odpowiednio 9,0 (4,5) mg/d i 9,5 (4,2) mg/d. Natomiast średnia dawka aripiprazolu dla pacjentów, którzy ukończyli fazę drugą badania wynosiła 9,7 (4,9) mg/d, a placebo 10,0 (4,2) mg/d.

Wskaźnik pogorszenia Kaplan-Meier w 16. tygodniu, za pomocą którego możemy prognozować w tym przypadku, u ilu osób dojdzie do nawrotu objawów, wyniósł 35

dla aripiprazolu i 52 proc. dla placebo, hazard względny (HR, Hazard Ratio) (aripiprazol/placebo) 0,57 (przedział ufności: 95 proc. CI, 0,28-1,12).

Ramka 6.

Wybrane pojęcia stosowane przy opisywaniu badań

Hazard względny (HR, *Hazard Ratio*) – określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło

(Hering, 2015, s. 68-81)

W prezentowanym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie pojawienia się nawrotu/nasilenia objawów pomiędzy grupą z aripiprazolem i placebo w fazie drugiej badania ($p=0,097$). Analiza post hoc (porównania wielokrotne) wykazała, że liczba konieczna do leczenia (*number needed to treat*, NNT) wynosi 6, co oznacza, że musi być leczonych 6 pacjentów, aby uniemożliwić wystąpienie jednego niekorzystnego nawrotu objawów u jednego pacjenta.

Średnie wyniki w podskali drażliwość ABC oraz CGI-I od końca fazy pierwszej do 16. tygodnia fazy drugiej dla obu grup (aripiprazol/placebo) nie różniły się istotnie (odpowiednio: 95 proc. CI, -8,82 do 0,02, $p=0,051$; 95 proc. CI, -1,35 do 0,10; $p=0,090$).

W fazie 1 badania 80 proc. pacjentów miało objawy uboczne związane ze stosowaniem leczenia, z których większość była nieznacznie nasiloną. Najczęściej pojawiało się zwiększenie masy ciała (25,2 proc.), senność (14,8 proc.) oraz wymioty (14,2 proc.). Tylko u jednego pacjenta wystąpiła znacznie nasiloną agresję, którą uznano za niezwiązaną z lekiem. U 6,5 proc. pacjentów występowały drżenia. W 2 fazie 56,4 proc. pacjentów otrzymujących aripiprazol i 32,6 proc. placebo zgłaszało objawy uboczne. Powszechnie obserwowane były infekcje górnych dróg oddechowych (10,3 proc. aripiprazol vs 2,3 proc. placebo), proc. zaparcia (5,1 proc. aripiprazol vs 0 proc. placebo), zaburzenia ruchowe (aripiprazol 5,1 proc. vs 0 proc. placebo). Objawy pozapiramidowe (m.in. akatyzyja, drżenie) obserwowano u 7,7 proc. pacjentów otrzymujących aripiprazol oraz 7,0 proc. placebo (m.in. akatyzyja, drżenie, drgania mięśni). W fazie drugiej średnia masa ciała w grupie otrzymującej aripiprazol była istotnie większa niż w grupie z placebo (2,2 kg vs 0,6 kg; 95 proc. CI, 0,06-0,24; $p=0,001$).

W prezentowanym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy aripiprazolem i placebo w czasie do wystąpienia nawrotu podczas leczenia podtrzymującego, chociaż HR oraz NNT sugerują pewne kliniczne korzyści związane z długoterminowym kontynuowaniem terapii tym lekiem. Badanie wykazało, że bezpieczeństwo i profil tolerancji aripiprazolu w leczeniu podtrzymującym jest zadowalający.

Ghanizadeh i współpracownicy (2014) opublikowali wyniki randomizowanego badania, w którym porównywano skuteczność risperidonu i aripiprazolu. W projekcie wzięły udział dzieci w wieku 4-18 lat z rozpoznaniem ASD. Średni wiek badanych otrzymujących aripiprazol wyniósł 9,6 (SD=3,3), a risperidonu 9,5 (SD=4,6) lat.

Do badania włączono 59 osób, w tym 29 otrzymywało aripiprazol, a 30 risperidon. Czas trwania badania przewidziano na 8 tygodni. Średnia dawka aripiprazolu wynosiła 5,5 mg/dzień, a risperidonu 1,12 mg/dzień. Oba preparaty wykazały się podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania, chociaż 1 osoba stosująca aripiprazol musiała być wyłączona z badania z powodu poważnych objawów ubocznych wymagających hospitalizacji.

Podsumowanie

ASD jest zaburzeniem neurorozwojowym, które wymaga kompleksowej i wielodyscyplinarnej terapii. Stosowane oddziaływania niefarmakologiczne mogą poprawiać wiele z obserwowanych objawów, bez konieczności stosowania leków. Dlatego farmakoterapia powinna być traktowana jako część całościowego leczenia.

Chociaż leki stosowane są u pacjentów z rozpoznaniem ASD dość często, to dotychczasowe możliwości wykorzystania farmakoterapii opartej na dowodach są ograniczone. Obecnie nie ma leków zaakceptowanych do leczenia kryterialnych objawów zaburzenia. Leki przeciwpsychotyczne, szczególnie risperidon oraz aripiprazol, mają wpływ na redukcję drażliwości, stereotypii i nadruchliwości.

Pojawiają się również doniesienia o skuteczności innych grup leków w zaburzeniach współistniejących z ASD, np. ADHD (Posey i in., 2007). Poszukiwanie nowych możliwości farmakoterapii jest niezwykle istotne, jednak napotyka na szereg trudności. Związane są one, w dużym stopniu, z nieznanymi przyczynami ASD oraz istotnymi różnicami genotypowymi i/lub fenotypowymi pomiędzy pacjentami. W związku z powyższym, w znalezieniu bardziej zindywidualizowanej farmakoterapii cenne mogą być badania uwzględniające wpływ charakterystyki pacjenta na odpowiedź na leczenie oraz tolerancję leku. Innym istotnym wyzwaniem jest również brak złotego standardu pomiarów wyników, szczególnie w przypadku objawów osiowych. Przyszłe badania wykorzystujące potencjalne biomarkery, takie jak eyetracking, pomiary elektrofizjologiczne i/lub funkcjonalne neuroobrazowanie mogą pomóc w znalezieniu bardziej celowanego leczenia.

Pomimo tych ograniczeń, w ostatnich latach obserwujemy istotny postęp dotyczący farmakoterapii ASD. Liczne badania genetyczne oraz modele zwierzęce ASD przyczyniły się do lepszego zrozumienia przyczyn ASD. To dało nadzieję na znalezienie w najbliższej przyszłości leków skutecznych w kryterialnych objawach ASD. Poprawnie przeprowadzone badania, na dużej populacji pacjentów, przy udziale wielu ośrodków, z zastosowaniem badań randomizowanych mogą przyczynić się do przyspieszenia tego procesu.

Bibliografia

- Aman, M.G., Singh, N.N., Stewart, A.W., Field, C.J. (1985). The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*, 89(5), 485-491.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: Author.

- Barnes, T.R. (2003). The Barnes Akathisia Rating Scale – Revisited. *Journal of Psychopharmacology*, 17(4), 365-370.
- Benton, T.D. (2011). Aripiprazole to treat irritability associated with autism: a placebo-controlled, fixed-dose trial. *Current Psychiatry Reports*, 13, 77-79.
- Brannan, A. M., Heflinger, C. A., Bickman, L. (1997). The Caregiver Strain Questionnaire: measuring the impact on the family of living with a child with serious emotional disturbance. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 5(4), 212-222.
- Budyńko, Ł., Waszak, P. (red.). (2015). *Pomysł – badanie – publikacja. Poradnik naukowy dla studentów kierunków medycznych*. Gdańsk: Gdański Uniwersytet Medyczny.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. (DSM-IV)*. (1994). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Findling, R.L., Mankoski, R., Timko, K., Lears, K., McCartney, T., McQuade, R.D., Eudicone, J.M., Amatniek, J., Marcus, R.N., Sheehan, J.J. (2014). A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(1), 22-30. doi: 10.4088/JCP.13m08500.
- Ghanizadeh, A., Sahraeizadeh, A., Berk, M. (2014). A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry and Human Development*, 45(2), 185-192. doi: 10.1007/s10578-013-0390-x.
- Guy, W. (1976). Clinical Global Impressions. W: Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised* (218-222). Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs.
- Guy, W. (1976). Abnormal Involuntary Movement Scale. W: Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised* (534-537). Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs.
- Hering, D. (2015). Podstawy Evidence-Based Medicine. W: Ł. Budyńko, P. Waszak (red.). *Pomysł – badanie – publikacja. Poradnik naukowy dla studentów kierunków medycznych* (68-81). Gdańsk: Gdański Uniwersytet Medyczny.
- Hollis, S. i Campbell, F. (1999) What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 319(7211), 670-4.
- Jakubczyk, M., Niewada, M. (red.). (2011). *Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych*. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- Kent, J.M., Kushner, S., Ning, X., Karcher, K., Ness, S., Aman, M., Singh, J., Hough, D. (2013). Risperidone dosing in children and adolescents with autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Autism Development Disorders*, 43(8), 1773-1783. doi: 10.1007/s10803-012-1723-5.
- LeClerc, S., Easley, D. (2015). Pharmacological Therapies for Autism Spectrum Disorder: A Review. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(6), 389-397.
- Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism Development Disorders*, 24(5), 659-685.
- Marcus, R.N., Owen, R., Kamen, L., Manos, G., McQuade, R.D., Carson, W.H., Aman, M.G. (2009). A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(11), 1110-1119.
- Marcus, R.N., Owen, R., Manos, G., Mankoski, R., Kamen, L., McQuade, R.D., Carson, W.H., Findling, R.L. (2011). Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(9), 1270-1276. doi: 10.4088/JCP.09m05933.
- Masebas, W. (2011). Eksperymentalne i nieeksperymentalne metody oceny interwencji medycznych. W: Jakubczyk, M., Niewada, M. (red.) *Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych*. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego.
- McCracken, J.T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M.G., Arnold, L.E., Lindsay, R., Nash, P., Hollway, J., McDougle, C.J., Posey, D., Swiezy, N., Kohn, A., Scahill, L., Martin, A., Koenig, K., Volkmar, F., Carroll, D., Lancor, A., Tierney, E., Ghuman, J., Gonzalez, N.M., Grados, M., Vitiello, B., Ritz, L., Davies, M., Robinson, J., McMahon, D.; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *The New England Journal of Medicine*, 347(5), 314-321.
- McDougle, C.J., Scahill, L., Aman, M.G., McCracken, J.T., Tierney, E., Davies, M., Arnold, L.E., Posey, D.J., Martin, A., Ghuman, J.K., Shah, B., Chuang, S.Z., Swiezy, N.B., Gonzalez, N.M., Hollway, J., Koenig, K., McGough, J.J., Ritz, L., Vitiello, B. (2005). Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *The American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1142-1148.
- Owen, R., Sikich, L., Marcus, R.N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R.D., Carson, W.H., Findling, R.L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124(6), 1533-1540. DOI: 10.1542/peds.2008-3782.
- Pandina, G.J., Bossie, C.A., Youssef, E., Zhu, Y., Dunbar, F. (2007). Risperidone improves behavioral symptoms in children with autism in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Autism Development Disorders*, 37(2), 367-373.
- Posey, D.J., Aman, M.G., McCracken, J.T., Scahill, L., Tierney, E., Arnold, L.E., Vitiello, B., Chuang, S.Z., Davies, M., Ramadan, Y., Witwer, A.N., Swiezy, N.B., Cronin, P., Shah, B., Carroll, D.H., Young, C., Wheeler, C., McDougle, C.J. (2007). Positive effects of methylphenidate on inattention and hyperactivity in pervasive developmental disorders: an analysis of secondary measures. *Biological Psychiatry*, 61(4), 538-44
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. (2005). Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *The American Journal of Psychiatry*, 162, 1361-1369.
- Scahill, L., McDougle, C.J., Aman, M.G., Johnson, C., Handen, B., Bearss, K., Dziura, J., Butter, E., Swiezy, N.G., Arnold, L.E., Stigler, K.A., Sukhodolsky, D.D., Lecavalier, L., Pozdol, S.L., Nikolov, R., Hollway, J.A., Korzekwa, P., Gavaletz, A., Kohn, A.E., Koenig, K., Grinnon, S., Mulick, J.A., Yu, S., Vitiello, B.; Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism

- Network. (2012) Effects of risperidone and parent training on adaptive functioning in children with pervasive developmental disorders and serious behavioral problems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(2), 136-146. doi: 10.1016/j.jaac.2011.11.010.
- Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., Schulz, M., Orlik, H., Smith, I., Dunbar, F. (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 114(5), e634-641.
- Simpson, G.M., Angus, J.W. (1970). A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 212, 11-19.
- Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V. (1985). Diagnostic uses of the Vineland Adaptive Behavior Scales. *Journal of Pediatric Psychology*, 10(2), 215-225.
- Stanisz, A. (2006). *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny*. Tom 1. Statystyki podstawowe. Kraków: StatSoft Polska
- Varni, J.W., Seid, M., Rode, C.A. (1999). The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical Care*, 37(2), 126-139.



Badania eksperymentalne z randomizacją na przykładzie skuteczności diet eliminacyjnych u dzieci z ASD

Anna Piwowarczyk

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wstęp

Lekarz w codziennej praktyce podejmuje liczne decyzje dotyczące konkretnych sytuacji klinicznych. W myśl medycyny opartej na dowodach naukowych (*Evidence Based Medicine – EBM*) powinny być one poparte doświadczeniem lekarza, aktualnymi danymi naukowymi oraz preferencją i zgodą pacjenta na określony typ interwencji (Straus, Richardson, Glasziou i Haynes, 2005). Danych dotyczących oceny efektu różnych interwencji dostarczają m.in. badania kliniczne, a ich metodologia warunkuje w istotny sposób wiarygodność wyników. Zatem ocena informacji i decyzja o sposobie terapii w dużym stopniu zależy od jakości dostępnych dowodów naukowych. Stosowanie odpowiednich rodzajów badań naukowych do oceny sposobu terapii i ich rzetelna realizacja pozwala na wyeliminowanie błędów oraz czynników zakłócających wnioskowanie.

Historia badań mających na celu wiarygodną weryfikację skuteczności stosowanych w zaburzeniach ze spektrum autyzmu (*Autism Spectrum Disorders – ASD*) interwencji, początkowo m.in. farmakologicznych, sięga lat 80. XX wieku. W tym czasie również inne rodzaje terapii, w tym alternatywne metody, jak diety eliminacyjne, stawały się przedmiotem coraz bardziej metodologicznie zaawansowanych prób klinicznych (Reichow, Doehring, Cicchetti i Volkmar, 2011). W literaturze podkreśla się wysoki stopień skomplikowania tej grupy badań, głównie z uwagi na różnorodność obrazu klinicznego dzieci z ASD, wieloczynnikowy, rozwojowy charakter zaburzeń oraz złożoność terapii (Mesibow i Shea, 2011).

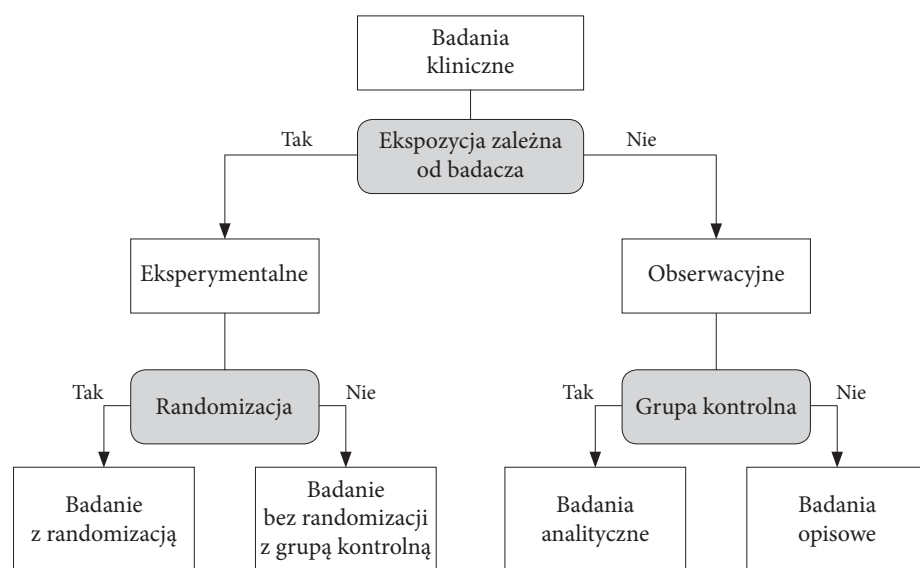
Ocena wpływu diet eliminacyjnych (m.in. bezglutenowej i bezkazeinowej; *gluten-free casein-free diet* – GFCFD) na funkcjonowanie dzieci z autyzmem pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym i wciąż jest przedmiotem zainteresowania badaczy. Dotychczas opublikowane badania nie wskazują jednoznacznie na skuteczność GFCFD, a liczne ograniczenia metodologiczne w dostępnych badaniach klinicznych komplikują interpretację wyników (Elder, Kreider, Schaefer i de Laosa, 2015).

Rodzaje badań klinicznych

Badania kliniczne dzieli się na eksperymentalne i obserwacyjne. Kryterium podziału jest ekspozycja pacjentów na interwencję (lub czynnik), która w badaniach eksperymentalnych zależy od badacza – przyporządkowanie losowe lub inne, podczas gdy w badaniach obserwacyjnych ekspozycja jest przypadkowa, tzn. zależna od pacjenta czy zbiegu okoliczności.

W przypadku badań eksperymentalnych rodzaj przyporządkowania (losowe lub inne) warunkuje podział na badania z randomizacją i z grupą kontrolną bez randomizacji.

Natomiast wśród badań obserwacyjnych w zależności od zaplanowanej w protokole grupy kontrolnej dzieli się na obserwacyjne analityczne i opisowe (opis przypadku bądź serii przypadków) (ryc. nr 1) (Field i Lohr, 1992).



Rycina 1. Rodzaje badań klinicznych (opracowanie własne)

Badanie z randomizacją

Badania z randomizacją (*Randomized Controlled Trial* – RCT), jeśli są właściwie zaplanowane, przeprowadzone i opisane, tworzą złoty standard oceny skuteczności interwencji (Gajewski, Jaeschke i Brożek, 2008). Transparentna, wyczerpująca informacja autorów o metodach badania oraz wynikach płynących z publikacji pozwalają czytelnikowi na ocenę jakości badania klinicznego. Narzędziem ułatwiającym badaczom proces planowania, realizacji i raportowania, a jednocześnie ocenę jakości badania jest zbiór wytycznych dla raportów RCT – deklaracja CONSORT (*Consolidated Standards Of Reporting Trials*) (Turner i in., 2012). Efektem badań nad metodologią prób klinicznych jest lista kontrolna i diagram przebiegu badania, opracowane i sukcesywnie modyfikowane przez grupę CONSORT, dostępne na stronie grupy: <http://www.consort-statement.org>. Obecnie za dobrą praktykę uznaje się zarejestrowanie badania klinicznego na stronie internetowej amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia: ClinicalTrials.gov.

Konstrukcja badania eksperymentalnego z randomizacją, w którym badacz decyduje o losowym przyporządkowaniu do grupy badanej: eksperymentalnej (eksponowanej na interwencję) lub kontrolnej (bez ekspozycji), pozwala na utworzenie wyjściowo identycznych grup pod względem czynników zakłócających (np. choroby współistniejące). Z założenia losowy dobór eliminuje istotne zróżnicowanie znanych i nieznanymi czynników mogących mieć wpływ na obserwację/wystąpienie punktu końcowego w obu grupach. Z tego względu ten rodzaj badania uznany jest za najbardziej wiarygodny sposób oceny wpływu interwencji. Jednak jakość badania i jego wiarygodność zależy również od innych elementów zaplanowanych w procesie badawczym (Moher, Jadad, Tugwell, 1996; Turner i in., 2012). Zalicza się do nich m.in.:

- utajnienie randomizacji, co oznacza w praktyce brak ryzyka przewidzenia wyniku randomizacji ze strony osoby zaangażowanej w proces badawczy i opracowanie wyników. Przykładem prawidłowo przeprowadzonej randomizacji jest przyporządkowanie pacjentów do grup na podstawie listy wygenerowanej komputerowo. Utajnienie randomizacji zapewnia równomierny rozkład czynników zakłócających w obu grupach badanych.
- identyczne traktowanie pacjentów porównywanych grup (z wyjątkiem interwencji) możliwe do osiągnięcia poprzez przeprowadzenie badania z utajnieniem interwencji (np. identyczne opakowania leków dla wszystkich grup porównywanych), przynależności pacjentów do grup oraz informacji na ten temat wobec badaczy (na każdym etapie badania, jeżeli jest to możliwe).
- analizę wyników w grupach identycznych/podobnych, jak założono w badaniu wyjściowo (ryzyko przerwania obserwacji z różnych przyczyn). Obserwacja powinna zostać przeprowadzona według założonego schematu u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Jeżeli nie jest możliwe dokończenie badania w grupie wyjściowej, wskazana jest obserwacja w drugiej grupie uwagi na szansę odnotowania wystąpienia punktów końcowych.
- obserwację jak największej liczby pacjentów przez cały okres trwania badania. Utrata pacjentów z obserwacji (w wyniku decyzji pacjenta lub badacza)

powoduje brak możliwości oceny wystąpienia punktów końcowych i podważa wiarygodność analizy.

- opracowanie wszystkich wyników zgodnie z protokołem badania. Jako wybiórcze podanie wyników traktuje się sytuację, w której w publikacji zostaną przedstawione wyłącznie wyniki dotyczące różnic statystycznie istotnych.

Analiza wyników w grupach pierwotnie założonych pozwala na „zrównoważenie” czynników zakłócających obserwację. Istotne naruszenie liczebności w grupach obserwowanych (wypadanie lub przenoszenie pacjentów między grupami) może skutkować zafałszowanym porównaniem i błędną interpretacją wyników. Postępowanie pozwalające na analizę danych w tych samych grupach, do których pacjenci zostali zakwalifikowani na początku badania, nazywa się analizą wyników w grupach zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*Intention to Treat Analysis* – ITT) (Hollis i Campbell, 1999). Innym modelem analizy jest analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (*Per Protocol Analysis*). Opiera się ona na wykluczeniu z analizy pacjentów, którzy podczas obserwacji naruszyli pierwotny protokół badania.

RCT w ocenie wpływu diet eliminacyjnych na objawy autyzmu

Wśród powszechnie stosowanych metod alternatywnych u dzieci z autyzmem (Salomone, Charman, McConachie i Warreyn, 2015) interwencje związane z żywieniem odnotowywane są jako najpopularniejsze po terapii behawioralnej (Winburn i in., 2014). Sugeruje się, że spożywane produkty zawierające gluten i/lub kazeinę, a także produkty ich rozpadu, w jelicie mogłyby przenikać do mózgu i powodować nasilenie zachowań autystycznych w wyniku zaburzeń neurotransmisji (Reichelt, Knivsberg, Lind i Nødland, 1991). Hipoteza nadmiernej przepuszczalności jelitowej u dzieci z ASD miała uzasadnić proces zwiększonego narażenia na potencjalnie szkodliwe czynniki, tj. produkty rozpadu białek w tej grupie dzieci (Whiteley i in., 2013). Jak dotąd nie wyjaśniono mechanizmu, jak również nie potwierdzono w dostępnych badaniach naukowych skuteczności tego rodzaju terapii (Millward, Ferriter, Calver i Connell-Jones, 2008; Elder i in., 2015).

Dotychczas opublikowano 6 badań z randomizacją (tab. nr 1) oraz jeden przegląd systematyczny oceniający wpływ GFCFD na objawy autystyczne u dzieci z ASD. Schematy badań różnią się pod wieloma względami, np. czas stosowania i rodzaj interwencji, wiek pacjentów włączanych do obserwacji, różnice w „profilu autystycznym” przy włączeniu do badania czy użycie innych testów psychologicznych. W przypadku większości badań uwagę zwraca również brak informacji dotyczących wyliczenia wielkości próby oraz mała liczebność grup badanych. Dodatkowo brak informacji dotyczących procesu randomizacji, alokacji czy analizy utrudnia jednoznaczne wnioskowanie na temat skuteczności diet eliminacyjnych w ASD.

Tabela nr 1. Charakterystyka badań z randomizacją: GFCFD – wpływ na funkcjonowanie dzieci z ASD.

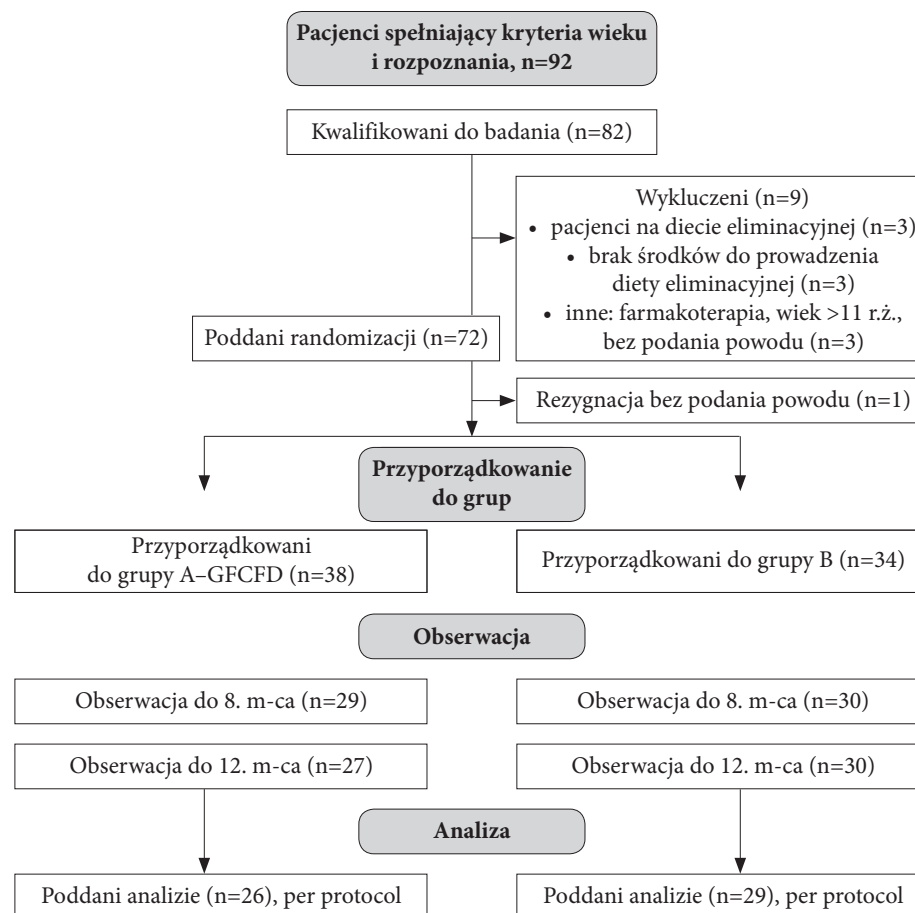
Nazwa	Populacja badana (rozpoznanie ASD przy włączeniu)	Grupa eksperymentalna (n)	Grupa kontrolna (n)	Czas trwania interwencji	Wyniki (testy psychologiczne)
Navarro 2015	4-7 r.ż., ASD (DSM-IV-TR, ADI-R, ADOS)	GFCFD + dobowy podaż proszku glutenowego i mleka w proszku po 0.5 g/kg (n=6)	GFCFD + dobowy podaż mąki ryżowej 1 g/kg (n=6)	4 tygodnie	Objawy autystyczne: ABC, CBCL, CPRS-R, SCQ
Pusponero 2015	4-7 r.ż., ASD (DSM-IV-TR)	GFCFD + dobowy podaż 11 g glutenu i 12 g kazeiny w formie 6 ciastek (n=38)	GFCFD + dobowy podaż 6 ryżowych ciastek (n=36)	7 dni	Objawy autystyczne: AWPC-score subtest of PDDBI
Johnson 2011	3-5 r.ż., ASD (DSM-IV i ADOS)	GFCFD (n=8)	Dieta zwykła (n=14)	3 miesiące	Objawy autystyczne i inne aspekty rozwoju: Mullen Scales of Early Learning, CBCL, obserwacja zachowań – nagrania
Whiteley 2010	4-10 r.ż., ASD (ADOS, ADI-R)	GFCF diet (n=38)	Dieta zwykła (n=34)	8 miesięcy (1. etap), 12 miesięcy (2. etap), 24 miesiące (3. etap)	Objawy autystyczne: ADOS, GARS, VABS
Elder 2006	2-16 r.ż., ASD (DSM-IV, ADI-R)	GFCFD (n=7)	Dieta zwykła (n=7)	12 tygodni (po 6 tyg. układ naprzemienny)	Objawy autystyczne: CARS, ECOS, ADI-R, obserwacja domowa

Nazwa	Populacja badana (rozpoznanie ASD przy włączeniu)	Grupa eksperymentalna (n)	Grupa kontrolna (n)	Czas trwania interwencji	Wyniki (testy psychologiczne)
Knivsberg 2002	5-10 r.ż., ASD, (ASD-kryteria nieopisane)	GFCFD (n=10)	Dieta zwykła (n=10)	12 miesięcy	Objawy autystyczne i inne: DIPAB, LIPS, ITPA, Reynells spraktest, MABC, TOMI

ABC – Aberrant Behavior Checklist; ADI-R – the Autism Diagnostic Interview-Revised; ADOS – the Autism Diagnostic Observation Schedule; ADHD-IV – Attention-Deficit Hyperactivity Disorder; ASD – autism spectrum disorders; AWPC – The approach withdrawal problems composite; CARS – Childhood Autism Rating Scale; CBCL – Child Behavior Checklist; CPRS-R – Conners Parent Rating Scale-Revised; DIPAB – a standardized Danish scheme; DSM-IV – the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV; DSM-IV -TR – the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV – Text Revision; ECOS – Ecological Communication Orientation Scale; GARS – Gilliam Autism Rating Scale; GDF – gluten-dairy-free diet; GI – gastrointestinal; ITPA – Illinois Test of Psycholinguistic Abilities; LIPS – Leiter International Performance Scale; MABC – Movement Assessment Battery for Children; PDDBI – The Pervasive Developmental Disorder-Behavior Inventory; PDD-NDS – Pervasive Development Disorder Not Otherwise Specified; SCQ – the Social Communication Questionnaire; TOMI – Test of Motor Impairment; VABS – Vineland Adaptive Behavior Scale.

Jednym z najbardziej transparentnych projektów było przeprowadzone przez skandynawsko-brytyjskie konsorcjum ScanBrit dwuetapowe badanie (ryc. nr 2) Whiteleya i współpracowników (2010). Mocną stroną badania jest szczegółowy opis kryteriów kwalifikowania, włączenia i wykluczenia badanych. W procesie definiowania grupy określono dane dotyczące rozpoznania i wieku, a w randomizacji uwzględniono różnice w stopniu funkcjonowania dzieci w różnych grupach wiekowych. Do badania kwalifikowano duńskie dzieci z rozpoznaniem całościowych zaburzeń rozwoju (*Pervasive Developmental Disorder – PDD*) w wieku 4-11 lat. Jako kryteria wykluczenia uznano diagnozy podstawowe/towarzyszące, tj. padaczka, stwardnienie guzowate, zespół łamliwego chromosomu X, rozwój na poziomie < 24 m. ż. Do badania zaproszono 73 dzieci, których opiekunowie otrzymali poradę dotyczącą diety dziecka. Uczestnicy zostali poddani ocenie psychometrycznej, określając stopień nasilenia zachowań autystycznych na podstawie standaryzowanych narzędzi do diagnozowania autyzmu (*Autism Diagnostic Observation Schedule – ADOS* i *Gilliam Autism Rating Scale – GARS*). Dodatkowo oceniono umiejętności rozwojowe w oparciu o zachowania adaptacyjne za pomocą skali VABS (*Vineland Adaptive Behavior Scale*). Wynik ostatniej skali decydował o równomiernej randomizacji dzieci w poszczególnych grupach wiekowych do grup badanych. Jeden z potencjalnych uczestników badania zrezygnował z udziału przed randomizacją. Pozostałe dzieci (n=72) zostały przyporządkowane losowo na podstawie komputerowo wygenerowanej przez niezależnego statystyka listy randomizacyjnej do jednej z grup badanych: A – dzieci pozostające na diecie z wykluczeniem glutenu i kazeiny (n=38), B – brak interwencji dietetycznej (n=34). Dzieci grupy eksperymentalnej (A) zostały poddane na okres 2 tygodni diecie eliminacyj-

nej (GFCFD) celem procesu „oczyszczenia” (*Wash-Out Period*) przed przystąpieniem do długookresowej interwencji. Opiekunowie oraz dietetycy z uwagi na otwarty charakter badania (bez maskowania produktu) wiedzieli, do której grupy zostały przyporządkowane dzieci. Po pierwszym etapie badania (8. miesiąc) wszyscy uczestnicy badania zostali poddani ponownej ocenie psychometrycznej celem częściowej oceny skuteczności interwencji. Badacze i statystyk nie znali przyporządkowania badanych do grup. Według protokołu badania pacjenci, u których zostałyby stwierdzone pogorszenie w funkcjonowaniu po pierwszym etapie (8. lub 12. miesiąc), ukończyliby obserwację w grupie B. Autorzy dołożyli wszelkich starań celem eliminacji potencjalnych błędów systematycznych poprzez rzetelne przedstawienie planu badania, m.in. randomizacji, zaślepienia uczestników, analizy czy powodów przedwczesnego zakończenia obserwacji, choć niejasny dla czytelnika pozostaje opis procesu alokacji (metody przyporządkowania, np. poprzez przygotowanie jednakowych kopert z informacją).



Rycina 2. Diagram przebiegu badania ScanBrit (etap 1) w oparciu o źródła CONSORT. Opracowanie na podstawie badania ScanBrit (Whiteleya i in., 2010).

Miary efektu, interpretacja wyników

W badaniu Whiteleya i współpracowników (2010) wykazano istotne statystycznie różnice w pojedynczych subdomenach standaryzowanych skal oceniających nasilenie zaburzeń autystycznych, umiejętności adaptacyjnych i deficytu uwagi na korzyść diety eliminacyjnej. Jednakże na podstawie przedstawionych danych (brak danych dotyczących pacjentów indywidualnie) trudne jest ustalenie klinicznej istotności zaobserwowanych różnic. Dodatkowo ocena na podstawie skal przeznaczonych dla opiekunów obciążona może być ryzykiem wystąpienia efektu placebo, który obserwuje się w przypadku stosowania kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców dzieci z ASD (Masi, Lampit, Glozier, Hickie i Guastella, 2015). Warto podkreślić długi okres obserwacji pacjentów w prezentowanym badaniu. W literaturze światowej uznaje się minimalnie 6-miesięczny czas trwania interwencji za wiarygodny czynnik w ocenie potencjalnego wpływu interwencji dietetycznej u dzieci z ASD (Knivsberg, Reichelt, Nødland i Høien, 1995). Dodatkowo zastosowanie w ocenie skuteczności interwencji standaryzowanych testów psychologicznych wymaga odpowiedniego czasu jej trwania (zazwyczaj min. 4 miesiące) celem wykazania efektu (Lord i in., 2005). Jednocześnie dyskusyjnym pozostaje fakt możliwości utrzymania diety w tak długim okresie oraz, potencjalnie zaburzający ocenę, wpływ innych czynników, jak np. pierwsze cechy dojrzewania czy nakładające się problemy towarzyszące (Greenlee, Mosley, Shui, Veenstra-VanderWeele i Gotham, 2016).

Obecnie szeroko diskutowanym zagadnieniem staje się problem trudności podsumowania danych i wnioskowania w praktyce klinicznej na podstawie danych z badań eksperymentalnych (Lenne, 2011; Reichow i in., 2011; Volkmar, 2014). Restrykcje związane z prowadzeniem badań z randomizacją oraz ograniczenia odnotowywane w opublikowanych badaniach skutkują brakiem możliwości właściwego podsumowania prac pod kątem metodologicznym. Autorzy ww. opracowań powołują się również na wieloczynnikowy charakter zaburzeń autystycznych, ich złożoność i różnorodność stosowanych terapii (wpływ wielu interwencji) jako czynniki przemawiające za koniecznością nowego spojrzenia na jakość danych i wnioskowanie w zaburzeniach autystycznych.

Podsumowanie

Badania eksperymentalne z randomizacją pozostają złotym standardem w ocenie skuteczności interwencji. Diety eliminacyjne, m.in. z wykluczeniem kazeiny i glutenu, są powszechnie zalecane jako terapia wspomagająca w ASD. Liczne kontrowersje dotyczące metodologii dostępnych badań nie pozwalają jednak na jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności diet eliminacyjnych w tej grupie pacjentów. Dodatkowo podkreśla się konieczność ostrożnej interpretacji danych z uwagi m.in. na złożoność obrazu klinicznego zaburzeń, liczne choroby towarzyszące oraz stosowanie kilku terapii jednocześnie.

Bibliografia

- Elder, J.H., Shankar, M., Shuster, J., Theriaque, D., Burns, S. i Sherrill, L. (2006). The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *The Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 413-420.
- Elder, J.H., Kreider, C.M., Schaefer, N.M., de Laosa, M.B. (2015). A review of gluten- and casein-free diets for treatment of autism: 2005–2015. *Nutrition and dietary supplements*, 7, 87-101.
- Field, M.J., Lohr, K.N. (1992). *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*. Washington, D.C.: National Academy Press.
- Gajewski, P., Jaeschke, R., Brożek, J. (2008). *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów*. Kraków: Medycyna Praktyczna.
- Gilliam, J.E. (2006). *Gilliam Autism Rating Scale-Second edition*. Austin, Texas: Pro-Ed.
- Greenlee, J.L., Mosley, A.S., Shui, A.M., Veenstra-VanderWeele, J., Gotham, K.O. (2016). Medical and Behavioral Correlates of Depression History in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, 137, 105-114.
- Hollis, S., Campbell, F. (1999). What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 319(7211), 670-674.
- Johnson, C.R., Handen, B.L., Zimmer, M., Sacco, K., Turner, K. (2011). Effects of gluten free/casein free diet in young children with autism: a pilot study. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 23, 213-225.
- Knivsberg, A.M., Reichelt, K.L., Nødland, M., Høien, T. (1995). Autistic syndromes and diet: a follow-up study. *Scandinavian Journal of Educational Research*, 39, 223-236.
- Knivsberg, A.M., Reichelt, K.L., Høien, T. i Nødland, M. (2002). A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional Neuroscience*, 5, 251-261.
- Lord, C., Wagner, A., Rogers, S., Szatmari, P., Aman, M., Charman, T., Dawson, G., Durand, V.M., Grossman, L., Guthrie, D., Harris, S., Kasari, C., Marcus, L., Murphy, S., Odom, S., Pickles, A., Scahill, L., Shaw, E., Siegel, B., Sigman, M., Stone, W., Smith, T., Yoder, P. (2005). Challenges in evaluating psychosocial interventions for Autistic Spectrum Disorders. *The Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(6), 695-708.
- Masi, A., Lampit, A., Glozier, N., Hickie, I.B., Guastella, A.J. (2015). Predictors of placebo response in pharmacological and dietary supplement treatment trials in pediatric autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 22(5), e640.
- Mesibow, G.B., Shea, V. (2011). Evidence-based practices and autism. *Autism*, 15(1), 114-133.
- Millward, C., Ferriter, M., Calver, S., Connell-Jones, G. (2008). Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(2), CD003498.
- Moher, D., Jadad, A.R., Tugwell, P. (1996). Assessing the quality of randomized controlled trials. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*; 12(2), 195-208.
- Navarro, F., Pearson, D.A., Fatheree, N., Mansour, R., Hashmi, S.S., Rhoads, J.M. (2015). Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutritional Neuroscience*, 18, 177-185.
- Pusponogoro, H.D., Ismael, S., Firmansyah, A., Sastroasmoro, S., Vandenplas, Y. (2015). Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatrica*, 104, e500-5.
- Reichelt, K.L., Knivsberg, A., Lind, G., Nødland, M. (1991). Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction*, 4, 308-319.

- Reichow, B., Doehring, P., Cicchetti, D.V., Volkmar, F.R. (2011). *Evidence-Based Practices and Treatments for Children with Autism*. New York: Springer Science and Business Media.
- Salomone, E., Charman, T., McConachie, H., Warreyn, P. (2015). Working Group 4, COST Action „Enhancing the Scientific Study of Early Autism”: Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. *The European Journal of Pediatrics*, 174, 1277-1285.
- Sparrow, S. S., Balla, D. A., Cicchetti, D. V. (1984). *Vineland Adaptive Behavior Scales*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Straus, S.E., Richardson, W.S., Glasziou, P., Haynes, R.B. (2005). *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM (3rd ed.)*. Edinburgh: Elsevier.
- Turner, L., Shamseer, L., Altman, D.G., Weeks, L., Peters, J., Kober, T., Dias, S., Schulz, K.F., Plint, A.C., Moher, D. (2012). Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, MR000030.
- Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., State, M; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237-257. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013.
- Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A.M., Reichelt, K.L., Parlar, S., Jacobsen, J., Seim, A., Pedersen, L., Schondel, M., Shattock, P. (2010). The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional Neuroscience*, 13, 87-100.
- Whiteley, P., Shattock, P., Knivsberg, A.M., Seim, A., Reichelt, K.L., Todd, L., Carr, K., Hooper, M. (2013). Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 344.
- Winburn, E., Charlton, J., McConachie, H., McColl, E., Parr, J., O'Hare, A., Baird, G., Gringras, P., Wilson, D.C., Adamson, A., Adams, S., Le Couteur, A. (2014). Parents' and child health professionals' attitudes towards dietary interventions for children with autism spectrum disorders. *The Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(4), 747-757.



Badania kohortowe i ich przydatność w podejmowaniu decyzji klinicznych

Anna Dunajska¹, Filip Rybakowski²

¹ Centrum Medyczne KAJTEK, Poradnia Neurorozwojowa, Warszawa

² Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Badania kohortowe to jeden z rodzajów badań obserwacyjnych, czyli takich, w których nie stosuje się interwencji. Badacz jedynie zbiera informacje nt. danej grupy, oceniając potencjalne związki przyczynowo-skutkowe pomiędzy ekspozycją na czynnik środowiskowy a pojawieniem się objawów danej jednostki chorobowej. Termin kohorta pochodzi od rzymskiego określenia dotyczącego części legionu. Natomiast w statystyce i medycynie kohorta oznacza ściśle zdefiniowaną grupę jednostek, które łączy najczęściej jedno wspólne wydarzenie, np. kohorta urodzeniowa z roku 1980 z miasta Poznań oznacza wszystkie dzieci urodzone w tym mieście w danym roku. W tabeli 1 przedstawiono informacje dotyczące przydatności poszczególnych rodzajów badań obserwacyjnych.

Tabela 1. Przydatność trzech najczęściej stosowanych rodzajów badań obserwacyjnych. Stopień przydatności: nie–niski–średni–duży.

Przydatność	Badania		
	przekrojowe	kliniczno-kontrolne	kohortowe
Rzadka choroba	nie	duży	nie
Rzadka przyczyna	nie	nie	duży
Wiele skutków przyczyny	niski	nie	duży
Wiele narażeń i zmiennych	niski	duży	średni
Związek przyczynowo-skutkowy	nie	średni	duży

Po raz pierwszy terminu **kohorta** w kontekście epidemiologicznym użył brytyjski epidemiolog W. H. Frosta na początku XIX wieku do określenia wybranej populacji. W swojej pracy z 1935 roku opisał umieralność na gruźlicę w określonych grupach wiekowych. (Morabia, 2004). W nowożytnej terminologii epidemiologicznej termin ten opisuje grupę osób o określonych cechach charakterystycznych. Badania mogą mieć charakter zarówno retro- jak i prospektywny.

Badanie kohortowe to badanie, w którym w ściśle zdefiniowanej populacji ocenia się występowanie przypadków choroby/ braku zaburzenia, a następnie ocenia, czy pomiędzy tymi dwoma grupami istnieje różnica w ekspozycji na potencjalny czynnik ryzyka, np. narażenie płodu na preparaty kwasu walproinowego przyjmowane przez matkę w ciąży, dla których w obserwacji długofalowej poszukuje się odpowiednich skutków zdrowotnych, np. wystąpienia objawów autyzmu.

Porównanie wystąpienia choroby w grupie narażonej na dany czynnik i nienarażonej pozwala sugerować związek przyczynowo-skutkowy (choroby metaboliczne, np. cukrzyca, czy choroba Hashimoto u matki w ciąży a wystąpienie autyzmu u dziecka, palenie papierosów w ciąży – niższa masa urodzeniowa płodu). W badaniach takich, jak we wszystkich badaniach obserwacyjnych, zbiera się informacje, ale nie prowadzi się żadnych działań, które mogłyby wpłynąć na zachowanie osób badanych. (Merrill, Timmreck, 2006; Morabia, 2004)

Dobór grupy do badania kohortowego

Pierwszym krokiem jest zdefiniowanie grupy badanej (kogo chcemy objąć badaniem?), mając na uwadze potencjalne czynniki ryzyka (np. częstość występowania danego zjawiska, np. autyzmu u dzieci rodziców po 40. roku życia w chwili porodu, z komplikacjami ciążowymi i okołoporodowymi, z występowaniem podczas ciąży u matki chorób autoimmunologicznych, np. choroby Hashimoto, toczenia układowego) (Benson, Hartz, 2000)

Kolejny krok to określenie narażenia na dany czynnik (np. narażenie na ekspozycję na walproinian w 1. trymestrze ciąży a grupa nie narażona).

Ostatni krok to wykluczenie z badania dzieci z już zdiagnozowanym autyzmem czy innymi zaburzeniami neurorozwojowymi. Włączamy do badania i obserwujemy prospektywnie tylko dzieci bezobjawowe (Merrill, Timmreck, 2006; Morabia, 2004; Hulley, Cummings, Browner, 2001).

Aby próba zachowała reprezentatywność, na końcu badania musimy mieć dane od co najmniej 70 proc. wyjściowej próby, badana grupa nie może istotnie się różnić pod względem danych demograficznych od grupy nienarażonej, stosowane są te same, standardowe procedury i metody do oceny obu grup: narażonej i nienarażonej (Benson, Hartz, 2000).

Metodologia

Badania kohortowe ze względów statystycznych wymagają zgromadzenia dużych liczebnie populacji włączanych do badania. Najczęściej są to kohorty urodzeniowe – dzieci z rejestru urodzeń, u których wystąpił dany czynnik ryzyka, lub np. dzieci z reje-

stru porodów wcześniaczych z niską i bardzo niską masą urodzeniową. Taka populacja, której liczebność wynosi zwykle od kilku do kilkunastu tysięcy, jest następnie obserwowana następczo, np. w określonych odstępach czasu wysyłane są do poszczególnych osób/opiekunów kwestionariusze do wypełnienia lub zaproszenie na wizytę kontrolną, podczas której oceniany jest stan dziecka. Znajomość potencjalnych czynników ryzyka jest tutaj kluczowa w fazie projektowania badania. Generalnie uważa się, że im więcej badanych czynników ryzyka, tym większa powinna być liczebność badanej kohorty. Szacuje się, że liczebność kohorty urodzeniowej, w której badać będziemy liczne czynniki ryzyka i ich wpływ na wystąpienie danego punktu końcowego, powinna stanowić od 10 000 do 15 000 żywych urodzeń (Piler, Kandrał, Blaha, 2017). W najbardziej kompleksowym do tej pory badaniu CHARGE (*Childhood Autism Risks from Genetics and Environment*), oceniającym częstość wystąpienia autyzmu u dzieci urodzonych w stanie Kalifornia, narażonych na działanie rozlicznych biologicznych i środowiskowych czynników ryzyka: przed poczęciem, w życiu płodowym, okresie okołoporodowym i wczesnym postnatalnym, populacja badana liczyła prawie 2000 dzieci (Benson, Hartz, 2000). Badanie początkowo projektowane było jako kohortowe, jednak ze względu na możliwość badania większej liczby zależności, a przede wszystkim koszty związane z prospektywną obserwacją następczą, zdecydowano się na badanie kliniczno-kontrolne.

Najczęściej spotykane w piśmiennictwie badania kohortowe dotyczące autyzmu to badania oparte o rejestry urodzeniowe z poszczególnych krajów czy regionów. Do takich badań należy badanie ABC (*Autism Birth Cohort*) (10) oparte o Norweski Rejestr Urodzin (MoBa), badanie *The Avon Longitudinal Study of Parents and Children* w Wielkiej Brytanii, czy badania kohortowe, z których dane stanowiły podwaliny do stworzenia ponadnarodowych rejestrów, takich jak iCARE (*International Collaboration for Autism Epidemiology Registry*), do którego włączone zostały dane z rejestrów urodzeniowych z lat 2009-2013 z sześciu krajów: Danii, Szwecji, Norwegii, Finlandii, Izraela i Zachodniej Australii. W 2013 roku iCARE zostało przekształcone w MINERva (*Multigenerational Environmental and Familial Risk for Autism Network*), z dodaniem do niego danych z rejestru urodzin dla stanu Kalifornia. Rejestry te stanowią obecnie podstawę prowadzenia badań obserwacyjnych, w tym kohortowych, pozwalających na badanie wpływu czynników ryzyka i związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy narażeniem na dany czynnik czy konstelację czynników a ryzykiem wystąpienia autyzmu (Golding i in., 2001). W niedawno opisanym badaniu kohortowym (Brown i in., 2017) (*Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children*) oceniano kohortę dzieci, których matki korzystały z leczenia farmakologicznego w ciąży w okresie 2002-2010 w Ontario. Dzieci były oceniane do końca marca 2014 pod kątem wystąpienia objawów zaburzeń ze spektrum autyzmu w wieku 2 lat lub później. Ekspozycję zdefiniowano jako otrzymanie co najmniej 2 kolejnych recept na leki z grupy SSRI lub SNRI (selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny lub selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny). Zastosowano algorytm komputerowy do wyeliminowania czynników zakłócających ocenę potencjalnego związku. Badaniem objęto 36 tysięcy pojedynczych ciąż. U około 8 proc. matek występowała ekspozycja na leki przeciwdepresyjne. Częstość występowania autyzmu wynosiła 4.51 na 1000 osobo-lat

u dzieci eksponowanych na leki przeciwdepresyjne vs 2.03 na 1000 osobo-lat u dzieci nieeksponowanych (różnica pomiędzy grupami, 2.48 [95 proc. CI, 2.33-2.62] na 1000 osobo-lat; współczynnik ryzyka – hazard ratio [HR], 2.16 [95 proc. CI, 1.64-2.86]; skorygowany HR, 1.59 [95 proc. CI, 1.17-2.17]). Po uwzględnieniu poprawek na czynniki zakłócające, związek nie był istotny klinicznie (HR, 1.61 [95 proc. CI, 0.997-2.59]). Nie zaobserwowano również istotnych klinicznie różnic, gdy eksponowane dzieci były porównywane z ich nieeksponowanym rodzeństwem (częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu wynosiła odpowiednio 3.40 na 1000 osobo-lat vs 2.05 na 1000 osobo-lat.; skorygowany HR, 1.60 [95 proc. CI, 0.69-3.74]).

Takie wyniki mogą świadczyć o braku związku pomiędzy ekspozycją na SSRI w ciąży i ryzykiem wystąpienia autyzmu. Jednocześnie należy zauważyć, że przed uwzględnieniem potencjalnych czynników zakłócających, współczynnik ryzyka (2.16) mógłby wskazywać na dwukrotnie większe zagrożenie autyzmem dla dzieci matek otrzymujących SSRI. Wskazuje to również na ograniczenia badań kohortowych – niekiedy ekspozycja na potencjalny czynnik ryzyka i wystąpienie zaburzenia mają inną wspólną przyczynę, co może zafałszowywać wynik, np. jeśli wspólna podatność genetyczna stanowi o konieczności zażywania leków SSRI przez matkę w ciąży i jednocześnie jest związana z ryzykiem wystąpienia autyzmu u dziecka, to związek pomiędzy SSRI u matek a ASD u dzieci nie ma charakteru przyczynowo-skutkowego, a jest wynikiem wspólnego podłoża genetycznego.

Zalety badań kohortowych:

- wskazują na związek przyczynowo-skutkowy także w przypadku rzadko występujących czynników ryzyka,
- dają możliwość wykrycia dodatkowych powiązań nie uwzględnianych wyjściowo,
- szacują ryzyko wystąpienia danego zjawiska w zależności od narażenia – niezbędne w planowaniu polityki zdrowotnej,
- badacze mają kontrolę nad przebiegiem badania, jego jakością, zbieraniem danych,
- pozwalają na uniknięcie błędów, np. błąd pamięci, błędy w historiach chorób – częstych w badaniach retrospektywnych.

Wady badań kohortowych:

- są drogie w przeprowadzeniu,
- konieczna jest duża próba badana,
- badane zjawisko musi być dość powszechne,
- okres od narażenia do wystąpienia choroby musi być dość krótki,
- utrzymanie wysokiej frekwencji w badaniu jest bardzo trudne.

Bibliografia

- Benson, K., Hartz, A.J. (2000). A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *New England Journal Medicine*, 342(25), 1878-1886.
- Brown, H.K., Ray, J.G., Wilton, A.S., Lunsby, Y., Gomes, T., Vigod, S.N. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA*. 2017; 317(15): 1544-1552.
- Golding, J. i in. (2001). ALSPAC – The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatric Perinatal Epidemiology*, 15(1), 74-87.
- Herz-Picciotto, I. i in. (2006). The CHARGE Study: An Epidemiologic investigation of Genetic and Environmental Factors Contributing to Autism. *Environmental Health Perspectives*, 114(7), 1119-1125.
- Hulley, S.B., Cummings, S.R., Browner, W.S. (2001). Designing Clinical Research. *An Epidemiological Approach*, Williams and Wilkins, Philadelphia, 1-336.
- Merrill, R.M., Timmreck, T.C. (2006). Introduction to epidemiology, 4th ed., Jones and Bartlett Publishers Ltd, Mississauga, Ontario, 1-384.
- Morabia, A. (2004). A history of epidemiologic methods and concepts. *Birkhaeuser Verlag*, Bazylea, 1-405.
- Piler, P., Kandral, V., Blaha L. (2017). Critical assessment of research outcomes of European Birth Cohorts: linking environmental factors with non-communicable diseases. *Public Health*, 145, 136-145.
- Song, J.W., Chung, K.C. (2010). Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plastic Reconstructive Surgery*, 126(6), 2234-2242.
- Suren, P. i in. (2014). Autism Birth Cohort (ABC): a study of autism spectrum disorders in MoBa. *Norsk Epidemiology*, 24(1-2), 39-50.
- Weintraub, K. (2011). Autism Counts, *Nature*, 479(7371), 22-24.

Częstość występowania niektórych chorób układu odpornościowego na przykładzie badań kliniczno-kontrolnych dotyczących osób z ASD i ich rówieśników

Anna Rozetti

*Centrum Diagnostyki i Terapii Autyzmu NAVICULA w Łodzi
Uniwersytet Medyczny w Łodzi*

Wprowadzenie

Wśród populacji dziecięcej wysokim współczynnikiem występowania odznaczają się choroby związane z nieprawidłowym działaniem układu odpornościowego. Są to głównie choroby alergiczne, takie jak: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie spojówek czy astma atopowa. Choroby alergiczne są najczęstszymi chorobami przewlekłymi wieku rozwojowego, na co dowodem jest fakt, że w populacji dziecięcej problem ten już we wczesnych latach XXI wieku dotyczył średnio ponad regionalnie około 20 proc. dzieci, a w niektórych regionach naszego kraju przekraczał 30 proc. w odniesieniu do populacji dziecięcej. Porównanie częstości występowania chorób alergicznych u dzieci w środowisku miejskim i wiejskim przeprowadzone na grupie 404 dzieci w wieku szkolnym mieszkających na terenie Polski centralnej wykazało znamienne wyższą częstość chorób alergicznych u dzieci mieszkających w dużym mieście w porównaniu z dziećmi pochodzącymi ze środowiska wiejskiego (astma oskrzelowa: 16,42 proc. vs 1,97 proc., alergiczny nieżyt nosa: 38,81 proc. vs 10,84 proc.). (Pisiewicz, Doniec, Wanat-Krzak, 2003; Lis, Bręborowicz, Cichocka-Jarosz, Sobkowiak, Gazurek, Świątły, 2004)

W ostatnich latach dalszy wzrost zapadalności na wyżej wymienione choroby alergiczne jest szczególnie wyraźny w krajach Europy Zachodniej oraz Ameryki Północnej (Asher, Montefort, i in., 2006; Odhiambo, Wiliams i in., 2009). Badania polskie również

wykazują tendencję wzrostową w zakresie występowania chorób alergicznych zwłaszcza w odniesieniu do populacji dziecięcej z nadal utrzymującym się zróżnicowaniem regionalnym w odniesieniu do miejsca zamieszkania (miasto, wieś) (Samoliński B., Hałat Z., Samolińska-Zawisza, 2007; Samoliński, Sybilski i in., 2009). Alergia wywołana jest przez współdziałanie czynników środowiskowych i genetycznych. Wzrost zapadalności na choroby o podłożu alergicznym wiązany jest ze wzrostem ekspozycji na różnego typu alergeny, które pojawiają się w naszym środowisku pod wpływem takich czynników jak: zanieczyszczenie powietrza, dym tytoniowy, dieta i przyzwyczajenia higieniczne. Na rozwój choroby u danego osobnika wpływ wywiera duża liczba niezależnych od siebie genów, które mogą podlegać regulacji epigenetycznej. Za geny zwiększające ryzyko zachorowania na choroby alergiczne uważa się głównie geny kodujące chemokiny i interleukiny oraz ich receptory (Idzik, 2012; Cárda, Llanes, Chacártegui i in. 2007; Peden, Reed, 2010).

Choroby alergiczne poza swoimi zasadniczymi objawami mogą mieć wpływ na występowanie objawów neuropsychiatrycznych, takich jak: nadpobudliwość, impulsywność, nadruchliwość czy zaburzenia snu. Jeżeli choroby te dotyczą dzieci z ASD, to różnego rodzaju dyskomfort oraz ból, świąd skóry czy też inne dolegliwości towarzyszące chorobie alergicznej mogą dodatkowo nasilać występujące u nich problemy w zachowaniu bądź nawet stanowić ich bezpośrednią przyczynę. Z uwagi na to, że w tej grupie pacjentów występują szczególne problemy w komunikowaniu się z otoczeniem (brak lub poważne deficyty w zakresie mowy werbalnej, brak kompensowania mowy za pomocą gestów czy mimiki twarzy, brak lub osłabiona intencja komunikacyjna), dzieci te często nie informują w żaden sposób rodziców o swoich dolegliwościach. Czasem jedynym komunikatem widocznym dla otoczenia a świadczącym o tym, że dziecko ma jakieś dolegliwości somatyczne, jest właśnie zmiana w zachowaniu. Dlatego też szczególnie w tej grupie dzieci ważne jest wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie chorób alergicznych (Angelidou, Alysandratos i in., 2011).

W literaturze medycznej coraz częściej pojawiają się doniesienia, które sugerują, że u osób dotkniętych zaburzeniami ze spektrum autyzmu lub u członków ich rodzin, których ASD nie dotyczy w sposób bezpośredni, działanie układu odpornościowego w bardzo wielu przypadkach (częściej niż w populacji ogólnej) nie jest prawidłowe (Goines, Ashwood, 2013; Stigler i in., 2009). Badania markerów biologicznych funkcji układu immunologicznego u osób z ASD wskazują na występowanie stanów zapalnych w tkankach mózgowych. Wśród prozapalnych markerów wykrywanych w tkance mózgowej u pacjentów z ASD wymienia się najczęściej: cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6 i GM-CSF), cytokinę związaną z aktywnością limfocytów pomocniczych Th1 (IFN- γ) i aktywatora neutrofilów-chemokinę (IL-8) (Li i in., 2009; Pardo, Vargas, Zimmerman 2005; Vargas i in., 2005) oraz zaburzenia równowagi immunoglobulin, w tym zwiększony poziom IgG4 w osoczu (Enstrom i in., 2009), zmniejszone poziomy IgG i IgM (Heuer i in., 2008; Heuer i in., 2012) lub całkowitej IgG (Grether i in., 2010), dysproporcje w poziomach cytokin/chemokin (Ashwood i in., 2011a; Ashwood i in., 2011b, 2011c; Suzuki i in., 2011) i nieprawidłowe proporcje limfocytów T (CD4 +/CD8+) (Stigler i in., 2009). Zaburzenia te mogą klinicznie manifestować się zarówno w postaci chorób alergicznych (takich jak: alergia pokarmowa, atopowe zapalenie

skóry, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie spojówek, czy astma atopowa), jak i autoimmunologicznych (takich jak: cukrzyca typu I, łuszczyca, nieswoiste zapalenie jelit, bielactwo i in.).

Rozdział ten ma na celu udzielenie odpowiedzi na pytanie: czy niektóre choroby układu odpornościowego występują częściej u dzieci (osób) z ASD niż u ich zdrowych rówieśników? Dla lepszego zrozumienia przez czytelnika zarówno treści zasadniczej rozdziału związanej z chorobami układu odpornościowego, jak i treści dotyczących metodologii opisywanych badań, a co za tym idzie ich wiarygodności, rozdział został podzielony na trzy części. Pierwsza z nich przybliży tematykę związaną z działaniem układu odpornościowego człowieka i mechanizmami powstawania zarówno chorób alergicznych, jak i autoimmunologicznych. Rolą części drugiej jest zaprezentowanie wiedzy teoretycznej i podstawowych zasad metodologicznych, na które trzeba zwrócić uwagę, analizując wyniki badań kliniczno-kontrolnych. W trzeciej zaś zostaną przedstawione wyniki dwóch badań kliniczno-kontrolnych, które będą próbą odpowiedzi na pytanie tytułowe rozdziału.

VI.1. Podstawowe zasady działania układu odpornościowego człowieka i mechanizmy powstawania chorób immunologicznych

Układ odpornościowy człowieka składa się z wielu współpracujących ze sobą elementów, które działają w kooperacji z innymi układami ludzkiego organizmu. Aby człowiek mógł przetrwać wszelkie inwazje drobnoustrojów (bakterii, wirusów, grzybów, pasożytów), a także skutecznie bronić się przed nowotworowym przeobrażeniem własnych komórek, musi dysponować precyzyjnymi mechanizmami, które pozwolą mu nieomylnie rozpoznawać struktury własne i odróżniać je od obcych, tak samo jak komórki zdrowe od uszkodzonych.

Szybkość reakcji immunologicznej zależy od sprawności pierwszej linii obrony, czyli od układu związanego z odpornością naturalną oraz od drugiej linii, którą stanowi nabyta odpowiedź eliminująca wnikający do organizmu patogen. **Odporność naturalna** jest mechanizmem wrodzonym. Przy jego pomocy układ odpornościowy stara się rozpoznać i zwalczyć wszystko, co obce lub odmienne, bez stosowania dogłębnej analizy patogenu. Odpowiedź taka jako nieswoista nie jest niestety precyzyjna, ale za to generowana w krótkim czasie od wniknięcia patogenu do organizmu. Na odporność wrodzoną składają się takie elementy, jak (Playfair, J, 2005):

- bariery anatomiczne (nieuszkodzona skóra, niskie pH, bakteriostatyczna rola kwasów tłuszczowych, szczelny nabłonek błon śluzowych);
- mechaniczne czynności fizjologiczne, które pomagają usunąć intruza z organizmu wydalając go na zewnątrz (śluz, który go opłaszczają; ruchy perystaltyczne jelit, dzięki którym organizm pozbywa się patogenów z przewodu pokarmowego; rząski na powierzchni błon śluzowych, które przesuwają wszystko, co wniknęło do organizmu przez drogi oddechowe, a wydaje się być zagrożeniem);

- inne działania, dzięki którym organizm stara się jak najszybciej pozbyć obcego czynnika (złuszczenie nabłonka, przemywanie nabłonków przez naturalne wydzieliny, reakcje odruchowe nagłośni, kaszel, kichanie); środowisko przewodu pokarmowego (soki trawienne, niskie pH kwasu solnego w żołądku, enzymy proteolityczne);
- czynniki humoralne (wydzieliny działające bakteriobójczo i bakteriostatycznie, związki działające podobnie do antybiotyków, uszkodzające błonę komórkową bakterii i aktywujące powstawanie reakcji zapalnej, komórki żerne, komórki NK – *Natural Killers*, działające cytotoksycznie na komórki nowotworowe i niektóre zakażenia wirusowe)

Odporność wrodzona posługuje się więc zarówno bronią komórkową, jak i humoralną (Tchórzewski, H., 2002; Jakóbisiak, M., 2007; Playfair, J., 2005). Jej mechanizmy działają natychmiast po kontakcie z antygenem intruza, ale z powodu braku precyzji nie są w stanie zwalczyć wszystkich patogenów. Nie tworzą też pamięci immunologicznej za każdym razem atakując trochę „na oślep”. Wrodzone mechanizmy reakcji nieswoistej, by podnieść skuteczność układu odpornościowego człowieka, aktywują odpowiedź swoistą poprzez wydzielanie cytokin prozapalnych i czynników chemotaktycznych zwabiających limfocyty, prezentację antygenów limfocytom T oraz pobudzenie limfocytów do działania.

Komórki, które biorą udział w odpowiedzi nieswoistej, to: neutrofile, monocyty, makrofagi tkankowe, komórki NK, komórki mikrogleju, komórki Kupffera, komórki dendrytyczne oraz limfocyty T ($\gamma \delta$) w nabłonku.

Do czynników humoralnych reakcji nieswoistej organizmu należą składniki dopełniacza, laktoferyna, lizozym, katepsyna, transferyna, interferony (INF α , INF β , INF γ), TNF, cytokiny, chemokiny i białka ostrej fazy.

Podsumowując, można powiedzieć, że w chwili, gdy do organizmu wnuknie jakiś patogen, następują w nim różnego rodzaju reakcje, których celem jest w pierwszej kolejności mechaniczne usunięcie tego patogenu, a jeśli się to nie uda – walka najpierw poprzez zaangażowanie mechanizmów nieswoistych, a następnie uruchomienie kaskady reakcji immunologicznych działających w sposób swoisty, czyli bardzo precyzyjny, ukierunkowany na celne niszczenie konkretnych patogenów. Układ odpornościowy człowieka może wytworzyć swoistą reakcję na niemal każdy związek organiczny, który istnieje w przyrodzie lub zostanie sztucznie wytworzony przez człowieka. Aby było to możliwe, muszą sprawnie współdziałać ze sobą komórki prezentujące antygen, komórki reagujące oraz komórki pamięci. Komórki te porozumiewają się ze sobą wydzielając mediatory, które przyłączają się do receptora umieszczonego na komórce odbierającej sygnał. Wskutek opisanego powyżej sposobu komunikowania się komórek pojawia się swoista odporność humoralna, bazująca na wytworzeniu przeciwciał zwalczających konkretne antygeny, a także odpowiedź komórkowa, w której powstają limfocyty rozpoznające w sposób swoisty dany antygen. W większości przypadków oba typy odpowiedzi powstają równolegle, współdziałając w walce z patogenem. Ten rodzaj odporności nazywamy **odpornością nabytą**, czyli taką, z którą nie przychodzimy na świat, tylko się jej uczymy, wytwarzając swoistą pamięć immunologiczną. W ramach swoistej odporności nabytej, po tym, gdy organizm po raz pierw-

szy ma do czynienia z danym antygenem, zostaje indukowana odpowiedź pierwotna. Odpowiedź ta powstaje w ciągu 3-14 dni od chwili pierwszego kontaktu i wygasa po kilku tygodniach. Kolejne zetknięcie z tym samym antygenem wywołuje odpowiedź wtórną, która jest o wiele szybsza i silniejsza niż pierwotna. Taka odpowiedź jest możliwa dzięki komórkom pamięci, pozostającym w organizmie przez kilka lat po przebytej infekcji, związanej z danym patogenem, które w razie potrzeby potrafią szybko uruchomić reakcje obronne.

Układ odpornościowy utożsamiany jest z układem limfatycznym ludzkiego organizmu (Jakóbisiak, Gołąb, 2007; Bartel, 2002). Składa się z centralnych narządów limfatycznych, do których należą grasica i szpik kostny, a także obwodowych narządów limfatycznych: migdałków, śledziony i węzłów chłonnych, licznych skupień tkanki limfatycznej położonych w obrębie innych narządów, pojedynczych limfocytów naciekających tkankę nabłonkową i łączną, oraz limfocytów krążących w krwi i limfie. W krwi obwodowej krąży około 80 proc. limfocytów T, 20 proc. limfocytów B i 1 proc. komórek NK. W węzłach chłonnych proporcja jest odwrotna: limfocyty T stanowią 20 proc., a limfocyty B – 80 proc., jedynie liczba komórek NK utrzymuje się na podobnym jak w krwi poziomie.

Kolejnym istotnym pojęciem, które jest niezbędne dla właściwego rozumienia zarówno mechanizmów związanych z alergią, jak i autoimmunizacją, jest pojęcie antygenów. **Antygen** jest substancją, która wykazuje immunogenność, czyli właściwość wywołania przeciwko sobie odpowiedzi odpornościowej lub antygenowość, czyli właściwość wiązania się ze swoistymi **przeciwciałami**. Pojęcie antygeny jest szerokie i zależne od kontekstu – mianem antygeny można określić całą komórkę bakteryjną lub tylko jedno z białek na powierzchni tej komórki. Antygen może być wykryty za pomocą swoistych przeciwciał przy użyciu różnych metod diagnostycznych.

Można dokonać kilku różnych podziałów antygenów. W świetle celu, który przyświeca temu opisowi, najbardziej istotne jest przedstawienie dwóch podziałów (Jakóbisiak, Gołąb, 2007; Jakóbisiak, Lasek, Makowski, 2007; Playfair, 2005). Pierwszy z nich uwzględnia udział **limfocytów T** w rozwoju odpowiedzi odpornościowej na daną substancję, dzieląc antygeny na:

- grasicozależne, które wymagają udziału limfocytów T do wzbudzenia odpowiedzi immunologicznej oraz
- antygeny grasiconiezależne, niewymagające tego udziału.

Drugi podział, bardziej ogólny, wyróżnia:

- **antygeny natywne** – nie ulegające przetworzeniu w komórkach prezentujących antygen,
- alergeny, czyli antygeny wywołujące reakcje alergiczne,
- superantygeny wywołujące nieswoistą, masową aktywację limfocytów T prowadzącą do wydzielania znacznych ilości cytokin,
- antygeny nowotworowe (**neoantygeny**), charakterystyczne lub częściej występujące w przypadku komórek nowotworowych oraz
- tolerogeny, które nie wywołują klasycznej odpowiedzi odpornościowej, a ich podanie prowadzi do rozwoju tolerancji immunologicznej.

Antygeny grasicozależne, tak jak to już powyżej zostało wspomniane, mogą wzbudzić wydzielanie przeciwciał dopiero po uprzednim pobudzeniu limfocytów Th₂. Taki antygen jest najpierw przechwytywany przez komórkę APC (prezentującą antygen), która dokonuje pobudzenia limfocytu T pomocniczego (*helper*). Ten z kolei aktywuje te limfocyty B, które jego zdaniem są zdolne do wiązania prezentowanego antygeny. Antygeny grasicozależne mają zdolność tworzenia pamięci immunologicznej, mogą więc stymulować wydzielanie przeciwciał wszystkich klas (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD).

Immunoglobuliny klasy G (IgG) pod względem budowy są monomerami. Mają cztery podklasy: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ i biorą udział w powstawaniu nadwrażliwości. Jako jedyne w sytuacji braku zakażenia wewnątrzmacicznego przechodzą przez łożysko z organizmu matki do organizmu płodu. W surowicy jest ich najwięcej, bo około 75 proc. Pierwsze trzy podklasy aktywują drogę klasyczną dopełniacza i odgrywają znaczącą rolę w zakażeniach bakteryjnych oraz wirusowych.

Immunoglobuliny klasy A (IgA) obecne w surowicy są monomerami, natomiast w wydzielinach śluzowych i surowiczych prezentują budowę dimeryczną. Dzielą się na podklasy IgA₁ i IgA₂. Z uwagi na to, że znajdują się w ślinie, łzach, śluzie i pocie, jest ich w całym organizmie najwięcej. Podczas ciąży nie przechodzą przez łożysko, ale za to znajdują się w mleku matki. IgA zapobiegają kolonizacji patogenów w błonach śluzowych, a także uczestniczą w procesie fagocytozy.

Immunoglobuliny klasy M (IgM) pod względem budowy są pentamerami, co powoduje, że pomimo niewielkiego powinowactwa z antygenami są skuteczne w początkowej fazie odpowiedzi immunologicznej organizmu, ponieważ mają dużo miejsc wiążących antygen. Podczas ciąży nie przechodzą przez łożysko, ale organizm płodu produkuje je sam jako jedyne z wszystkich przeciwciał. Syntetyzowane są jako pierwotne, z nich dopiero powstają pozostałe klasy immunoglobulin. Z uwagi na wielkość IgM głównym miejscem ich bytowania są naczynia krwionośne.

Immunoglobuliny klasy E (IgE) mają budowę monomeryczną. Łączą się z receptorami na komórkach tucznych powodując ich rozpad i uwalnianie histaminy. Biorą udział w przeciwpasożytniczej obronie organizmu. W surowicy jest ich najmniej spośród wszystkich klas immunoglobulin. Uczestniczą w powstawaniu nadwrażliwości typu I.

Immunoglobuliny klasy D (IgD) stanowią jedynie około 1 proc. wszystkich przeciwciał w ludzkim organizmie. Są monomerami o krótkim czasie półtrwania. Najliczniej występują na limfocytach B, tworząc receptory do pierwotnego kontaktu z antygenem. Najprawdopodobniej jako jedyne, nawet w sytuacji zakażenia wewnątrzmacicznego podczas ciąży, nie przechodzą przez łożysko do organizmu płodu.

Antygeny grasiconezależne mogą wywołać produkcję przeciwciał bez wcześniejszej prezentacji antygeny limfocytom B przez komórkę APC oraz bez pobudzenia limfocytów Th₂. Mogą one wiązać jednocześnie wiele przeciwciał na powierzchni limfocytu B, co powoduje wysyłanie silnego sygnału do wnętrza komórki i pobudzenie jej. Antygeny grasiconezależne nie tworzą pamięci immunologicznej, dlatego też pod ich wpływem mogą być wydzielane tylko przeciwciała klasy IgM.

Warto jeszcze wspomnieć o **antygenach sekwestrowanych**. Są to autoantygeny oddzielone anatomicznie („schowane” w tkance konkretnego narządu) od układu odpornościowego w danym organizmie. Antygenami sekwestrowanymi są np.: tyre-

oglobulina (w tarczycy), ciało szkliste (w gałce ocznej) czy nabłonek plemnikotwórczy (w kanalikach nasiennych). Złamanie bariery anatomicznej tych autoantygenów może spowodować uruchomienie procesu autoimmunizacyjnego (Jakóbsiak, Lasek, Makowski, 2007; Playfair, 2005).

Naturalnym mechanizmem autoregulacji funkcji układu odpornościowego, działającym bądź to poprzez bezpośredni kontakt między komórkami ustroju, bądź też przez wytwarzanie cytokin jest **mechanizm immunoregulacji** (Playfair, 2005; Wańkiewicz-Kalińska, 2007; Lasek, 2007). Działa on w oparciu o trzy różne mechanizmy efektorowe:

- Wspomaganie, które ma na celu wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej wskutek bezpośredniego kontaktu komórek prekursorowych z limfocytami T linii pomocniczej lub z odpowiednimi cytokinami.
- Supresja, mechanizm przeciwstawny w stosunku do pierwszego. Ma na celu zahamowanie odpowiedzi immunologicznej poprzez indukcję aktywności limfocytów CD₈ swoistych lub nieswoistych antygenowo, makrofagów oraz czynników takich, jak: INF γ , TGF β i IL-10. W zjawisku supresji uczestniczą limfocyty T regulatorowe.
- Kontrasupresja, która polega na zahamowaniu procesu supresji odpowiedzi immunologicznej. W tej reakcji limfocyty T supresorowe chronią limfocyty T *helper* przed sygnałem supresyjnym. Kontrasupresja najczęściej indukuje lokalną odpowiedź immunologiczną na antygen ogólnie tolerowany. Dzięki temu odpowiedź immunologiczna może się rozwijać w poszczególnych narządach, na przykład w przewodzie pokarmowym, mimo istnienia ogólnoustrojowej tolerancji na wnikanie danego antygeny. Kontrasupresja jest odpowiedzialna za procesy związane z hiperimmunizacją lub autoimmunizacją).

Mówiąc o mechanizmach immunomodulacyjnych nie sposób nie wspomnieć o takich procesach jak tolerancja i autotolerancja immunologiczna. **Tolerancja immunologiczna** może być zdefiniowana jako brak reakcji układu odpornościowego na dany antygen poprzez wczesną ekspozycję. Mechanizmy aktywnej tolerancji zabezpieczają organizm przed reakcjami zapalnymi na wziewne lub pokarmowe antygeny występujące w błonach śluzowych. Tolerancja na obce antygeny jest nabyta. **Autotolerancja immunologiczna** zaś to tolerancja własnych antygenów, uzyskiwana na drodze czterech różnych mechanizmów: delecji klonalnej (warunkiem koniecznym do jej zaistnienia jest obecność autoantygenów w miejscu zachodzenia tego procesu), anergii klonalnej (inaktywacja czynnościowa klonów autoreaktywnych z powodu braku sygnału kostymulującego ze strony komórek somatycznych prezentujących antygen), aktywnej supresji (obniżenie aktywności autoreaktywnych klonów przez swoiste dla autoantygenów limfocyty T supresorowe, przeciwciała antyidiotypowe i nieswoiste mechanizmy supresorowe, takie jak: INF γ , TGF β oraz IL-10) oraz sekwestracji anatomicznej autoantygenów (polegającej na ograniczeniu dostępu limfocytów i ich produktów do tkank takich, jak koloid pęcherzyków tarczycy, niektóre komórki OUN, komórki jądra, komórki β trzustki czy komórki błony maziowej stawów). Przełamanie barier sekwestracyjnych może prowadzić do indukcji procesów autoimmunizacyjnych. Do chorób

autoimmunologicznych dochodzi wtedy, gdy zjawisko autotolerancji zostanie z jakiegoś powodu zniesione lub osłabione. Pierwszą grupą czynników mogących powodować zaburzenia w zakresie autotolerancji są czynniki immunologiczne, do których zaliczyć można:

- zaburzenia delecji klonalnej (np. pod wpływem cyklosporyny, która hamuje apoptozę),
- czynniki zależne od autoantygeny, takie jak: zniesienie sekwestracji autoantygeny, który zostanie przez układ immunologiczny potraktowany jako obcy, np. w pourazowym zapaleniu naczyniówki oka,
- wzmożoną prezentację autoantygeny, np. zaostrzenie objawów stwardnienia rozsianego przy zastosowaniu INF γ ,
- zmianę struktury autoantygeny, np. pod wpływem leków w toczniu układowym, gdzie dochodzi do uszkodzenia tkanek i procesu zapalnego,
- czynniki zależne od limfocytów T, powodujące: zaburzenia supresji w wyniku zbyt małej liczby limfocytów T regulatorowych, przewagę aktywności limfocytów Th $_2$, występowanie reakcji krzyżowych, gdzie zachodzi zjawisko molekularnej mimikry, w którym antygeny bakteryjne czy wirusowe mają podobne epitopy (część antygeny, z którą łączy się przeciwciało) do białek organizmu (np. przeciwciała przeciwko białku M paciorkowców reagują krzyżowo z białkami mięśnia sercowego, co może wywołać gorączkę reumatyczną, a przeciwciała przeciwko *Campylobacter jejuni* reagują krzyżowo ze składnikami mieliny, co może mieć miejsce np. w stwardnieniu rozsianym – SM), zaburzenia zależne od wzrostu poziomu limfokin (na przykład wzrost ilości IL-2 może spowodować wywołanie lub zaostrzenie przebiegu tocznia układowego albo SM),
- czynniki zależne od limfocytów B, do których należą: poliklonalna aktywacja limfocytów B spowodowana wpływem LPS (bakteryjnego lipopolisacharydu), wirusa HIV, EB czy HPV, zaburzona funkcja limfocytów B polegająca na wzmożonej produkcji przeciwciał (np. w wyniku zbyt dużej aktywności limfocytów Th $_2$) (Playfair, 2005; Wańkowicz-Kalińska, 2007).

Inną przyczynę zaburzenia stanu autotolerancji mogą stanowić nieprawidłowości w zakresie regulacji idiotypowej. Dochodzi do nich wówczas, gdy miejsca wiążące antygen przeciwciała antyidiotypowego (czyli jednego z rodzajów autoantyprzeciwciał) zaczynają przestrzennie naśladować autoantygeny. Dochodzi wtedy może do modyfikacji fizjologicznej cząsteczki (np. w chorobie Gravesa i Basedowa przeciwciała naśladują tyreotropinę i działają stymulująco na gruczoł tarczowy, pobudzając go do produkcji hormonów tarczycy). Zaburzenia autotolerancji mogą być uwarunkowane podatnością genetyczną związaną z układem zgodności tkankowej HLA. I tak na przykład: HLA DR $_4$ predysponuje do wystąpienia RZS (reumatoidalne zapalenie stawów), DR $_2$ do SM (stwardnienie rozsiane) lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, DR $_3$ do celiakii, tocznia rumieniowatego układowego, cukrzycy typu I czy choroby Gravesa i Basedowa, DR $_{11}$ do choroby Hashimoto (autoimmunologiczne zapalenie komórek tarczycy), B $_{27}$ do zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub choroby Reitera, B $_{47}$ do hiperplazji nadnerczy, a B $_{35}$ do podostrego zapalenia tarczycy.

Wpływ na osłabienie zjawiska autotolerancji i związane z tym zagrożenie autoagresją mogą wywierać także hormony płciowe, zbyt duża produkcja INF α oraz wniknięcie do organizmu superantygenów. Superantygeny są mitogenami (związkami chemicznymi lub innymi czynnikami indukującymi mitozę komórek układu odpornościowego), które mogą brać udział w patogenezie takich chorób, jak AIDS, SM, łuszczyca, gruźlica, wścieklizna czy zespół wstrząsu septycznego. Są one zdolne do poliklonalnej aktywacji limfocytów. Należą do nich bakterie (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*), mykoplazmy, wirusy: wścieklizny, opryszczki, EBV oraz różne białka i enterotoksyny roślinne. Nadreaktywność układu odpornościowego w stosunku do własnych komórek w organizmie człowieka prowadzić może do bardzo poważnych chorób autoimmunologicznych, zwanych też chorobami z autoagresji (Playfair, 2005; Wańkowicz-Kalińska, 2007).

Inny typ zagrożenia ze strony nieprawidłowo funkcjonującego układu odpornościowego stanowi zjawisko nadwrażliwości rozumianej nie tylko jako niewłaściwa reakcja na antygeny normalnie nieszkodliwe. Możemy mieć bowiem do czynienia z pięcioma różnymi typami nadwrażliwości.

Nadwrażliwość typu I, inaczej zwana **alergią**, dotyczy osób z atopią, czyli skłonnością do nadmiernej produkcji przeciwciał z klasy IgE w odpowiedzi na niektóre powszechnie występujące antygeny. Alergię definiuje się na podstawie obecności w surowicy swoistych IgE, dodatnich prób skórnych oraz objawów klinicznych, do których należą: katar sienny, atopowe zapalenie skóry, astma i wstrząs anafilaktyczny. Podstawowym zjawiskiem, jakie zachodzi w przypadku alergii, jest reakcja alergenna z przeciwciałami klasy IgE na komórkach tucznych i bazofilach. Do czynników, które mają wpływ na pojawienie się alergii, należą podatność genetyczna oraz rozmaite czynniki środowiskowe, jak na przykład infekcje wirusowe czy toksyny. Reakcja na alergen w przypadku alergii może być natychmiastowa, czyli anafilaktyczna (pojawia się w ciągu 1 godziny, może mieć charakter lokalny lub uogólniony) bądź późna (występuje po 6-8 godzinach od kontaktu z alergenem, pojawia się na skórze, błonach śluzowych, w przewodzie pokarmowym lub w drogach oddechowych).

Nadwrażliwość typu II nazywana jest reakcją cytotoksyczną z uwagi na liczbę komórek, przeciwko którym jest kierowana. Wywołuje uszkodzenia tkanek związane z unicestwieniem komórek obcych albo takich, które mają na swojej powierzchni nowe antygeny. Cytotoksyczność wykazać tu mogą przeciwciała klasy IgM i IgG przy udziale dopełniacza, limfocyty Tc, komórki NK, makrofagi oraz komórki efektorowe przy współudziale przeciwciał. Przyczyną wystąpienia nadwrażliwości typu II mogą być reakcje potransplantacyjne, konflikt serologiczny lub cytopenie polekowe.

Nadwrażliwość typu III wywoływana jest odkładaniem się kompleksów immunologicznych: antygen, przeciwciało, składniki C dopełniacza. Przy prawidłowo funkcjonującym układzie odpornościowym kompleksy immunologiczne są na bieżąco usuwane przez komórki żerne. Jeśli jednak tworzy się ich zbyt dużo, to mogą kumulować się w tkankach powodując ich uszkodzenie. Reakcja nadwrażliwości typu III może wystąpić jako reakcja miejscowa, powodująca dysfunkcję któregoś z organów wewnętrznych organizmu (jej przykładem może być kłębuszkowe zapalenie nerek o podłożu immunologicznym czy „płuco farmera”, w którym kompleksy immunologiczne powodują

zewnątrzpochodne zapalenie pęcherzyków płucnych). Może ona też przyjąć postać reakcji uogólnionej, objawiając się nadmiarem krążących kompleksów immunologicznych (jak to dzieje się w chorobie posurowiczej czy toczniu układowym).

Nadwrażliwość typu IV, zwana inaczej nadwrażliwością komórkową typu późnego, występuje od 24 do 48 godzin po kontakcie z antygenem. Pojawia się w zakażeniach bakteryjnych (takich jak gruźlica, bruceloza, trąd), grzybiczych (kandydoza, dermatomykoza), wirusowych (odra, świnka) oraz kontaktowym zapaleniu skóry. Antygen w tym typie reakcji eliminowany jest przez limfocyty T uwalniające cytokiny bądź przez miejscową reakcję makrofagów, limfocyty T cytotoksyczne, a także poprzez udział bazofili.

Nadwrażliwość typu V zwana jest też „nadwrażliwością stymulacyjną”. Jej przyczyną jest obecność autoprzeciwciał przeciw receptorowi powierzchniowemu dla TSH komórek nabłonka pęcherzykowego tarczycy w chorobie Gravesa i Basedowa (Lasek, 2007).

Choroby o podłożu immunologicznym wynikają z niedoborów odporności występujących u danej jednostki. Niedobory odporności u człowieka podzielić można na pierwotne (PNO) i wtórne (WNO) (Siedlar, 2017). Przyczyna wtórnych przeważnie jest dobrze znana. Objawy kliniczne, które pojawiły się wskutek tej przyczyny, po jej usunięciu znikają, a układ odpornościowy najczęściej odzyskuje swoją funkcjonalność na poziomie podobnym jak przed jej zaistnieniem. Wśród przykładów wtórnych przyczyn niedoborów odporności wymienić można takie zdarzenia medyczne jak: choroby limfoproliferacyjne, chłoniaki, choroby autoimmunizacyjne (np. SLE), zakażenia (typu: HIV, EBV, CMV, HSV, wirus różyczki, WZW, kiła), rozległe oparzenia, urazy, zabiegi operacyjne, enteropatia wysiękowa, choroba Leśniowskiego-Crohna, terapia immunosupresyjna (np. rytuksymabem, steroidami), utrata białek przez nerki, kacheksja związana z chorobą nowotworową, zaburzenia wchłaniania jelitowego, zaburzenia metaboliczne (typu: mocznica, cukrzyca, niedobór żelaza). Najczęstszym rezultatem WNO jest zwiększona skłonność do ulegania zakażeniom pochodzenia bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego czy bakteryjnego. Pierwotne niedobory odporności zaś nie są najczęściej jednostkami klinicznymi, będącymi pochodną dysfunkcji dotyczących jedynie komórek układu odpornościowego. PNO mogą tworzyć wieloukładowe, złożone zespoły chorobowe, które w rezultacie powodują pojawianie się patologii dotyczącej nie tylko nieprawidłowego funkcjonowania komórek układu odpornościowego, ale wadliwego działania wielu innych układów czy narządów ludzkiego organizmu. Do fenotypów chorobowych, których objawy (oprócz zwiększonej podatności na zakażenia) obserwuje się przy pierwotnych niedoborach odporności należą: alergie (np. astma, AZS), różnego typu zjawiska autoimmunizacyjne, nowotwory, objawy autozapalne, zaburzenia układu dokrewnego, obrzęki naczynioruchowe, ziarniniaki, zjawisko hemofagocytozy (niszczenie komórek krwi przez komórki fagocytykujące układu odpornościowego) czy mikroangiopatii (choroba błony podstawnej naczyń włosowatych), limfadenopatia (powiększenie węzłów chłonnych na skutek stymulacji antygenowej), hepatosplenomegalia (powiększenie wątroby i śledziony), cytopenie (najczęściej pod postacią małopłytkowości i neutropenii), wady serca. Prezentowany przez pacjenta fenotyp chorobowy w dużym stopniu uzależniony jest od tego, czy produkty białkowe genów, które ule-

gły jakimś rodzajowi deformacji, np. mutacji, wykorzystywane są jedynie przez komórki układu odpornościowego, czy niestety także przez komórki, które wchodziły w skład innych tkanek i narządów (Siedlar, 2017). PNO przeważnie wykazują jeden z poniżej wymienionych fenotypów chorobowych:

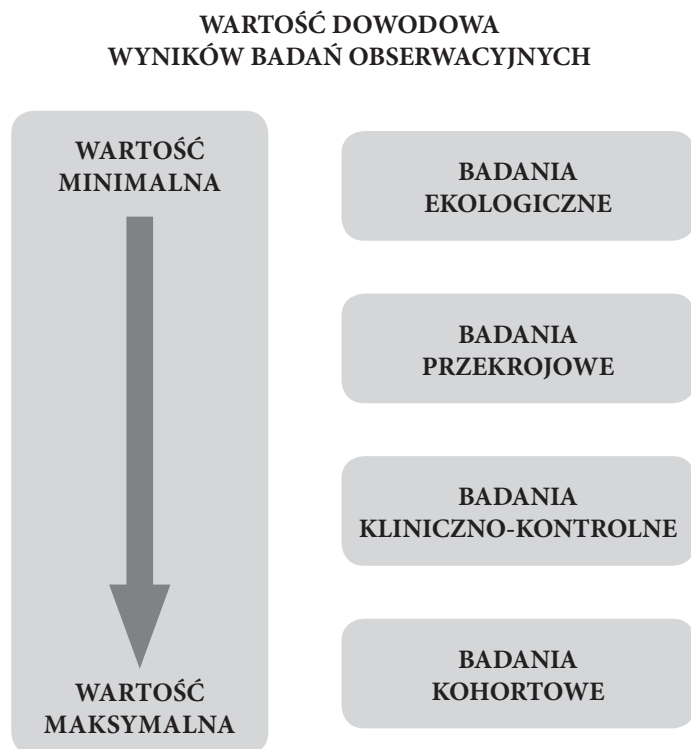
- nawracające infekcje GDO (górných) i DDO (dolnych dróg oddechowych), rozstrzenia oskrzeli,
- upośledzenie ogólnego rozwoju od wczesnego dzieciństwa, biegunki, AZS,
- nawracające zakażenia ropne, tworzenie ziarniniaków, złe gojenie się ran,
- zakażenia nietypowymi patogenami lub zakażenia o niespodziewanie ciężkim przebiegu,
- powtarzające się zakażenia tym samym mikroorganizmem, często niezależnie od dokonanych wcześniej szczepień ochronnych,
- procesy autoimmunizacyjne, przewlekły stan zapalny, limfoproliferacja (rozwrost komórek układu limfatycznego w węzłach chłonnych i w innych częściach ciała),
- charakterystyczna kombinacja cech klinicznych – zespoły eponimiczne (takie, których nazwy pochodzą od nazwiska lekarza, który opisał dany zespół objawów, rzadziej od nazwiska pierwszego opisanego pacjenta, który te objawy prezentował),
- obrzęki naczynioruchowe.

W części pierwszej rozdziału przedstawione zostały podstawowe informacje dotyczące funkcjonowania układu odpornościowego człowieka. Zostały też omówione mechanizmy powstawania chorób o podłożu immunologicznym oraz pojęcia związane z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności. Aby czytelnik mógł właściwie ocenić wiarygodność badań przedstawionych w części trzeciej rozdziału, uzyskując tym samym odpowiedź na pytanie zawarte w jego tytule, powinien dodatkowo zapoznać się z informacjami dotyczącymi zasad metodologicznych obowiązujących w prowadzeniu badań kliniczno-kontrolnych, czyli zasad, które wywierają niebagatelny wpływ na ich wartość naukową.

VI.2. Podstawowe zasady metodologiczne badań kliniczno-kontrolnych

Obserwacyjne badania analityczne, do których należą: badania ekologiczne, przekrojowe, kohortowe i kliniczno-kontrolne, stanowią podstawę zbierania danych w ramach dziedziny wiedzy zwanej epidemiologią analityczną, która zajmuje się weryfikacją hipotez zmierzających do określenia związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy narażeniem a skutkiem zdrowotnym (Jędrzychowski, 1986). W ramach epidemiologii analitycznej prowadzone są badania, które mają na celu dokonanie pomiaru rozpowszechnienia poszczególnych zdarzeń zdrowotnych lub wykrycie potencjalnych związków pomiędzy czynnikami ryzyka a wynikami zdarzeń zdrowotnych. Tego typu badania pozwalają na uzyskanie odpowiedzi na pytania: „Jak często mamy do czynienia z danym zdarzeniem zdrowotnym?” oraz „Dlaczego dane zdarzenie zdrowotne

wystąpiło u tej, a nie u innej grupy pacjentów?”. Nie każde badanie analityczne określa związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zdarzeniem zdrowotnym a potencjalnym czynnikiem sprawczym z jednakowo dużym prawdopodobieństwem. Wartość dowodową poszczególnych rodzajów badań analitycznych przedstawia rycynie 1.



Rycina 1. Wartość dowodowa badań obserwacyjnych (opracowanie własne na podstawie W. Jędrzychowski, 2004)

Z rys. 1 wynika, że jeśli poszukujemy związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy wystąpieniem jakiegoś zdarzenia zdrowotnego a potencjalnymi czynnikami ryzyka, które mogą mieć wpływ na to zdarzenie, powinniśmy zaplanować przeprowadzenie lub poszukiwać w literaturze badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego, bo badania przekrojowe i ekologiczne w określaniu takiego związku będą mało przydatne. Jeśli natomiast chcemy dokonać pomiaru rozpowszechnienia zdarzeń zdrowotnych w jakiej grupie ludzi lub w populacji ogólnej, ocenić jej stan zdrowia lub porównać współczynniki zapadalności na daną chorobę w określonej grupie populacyjnej, możemy posłużyć się właśnie badaniami przekrojowymi lub ekologicznymi, które są prostsze do przeprowadzenia i dużo tańsze z ekonomicznego punktu widzenia niż badania kohortowe czy kliniczno-kontrolne.

Najwyższy poziom wartości dowodowej w szukaniu związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy danym zdarzeniem zdrowotnym a potencjalnym czynnikiem

sprawczym (narażającym na wystąpienie zdarzenia) prezentują badania kohortowe, które obok wielu zalet mają też, niestety, trzy zasadnicze wady: wymagają stosunkowo długiego okresu obserwacji i licznych grup (zarówno badanej jak i kontrolnej), a co za tym idzie, mocno obciążają finansowo podejmującą je jednostkę badawczą.

Alternatywę dla badań kohortowych, dającą możliwość powiązania w wymierny sposób narażenia (przyczyny) i efektu (skutku) bądź częstości występowania korelacji (współwystępowania) pomiędzy dwoma zdarzeniami medycznymi stanowią badania kliniczno-kontrolne, które mogą być przeprowadzone w dużo krótszym czasie na mniej licznych grupach, a co za tym idzie przy zaangażowaniu stanowczo mniejszych środków finansowych.

Współczesne definicje badań kliniczno-kontrolnych (*case-control study*) określają ten rodzaj badań jako: badania obserwacyjne wyłącznie retrospektywne, dotyczące danej choroby lub narażenia na nią, gdzie istnieje grupa z określonym stanem chorobowym, a grupa kontrolna obejmująca zdrowe osoby jest do niej dobrana za pomocą restrykcji lub parowania, tak aby różnica dotyczyła jedynie narażenia na czynnik szkodliwy lub występowania określonych czynników prognostycznych (Kundi, 2006) lub jako badania obserwacyjne, w których poszukuje się związku między daną ekspozycją a wystąpieniem określonego punktu końcowego, porównując retrospektywnie ekspozycję (odsetek narażonych) w grupie osób, u których punkt końcowy wystąpił, z ekspozycją w odpowiednio dobranej grupie osób kontrolnych, u których punkt końcowy nie wystąpił (Parascandola, 2001).

Historia wykorzystywania badań kliniczno-kontrolnych do szukania przyczyn choroby w oparciu o występowanie określonych czynników narażenia sięga połowy XIX wieku. Wtedy to, w 1854 roku, J. Snow podczas epidemii cholery w Londynie, sprawdził skąd pobierali wodę do picia ci mieszkańcy dzielnicy Soho, którzy zachorowali, a skąd ci, którzy pozostali zdrowi. Z przeprowadzonych przez niego badań wynikało, że osoby, które zmarły z powodu cholery, istotnie częściej pobierały wodę pitną ze studni na Broad Street aniżeli z tego ujęcia, z którego czerpali wodę mieszkańcy tejże dzielnicy, którzy nie ulegli epidemii (Vinten-Johansen, 2003).

W późniejszym czasie Snow udowodnił również, że w dzielnicy, w której wodę pitną dostarczała jedna z lokalnych firm, znacząco częściej wystąpiły zachorowania na cholerę niż w innych dzielnicach, ponieważ firma ta pobierała ją z zanieczyszczonych ściekami odcinka Tamizy (Shephard, 1995).

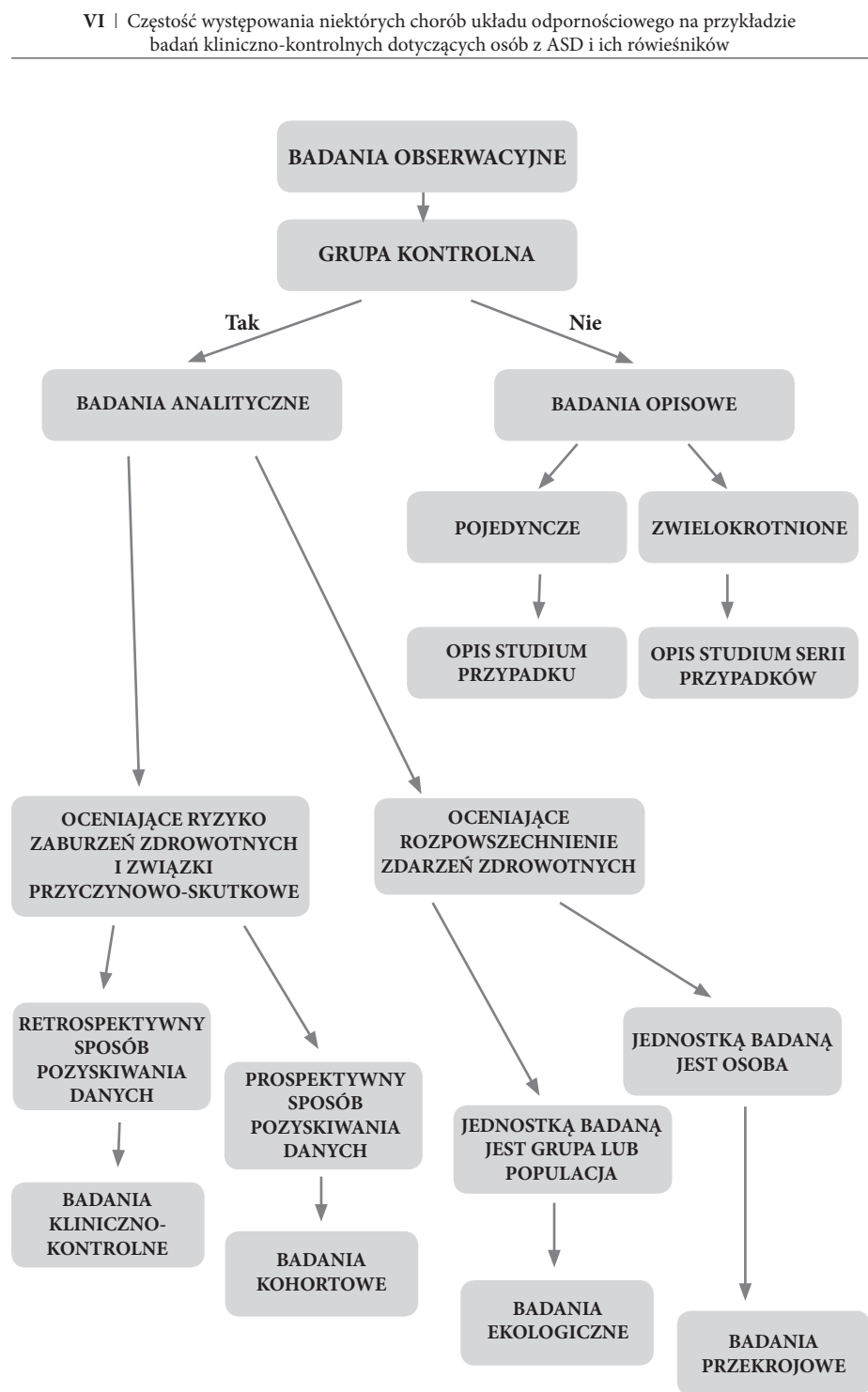
Badania Snowa stanowiły jedynie podwaliny do założeń metodologicznych współczesnych badań kliniczno-kontrolnych. Założenia te zostały opracowane na użytek badań związanych z wykrywaniem zależności pomiędzy zachorowaniem na raka płuc a paleniem papierosów. Wykazano w nich nie tylko znacznie niższy odsetek palących wśród grupy kontrolnej, ale również istotny wpływ intensywności nałogu na zwiększoną częstość występowania choroby (Schreier, Schöeniger, 1943).

Podstawy teoretyczne badań kliniczno-kontrolnych opracował w 1951 roku J. Cornfield, który potem wspólnie z W. Haenszelem, zauważył, że na podstawie wyliczanego w tego rodzaju badaniach stosunku szans (szansa w rozumieniu: specyficznego sposobu wyrażania prawdopodobieństwa) można w przybliżeniu określić również stosunek ryzyka wystąpienia danego zdarzenia zdrowotnego (Cornfield, Haenszel, 1960). Na tym etapie budowania teorii badań kliniczno-kontrolnych wprowadzono

pojęcie regresji logistycznej, w której zamiast określać prawdopodobieństwo w sposób klasyczny, za pomocą stosunku liczby sukcesów do liczby wszystkich prób, zaczęto obliczać szansę w rozumieniu stosunku liczby sukcesów do liczby porażek. Został też opracowany test Mantela-Haenszela przeznaczony do badania zależności pomiędzy cechami wyrażonymi na skalach porządkowych oraz eliminacji wpływu czynników zakłócających podczas dokonywania analizy wielu zmiennych narażenia (Mantel, Haenszel, 1959).

We współczesnej epidemiologii badania kliniczno-kontrolne stanowią często stosowany rodzaj badań mających na celu określenie czynników ryzyka lub przyczyn występowania danej choroby. Stanowią też podstawowe narzędzie ewaluacji programów zdrowia publicznego. Są trudnym do zastąpienia narzędziem do określenia przyczyn chorób przewlekłych, takich jak: nowotwory, zaburzenia metaboliczne oraz choroby serca i naczyń krwionośnych. Mają zastosowanie w badaniu chorób rzadkich, które wymagałyby przebadania bardzo dużych kohort. Wykorzystuje się je również do badania następstw długotrwałego narażenia na potencjalne czynniki sprawcze lub narażenia o bardzo długim okresie latencji. W tych przypadkach prowadzenie wieloletniej obserwacji stanowi podstawową trudność w zastosowaniu układu kohorty. Układ badania kliniczno-kontrolnego sprzyja sytuacji, w której główne pytanie badania dotyczy określenia czynników etiologicznych danego stanu. Tak jest w ogniskach epidemicznych, w których sygnałem do prowadzenia badań jest rozpoznanie zachorowania, a problemem do rozwiązania znalezienie jego przyczyn lub źródeł pochodzenia czynników sprawczych. Badania kliniczno-kontrolne mają też zastosowanie w analizach sytuacji epidemiologicznych populacji dynamicznych o dużej ruchliwości uczestników, których trudno byłoby utrzymać w długo obserwowanej kohorcie. Ogromną ich zaletą jest możliwość jednoczesnej analizy wielu potencjalnych czynników sprawczych z jednoczesnym wykorzystywaniem metod pozwalających na eliminowanie ich wzajemnych wpływów. Z drugiej strony układ badań kliniczno-kontrolnych jest bardziej niż badania kohortowe narażony na błędy stronniczości doboru oraz na błędy związane z zaklasyfikowaniem do grup ekspozycji (Zieliński, 2013).

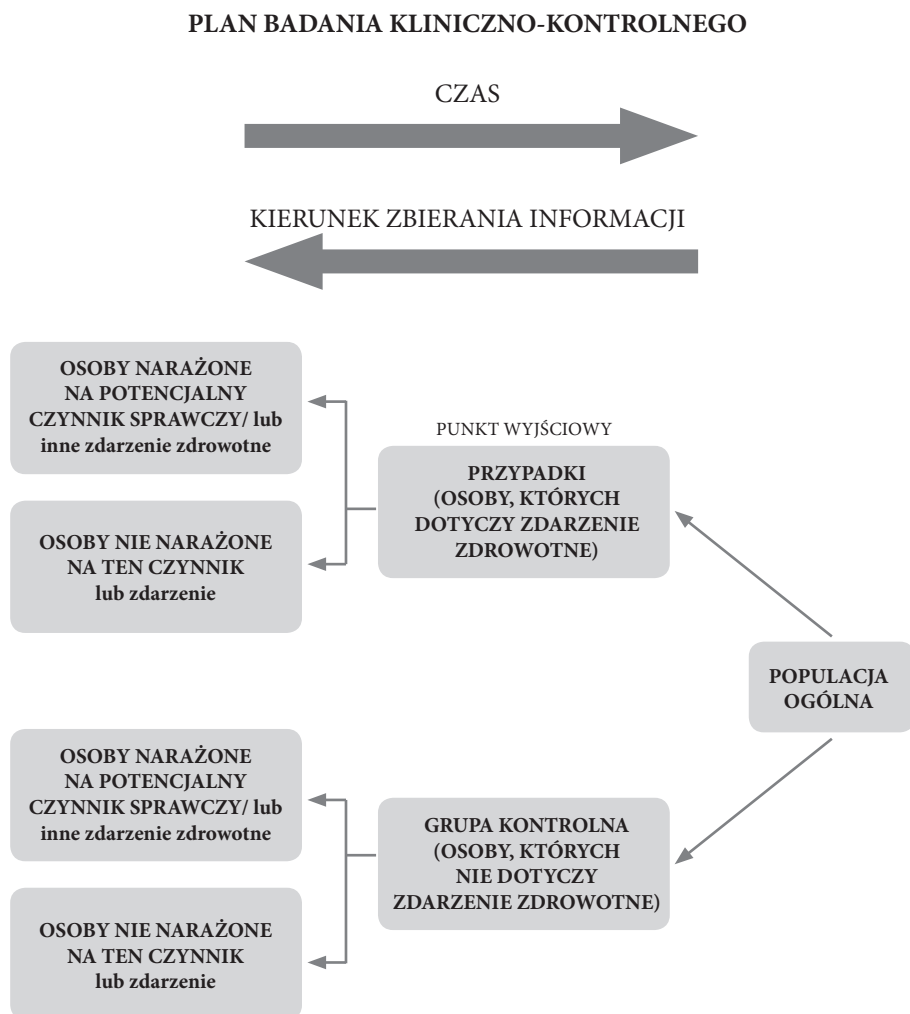
Rycina 2 ukazuje miejsce zajmowane przez badania kliniczno-kontrolne w grupie badań obserwacyjnych:



Rycina 2. Podział badań obserwacyjnych (opracowanie własne na podstawie J. Zejda, 2004)

Z powyższego rysunku wynika, że badania kliniczno-kontrolne (*case-control study*) należy zaklasyfikować jako badania obserwacyjne, analityczne z wykorzystaniem grupy kontrolnej, oceniające ryzyko zdarzeń zdrowotnych lub związku przyczynowo-skutkowe pomiędzy danym zdarzeniem a potencjalnym czynnikiem sprawczym, do których dane pozyskiwane są w sposób retrospektywny.

Rycina 3 przedstawia tradycyjnie stosowany plan badania kliniczno-kontrolnego. Ukazuje on rozmieszczenie badania w czasie, wskazuje kierunek zbierania informacji, obrazuje punkt wyjściowy badania oraz nazywa wszystkie grupy, które powinny być przedmiotem uwagi badaczy.



Rycina 3. Plan badania kliniczno-kontrolnego (opracowanie własne na podstawie R. Beaglehole, R. Bonita, T. Kjellstrom, 2002)

Z powyższego rysunku możemy wywnioskować, że w prawidłowo skonstruowanym badaniu kliniczno-kontrolnym powinny zostać wyłonię dwie podstawowe grupy obserwacyjne: grupa przypadków (osoby, których dotyczy badane zdarzenie zdrowotne) i grupa kontrolna (osoby, których to zdarzenie zdrowotne nie dotyczy). Każda z tych grup powinna być podzielona na dwie podgrupy: jedną podgrupę stanowią osoby narażone na potencjalny czynnik sprawczy lub współwystępowanie innego zdarzenia medycznego, drugą zaś osoby, które na ten czynnik narażone nie były lub owo współwystępujące zdarzenie zdrowotne ich nie dotyczy. Grupy obserwacyjne (grupa przypadków i grupa kontrolna) powinny zostać zrekrutowane z populacji ogólnej, przy zachowaniu zasad i restrykcji opisywanych w dalszej części tego rozdziału.

Baza badania, zwana także populacją odniesienia, z której mogą zostać wyłonię osoby do obu podstawowych grup badań kliniczno-kontrolnych, może być pierwotna lub wtórna (Zieliński, Mazurek, 2002). Baza pierwotna to taka populacja, która została zdefiniowana przed rozpoczęciem badania, np. pacjenci określonego zakładu opieki zdrowotnej. Jeśli obie grupy (przypadków i kontroli) są rekrutowane spośród pacjentów tego samego zakładu, zmniejsza się ryzyko stronniczości selekcji (*selection bias*). Bazę wtórną stanowi populacja, z której pochodzi grupa przypadków, ale jej pochodzenie nie zostało ściśle określone przed rozpoczęciem badania, więc grupę kontrolną trzeba pozyskać dobierając ją z miejsca pochodzenia przypadków, co może być źródłem błędów związanych ze stronniczością selekcji (Zieliński, 2013). Właściwy wybór bazy i staranna rekrutacja uczestników badania stanowi podstawowy warunek uniknięcia błędu polegającego na stronniczości selekcji. Drugim istotnym warunkiem wykluczenia błędów jest dobieranie grup kontrolnych niezależnie od ich stanu narażenia, czyli tak, aby narażenie nie wpływało na częstość doboru kontroli. Modyfikację tej zasady stanowią badania z doбором dopasowanym (*matching*). Przy dopasowaniu indywidualnym (*individual matching*) do każdego przypadku dobrana zostaje jedna lub kilka osób z grupy kontrolnej. Taki sposób dopasowania jest bardzo istotny w sytuacji, gdy przypadki pochodzą z różnych miejsc, które mogą się różnić stopniem i zakresem narażenia. Można zastosować również dopasowanie kategoryjne (*category matching*), inaczej zwane częstościowym (*frequency matching*), stanowiące formę stratyfikacji kontroli w proporcji do rozkładu zmiennej, według której dokonywany jest dobór w grupie przypadków. Jeśli w grupie przypadków mamy np. 80 chłopców i 20 dziewczyn, to do grupy kontrolnej powinniśmy wylosować także 80 chłopców (lub wielokrotność tej liczby) i 20 dziewcząt (lub taką samą wielokrotność liczby 20 jak w przypadku chłopców). Niekorzystnym wpływem, zmniejszającym wartość stosunku szans, jest dobór osób z grupy kontrolnej, które mają podwyższone prawdopodobieństwo występowania czynnika narażenia. Taki dobór nazywany jest dopasowaniem nadmiernym (*overmatching*).

W sytuacji, kiedy przypadków chorobowych i kontrolnych jest pod dostatkiem oraz nie ma trudności w pozyskiwaniu odpowiednich danych dotyczących grupy przypadków i grupy kontrolnej, liczebność obu grup może być taka sama. Jeżeli liczba dostępnych przypadków jest mała lub uzyskanie informacji jest trudne do osiągnięcia, stosunek liczby osób w grupie kontrolnej do liczby przypadków w grupie badanej powinien wynosić minimum 2:1, choć stanowczo bardziej preferowana jest proporcja 4:1. Wzrost liczebności grupy kontrolnej wpływa w sposób logarytmiczny na moc,

czyli wiarygodność badania (Jędrychowski, 2002), choć powyżej 4:1 wpływ ten jest już tak minimalny, że zwiększanie liczebności grupy kontrolnej nie jest merytorycznie uzasadnione, a jedynie podraża koszty prowadzonego badania (Zieliński, 2013). Grupa kontrolna powinna być dobrana losowo spośród osób spełniających warunki włączenia, pochodzących z populacji odniesienia.

Niezmiernie istotną rzeczą jest także właściwa identyfikacja osób z grupy przypadków, do czego niezbędne jest odpowiednie zdefiniowanie kryteriów rozpoznania odnoszących się do tej grupy (Zieliński, Mazurek, 2002; Zieliński, 2013). Najlepszym sposobem na uniknięcie błędów w procesie identyfikacji przypadków jest sporządzenie listy objawów z określeniem ich liczby koniecznej do zakwalifikowania danej osoby do grupy przypadków. Przyczyną błędów w procesie pozyskiwania grupy przypadków może być sytuacja, w której osoby do tej grupy rekrutowane są z różnych źródeł. Nawet przy zastosowaniu tej samej definicji danej choroby (zakresu kryteriów rozpoznania) w różnych instytucjach medycznych zaklasyfikowane do badania przypadki mogą różnić się znacząco pomiędzy sobą, w zależności od staranności badania oraz zastosowanych metod diagnostycznych. Dobrym pomysłem na uniknięcie tego rodzaju błędów jest dążenie do tego, aby zgodność diagnozy dotyczyła nie tylko postawionego rozpoznania, ale i stosowanych testów oraz wartości liczbowych prognozy włączającego do badania.

Grupa badana, oprócz jasno sprecyzowanych kryteriów dotyczących diagnozy, może być także zdefiniowana pod kątem wieku, płci, wykształcenia, regionu zamieszkania itp. (Jędrychowski, 2004). Grupa kontrolna wtedy, pod każdym względem, powinna być dobrana odpowiednio do grupy przypadków.

Podstawowym narzędziem w identyfikowaniu zależności pomiędzy zmiennymi w badaniach epidemiologicznych jest tabela, która zestawia odpowiednio w kolumnach i rzędach liczby dotyczące grupy przypadków i grupy kontroli z podziałem na odpowiadające im liczby dotyczące osób narażonych na potencjalny czynnik sprawczy i osób nienarażonych na ten czynnik. Narażenie (ekspozycja) odnosi się do czynnika działającego w przeszłości zanim osoba zachorowała na interesującą nas chorobę, np. styl życia: dieta, palenie papierosów, czy warunki pracy: metale ciężkie, promieniowanie, zapylenie albo inna choroba, lub zaburzenie: np. autyzm. W tabeli 1 przedstawiono przykładowe dane dotyczące narażenia na czynnik sprawczy lub tak jak w tym konkretnym przypadku na współwystępowanie zdarzenia medycznego w postaci zaburzeń ze spektrum autyzmu w grupie badanej (osoby z chorobą układu odpornościowego) i grupie kontrolnej (osoby zdrowe).

Tabela 1. Narażenie na współwystępowanie zdarzenia medycznego w postaci ASD w podziale na grupy: przypadków i kontroli (opracowanie własne na podstawie W. Jędrychowski, 2002).

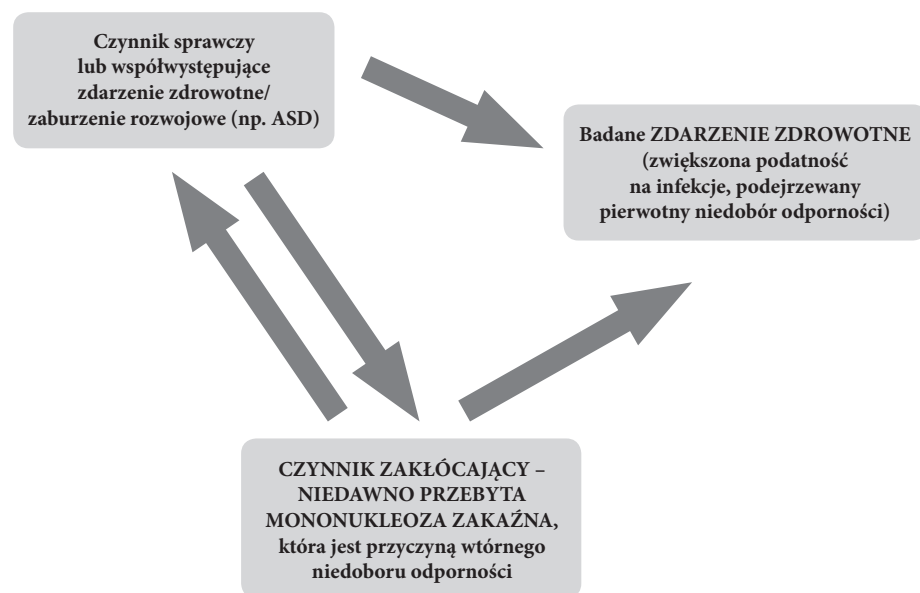
		Choroba związana z układem odpornościowym	Brak choroby	Ogółem
Narażenie w postaci zaburzenia ze spektrum autyzmu	TAK	100(a)	60(b)	160(a + b)
	NIE	70(c)	90(d)	160(c + d)
	OGÓŁEM	170(a+c)	150(b + d)	320(a + b + c + d)

Na podstawie danych zawartych w tabeli 1 możemy wyliczyć iloraz szans (*OR – odds ratio*) (w tym przypadku prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę związaną z układem odpornościowym w grupie osób z autyzmem w stosunku do prawdopodobieństwa zachorowania w grupie osób, u których tego zaburzenia nigdy nie zdiagnozowano). Aby wyliczyć *OR* należy podzielić szanse narażenia przypadków ($a \times d$) przez szanse narażenia kontroli ($c \times b$) czyli w ww. przypadku $100 \times 90 / 70 \times 60 = 9000/4200=2,14$. Wynik ten oznacza, że na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli możemy wnioskować, że prawdopodobieństwo pojawienia się choroby związanej z układem odpornościowym w grupie osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu jest 2.14 razy większe niż wystąpienie takiej choroby u osób spoza ASD (dane w tabeli nie pochodzą z żadnych konkretnych badań, stanowią jedynie przykład do wyliczenia *OR*).

Badanie kliniczno-kontrolne pozwala na analizę wielu czynników ekspozycji mogących mieć wpływ na występowanie zdarzeń zdrowotnych (przypadków) (Zieliński, 2013). Wtedy tabela możliwości zostaje rozbudowana o nowe rzędy (ew. kolumny) zawierające kolejne narażenia tak, aby dla każdego rodzaju narażenia można było osobno wyliczać stosunek szans. Analiza pojedynczych rodzajów narażenia nie pozwala uwzględnić i ewentualnie wyeliminować wzajemnych wpływów pomiędzy kilkoma różnymi potencjalnymi czynnikami sprawczymi. Dlatego stosowane są specjalne techniki jednoczesnego badania wielu zmiennych narażenia: od najprostszej, jaką jest stratyfikacja, do specjalnie dostosowanych do tego celu testów, takich jak regresja logistyczna czy test Mantela-Haenszela. Jeżeli w badaniu kliniczno-kontrolnym stosowane jest dopasowanie indywidualne, najczęściej wykorzystywaną metodą analizy jest warunkowa regresja logistyczna (*conditional logistic regression*).

Chcąc zachować podstawowe zasady poprawności badania kliniczno-kontrolnego, należy zwrócić uwagę na źródła błędów najczęściej popełnianych w tego typu badaniach. Pierwszym z nich jest błąd selekcji, określanej stroniczością selekcji (*selection bias*) lub błędem próby (*sampling bias*). Błąd ten najczęściej wynika z korzystania z różnych baz źródłowych w doborze grupy przypadków i grupy kontrolnej (słaba

reprezentatywność próby) lub z trudności we właściwym definiowaniu grup badanych oraz określaniu kryteriów włączenia i wykluczenia z badań. Innym błędem, który jednocześnie jest trudny do wyeliminowania na etapie planowania badania, jest błąd pomiaru wynikający z różnic w dokładności uzyskiwanych informacji dotyczących narażenia zarówno w grupie przypadków, jak i w grupie kontrolnej (*measurement bias*). Błąd ten przeważnie związany jest z zawodnością pamięci lub brakiem wiedzy osób badanych (lub ich prawnych opiekunów) bądź z błędami w dokumentacji, z której korzysta osoba prowadząca badanie. Uważa się przy tym, że ryzyko popełnienia tego błędu jest większe w przypadku, gdy źródłem informacji jest pacjent lub jego opiekun niż sytuacja, w której informacje pozyskiwane są z dokumentacji medycznej. Kolejnym źródłem błędów w badaniach kliniczno-kontrolnych jest wpływ czynników zakłócających na wielkość miar porównawczych (*confounding*) (Jędrzychowski, 2004; Kundi, 2006; Zieliński 2013). Przykładem może tu być współistnienie innych chorób, które mogą mieć wpływ na objawy związane z badanym zdarzeniem zdrowotnym. Na rycinie 4 przedstawiono przykład korelacji pomiędzy potencjalnym czynnikiem sprawczym i konkretnym zdarzeniem zdrowotnym, a czynnikiem zakłócającym, który może wpływać na badane miary porównawcze.



Rycina 4. Wpływ czynnika zakłócającego na wielkość miar porównawczych na przykładzie występowania choroby współistniejącej (opracowanie własne na podstawie W. Jędrzychowski 2004)

Dodatkowo, jeśli w badaniu rozpatrywanych jest kilka czynników narażenia jednocześnie, mogą pojawić się błędy w interpretacji wyników. Na spadek wiarygodności badania wpływać mogą również takie czynniki jak długi czas, który upłynął od chwili wystąpienia narażenia do momentu rozpoczęcia badania i zbyt mała próba obserwa-

cyjna. Przestrzeganie wymienionych wcześniej zasad i restrykcji pozwala na zachowanie poprawności wewnętrznej badania (*internal validity*), która określa, czy obserwowane zależności pomiędzy grupami są prawdziwe i zależy od stopnia podobieństwa porównywanych grup oraz na utrzymanie poprawności zewnętrznej (*external validity*), która określa, czy można uogólniać wyniki na populację docelową (przy zachowanej poprawności wewnętrznej), a zależy głównie od prawidłowego doboru próby (populacji badanej) (Jędrzychowski, 2004).

Przy podsumowaniu wyników badania kliniczno-kontrolnego, tak jak i wszystkich innych wcześniej opisywanych badań, na podstawie uzyskanych wyników końcowych podczas konstruowania wniosków należy brać pod uwagę zarówno istotność statystyczną (wartość P) (np. poprzez zastosowanie testu Chi-kwadrat, który ocenia rozkład badanej cechy katerycznej względem innej cechy katerycznej w próbie), jak też istotność kliniczną uzyskanych wyników (Jędrzychowski, Penar, 2000; Jędrzychowski, 2004; Józwiak, Podgórski, 2006). Ta druga wymaga określenia przedziału ufności CI (*Confidence Interval*), czyli zakresu, w którym mieści się średnia wartość danej cechy, która jest określona na podstawie badanej próby w populacji. Przedział ufności definiuje wielkość błędu, czyli podaje informację, o ile uzyskany wynik może odbiegać od wartości rzeczywistej. Im większa i bardziej reprezentatywna próba, tym węższy jest przedział ufności i mniejszy zakres odchylenia wartości zbadanej w próbie w stosunku do wartości rzeczywistej. Poziom istotności statystycznej jest wartością równą $(1-\alpha)$ i jest związany z przedziałem ufności. Liczba ta określa prawdopodobieństwo, z jakim możemy powiedzieć, że obliczona wartość danej cechy mieści się w zakresie przedziału ufności. Jeśli poziom istotności wynosi: $\alpha=0,05=5$ proc., wtedy przedział ufności wynosi $(1-0,05)=0,95=95$ proc. Jest to pożądanym w badaniach naukowych przedział ufności, w którym z 95-procentową pewnością można powiedzieć, że uzyskany wynik (średnia, ryzyko itp.) jest prawdziwy w badanej populacji. $P=0,05$ (istotność statystyczna) oznacza, że istnieje 5-procentowe prawdopodobieństwo, że wyliczona wartość badanej cechy nie mieści się w przedziale ufności, stąd badacze dążą do uzyskania co najmniej wartości $P<0,05$. Im P bliższe 0,00, tym większa istotność statystyczna.

VI.3. Przykłady badań kliniczno-kontrolnych jako próba odpowiedzi na pytanie, czy niektóre choroby układu odpornościowego występują częściej u dzieci /młodych dorosłych z ASD niż u ich rówieśników, bez diagnozy w zakresie zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Wiele z dotychczas przeprowadzonych badań, w których poszukiwano odpowiedzi na pytanie, czy choroby związane z układem odpornościowym występują częściej u dzieci i młodzieży z ASD niż u dzieci bez ASD, opartych było na małych próbach, a ich wyniki były ze sobą sprzeczne (Mostafa, Hamza, El-Shahawi 2008; Magalhaes i in., 2009; Bakkaloglu i in. 2008; Jyonouchi i in., 2008). Z jednego z badań wynikało, że objawy alergiczne były 5 razy bardziej powszechne u dzieci z ASD niż w grupie kontrolnej (52 proc. vs. 10 proc.) (Mostafa i in., 2008). W innym, badacze stwierdzili zwiększoną częstość atopowego zapalenia skóry, astmy, nieżytu nosa oraz podwyższony

poziom IgE w surowicy u dzieci z zespołem Aspergera w porównaniu do odpowiadającej im wiekowo grupy kontrolnej (87 proc. w stosunku do 7 proc.) (Magalhaes i in., 2009). Z kolei, zespół badawczy Bakkaloglu nie znalazł różnic w zakresie stężenia IgE w surowicy pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną (Bakkaloglu i in., 2008). Jeszcze inny zespół donosi również, że nie ma różnicy w występowaniu atopowego zapalenia skóry, alergicznego nieżytu nosa, astmy i alergii pokarmowych u osób z ASD (133 przypadki) a grupą kontrolną (105 przypadków) (Jyonouchi i in., 2008). W kilku dużych badaniach wykazano wyższą częstość występowania niektórych chorób immunologicznych u dzieci z ASD. Rodzice dzieci z autyzmem zgłaszali alergię pokarmową u swych dzieci częściej niż rodzice, których dzieci nie mają ASD (Chaidez Hansen, Hertz-Picciotto, 2013; Gurney McPheeters, Davis, 2006). Rodzice ci zgłaszali także poprawę zachowania swojego dziecka po zmianie diety (Lucarelli i wsp., 1995). Wiarygodność tych obserwacji nie jest jednak pewna, ponieważ informacje rejestrowane jedynie na podstawie zgłoszenia rodzica lub opiekuna (bez dostępu do dokumentacji medycznej potwierdzającej np. diagnozę choroby o podłożu alergicznym u danego dziecka) mogą być subiektywne i powodować stronniczość w ocenie badacza, przyczyniając się do wystąpienia błędu pomiaru (*measurement bias*). Niektóre badania z wykorzystaniem danych zawartych w dokumentacji medycznej, a nie danych opartych jedynie o wywiad z rodzicami, również zakładają, że dzieci i młodzież z ASD wykazują wyższą częstość występowania chorób immunologicznych, takich jak: astma, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, pokrzywka, cukrzyca typu I i nieswoiste zapalenie jelit (Chen i in., 2013; Kohane i in., 2012). Niestety, wiarygodność wniosków wyciągniętych z badania Chen (Chen i in. 2013) obniża błąd selekcji, wynikający ze zbyt znaczących różnic pomiędzy grupą badaną a dobraną do niej grupą kontrolną.

W tej części rozdziału zostaną przedstawione i omówione wyniki dwóch badań kliniczno-kontrolnych.

Pierwsze z opisywanych badań dotyczy czynników ryzyka i częstości występowania alergii i astmy u dzieci z autyzmem. Jest to badanie kliniczno-kontrolne, przeprowadzone i opisane przez D. Mrożek-Budzyn, R. Majewską, A. Kiełtykę, M. Augustyniak z Katedry Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum (Mrożek-Budzyn, Majewska, Kiełtyka, Augustyniak, 2013).

Zostało ono wybrane do pokazania jako przykład w tym rozdziale nie tyle z uwagi na wiarygodność wyników, ile z tego powodu, że jest to jedyne dostępne w piśmiennictwie badanie dotyczące interesującej nas tematyki, przeprowadzone na polskiej populacji dziecięcej.

Opis badania

Ze względu na to, że zaburzenia ze spektrum autyzmu dotyczą około 1 procenta wszystkich dzieci (Popek, 2015), jako najkorzystniejszą metodę badawczą wybrano badanie kliniczno-kontrolne. Badanie przeprowadzono przy użyciu opisanego poniżej kwestionariusza. Grupę przypadków stanowiły dzieci do 14 roku życia z postawionym przez lekarza specjalistę rozpoznaniem autyzmu dziecięcego lub autyzmu atypowego

(wg. Klasyfikacji ICD10 odpowiednio F84.0 i F84.1). Kwalifikacja dzieci z autyzmem do badań odbyła się przy współpracy lekarzy ze wszystkich poradni specjalistycznych prowadzących leczenie i rehabilitację tych dzieci na terenie województwa małopolskiego, w oparciu o dokumentację medyczną. Grupę przypadków stanowiły te dzieci z autyzmem z województwa małopolskiego, których matki wyraziły zgodę na udział w badaniu. Grupa kontrolna została dobrana tak, aby każdemu dziecku z grupy przypadków odpowiadało dwoje dzieci tej samej płci, w tym samym wieku (dzieci urodzone w tym samym roku kalendarzowym) i objętych podstawową opieką zdrowotną (POZ) w tej samej poradni co dziecko z autyzmem. Dzieci z grupy kontrolnej nie mogły mieć postawionego jakiegokolwiek rozpoznania z zaburzeń ze spektrum autyzmu. Do grupy kontrolnej włączone zostały te dzieci, które – spełniając kryteria włączenia – jako pierwsze zgłosiły się do POZ w dniu, w którym były zbierane dane dotyczące dziecka z autyzmem lub w najbliższych dniach po nim następujących. Jeżeli matka nie wyraziła zgody na uczestniczenie w badaniach, do grupy włączone było kolejne dziecko spełniające kryteria, którego matka zgodziła się na udział w badaniach. Badania były prowadzone od października 2006 roku do czerwca 2007 roku. Z matkami dzieci przeprowadzono wywiad według ustrukturyzowanego kwestionariusza, opracowanego przez kierownika projektu. W trakcie badań pilotażowych, które objęły 13 dzieci z grupy przypadków i 17 z grupy kontrolnej, sprawdzono przydatność kwestionariusza i wprowadzono korekty. W kwestionariuszu zawarte zostały pytania, na podstawie których uzyskano podczas wywiadów z matkami informacje o ich dzieciach. Dane dotyczyły między innymi:

- czasu wystąpienia pierwszych objawów autyzmu zaobserwowanych przez rodziców,
- współistnienia innych chorób i wad rozwojowych,
- przebytych chorób i urazów,
- przebiegu okresu prenatalnego i okołoporodowego,
- pomiarów antropometrycznych noworodka,
- karmienia w okresie niemowlęcym,
- rozwoju psychomotorycznego dziecka,
- rozwoju mowy,
- wybranych uwarunkowań rodzinnych i środowiskowych.

Dodatkowo zebrano dane na temat występowania alergii i astmy u badanych dzieci oraz członków ich rodzin w obu porównywanych grupach (dzieci z autyzmem oraz grupie kontrolnej). Dane dotyczące dzieci pochodziły z dokumentacji medycznej, będącej w dyspozycji lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W ankiecie pytano, czy dziecko jest na coś uczulone oraz czy miało wykonywane testy skórne. Dane na temat występowania alergii i astmy w rodzinie uzyskano na podstawie wywiadu z matką dziecka (odpowiedź na pytanie, czy choroba została rozpoznana przez lekarza u wymienionych członków rodziny). Badana grupa obejmowała: 298 dzieci, z których 96 to dzieci z autyzmem. Chłopcy stanowili 78,5 proc. populacji badanej, a jej średni wiek wynosił $7,5 \pm 2,7$ roku. Grupę przypadków stanowiły w 92 proc. dzieci z autyzmem dziecięcym i w 8 proc. dzieci z autyzmem atypowym. Zaburzenie było najczęściej diagnozowane, gdy dziecko miało 3 lata (36,2 proc.). W wieku 5 lat 90 proc. dzieci miało postawioną diagnozę ASD. Pierwsze objawy, związane później z autyzmem, były

najczęściej obserwowane przez rodziców u dzieci już w drugim roku życia (54,4 proc.), a u 92 proc. dzieci przed ukończeniem 3. roku życia rodzice dostrzegali objawy, które mogły później stanowić podstawę rozpoznania. Prawie 13 proc. matek dzieci z autyzmem miało w czasie urodzenia dziecka ponad 35 lat, w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 7 proc. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Między badanymi grupami nie było także istotnych różnic w poziomie wykształcenia matek. Natomiast ciąża w przypadku matek dzieci z autyzmem trwała krócej, ponadto matki tych dzieci istotnie częściej zażywały leki w czasie ciąży. U dzieci z grupy przypadków istotnie częściej występowały komplikacje okołoporodowe, natomiast różnica w skali APGAR nie była istotna statystycznie (Mrożek-Budzyn i in., 2013). Różnice między porównywanymi grupami dotyczące zmiennych jakościowych oceniono przy pomocy testu chi kwadrat, a w przypadku małych liczebności (gdy wartość oczekiwana komórek <5) – testu dokładnego Fishera. Zmienne ciągłe w grupach porównywane były za pomocą testu Manna-Whitneya. Oszacowanie ryzyka wystąpienia chorób alergicznych związanego z potencjalnymi czynnikami ryzyka przeprowadzono przy użyciu regresji logistycznej (Mrożek-Budzyn i in., 2013).

Wyniki

Nie wykazano istotnego statystycznie zróżnicowania pomiędzy grupami (badaną i kontrolną) w zakresie częstości występowania astmy i alergii. Astmę stwierdzono u 5,2 proc., a alergię u 25,0 proc. dzieci z autyzmem, w grupie kontrolnej było to odpowiednio 4,7 proc. i 21,9 proc. Wszystkie przypadki astmy zarówno u dzieci z autyzmem jak i grupy kontrolnej dotyczyły chłopców (odpowiednio 6,3 proc. i 5,8 proc.). W przypadku alergii chłopcy z autyzmem chorowali czterokrotnie częściej niż dziewczynki (28,8 proc. vs 6,3 proc.), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie i mogła być wynikiem małej liczby dziewcząt w badanej grupie. W grupie kontrolnej na choroby alergiczne chłopcy też zapadali częściej, jednak ta przewaga w stosunku do dziewczynek była zdecydowanie niższa. U dzieci z autyzmem wykazujących objawy alergiczne testy skórne wykonano tylko u 33,3 proc., natomiast w grupie kontrolnej u 81,0 proc. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,001$). Wszystkie wykonane testy u dzieci z autyzmem potwierdziły alergię, w grupie kontrolnej w dwóch przypadkach testy dały wynik ujemny. W okresie, w którym były zbierane informacje, ponad połowa dzieci z chorobami alergicznymi w grupie kontrolnej była leczona z tego powodu (57,1 proc.), natomiast u dzieci z autyzmem odsetek ten był niższy i wynosił 25 proc. ($p=0,019$).

W odniesieniu do rodzinnego obciążenia chorobami alergicznymi wśród dzieci z alergią, występowało ono częściej w obu badanych grupach dzieci, przy czym istotność statystyczną stwierdzono we wszystkich rozpatrywanych pokrewieństwach w grupie kontrolnej, lecz wśród dzieci z autyzmem tylko w przypadku ojca i matki. Po przeprowadzeniu analizy występowania astmy i alergii w rodzinie dzieci z chorobami alergicznymi w podziale na płeć okazało się, że w grupie kontrolnej na astmę chorowali częściej ojcowie chłopców. Z pozostałych potencjalnych czynników ryzyka ujętych w analizie jedynie alergii pokarmowa w okresie niemowlęcym występowała istotnie częściej u dzieci z chorobami alergicznymi. W grupie z autyzmem alergii pokarmową w okresie niemowlęcym miało 66,7 proc. dzieci z chorobami alergicznymi, natomiast

tylko 20,8 proc. spośród tych dzieci, które w późniejszym wieku nie wykazywały objawów alergicznych. W grupie kontrolnej było to odpowiednio 42,9 proc. i 23,3 proc. (różnice istotne statystycznie).

Pozostałe rozpatrywane czynniki dotyczące przebiegu ciąży, porodu, stanu zdrowia w okresie noworodkowym, przebytych chorób i wybranych uwarunkowań środowiskowych nie wykazały istotnych różnic w rozpatrywanych grupach, dlatego nie przedstawiono uzyskanych wyników liczbowych i pominięto je w dalszej analizie. W pierwszym modelu wielowymiarowym uzyskano wartości ilorazów szans wystąpienia alergii u dzieci w zależności od rodzinnego obciążenia astmą. W grupie kontrolnej ryzyko rozwoju alergii zwiększało się kilkukrotnie, gdy astma występowała u członków rodziny – odpowiednio w przypadku dziadków $Isz=3,8$, matki – $Isz=6,0$ i ojca $Isz=7,1$ (wynik dla ojca i dziadków istotny statystycznie, dla matki na granicy poziomu istotności). U dzieci z autyzmem tylko występowanie astmy u matki zwiększało ryzyko zachorowania na chorobę alergiczną (w podobnym stopniu jak u dzieci z grupy kontrolnej $Isz=8,7$), jednak uzyskany wynik był także na granicy istotności statystycznej ($p=0,070$). Na podstawie drugiego modelu wielowymiarowego uzyskano wartości ilorazów szans rozwoju choroby alergicznej u dzieci w zależności od występowania alergii w rodzinie. Uzyskano podobne wyniki jak w przypadku astmy, tzn. w grupie kontrolnej alergii u dziadków $Isz=5,1$, matki $Isz=5,1$ lub ojca $Isz=4,2$ zwiększała ryzyko zachorowania u dziecka. Natomiast w grupie z autyzmem, tylko alergii u ojca stanowiła ryzyko wystąpienia choroby alergicznej u dziecka ($Isz=9,3$) – wymienione wyniki były istotne statystycznie. W analizowanych modelach dotyczących ryzyka wystąpienia astmy w zależności od obciążenia rodzinnego astmą lub alergią uzyskano wyniki potwierdzające zwiększone ryzyko wystąpienia choroby, gdy astma lub alergii występowała u dziadków, matki lub ojca dzieci z grupy kontrolnej. W grupie dzieci z autyzmem wyniki w tym zakresie były nieistotne statystycznie, ze względu na małą liczebność przypadków.

Dyskusja wyników

Przeprowadzone badanie nie wykazało istotnych różnic w częstości występowania astmy i alergii u dzieci z autyzmem w porównaniu z grupą kontrolną, jednak dzieci z autyzmem chorowały nieco częściej. Jest to zgodne z wynikami niektórych publikowanych badań, z których większość dotyczy całego spektrum zaburzeń autystycznych, a nie jak w badaniu opisywanym jedynie wybranych podtypów w postaci autyzmu dziecięcego i autyzmu o przebiegu atypowym (Jyonouchi, 2010; Jyonouchi, Geng, Cushing- Ruby, Quraishi, 2008).

Należy zwrócić uwagę na fakt, że dzieci z grupy kontrolnej pochodziły w omawianym badaniu z populacji generalnej, jednak nie reprezentują jej we właściwy sposób, ze względu na czterokrotną nadwyżkę chłopców. Dlatego w tym przypadku ważna jest analiza częstości występowania zachorowań w zależności od płci dziecka. Jeśli chodzi o astmę, to zbyt mała liczba przypadków tej choroby w grupie z autyzmem nie pozwalała na dokonanie porównań w zależności od płci. Biorąc pod uwagę fakt, iż w grupie kontrolnej tylko u chłopców stwierdzono astmę, to uzyskany wynik dla całej grupy jest wyższy niż należałoby się spodziewać wśród dzieci w danym wieku reprezentujących

populację dziecięcą z woj. małopolskiego, z którego pochodzi badana grupa. Jednak uzyskane wyniki mieszczą się w zakresie częstości występowania astmy podawanych w publikacjach na podstawie wyników innych badań przeprowadzonych w Polsce (Pisiewicz, Doniec, Wanat-Krzak, 2003; Samoliński i in., 2009). W przypadku alergii zróżnicowanie częstości zachorowań w zależności od płci było znaczące w grupie z autyzmem, w której chłopcy chorowali częściej niż dziewczynki. W grupie kontrolnej chłopcy też chorowali częściej, ale tylko w proporcji 1,5:1 w stosunku do dziewczynek.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że tylko 33 proc. dzieci z autyzmem miało wykonane testy skórne, z których wszystkie potwierdziły rozpoznanie choroby. Jednak pozostałe dzieci z alergią miały postawione rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych, co może wpływać na ewentualny błąd dotyczący częstości zachorowania w zależności od płci. W literaturze podnoszony jest problem trudności diagnostycznych wielu chorób przewlekłych, jeżeli współwystępują one z autyzmem. Dotyczy to również chorób alergicznych. Fakt wykonania testów skórnych u znacząco niższego odsetka dzieci z autyzmem w porównaniu z grupą kontrolną jest w pewnym stopniu potwierdzeniem, iż trudniej jest przeprowadzić rutynową diagnostykę przy braku współpracy ze strony chorego dziecka i często się z tego rezygnuje. Natomiast kliniczne rozpoznanie jest w tym przypadku często utrudnione ze względu na brak właściwej komunikacji z pacjentem lub skłonność przypisywania chorobie alergicznej pewnych objawów związanych z autyzmem. U dzieci z autyzmem podwyższone ryzyko rozwoju choroby alergicznej miało związek tylko z występowaniem alergii lub astmy u ojca. Natomiast w grupie kontrolnej wszystkie trzy rodzaje pokrewieństwa, jeżeli były obciążone astmą lub alergią, wpływały na podwyższone ryzyko wystąpienia choroby alergicznej u dziecka, przy czym chorująca matka stanowiła o wyższym ryzyku w tym zakresie niż ojciec. U dzieci z autyzmem, głównie ze względu na małą liczbę przypadków astmy, nie powiodła się ocena czynników ryzyka występowania tej choroby. Uwarunkowania rodzinne występowania alergii i astmy w populacji generalnej były wielokrotnie przedmiotem badań, ale ich wyniki nie są jednoznaczne. Większość z nich wskazuje na podobne zależności, jakie uzyskano w opisywanym badaniu, jednak były też publikowane wyniki badań, które wskazywały na większe znaczenie ojców niż matek obciążonych astmą lub alergią na występowanie tych chorób u potomstwa, czyli podobnie jak w przypadku grupy dzieci z autyzmem pochodzącej z opisywanego badania (Bilbo, Jones, Parker, 2012). W tego rodzaju badaniach, gdy bierze się pod uwagę możliwość uwarunkowań genetycznych, ważna jest analiza ryzyka w zależności od płci dziecka, ponieważ sposób dziedziczenia może być w tym przypadku zróżnicowany (Arshad, Karmaus, Raza i in., 2012).

Słabą stroną opisywanego badania, według jego autorów, jest zbyt mały udział dziewczynek w badanej grupie i brak możliwości analizy zależności czynników ryzyka w podziale na płeć. Jedno, co można było stwierdzić w tym zakresie na podstawie grupy kontrolnej, to fakt, że na astmę częściej chorowali ojcowie chłopców z alergią, co jest zgodne z wynikami innych badań (Bilbo i in., 2012). Trudno w sposób jednoznaczny odnieść wyniki opisywanego badania do badań innych autorów dotyczących alergii u dzieci z autyzmem, ponieważ wszystkie dotyczyły całego spektrum zaburzeń autystycznych, a nie tylko autyzmu dziecięcego i atypowego, tak jak to miało miejsce w przedstawionym badaniu (Mrożek-Budzyn i in., 2013).

Podsumowanie

Dzieci z autyzmem chorowały z podobną częstością na astmę i alergię w porównaniu do dzieci bez zaburzeń autystycznych. Ryzyko rozwoju chorób alergicznych u dzieci z autyzmem zwiększało się istotnie w przypadku występowania alergii u ojca (Mrożek-Budzyn i in., 2013).

Komentarz:

Mocne strony badania z metodologicznego punktu widzenia to:

- Przy doborze grupy kontrolnej zastosowano dopasowanie indywidualne, wzmocnione dopasowaniem częstościowym.
- Przy doborze grupy kontrolnej prawidłowo przeprowadzono dobór losowy.
- Dość jednorodna grupa badana (wydzielone jedynie dwa podtypy ASD – autyzm w postaci klasycznej i autyzm atypowy), co z jednej strony może być postrzegane w kontekście pozytywnym, bo daje pełniejszą informację co do częstości współwystępowania chorób układu odpornościowego z tymi konkretnymi podtypami ASD, ale z drugiej strony utrudnia porównanie wyników z innymi badaniami, które dotyczą w większości przypadków całego spektrum zaburzeń autystycznych, a nie wydzielonych podtypów.

Słabe strony badania z metodologicznego punktu widzenia to:

- Mało liczna grupa badana.
- Niezbyt wysokie, jak na tak nieliczną grupę badaną, dopasowanie częstościowe grupy kontrolnej, bo jedynie 2:1 (na jedno dziecko w grupie badanej dobrano dwoje dzieci z grupy kontrolnej), co zwiększa ryzyko błędu selekcji.
- W badaniu populację odniesienia stanowiła baza wtórna, która nie była wcześniej zaplanowana, bo grupa przypadków i grupa kontrolna nie pochodziły z jednego zakładu opieki zdrowotnej; najpierw wyłoniono grupę przypadków z różnych poradni, a dopiero potem dobrano do nich grupę kontrolną, co zwiększa ryzyko błędu selekcji.
- Niezbyt jasno określone kryteria włączenia lub wyłączenia z badań, pod kątem diagnozy w zakresie chorób układu odpornościowego, dane z dokumentacji oparte prawdopodobnie tylko na jednym rozpoznaniu, co zwiększa ryzyko błędu selekcji.
- Mało precyzyjne zdefiniowanie grupy badanej (z uwagi na to, że różne osoby w różnych placówkach na terenie województwa małopolskiego diagnozowały dzieci pod kątem ASD, nie wiemy, na ile ich rozpoznania były wiarygodne, ponieważ ani nie włączono do procesu diagnostycznego żadnych wystandaryzowanych narzędzi diagnostycznych, ani diagnoza nie musiała być potwierdzona przez drugiego specjalistę), co zwiększa ryzyko błędu selekcji.
- Włączenie do grupy badanej jedynie dwóch podtypów ASD (autyzm dziecięcy i autyzm atypowy) z pominięciem pozostałych podtypów spektrum, co jest niezgodne z tendencją obecnie obowiązującej klasyfikacji DSM5, według której w ASD podtypów się już nie różnicuje, w związku z czym w tego typu

badaniach grupę badaną powinny reprezentować dzieci z całego spektrum zaburzeń autystycznych, a nie jedynie z wydzielonych podtypów.

- Wykorzystywanie (przynajmniej częściowo) w badaniu danych pochodzących z raportów rodzicielskich, a nie z dokumentacji medycznej, co zwiększa ryzyko błędów pomiaru.
- Brak informacji o ewentualnym wpływie czynników zakłócających na wielkość miar porównawczych.
- W opracowaniu statystycznym brak informacji o istotności klinicznej (prze-dziale ufności).

Wyżej wymienione mankamenty mogą mieć znaczący wpływ zarówno na poprawność wewnętrzną, jak i zewnętrzną tego badania.

Drugie z przedstawionych badań nosi tytuł „Choroby immunologiczne w ASD”. Zostało ono przeprowadzone i opisane przez O. Zebro, A. Leong, L. Barcellos, P. Bernal, B. Fireman i L.A. Croen, badaczy reprezentujących: Division of Research, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, Kaiser Permanente Northern California, Roseville Medical Center, Division of Epidemiology, Genetic Epidemiology and Genomics Lab School of Public Health, University of California Berkeley oraz Kaiser Permanente Northern California, San Jose Medical Center (Zebro, Leong, Barcellos, Bernal, Fireman, Croen, 2015).

Celem badania było ustalenie, czy choroby układu odpornościowego występują częściej u osób z ASD niż u osób bez zaburzeń ze spektrum autyzmu, zbadanie czy choroby te występują z podobną częstotliwością, jak wskazywały wcześniej przeprowadzone w tym zakresie badania, a także ustalenie czasu pojawienia się/wystąpienia chorób immunologicznych w stosunku do diagnozy ze spektrum autyzmu.

Badanie to zostało wybrane do pokazania jako przykład w tym rozdziale z uwagi na to, że wydaje się spełniać wymogi metodologiczne, które dają podstawę do wysokiej oceny jego wartości merytorycznej.

Opis badania

Populacja badana składała się z 5565 osób z ASD w wieku od 3 do 26 lat urodzonych pomiędzy 1 stycznia 1980 roku a 31 grudnia 2003 roku, które były członkami Kaiser Permanente Northern California (KPNC) przez okres co najmniej 12 miesięcy w okresie od 1995 do 2006 roku. Rok 1995 został wybrany jako najwcześniejszy rok, ponieważ elektroniczna baza danych pacjentów ambulatoryjnych, która była jednym ze źródeł identyfikacji ryzyka, została założona w 1995 roku. KPNC to model grupowy zintegrowanego planu opieki zdrowotnej, który zapewnia opiekę dla ponad 3,5 miliona mieszkańców północnej Kalifornii. Członkostwo KPNC reprezentuje około 30 proc. populacji ubezpieczonej w regionie, która jest demograficznie podobna do mieszkańców innych regionów obsługiwanych przez KPNC (Krieger, 1992). Przedstawiciele grupy badanej, oprócz spełniania warunku bycia członkiem KPNC przez odpowiednio długi czas, musieli także spełnić kolejny warunek włączenia do tej grupy, polegający na tym, że ich diagnoza podstawowa dotycząca ASD musiała być przynajmniej dwukrotnie postawiona przez dwóch różnych lekarzy (posługiwano się tu Międzynarodową

Klasyfikacją Chorób, 9 Revision, z modyfikacją kliniczną [ICD-9-CM], a warunkiem włączenia był kod 299.0 lub 299.8), co powinno być zarejestrowane w dokumentacji medycznej każdego z pacjentów pomiędzy 3. a 18. rokiem życia. Diagnozy ASD zostały zidentyfikowane przez elektroniczne skanowanie klinicznych baz KPNC pacjentów ambulatoryjnych, które zawierają wszystkie diagnozy dokonane podczas wizyt ambulatoryjnych u tych pacjentów. Ponadto, badania walidacyjne przeprowadzone przez badaczy wykazały, że co najmniej 90 proc. dzieci z rozpoznaniem ASD, z diagnozą w tym zakresie nagraną w elektronicznych bazach danych KPNC (wg ICD-9CM), posiada także dokumentację z diagnozą autyzmu postawioną w oparciu o kryteria DSM-IV (Croen i in., 2008). Niestety, podczas wyłaniania grupy badanej ze zdiagnozowanym ASD jedynie w 50 przypadkach dokonano walidacji procesu diagnostycznego poprzez zastosowanie oceny klinicznej z użyciem wystandaryzowanych narzędzi diagnostycznych w postaci: Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (Pan, Rutter, Le Couteur, 1994) oraz Autism Diagnostic Observation Schedule-Generics (ADOS-G) (Pan i in., 2000 za: Zebro i in., 2015). 94 proc. walidowanych diagnoz spełniało kryteria ASD wg obu instrumentów badawczych (Zebro i in., 2015).

Grupa kontrolna liczyła 27 825 osób włączonych do badania jako członkowie KPNC bez żadnych diagnoz ASD, co potwierdzała dokumentacja medyczna znajdująca się w bazie elektronicznej. Pięć osób w grupie kontrolnej przypadających na każdy przypadek w grupie badanej wybrano losowo z pozostałej populacji osób spełniających kryteria włączenia do badania. Zadbano o odpowiednie dopasowanie grupy kontrolnej do członków grupy badanej ze względu na płeć, rok urodzenia, łączny czas członkostwa w miesiącach (plus/minus 12 miesięcy) w planie ochrony zdrowia od 1986 do 2006 roku. Baza danych KPNC pacjentów hospitalizowanych, jako inne źródło identyfikacji ryzyka, powstała w roku 1986. W celu zbadania trendu w rozpoznaniu ASD względem diagnozy chorób immunologicznych, dodatkowo dopasowano grupę kontrolną do grupy badanej w trzech konkretnych okresach czasu (1986-1990; 1991-2000 i 2001-2006), które zezwalają na plus/minus 24 miesiące różnicy w długości członkostwa w każdym z tych okresów. Ze względu na dopasowanie nie było różnic w proporcji przypadków z grupy badanej i kontrolnej w odniesieniu do płci, średniego wieku, długości całkowitej członkostwa w KPNC lub długości członkostwa KPNC w określonych przedziałach czasowych. Około 40 proc. badanej populacji w obu grupach urodziło się w KPNC. Dokładną charakterystykę badanej populacji przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Charakterystyka badanej populacji, członkowie Kaiser Permanente Northern California urodzeni w latach 1980–2003 (opracowanie własne na podstawie Zebro i in., 2015).

Cechy/Parametry	Osoby badane z diagnozą ASD (n= 5565) N (w proc.)	Grupa kontrolna (n= 27825) N (w proc.)	Chi- kwadrat wartość p
Płeć			
kobieta	1002 (18)	5010 (18)	1,0
mężczyzna	4563 (82)	22815 (82)	
Średni wiek w latach w 2006 r. (SD – odchylenie standardowe)	12,15 (5,2)	12,15 (5,2)	1,0
Całkowita długość członkostwa w KP w miesiącach (1995–2006)	107,72 (59,7)	107,73 (59,7)	0,9
Całkowita długość członkostwa w KP w miesiącach w określonych przedziałach czasowych			
1986–1994	15,27 (28,1)	15,25 (28,1)	1,0
1995–2000	35,44 (29,6)	35,11 (29,6)	1,0
2001–2006	57,01 (20,5)	57,02 (20,5)	1,0
Rok urodzenia			
1980–1985	372 (6,7)	1860 (6,7)	1,0
1986–1990	1102 (19,8)	5510 (19,8)	
1991–1995	1854 (33,3)	9270 (33,3)	
1996–2000	1642 (29,5)	8210 (29,5)	
2001–2003	595 (10,7)	2975 (10,7)	
Urodzeni w KPNC (w proc.)	41,7	42,6	0,2

Choroby układu odpornościowego, identyfikowane w ramach badania to: astma, alergia (pokarmowa, zapalenie skóry, nieżyt nosa i inne) oraz choroby autoimmunologiczne, takie jak: cukrzyca typu I, łuszczyca, łysienie plackowate, bielactwo.

Występowanie u każdej osoby włączonej do badania danej choroby układu odpornościowego zostało, podobnie jak diagnoza w zakresie ASD, oparte na kryteriach ICD-9 oraz potwierdzone przez co najmniej 2 specjalistów, co miało swoje odzwierciedlenie w dokumentacji medycznej, znajdującej się w bazach pacjentów ambulatoryjnych, szpitalnych lub oddziału ratunkowego KPNC w latach 1986-2006. W przypadku astmy wymagano co najmniej dwukrotnego potwierdzenia diagnozy w wieku pomiędzy 2 a 26 lat. W przypadku alergii i chorób autoimmunologicznych wymagano co najmniej dwukrotnego potwierdzenia diagnozy postawionej od dnia narodzin do 26. roku życia. Dzieci z wieloma chorobami immunologicznymi zliczono w różnych kategoriach. Informacje na temat cech dziecka (płeć, rok urodzenia, długość całkowita członkostwa KPNC) otrzymano z dokumentacji medycznej planu leczenia (Zebro i in., 2015).

Charakterystyka demograficzna grupy badanej i grupy kontrolnej została porównana poprzez zastosowanie tablic kontyngencji/wielodzielnych dla zmiennych katego-

rycznych oraz testów T dla zmiennych ciągłych. Porównano częstość występowania jakiegokolwiek stanu chorobowego związanego z układem odpornościowym i każdego stanu chorobowego oddzielnie (astma, alergie, choroby autoimmunologiczne) wśród osób z grupy badanej i grupy kontrolnej z wykorzystaniem wielodzielnych tabel kontyngencji. Kliniczno-kontrolne porównania były ograniczone do tych szczególnych chorób, które dotknęły co najmniej 5 przypadków z grupy badanej. Warunkowe modele regresji logistycznej dopasowano do oszacowania ilorazów szans jako miarę związku pomiędzy ASD i chorobami immunologicznymi. Ponadto przeprowadzone zostały warstwowe analizy według płci, grupy wiekowej i czasu członkostwa w miesiącach ogółem. Aby zbadać czas diagnozy choroby immunologicznej w odniesieniu do wieku, w którym dokonano początkowej diagnozy ASD, podzbiór badanej populacji urodzonej w KPNC analizowano osobno. Dla każdego przypadku został przypisany indeks daty odpowiadający dacie pierwszej diagnozy ASD, wynikał z niego również wiek dziecka. Następnie przypisano ten wiek jako indeks daty dla wszystkich dopasowanych członków grupy kontrolnej. Rozpowszechnienie chorób immunologicznych przed i po dacie indeksu porównywano pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną z wykorzystaniem testu chi-kwadrat. Badanie zostało zatwierdzone przez komisję bietyczną z Kaiser Foundation Research Institute.

Wyniki

Astma była zdiagnozowana rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (13,7 proc. vs. 15,9 proc.; OR=0,83, 95 proc. CI 0,76-0,90). Alergie były częściej diagnozowane w grupie badanej z ASD w porównaniu do grupy kontrolnej (20,6 proc. vs. 17,7 proc.; OR=1,22, 95 proc. CI 1,13-1,31). W szczególności nieżyt nosa, alergie pokarmowe i inne alergie rozpoznano istotnie częściej wśród przypadków z grupy badanej niż u grupy kontrolnej (Tabela 3). Choroby autoimmunologiczne jako grupa były rozpoznawane istotnie częściej u dzieci z ASD niż u grupy kontrolnej (1,0 proc. vs. 0,8 proc.; OR=1,36, 95 proc. CI 1,01-1,83). Łuszczyca była najczęściej diagnozowanym autoimmunologicznym stanem chorobowym u dzieci z autyzmem; występowała ponad dwukrotnie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (0,34 proc. w stosunku do 0,15 proc., OR=2,35, 95 proc. CI 1,36-4,08) (tabela 3).

Tabela 3. Częstość występowania chorób immunologicznych u dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i w grupie kontrolnej (członkowie Kaiser Permanente Northern California urodzeni w latach 1980–2003) (opracowanie własne na podstawie Zebro i in., 2015)

Choroby immunologiczne	Osoby badane z diagnozą ASD (n= 5565) N (w proc.)	Grupa kontrolna (n= 27825) N (w proc.)	OR (iloraz szans) i 95proc.CI (przedział ufności)
jakikolwiek immunologiczny stan chorobowy	1592 (28,61)	7671 (27,57)	1,05 (0,98–1,11)
astma	760 (13,66)	4432 (15,93)	0,83 (0,76–0,90)
jakakolwiek alergia	1148 (20,63)	4914 (17,66)	1,22 (1,13–1,31)
alergie pokarmowe	49 (0,90)	152 (0,50)	1,62 (1,17–2,23)
zapalenie skóry (dermatitis)	405 (7,30)	1908 (6,90)	1,07 (0,95–1,20)
nieżyt nosa (rhinitis)	888 (16,00)	3578 (12,90)	1,30 (1,20–1,41)
inne	498 (8,90)	2107 (7,60)	1,21 (1,09–1,34)
jakakolwiek choroba immunologiczna	57 (1,02)	211 (0,76)	1,36 (1,01–1,83)
określone choroby autoimmunologiczne	cukrzyca typu 1	12 (0,22)	1,15 (0,62 – 2,17)
	łuszczyca (psoriasis)	19 (0,34)	2,35 (1,36 – 4,08)
	łysienie (alopecia)	5 (0,09)	0,71(0,28 – 1,81)
	bielactwo (vitiligo)	6 (0,11)	1,42 (0,57 – 3,52)

Analiza warstwowa pokazała, że astma była diagnozowana rzadziej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej tylko u mężczyzn i dzieci ≥ 6 lat (Tabela 4). Alergiczny nieżyt nosa i alergie pokarmowe współwystępowały z ASD zarówno wśród płci męskiej, jak i żeńskiej, ale inne typy chorób alergicznych współwystępowały z ASD tylko wśród mężczyzn. Alergie pokarmowe były diagnozowane istotnie częściej u dzieci z ASD tylko wśród grupy ≤ 12 lat, a współwystępowanie ASD z innymi typami alergii było podobne w różnych grupach wiekowych. Natomiast związek między ASD a kombinacją wszystkich zaburzeń autoimmunologicznych oraz między ASD a samą łuszczycą był obecny tylko u płci męskiej i dzieci ≥ 12 lat (tabela 4).

Tabela 4. Związek pomiędzy chorobami immunologicznymi a zaburzeniami ze spektrum autyzmu (ASD) uporządkowany według kategorii płci i wieku (członkowie Kaiser Permanente Northern California urodzeni w latach 1980–2003) (opracowanie własne na podstawie Zebro i in., 2015)

Choroba immunologiczna	płeć		kategorie wiekowe (w latach)									
	mężczyźni		kobiety		<6		6–11		12–18		19–26	
	N ^a	OR (95 proc. CI)	N ^a	OR (95 proc. CI)	N ^a	OR (95 proc. CI)	N ^a	OR (95 proc. CI)	N ^a	OR (95 proc. CI)	N ^a	OR (95 proc. CI)
astma	643	0,81 (0,74–0,89)	117	0,96 (0,77–1,19)	63	0,96 (0,71–1,28)	227	0,85 (0,74–0,98)	338	0,78 (0,69–0,89)	82	0,85 (0,65–1,09)
jakikolwiek alergia	963	1,23 (1,14–1,34)	185	1,16 (0,97–1,39)	108	1,20 (0,95–1,51)	403	1,16 (1,03–1,32)	497	1,21 (1,08–1,36)	140	1,52 (1,22–1,88)
alergia pokarmowa	41	1,53 (1,08–2,18)	8	2,22 (0,97–5,11)	11	2,11 (1,03–4,29)	24	2,22 (1,37–3,58)	14	1,32 (0,73–2,38)	0	-
nieżyt nosa (rhinitis)	751	1,31 (1,12–1,40)	137	1,28 (1,04–1,57)	37	1,32 (0,90–1,92)	291	1,24 (1,08–1,43)	431	1,27 (1,12–1,43)	129	1,53 (1,23–1,91)
zapalenie skóry (dermatitis)	319	1,04 (0,91–1,18)	86	1,20 (0,93–1,54)	79	1,06 (0,82–1,38)	164	1,02 (0,85–1,21)	137	1,13 (0,93–1,37)	25	1,53 (0,97–2,42)
inne alergie	437	1,26 (1,08–2,18)	61	0,95 (0,71–1,26)	36	1,26 (0,86–1,84)	203	1,27 (1,08–1,50)	217	1,15 (0,98–1,35)	42	1,29 (0,90–1,83)
jakikolwiek choroby immunologiczne	50	1,49 (1,08–2,05)	7	0,83 (0,37–1,86)	2	-	11	0,91 (0,47–1,76)	32	1,70 (1,13–2,57)	12	1,19 (0,63–2,26)
łuszczyca (psoriasis)	18	2,88 (1,60–5,18)	1	-	0	-	1	-	12	2,95 (1,42–6,10)	6	3,61 (1,25–0,44)
cukrzyca typu 1	10	1,14 (0,57–2,27)	2	-	0	-	2	-	7	1,20 (0,52–2,78)	3	-

^a liczba dzieci z ASD; OR – iloraz szans, CI – przedział ufności

Gdy ograniczono analizy do dzieci urodzonych w KPNC (kohorta urodzeniowa), wzór wniosków był podobny do tych z populacji ogólnej. Astmę diagnozowano znacznie rzadziej, podczas gdy alergia pokarmowa i łuszczyca była diagnozowana istotnie częściej wśród przypadków z grupy badanej niż u grupy kontrolnej. Wzorzec wyników był także podobny dla chorób immunologicznych zdiagnozowanych przed wiekiem, w którym po raz pierwszy diagnozowano ASD. W okresie poprzedzającym pierwsze diagnozy ASD, astma była diagnozowana rzadziej (OR=0,81, 95 proc. CI 0,70-0,93), a alergia (OR=1,06, 95 proc. CI 0,94-1,20) i zaburzenia autoimmunologiczne (OR=1,97, 95 proc. CI 0,94-4,13) były diagnozowane częściej u dzieci z autyzmem w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej (Zebro i in., 2015).

Dyskusja wyników

Opisywane populacyjne badanie kliniczno-kontrolne pokazało, że astma była diagnozowana rzadziej, a alergie (w szczególności alergie pokarmowe i nieżyt nosa) oraz łuszczyca były diagnozowane częściej u dzieci z ASD w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice kliniczno-kontrolne w odniesieniu do astmy i chorób autoimmunologicznych były widoczne tylko u płci męskiej. Nie wykryto koincydencji czasowej pomiędzy pojawieniem się u dziecka choroby układu odpornościowego a rozpoznaniem w zakresie wystąpienia ASD.

Astma i ASD

Wyniki badania nie są zgodne z wynikami z poprzednich dwóch dużych badań, z których każde odnotowało większą częstość występowania astmy u dzieci z ASD w porównaniu z grupą kontrolną (Chen i in., 2013; Gurney i in., 2006). Chen i współautorzy wykorzystali dane z bazy krajowego ubezpieczenia zdrowotnego w Tajwanie i stwierdzili większą częstość występowania astmy udokumentowaną w dokumentacji medycznej pośród 1598 dzieci z ASD (średni wiek 17 lat) w porównaniu do 6393 przedstawicieli grupy kontrolnej dopasowanych pod względem wieku i płci (23,3 proc. w porównaniu z 15,3 proc.). W przeciwieństwie do opisywanego badania Chen i współautorzy nie dopasowali grupy badanej i grupy kontrolnej pod względem łącznej długości członkostwa w planie ochrony zdrowia. W rezultacie, jeżeli dzieci z ASD były dłużej monitorowane niż przedstawiciele grupy kontrolnej, to mogły mieć więcej czasu, aby zostać zdiagnozowane pod kątem astmy. Wyniki opisywanego badania nie są również zgodne z wynikami badania krajowego zdrowia dziecka w USA (Gurney i in., 2006). W tym badaniu częstość występowania astmy zgłaszana przez rodziców była nieco wyższa (różnica nie była istotna statystycznie) u 483 dzieci z ASD w stosunku do 84 789 przedstawicieli grupy kontrolnej w wieku między 3-17 lat (17,6 proc. vs. 13,5 proc.). Badania Gurney opierały się jednak na rodzicielskich zgłoszeniach astmy, które mogły być stroniczne. Z badania opisywanego w pierwszym przykładzie tego rozdziału wynika, że częstość występowania astmy była podobna w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Wszystkie zanotowane przypadki astmy wystąpiły jedynie u chłopców (Mrozek-Budzyn i in., 2013). Z badania Zebro i współautorów wynika zaś, że astma była rzadziej diagnozowana u dzieci z ASD niż w grupie kontrolnej, ale infor-

macja ta odnosi się jedynie do płci męskiej. W populacji ogólnej astma występuje częściej u chłopców niż u dziewczynek w wieku przednastoletnim, a ta różnica związana z płcią wydaje się odwracać po 15. roku życia, co oznacza, że wtedy jest diagnozowana częściej u płci żeńskiej (Yunginger i in., 1992). Kolejne duże badania są niezbędne do replikacji/powielenia opisywanych ustaleń i zbadania potencjalnych mechanizmów, które mogłyby wyjaśnić poczynione powyżej obserwacje.

ASD i alergie

Wnioski z opisywanego badania w odniesieniu do przewagi występowania alergii pokarmowej u osób z ASD z grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej są podobne do opisanych przez dwa poprzednie badania przeprowadzone w oparciu o dane z raportu rodzicielskiego (Chaidez i in., 2013; Gurney i in., 2006). Częstość występowania alergii pokarmowej w grupie kontrolnej w opisywanym badaniu (0,5 proc.) była jednak znacznie niższa niż 3,2 proc. zgłoszone przez Gurney i jego współpracowników oraz 11 proc. zgłoszone przez Chaidez. Wyniki w opisywanym badaniu z uwagi na to, że są oparte na udokumentowanych diagnozach lekarskich, mogą zbyt nisko szacować prawdziwą częstość występowania tych chorób, bo łagodniejsze przypadki mogły umknąć uwadze lekarzy. Niemniej jednak ocena ta, choć może być nieco zaniżona, to jako oparta na danych z dokumentacji medycznej jest raczej bardziej precyzyjna niż ocena oparta jedynie na informacjach pochodzących od rodziców.

W badaniu Zebro i in. częstość występowania nieżyty nosa była również wyższa wśród przypadków z ASD z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Ten rezultat jest podobny do opisanego przez Chen i jego współpracowników, pomimo różnic metodologicznych między tymi dwoma badaniami. Choć w obu badaniach czerpano wiedzę z diagnoz odnotowanych w dokumentacji medycznej, częstość występowania nieżyty nosa w grupie kontrolnej w badaniach Zebro (12,9 proc.) była o połowę mniejsza niż podano w badaniu Chen (27 proc.). W opisywanych badaniach występowanie alergii określono przez co najmniej dwie diagnozy w rejestrach medycznych. Chen i współautorzy nie podają szczegółów dotyczących sposobu dokonywania diagnozy alergii. Stwierdzenie w badaniu opisywanym częstszego występowania alergii u dzieci z ASD w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań, w których dokonywano diagnozy w zakresie alergii z wykorzystaniem metod obiektywnych (testów skórnych i/lub występowania u nich wysokiego miana swoistych przeciwciał klasy IgE lub immunologicznej reaktywności komórkowej, w tym podwyższonego TNF- α i/lub IL-12, lub produkcji specyficznych mózgowych przeciwciał jako markerów biologicznych reakcji alergicznych) (Magalhaes i in., 2009; Mostafa, Al-Ayadhi, 2013; Mostafa i in., 2008). Z badania opisywanego w pierwszym przykładzie tego rozdziału wynika, że częstość występowania alergii (dane były podawane bez uwzględnienia podziału na różne postacie chorób alergicznych) była podobna w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Według wyników tego badania u chłopców z grupy badanej choroby alergiczne inne niż astma występowały cztery razy częściej niż u dziewczynek. Podwyższone ryzyko występowania chorób alergicznych w grupie dzieci z autyzmem było związane jedynie z występowaniem alergii lub astmy u ojca, w grupie kontrolnej zaś ryzyko to podnosiło się również wtedy, gdy choroba

o alergicznym podłożu występowała także u matki lub dziadków dziecka (Mrozek-Budzyn i in., 2013).

ASD i zaburzenia autoimmunologiczne

Badania Zebro i jego współpracowników wykazały, że u dzieci z autyzmem częściej występowały choroby autoimmunologiczne (jako cała grupa różnych chorób o tym podłożu) w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak nie znaleziono różnicy w częstości występowania cukrzycy typu I między grupą badaną a grupą kontrolną, w przeciwieństwie do dwóch poprzednich badań (Chen i in., 2013; Kohane i in., 2012). W badaniu Chen, na przykład, częstość występowania cukrzycy typu I w grupie badanej była około 3 razy wyższa niż w grupie kontrolnej (0,3 proc. względem 0,1 proc.). Z uwagi na to, że w badaniu Chen, osoby z ASD z grupy badanej były dłużej monitorowane w ramach KPNC niż osoby z grupy kontrolnej, miały one większą możliwość uzyskania rozpoznania diagnozy cukrzycy typu I niż grupa kontrolna, co mogło wpłynąć na przewagę występowania tej choroby wśród przedstawicieli grupy badanej. W badaniu Zebro i współautorów dopasowano grupę kontrolną do grupy badanej pod względem długości członkostwa KPNC właśnie po to, aby uniknąć takiego błędu jak w badaniach Chen. Kohane i jego współpracownicy przeanalizowali dane medyczne z czterech różnych planów zdrowotnych i stwierdzili, że częstość występowania cukrzycy typu I w grupie badanej była dwukrotnie większa niż w grupie kontrolnej (0,67 proc. vs 0,29 proc.). Korzystanie z kilku różnych planów opieki zdrowotnej także podwyższa ryzyko popełnienia błędu selekcji. Wyniki badania opisywanego są oparte na danych z jednego planu opieki.

W badaniu Zebro łuszczyca była bardziej powszechna u dzieci z ASD w porównaniu z grupą kontrolną. Częstość występowania łuszczycy w grupie kontrolnej była podobna do opisanej przez Wu i jego współpracowników, którzy oszacowali częstość występowania łuszczycy u dzieci i młodzieży z wykorzystaniem danych z dokumentacji medycznej (Wu i in., 2011). Łuszczyca diagnozowana była częściej u dzieci ≥ 12 lat, co było zgodne z dotychczasową wiedzą na ten temat, według której częstość występowania łuszczycy wzrasta z wiekiem (Gelfand i in., 2005; Kurd, Gelfand, 2009). Z wcześniej prowadzonych badań Croen wynikało, że alergia u matki i łuszczyca podczas ciąży były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ASD u potomstwa (Croen i in., 2005). Z opisywanego badania wynika, że te same choroby immunologiczne występują częściej u dzieci z ASD w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki te sugerują, że podłoże genetyczne będące podstawą ww. zaburzeń immunologicznych może być również związane z etiologią ASD. W populacji ogólnej częstość występowania większości chorób immunologicznych, w tym łuszczycy, jest większa u kobiet niż u mężczyzn (Matusiewicz i in., 2014; Voskuhl, 2011). W badaniu Zebro i jego zespołu, u osób płci męskiej z ASD z grupy badanej choroby te występowały częściej niż u osób płci żeńskiej. Biorąc pod uwagę, że ASD występuje 4-5 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet (Wing 1981; Popek, 2015) i że zaburzenia autoimmunologiczne są stosunkowo rzadkie, potrzebna jest większa liczba badań, aby potwierdzić różnice między płciami zaobserwowane w opisywanym badaniu.

Komentarz do badania Zebro i współautorów:

Mocne strony badania z metodologicznego punktu widzenia to:

- Badanie dotyczyło licznej grupy osób z ASD (grupa badana).
- W badaniu populację odniesienia stanowiła baza pierwotna, która była wcześniej zaplanowana, bo grupa przypadków i grupa kontrolna pochodziły z jednej bazy danych, co stanowiło zmniejsza ryzyko błędu selekcji.
- Przy doborze grupy kontrolnej zastosowano dopasowanie indywidualne (rok urodzenia, płeć, długość członkostwa w KPNC), wzmocnione dopasowaniem częstościowym w maksymalnie wysokiej proporcji 5:1.
- Przy doborze grupy kontrolnej prawidłowo przeprowadzono dobór losowy.
- Dość jasno zostały określone kryteria włączenia lub wyłączenia z badań pod kątem diagnozy w zakresie chorób układu odpornościowego.
- Zarówno diagnoza ASD, jak i diagnozy w zakresie poszczególnych chorób układu odpornościowego były oparte na danych pochodzących z dokumentacji medycznej (nie na raportach rodzicielskich), dodatkowo wymagano dwukrotnego potwierdzenia każdej diagnozy.
- Diagnoza ASD w części przypadków została poddana procesowi walidacji przy pomocy wystandaryzowanych narzędzi do diagnozy klinicznej.

Słabe strony badania z metodologicznego punktu widzenia to:

- Brak informacji o ewentualnym wpływie czynników zakłócających na wielkość miar porównawczych.

Wątpliwości i uwagi, jakie mogą się nasuwać przy analizie opisywanego badania:

- Nie można wykluczyć tego, że w grupie kontrolnej pewna niewielka liczba pacjentów miała objawy ASD, które nie zostały nigdy zdiagnozowane w ramach KPNC.
- W pewnej liczbie przypadków choroby układu odpornościowego mogły wystąpić zarówno u pacjentów z grupy badanej, jak i grupy kontrolnej, ale z uwagi na małe nasilenie objawów diagnoza w tym zakresie nie była odnotowana w dokumentacji KPNC.
- Proces walidacji diagnozy ASD przy pomocy wystandaryzowanych narzędzi diagnostycznych (ADOS, ADI-R) nie został przeprowadzony w odniesieniu do całej populacji z grupy badanej.
- W opisywanym badaniu nie pogrupowano wyników według podtypów ASD (konkretne diagnozy nozologiczne w zakresie ASD), co z jednej strony nie daje pełnej informacji co do częstości współwystępowania chorób układu odpornościowego z poszczególnymi podtypami ASD, ale z drugiej jest zgodne z tendencją obecnie obowiązującej klasyfikacji DSM5, według której w ASD podtypów się już nie różnicuje.
- Pewnym ograniczeniem tego badania jest to, że nie dopasowano osób z ASD z grupy badanej do grupy kontrolnej pod względem rasy/pochodzenia etnicznego, czyli czynników, które mogą być związane z częstością występowania

niektórych chorób autoimmunologicznych, takich jak łuszczyca (Helmick i in., 2014).

Wyżej wymienione uwagi nie wydają się jednak wywierać znaczącego wpływu ani na poprawność wewnętrzną, ani na zewnętrzną tego badania.

Zarówno rozbieżności w wynikach badań, które były opisywane w tym rozdziale, jak i często sprzeczne ze sobą informacje o wynikach innych tego typu badań przytaczane podczas opisanej dyskusji wyników, wskazują na to, że ryzyko popełnienia błędów w badaniach kliniczno-kontrolnych jest dość duże. Studiując piśmiennictwo lub podejmując wyzwanie przeprowadzenia takich badań trzeba zwrócić szczególną uwagę na metodologię, by móc prawidłowo ocenić poprawność wewnętrzną i zewnętrzną badania, a co za tym idzie – wiarygodność jego wyników.

Podsumowanie

Z opisanego powyżej badania kliniczno-kontrolnego „Choroby immunologiczne w ASD” przeprowadzonego i opisanego w 2015 roku przez O. Zebro i jego współpracowników wynika niezbicie, że niektóre jednostki chorobowe związane z nieprawidłowym działaniem układu odpornościowego istotnie częściej występują u pacjentów z ASD aniżeli u ich rówieśników (u których zaburzenia ze spektrum autyzmu nigdy zdiagnozowane nie były). Z powyższej informacji należy wysnuć wnioski, że lekarze, którzy biorą udział w diagnozowaniu i planowaniu procesu terapeutycznego dzieci z ASD, podczas zbierania wywiadu chorobowego powinni szczególną wagę przywiązywać do objawów czy zdarzeń medycznych, które mogłyby wskazywać na to, że w przypadku danego pacjenta można podejrzewać dysfunkcje o podłożu immunologicznym, a co za tym idzie, trzeba niezwłocznie skierować go na pogłębioną diagnostykę w zakresie prawidłowości działania układu odpornościowego.

Bibliografia

- Angelidou, A., Alysandratos, K., Asadi, S., Zhang, B., Francis, K., i in. (2011). Brief report: allergic symptoms in children with Autism Spectrum Disorders. More than meets the eye? *Journal of Autism Developmental Disorders*, 41(11), 1579-85.
- Arshad, S., Karmaus, W., Raza, A., Kurukulaarachthy, R., Matthews, S., i in. (2012). The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130 (2), 427-34. DOI: 10.1016.
- Asher, M., Montefort, S., Bjorksten, B., Lai, C., Strachan, D., i in. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi country cross-sectional surveys. *Lancet*, 368, 733-43.
- Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., Van de Water, J. (2011a). Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(1), 40-45.

- Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., Van de Water, J. (2011b). Altered T cell responses in children with autism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(5), 840-849.
- Ashwood, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Pessah, I., Van de Water, J. (2011c). Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders. *Journal Neuroimmunol*, 232(1-2), 196-199.
- Bakkaloglu, B., Anlar, B., Anlar, F., Oktem, F., Pehlivanurk, B., Unal, F., Ozbesler, C., Gokler, B. (2008). Atopic features in early childhood autism. *European Journal of Paediatric Neurology*, 12(6), 476-479.
- Bartel, H. (2002). Budowa i rozwój układu limfatycznego. W: K. Zeman (red.), *Zaburzenia odporności u dzieci*, 23-39. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T. (1996). *Podstawy epidemiologii*. Łódź: Instytut Medycyny Pracy.
- Beaglehole, R., Bonita, R., Kjellstrom, T. (2002). *Podstawy epidemiologii*. Łódź: Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy.
- Bilbo, S., Jones, J., Parker, W. (2012). Is autism a member of a family of diseases resulting from genetic/cultural mismatches? Implications for treatment and prevention. *Autism Research and Treatment*, 910946, DOI: 10.1155/2012/910946.
- Cárdaba, B., Llanes, E., Chacártegui, M. i in. (2007). Modulation of allergic response by gene-environment interaction: olive pollen allergy. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 17(Suppl.1), 83-87.
- Chaidez, V., Hansen, R., Hertz-Picciotto, I. (2013). Gastrointestinal Problems in Children with Autism, Developmental Delays or Typical Development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(5), 1117-1127.
- Chen, M., Su, T., Chen, Y., Hsu, J., Huang, K., Chang, W., Chen, T., Bai, Y. (2013). Comorbidity of allergic and autoimmune diseases in patients with autism spectrum disorder: A nationwide population-based study. *Research in autism spectrum disorders*, 7, 205-212.
- Cornfield, J.A., Haenszel, W. (1960). Some aspects of retrospective studies. *Journal of Chronic Diseases*, 11, 4-523.
- Croen, L., Braunschweig, D., Haapanen, L., Yoshida, C., Fireman, B., Grether, J., Kharrazi, M., Hansen, R., Ashwood, P., Van de Water, J. (2008). Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biological Psychiatry*, 64, 583-588.
- Croen, L., Grether, J., Yoshida, C., Odouli, R., Van de Water, J. (2005). Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 15, 151-157.
- Durka, P. (2003). *Wstęp do współczesnej statystyki*. Warszawa: Wydawnictwo Adamantan.
- Enstrom, A., Lit, L., Onore, C., Gregg, J., Hansen, R., Pessah, I., Hertz-Picciotto, I., Van de Water, J., Sharp, F., Ashwood, P. (2009). Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23, 124-133.
- Gelfand, J., Stern, R., Nijsten, T., Feldman, S., Thomas, J., Kist, J., Rolstad, T., Margolis, D. (2005). The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(1), 23-26.
- Goines, P., Ashwood, P. (2013). Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicology and Teratology*, 36, 67-81.
- Gore S., Altman D. (1997). *Statystyka w praktyce lekarskiej*. Warszawa: Wyd. Naukowe PWN.

- Grether, J., Croen, L., Anderson, M., Nelson, K., Yolken, R. (2010). Neonatally measured immunoglobulins and risk of autism. *Autism Research*, 3(6), 323-332.
- Gurney, J., McPheeters, M., Davis, M. (2006). Parental report of health conditions and health care use among children with and without autism: National Survey of Children's Health. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 160(8), 825-830.
- Helmick, C., Lee-Han, H., Hirsch, S., Baird, T., Bartlett, C. (2014). Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *American Journal Preventive Medicine*, 47(1), 37-45.
- Heuer, L., Ashwood, P., Schauer, J., Goines, P., Krakowiak, P., Hertz-Picciotto, I., Hansen, R., Croen, L., Pessah, I., Van de Water, J. (2008). Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism Research*, 1(5), 275-283.
- Heuer, L., Rose, M., Ashwood, P., Van de Water, J. (2012). Decreased levels of total immunoglobulin in children with autism are not a result of B cell dysfunction. *Journal of Neuroimmunology*, 251(1-2), 94-102.
- Idzik, K. (2012). Czynniki środowiskowe i genetyczne wpływające na rozwój alergii dróg oddechowych. *Medycyna Środowiskowa – Environmental Medicine*, 15(4), 142-149
- Jabłoński L. (1999). *Epidemiologia. Podręcznik dla lekarzy i studentów*. Lublin: Wydawnictwo – Folium.
- Jakóbiński, M. (2007). Regulacja odpowiedzi immunologicznej, pamięć immunologiczna. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 250-260. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Jakóbiński, M. (2007). Układ dopełniacza. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 68-75. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Jakóbiński, M. (2007). Główne komponenty i zasadnicze cechy odpowiedzi immunologicznej. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 1-5. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Jakóbiński, M., Gołąb, J. (2007). Narządy limfatyczne. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 6-20. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Jakóbiński, M., Lasek, W., Makowski, M. (2007). Przeciwciała. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 21-46. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Jędrzychowski W., Penar A. (2000). *Statystyczna analiza wyników badań naukowych w medycynie i biologii*. Kraków: Wydawnictwo UJ.
- Jędrzychowski, W. (2002). *Podstawy epidemiologii*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Jędrzychowski, W. (2004). *Zasady planowania i prowadzenia badań naukowych w medycynie*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Jędrzychowski, W. (1986). *Epidemiologia*. Warszawa: PZWL.
- Jóźwiak J., Podgórski J. (2006). *Statystyka od podstaw*. Warszawa: Polskie Wydawnictwo Ekonomiczne.
- Jyonouchi, H. (2010). Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6(3), 397-411.
- Jyonouchi, H., Geng, L., Cushing-Ruby, A., Quraishi, H. (2008). Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study. *Journal of Neuroinflammation*, 21, 5-52.
- Jyonouchi, H., Geng, L., Cushing-Ruby, A., Quraishi, H. (2008). Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study. *Journal of Neuroinflammation*, 5, 52.
- Kohane, I., McMurry, A., Weber, G., MacFadden, D., Rappaport, L., Kunkel, L., Bickel, J., Wattanasin, N., Spence, S., Murphy, S., Churchill, S. (2012). The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One*, 7(4): e33224.
- Krieger, N. (1992). Overcoming the absence of socioeconomic data in medical records: validation and application of a census-based methodology. *American Journal Public Health*, 82(5), 703-710.
- Kundi M. (2006) Causality and the Interpretation of Epidemiological Evidence. *Environmental Health Perspectives*, 114, 969-974.
- Kurd, S., Gelfand, J. (2009). The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(2), 218-224.
- Lasek, W. (2007). Immunomodulacja. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 470-477. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Lasek, W. (2007). Nadwrażliwość. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 344-375. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Lasek, W. (2007). Układ odpornościowy związany z błonami śluzowymi. W: J. Gołąb, M. Jakóbiński, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 263-275. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Li, X., Chauhan, A., Sheikh, A., Patil, S., Chauhan, V., Li, X., Ji, L., Brown, T., Malik, M. (2009). Elevated immune response in the brain of autistic patients. *Journal Neuroimmunology*, 207(1-2), 111-116.
- Lis, G., Bręborowicz, A., Cichoń-Jarosz, E., Sobkowiak, P., Gazurek, D., Swiatły, A. (2004). Częstość alergicznego nieżytu nosa i spojówek u dzieci szkolnych w Krakowie i w Poznaniu w świetle badania ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Otolaryngologia Polska*, 58(6), 1103-1109.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H. Jr., Leventhal, B., DiLavore, P., Pickles, A., Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 30(3), 205-223.
- Lord, C., Rutter, M., Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 24(5), 659–685.
- Lucarelli, S., Frediani, T., Zingoni, A., Ferruzzi, F., Giardini, O., Quintieri, F., Barbato, M., D'Eufemia, P., Cardi, E. (1995) Food allergy and infantile autism. *Panminerva Medica Journal*, 37(3), 137-141.
- Magalhaes, E., Pinto-Mariz, F., Bastos-Pinto, S., Pontes, A., Prado, E., de Azevedo, L. (2009) Immune allergic response in Asperger syndrom. *Journal Neuroimmunology*, 216(1-2), 108-112.
- Mantel, N., Haenszel, W. (1959) Statistical aspects of analysis of data from retrospective studies of diseases. *Journal of National Cancer Institute*, 22, 48-719.
- Matusiewicz, D., Koerber, A., Schadendorf, D., Wasem, J., Neumann, A. (2014). Childhood psoriasis-an analysis of german health insurance data. *Pediatric Dermatology*, 31(1), 8-13.

- Mostafa, G., Al-Ayadhi, L. (2013). The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. *Journal Neuroimmunology*, 261(1-2), 77-81.
- Mostafa, G., Hamza, R., El-Shahawi, H. (2008). Allergic manifestations in autistic children: Relation to disease severity. *Journal of Pediatric Neurology*, 6(2), 115-123.
- Mrożek-Budzyn, D., Majewska, R., Kiełtyka, A., Augustyniak, M. (2013). Czynniki ryzyka i częstość występowania alergii i astmy u dzieci z autyzmem – badania kliniczno-kontrolne. *Przegląd Epidemiologiczny*, 67(4), 761-764.
- Odihambo, J., Williams, H., Clayton, T., Robertson, C., i in. (2009). Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J. Allergy Clinical Immunology*, 124, 1251-8.
- Parascandola M., Weed D. (2001). Causation in epidemiology. *Journal of Epidemiology Community Health*, 55, 905-912.
- Pardo, C., Vargas, D., Zimmerman, A. (2005). Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *International Review of Psychiatry*, 17(6), 485-495.
- Peden, D., Reed, Ch.E. (2010). Environmental and occupational allergies. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 125, 150-161.
- Pisiewicz, K., Doniec, Z., Wanat-Krzak, M. (2003). Epidemiologia chorób alergicznych u dzieci w Polsce. *Standardy Medyczne*, 10(5 Suppl.), 6-14.
- Playfair, J.H.L., Chain, B.M. (2005). *Immunologia w zarysie*, 10-56, 72-80. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Popek, L. (2015). Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD). Podział, epidemiologia, diagnoza. W: A. Rozetti, F. Rybakowski (red.), *Spektrum autyzmu – neurorozwojowe zaburzenia współwystępujące*, 7-17. Łódź: Krajowe Towarzystwo Autyzmu O/ Łódź.
- Samoliński B., Hałat Z., Samolińska-Zawisza, U. (2007) Epidemiologia nieżytów nosa, astmy i AZS na podstawie badań ECRHS i ISAAC w Polsce. *Alergia*, 3, 10-12.
- Samoliński, B., Sybilski, A., Raciborski, F., Tomaszewska, A., Samel-Kowalik., P, i in. (2009) Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP. *Astma, Alergia, Immunologia*, 14, 27-43.
- Schreier, E., Schöeniger, E. (1943). Lungkrebs und Tabakenrauch. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 54, 9-261.
- Shephard, D. (1995). *John Snow: Anaesthetist to a Queen and Epidemiologist to a Nation*. Cornwall, Prince Edward Island: York Point Publishing.
- Siedlar, M. (2017). Pierwotne niedobory odporności. Pobrane z: www.mp.pl. Data dostępu: 03.01.2017
- Stigler, K., Sweeten, T., Posey, D., McDougle, C. (2009). Autism and immune factors: a comprehensive review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(4), 840-860.
- Suzuki, K., Matsuzaki, H., Iwata, K., Kameno, Y., Shimmura, C., Kawai, S., Yoshihara, Y., Wakuda, T., Takebayashi, K., Takagai, S., Matsumoto, K., Tsuchiya, K., Iwata, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Sugiyama, T., Mori, N. (2011). Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. *PLoS One*, 6(5), e20470.
- Tchórzewski, T. (2002). Najważniejsze funkcje układu odpornościowego. W: K. Zeman (red.), *Zaburzenia odporności u dzieci*, 16-22. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Vargas, D., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A., Pardo, C. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of Neurology*, 57(1), 67-81.
- Vinten-Johansen, P., i in. (2003) *Cholera, Chloroform, and the Science of Medicine: A life of John Snow*. Oxford: Oxford University Press.
- Voskuhl, R. (2011). Sex differences in autoimmune diseases. *Biology of Sex Differences*, 2(1), 1.
- Wańkowicz-Kalińska, A. (2007). Zjawiska autoimmunizacyjne. W: J. Gołąb, M. Jakóbsiak, W. Lasek, T. Stokłosa (red.), *Immunologia*, 377-395. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Wing, L. (1981) Sex ratios in early childhood autism and related conditions. *Psychiatry Research*, 5(2), 129-137.
- Wu, J., Black, M., Smith, N., Porter, A., Jacobsen, S., Koebnick, C. (2011). Low prevalence of psoriasis among children and adolescents in a large multiethnic cohort in southern California. *Journal of the American Academy Dermatology*, 65(5), 957-964.
- Yunginger, J., Reed, C., O'Connell, E., Melton, L., O'Fallon, W., Silverstein, M. (1992). A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964–1983. *American Review of Respiratory Disease*, 146(4), 888-894.
- Zejda, J. (2004). Efekt kohorty. *Medycyna Środowiskowa*, 7(1), 49-55.
- Zerbo, O., Leong, A., Barcellos, L., Bernal, P., Fireman, B., Croen, L. (2015). Immune Mediated Conditions in Autism Spectrum Disorders. *Brain Behavior, and Immunity*, 46, 232-236. DOI:10.1016.
- Zieliński, A. (2013). Badania kliniczno-kontrolne. *Przegląd Epidemiologiczny*, 67, 171-179.
- Zieliński, A., Mazurek, J. (2002). Badanie związków przyczynowych w epidemiologii. *Ruch Filozoficzny*. Warszawa: Polskie Towarzystwo Filozoficzne, T. 59, 275-87.

Metoda badania pojedynczego i wielokrotnego studium przypadku jako metody badawcze

Małgorzata Janas-Kozik, Ireneusz Jelonek, Lena Cichoń

Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii Wieku Rozwojowego

Katedra Psychiatrii i Psychoterapii

Wydział Lekarski w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o

Wprowadzenie

Metoda badania pojedynczego (*single case study*) i wielokrotnego (*multiple case study*) studium przypadku może być rozpatrywana w kontekście badań psychologicznych, w naukach społecznych i ekonomicznych. W każdym z tych obszarów niesie w przekazie inną obserwację, lecz w konsekwencji prowadzi do tych samych wniosków podsumowujących, wskazujących na wartość tej metody dla nauki i badaczy. W tekście autorzy używają zamiennie pojęć pojedyncze studium przypadku i studium przypadku (*case study*). Studium przypadku jako metoda naukowa powinno być oparte o rzetelną obserwację, zobiektywizowaną i zracjonalizowaną, w której wywód prowadzony jest systematycznie i w sposób uporządkowany oraz przejrzysty (Wójcik, 2013).

W rozdziale wyodrębniono dwie części: część I, w której zostały przedstawione wiadomości teoretyczne dotyczące tej metody badawczej i część II, prezentująca opis konkretnych przypadków klinicznych.

VII.1. Metoda badania pojedynczego i wielokrotnego studium przypadku – teoria.

Studium przypadku – definicja

W diagnostyce psychologicznej studium przypadku określane jest jako wyczerpująca jakościowa metoda badawcza, która polega na stosowaniu wielu metod w celu postawienia jak najdokładniejszej diagnozy psychologicznej. W psychologicznym studium przypadku wykorzystywane są różnorodne narzędzia diagnostyczne, m.in. wywiad, testy psychologiczne, projekcyjne, kwestionariusze osobowościowe czy genogram. Studium przypadku jest taką metodą, którą sam badacz kreuje mając do dyspozycji cel diagnozy, poszukując przyczyn, powiązań, potrzeb czy sytuacji. W tej metodzie jednostka jest najważniejsza, jedyna i niepowtarzalna, a zatem studium przypadku jest metodą badawczą jakościową, która oznacza idiograficzne stanowisko teoriopoznawcze. Zgodnie z tym założeniem wartością jest badanie pojedynczego przypadku, a nie szukanie teorii czy ogólnych praw (Szostak, 1981; Jaworowska-Obłój, 1968; Nowak, 1970; Wallen, 1964).

To stanowisko jest zgodne z założeniem przyjmowanym w filozofii i innych naukach humanistycznych, w których wartością jest zrozumienie i opisanie indywidualności ludzkiej. Wg Stefana Nowaka (1970) studium przypadku „jest metodą badania, w której badacz dąży do wszechstronnego opisu pewnej zbiorowości lub jednostki z uwzględnieniem bogatego zestawu zmiennych, gdzie interesują go zarówno wartości zmiennych, jak i zależności między nimi. Przedmiot badania ma charakter jednostkowy. Do badania przystępuje się bez wstępnych hipotez, z zamiarem dokładnego zbadania złożonego zjawiska w jego rzeczywistym kontekście” (Nowak 1970; pobrane ze strony internetowej: [https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_\(psychologia\)](https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_(psychologia)) z dnia 2.11.2016 r.).

W analizie przypadku należy wziąć pod uwagę dane ilościowe (wyniki badań kwestionariuszowych, testów projekcyjnych czy innych) i jakościowe oraz odnieść je do tzw. norm populacyjnych. Równocześnie, jeżeli stwierdzi się jakiegokolwiek odmienności w funkcjonowaniu psychicznym, to wymaga to od badacza przeprowadzenia dalszej obserwacji lub przeanalizowania dotychczasowych jej wyników w celu stworzenia sprawdzalnego wyjaśnienia odnotowanej obserwacji, a także sprawdzenia wydedukowanych z wyjaśnienia twierdzeń (Szostak, 1981; Jaworowska-Obłój, 1968; Nowak, 1970; Wallen, 1964).

Studium przypadku jest również wykorzystywane jako metoda badawcza jakościowa w naukach o zarządzaniu oraz naukach ekonomicznych (Wójcik, 2013; Yin, 2009, za: Wójcik, 2013). Nauki te rekomendują użycie metody studium przypadku w celu znalezienia odpowiedzi na pytania mające charakter odkrywczy, a więc dotyczące tego, „jak” i „dlaczego” dane zjawisko występuje. To co ważne w tej perspektywie, to znalezienie wartości użytecznej wynikającej z analizy przypadku.

Jakie jest znaczenie studium przypadku jako metody badawczej?

Metoda *case study* jest znana od bardzo dawna, ale popularyzowana od lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia. Obecnie (od lat dziewięćdziesiątych XX wieku) jest uznana metodą naukowo-badawczą.

Posługując się studium przypadku jako metodą badawczą mamy dostęp do najbogatszego źródła danych – mogą to być m.in. obserwacje czy wywiady od wielu podmiotów. W studium przypadku analiza zmiennych schodzi na drugi plan, natomiast tym, co najważniejsze dla badacza, a tym samym co stanowi wartość tej metody, jest skupienie się na zjawisku (jednostkowym pacjencie lub grupie podobnych klinicznie pacjentów), a co za tym idzie, jego zrozumienie. W przypadku medycyny dotyczy to objawów, ich rozumienia w różnych kontekstach – spełnienia wymogów kryterialnych i kategoryalnych dla danej diagnozy, czyli odniesienie się do obowiązujących klasyfikacji chorób i zaburzeń psychicznych (np. DSM-5), ale również znaczenia objawów w obszarze rówieśniczym czy rodzinnym, rozumianych zwykle jako mechanizmy obronne.

Studium przypadku jest niczym innym jak wnioskowaniem opartym na doświadczeniu (wnioskowanie empiryczne). Szczególnie cenna w *case study* jest konfrontacja doświadczenia z teorią, a w konsekwencji – próba stworzenia własnej teorii wyjaśniającej zjawisko (objawy i ich konsekwencje dla pacjenta, rodziny, środowiska zewnętrznego), jak również wykazanie np. fałszu teorii już istniejącej lub jej potwierdzenie (Wójcik, 2013).

Funkcja i typ studium przypadku – strategia badawcza

W naukach społecznych mówimy o dwóch paradygmatach – pozytywistycznym i fenomenologicznym (Wójcik, 2013). W tym pierwszym zakładamy istnienie realnego, obiektywnego, poznanego poprzez doświadczenie otoczenia. Ważne jest, aby badacz przyjął pozycję zewnętrznego obserwatora, neutralnego, czyli rozumiejącego swoje emocje, które pojawiają się w każdym procesie. Natomiast w drugim paradygmacie opieramy się na subiektywnym doświadczeniu obserwatora, badacza, a obserwowany przedmiot kreowany jest przez subiektywne interpretacje badacza (obserwatora). Te dwa paradygmaty, które łączą się z rozumieniem otoczenia, są podstawą dwóch podejść badawczych: dedukcyjnego i indukcyjnego (Wójcik, 2013). To pierwsze odpowiada paradygmatowi pozytywistycznemu, zgodnie z którym rozumowanie badacza jest następujące: przesłanki badania są prawdziwe, a więc wnioski są również prawdziwe (nie są fałszywe), a dzieje się tak, gdy rozumowanie (dedukcja) jest logiczne. Można również ten tok rozumowania określić w sposób bardzo ogólny – „od ogółu do szczegółu”. Natomiast w podejściu indukcyjnym „od szczegółu do ogółu”, na podstawie obserwacji zjawiska (pacjenta) oraz doświadczenia stawiamy wnioski, które niekoniecznie muszą być prawdziwe (Wójcik, 2013). Jak przedstawiono powyżej, studium przypadku można traktować również jako strategię badawczą.

Znaczenie metody badania: pojedynczego i wielokrotnego studium przypadku

a) Kiedy przeprowadzamy badanie metodą pojedynczego studium przypadku?

- Istnieją te same przesłanki, co w badaniu eksperymentalnym: lepsze poznanie danego zjawiska lub np. w medycynie, prezentacja pacjenta (jednostkowego), który ma określone objawy kliniczne, dany sposób funkcjonowania, zastosowane określone interwencje terapeutyczne farmakologiczne i nefarmakologiczne. Daje to możliwość przeanalizowania objawów pacjenta i ich zrozumienia oraz przyjrzenia się zastosowanej strategii postępowania terapeutycznego. Tym samym umożliwia także zwrócenie uwagi na różne aspekty szczegółowe z uwagi na to, że każda podjęta obserwacja i zastosowana strategia postępowania jest oparta, w dużej mierze, na subiektywnym doświadczeniu, ale umożliwia jednocześnie wymianę obserwacji z innymi badaczami, a tym samym pozyskanie nowych informacji.
- Jeżeli przypadek jest wyjątkowy, krytyczny, z punktu widzenia określonej teorii – „czarny łabędź”.
- Badane zjawisko (zaburzenie) ma charakter długotrwały.

Największe znaczenie w metodzie pojedynczego studium przypadku mają badania wyjątków – „czarnych łabędzi”. Metoda ta jest ważna, gdy jej celem jest falsyfikacja danej teorii lub gdy dana teoria jeszcze nie jest zbudowana, a powyższa metoda ma dać jej podwaliny i stanowić preludium (badanie pilotażowe) dla dalszych badań, w tym tworzenia i testowania hipotez (Wójcik, 2013).

b) Kiedy prowadzimy badanie wielokrotnego studium przypadku?

Przesłanki mogą być takie same jak w prowadzeniu wielu eksperymentów. Możemy w badaniu dobrać podobne lub odmienne przypadki, co w konsekwencji prowadzi do podobnych lub odmiennych wniosków. Proponowanie lub propagowanie jakiejś teorii, która oparta jest na podstawie wielokrotnych studiów przypadku, uznane jest za bardziej rzetelne niż na podstawie jednego przypadku.

c) Znaczenie studium pojedynczego przypadku jako wiarygodnej metody badawczej.

Na wiarygodność tej metody badawczej składa się kilka czynników:

- Pozyskanie danych z kilku niezależnych źródeł informacji, np. wywiad przeprowadzony z rodzicami, innymi osobami, które znają pacjenta (dziecko), jak również możliwość obserwacji zachowania dziecka, a więc jego zbadanie. Do tego należy dołączyć zobiektywizowane wyniki badań (dokumenty) oraz materiały dodatkowe – np. nagrania wideo. Wykorzystanie tych różnych niezależnych źródeł powinno prowadzić do tych samych wniosków. Zasada przedstawiona powyżej nosi nazwę triangulacji.
- Spełnienie tzw. czterech kryteriów poprawności:
 1. poprawność konstruktów, czyli np. diagnozy,

2. poprawność wewnętrzna – konieczność ustalenia powiązań i przedstawienie wyjaśnień konkurencyjnych (np. diagnoza różnicowa szeroko rozumiana),
3. poprawność zewnętrzna – możliwość tworzenia uogólnień,
4. rzetelność – tj. poprawne udokumentowanie w protokole badawczym przeprowadzonych czynności tak, aby każdy następny badacz mógł przeprowadzić badanie wg tych samych procedur (Wójcik, 2013).

Studium przypadku określane jest również „naturalnym eksperymentem”, gdyż uogólnienie wniosków sformułowanych na podstawie pojedynczego studium przypadku powinno być tak samo rozpatrywane, jak w przypadku pojedynczego eksperymentu. W studium pojedynczego przypadku najważniejszy jest celowy dobór konkretnego pacjenta, a nie wybranie go w sposób losowy. Z uwagi na to, że cechy pacjenta zdeterminowane są przez czynniki zewnętrzne (np. taki, a nie inny obraz kliniczny, czy wyniki badań dodatkowych) i są one niezależne od osoby badacza, dlatego wnioski wyciągnięte na podstawie studium pojedynczego przypadku powinny być generalizowane (z dużą ostrożnością) w odniesieniu do innych przypadków w podobnych okolicznościach (np. innych pacjentów z podobnym obrazem klinicznym) (Wójcik, 2013).

Wielokrotne studia przypadku mogą (ale nie muszą) jeszcze bardziej utrwalić wnioski badawcze. Jest tu podobieństwo do sytuacji wielokrotnie przeprowadzanego eksperymentu (Wójcik, 2013).

Stosując metodę pojedynczego czy wielokrotnego studium przypadku konieczne jest, aby badacz wskazał miejsce badanego przypadku w kontekście istniejącej teorii (czy stanowi jej potwierdzenie, zaprzeczenie, czy może modyfikację), jak również wziął pod uwagę wszystkie czynniki zapewniające poprawność badania i rozpatrzył przypadek w kontekście określonego paradygmatu (Wójcik, 2013).

d) Czy istnieją „słabe” strony badania metodą pojedynczego studium przypadku?

Krytycy tej metody badawczej twierdzą, iż nie można uogólniać wniosków sformułowanych na jej podstawie. Należy zawsze pamiętać, czemu służy metoda badawcza pod postacią pojedynczego studium przypadku i wziąć pod uwagę, że stanowi ona konieczne uzupełnienie badań ilościowych.

Warto przytoczyć pięć mitów o badaniach metodą studium przypadku (wg: Flyvbjerg, 2005):

1. Wiedza teoretyczna jest bardziej wartościowa od wiedzy praktycznej.
2. Nie można dokonywać uogólnień na podstawie pojedynczego przypadku i dlatego studium przypadku nic nie wnosi do rozwoju naukowego.
3. Studium przypadku jest użyteczne w stawianiu hipotez, podczas gdy inne metody są bardziej odpowiednie dla testowania hipotez i budowy teorii.
4. Studium przypadku zawiera skrzywienie skierowane ku weryfikacji.
5. Podsumowanie studium przypadku jest często trudne.

Wszystkie te mity można obalić (Flyvbjerg, 2005).

Ad. 1. Studium przypadku przynosi dużą wiedzę jednostkową i szczegółową, dotyczącą badanego zjawiska, która jest następnie wykorzystana w praktyce, gdy mamy do czynienia z podobnymi zjawiskami, sytuacjami. Studium przypadku jest

formą indywidualnego doświadczenia w praktykowaniu odpowiednich umiejętności, czyli zdobywaniu doświadczenia. Dla badaczy studium przypadku jest możliwością dostępu do bliskości konkretnej sytuacji (przypadku) wraz ze wszystkimi szczegółami widzianymi z różnych perspektyw i narracji (np. wywiady z różnymi osobami: rodzicami, opiekunami, rodzeństwem, nauczycielem, pedagogiem szkolnym, rówieśnikami, wywiad przeprowadzony z pacjentem, obserwacja wykonana przez badacza). Studium przypadku umożliwia przez pryzmat szczegółów (niuansów) zdobywanie wiedzy oraz rozwoju umiejętności w celu prowadzenia dalszych badań. Konkretnie doświadczenie, które wynika ze studium przypadku, przybliża do badanej rzeczywistości, jak również koryguje wiedzę poprzez komunikaty zwrotne badanych i ich otoczenie włączone w proces badania (objawy pacjenta, wyniki badań biochemicznych czy psychologicznych, poparte obserwacjami badacza oraz wywiadem od osób z otoczenia pacjenta).

Ad. 2. W studium pojedynczego przypadku należy odnieść się do przypadku tzw. „czarnego łabędzia”, czyli do wyjątku. Na jego podstawie można pokusić się o uogólnienie na zasadzie wykluczenia w odniesieniu do większej populacji („wyjątek potwierdza regułę”). Niekoniecznie ten pogląd potwierdza się w studium przypadku. Co więcej, strategiczny dobór przypadków może prowadzić w końcu do uogólnień. Wybór studium przypadku jako metody badawczej powinien zależeć od problemu badawczego, jak również uwarunkowań, konieczności i możliwości prowadzenia badania. Studium przypadku jest również formą testowania pewnych hipotez, podobnie jak to ma miejsce w badaniach porównawczych, stosowanie tej, a nie innej metody badawczej jest uwarunkowane przesłankami podanymi powyżej. Jest dobrą metodą wykazywania fałszywych założeń.

Ad. 3. Studium przypadku doskonale nadaje się zarówno do weryfikowania hipotez badawczych, jak również budowania teorii, szczególnie w przypadku wykazywania fałszywego toku rozumowania czy wnioskowania (przykład z „czarnym łabędziem”, który nie zawsze można rozumieć jako wyjątek, ale bardziej jako inną możliwość). Jeżeli chociaż jedna obserwacja nie jest zgodna z założeniem czy twierdzeniem, to takie założenie należy uznać za błędne i ten tok rozumowania zrewidować bądź zarzucić. Studium przypadku jest idealną formą badawczą w przypadku tzw. „wyjątkowych sytuacji” czy „wyjątków”. Tzw. „typowy” przypadek zazwyczaj nie jest źródłem bogatej wiedzy. Najwięcej informacji dostarczają przypadki ekstremalne. Ponadto spoglądanie na przypadek z wielu perspektyw – tej zorientowanej na zrozumienie, ale i tej zorientowanej na działanie – daje głębsze zrozumienie problemu, zbadanie jego przyczyn i następstw niż opisanie problemu i określenie częstości jego występowania, np. przypadki ekstremalne, decydujące czy paradygmatyczne. Te trzy kategorie przypadków reprezentują dobór do badania zorientowany na uzyskanie informacji.

Przypadki ekstremalne, nazywane również dewiacyjnymi, służą uzyskaniu informacji o niecodziennych, nietuzinkowych przypadkach, które zawierają szczególne niuansy czy problemy. Mają one za zadanie wskazać alternatywy, różnorodność spojrzenia i obrazu klinicznego, a tym samym wzbogacić wiedzę na temat danego konkretnego przypadku. Są w związku z tym bardzo przydatne dla nauki i poszerzania wiedzy w konkretnym obszarze.

Przypadki decydujące przede wszystkim służą poszerzeniu wiedzy w obszarze konkretnego zagadnienia i pozwalają na dedukcyjne spojrzenie, tzn. jeśli to (nie) jest prawdziwe dla tego przypadku, to (nie) jest też prawdziwe dla wszystkich pozostałych.

Przypadki paradygmatyczne to te, których badanie i śledzenie pozwala ustanowić pewną szkołę badawczą lub rozwinięcie metafory. Są to te wszystkie przypadki, które bardziej podkreślają ogólne cechy badanego zagadnienia niż wskazują jego wyjątkowość. W odniesieniu do przypadków paradygmatycznych nie istnieją żadne standardy, do których można się odnieść, dlatego są najlepszą bazą do tworzenia nowych szkół i należy brać pod uwagę, że często opierają się na intuicji badającego.

Należy jeszcze wspomnieć o maksymalnym zróżnicowaniu przypadków. Jeżeli badamy kilka przypadków, które różnią się między sobą np. pewnymi objawami klinicznymi, raczej brzeżnymi niż osiowymi, wynikami niektórych badań, uwarunkowaniami społeczno-rodzinno-kulturowymi czy wręcz biologicznymi (w rozumieniu osobowościowych), to tą drogą uzyskujemy informacje o znaczeniu różnych uwarunkowań. Tym samym poszerzamy wiedzę dotyczącą konkretnego przypadku i możemy ją uogólnić i poszerzyć o nowe spojrzenie oraz zakres.

Badacz studium przypadku musi być jednak bardzo uważny, gdyż np. przypadek, który w zamierzeniu miał być decydujący, może okazać się przypadkiem ekstremalnym.

Ad. 4. Badacze studium przypadku, którzy zbyt „przywiązują się” do swojej hipotezy badawczej, mogą mieć poważne problemy z jej weryfikacją. Fakt ten może ograniczać wartość naukową studium przypadku jako metody badawczej. Z tego powodu w studium przypadku nieodzowna jest weryfikacja swoich interpretacji badawczych, co z resztą jest również konieczne w innych metodach badawczych i studium przypadku nie jest wyjątkiem. Z literatury przedmiotu jednak jasno wynika, iż to właśnie studium przypadku zawiera większe skrzywienie ku falsyfikacji wstępnych pojęć niż ku ich weryfikacji.

Ad. 5. Podsumowanie studium przypadku jest często trudne.

W założeniu studium przypadku jako metody badawczej nie jest wprowadzanie uogólnień czy tworzenie np. schematów badawczych. Wartość tej metody polega na dogłębnej ocenie jednostkowej z uwzględnieniem szczegółów, wyjątkowości i wieloznaczności, którą daje konkretny przypadek. W studium przypadku raczej chodzi o prace nad szczegółami niż nad tworzeniem ogólnych zasad. Badacz studium przypadku raczej pozostawia badanie otwartym niż próbuje wyciągać daleko idące wnioski, przez co daje kolejnym badaczom przestrzeń zarówno dla ich narracji, jak i buduje ciekawość badawczą.

Przedstawione wiadomości teoretyczne dotyczące metody badania pojedynczego i wielokrotnego studium przypadku definiują tę metodę badawczą, podają zarówno znaczenie studium przypadku jako metody badawczej, jak i jej strategię badawczą. Omawiają, kiedy przeprowadzamy badanie metodą pojedynczego studium przypadku, a kiedy wielokrotnego studium przypadku, wymieniając również mity dotyczące tej metody. Stanowią część I rozdziału. Natomiast w części II autorzy prezentują dwa opisy kliniczne przypadków z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, zgodnie z klasyfikacją DSM-5.

VII.2. Prezentacja przypadków klinicznych

Pierwsze studium przypadku:

Pacjent MJ, płci męskiej, 13 l., uczeń VI klasy szkoły podstawowej.

Dane z wywiadu rozwojowego pacjenta zostały przedstawione w tabeli nr 1.

Tabela 1. Dane z wywiadu pacjenta MJ (opracowanie własne)

Dane z wywiadu rozwojowego:	
Wywiad urodzeniowy:	<ul style="list-style-type: none"> urodzony z ciąży pierwszej, poród w 38. tygodniu ciąży, siłami natury, Apgar 9/10 (zasinienie powłok), masa ciała – 2800 g, długość ciała – 54 cm, obwód głowy – 34 cm, przebieg ciąży powikłany – przedwczesne rozwarcie szyjki macicy, wiek rodziców w chwili narodzin: matka – 32 lata, ojciec – 39 lat.
Sytuacja rodzinna:	<ul style="list-style-type: none"> jedynak, wychowywany w rodzinie pełnej.
Wywiad rodzinny:	<ul style="list-style-type: none"> obciążony somatycznie – babcia matczyna: cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, obciążony psychiatrycznie – brat babci matczynej uzależniony od alkoholu.

Dane z wywiadu rozwojowego:	
Rozwój wczesnodziecięcy (wywiad z matką, brak adnotacji w książeczce zdrowia):	<ul style="list-style-type: none"> 5. m-c – leżąc na brzuchu unosił się na przedramionach, kierował głowę w stronę dźwięku, 6. m-c – obracał się samodzielnie z leżenia na plecach do leżenia na brzuchu, 8. m-c – samodzielnie siedział, 10 m-cy – samodzielnie wstawał, stał z podparciem, raczkował, 11 m-cy – pierwsze kroki z przytrzymaniem, 12 m-cy – zaczął samodzielnie chodzić, „leżąc w łóżeczku często zdawał się nie zwracać uwagi na naszą obecność... potrafił godzinami bawić się jedną grzechotką”, „lubił być przytulany, ale jak mu pasowało”, pierwsze słowa około 12. m-ca („mama”), dwu-, trzywyrazowe zdania około 24 m-ca, czasem mówił o sobie w 3. osobie, do 3. r.ż. często chodził na palcach, trening czystości – około 30. m-ca – pieluszka jedynie na noc, od 3. r.ż. bez pieluszki, „ale był problem z przestawieniem na toaletę, do 5. r.ż. wszędzie braliśmy nocnik”, podczas mówienia nie nawiązywał kontaktu wzrokowego, układał klocki w wieże, samochody w rzędzie, na ogół bawił się krótko, ciągle biegał bez celu, trudno go było zainteresować wspólną zabawą, jadł dwa rodzaje zup, nie chciał jeść warzyw, wolał raczej płynne i miksowane papki, w piaskownicy zabierał innym dzieciom zabawki, miał dwa ulubione place zabaw, bał się dźwięku odkurzacza, maszynki do włosów, nie lubił mycia głowy, zasypiał około 24 i budził się przed 6 rano, od 2. r.ż. nie sypiał w dzień, w trakcie spacerów dużo biegał, bez strachu oddalał się od opiekuna, trudno go było czymś zainteresować.

Dane z wywiadu rozwojowego:	
Wywiad z okresu przedszkolnego:	<ul style="list-style-type: none"> do 3,5 r.ż. pobyt jedynie do obiadu – nie chciał jeść posiłków przedszkolnych, nie korzystał z toalety w przedszkolu, w sali siadał przy jednym stoliku, na jednym wybranym krześle, reagował agresją, jeśli usiadło tam inne dziecko, biegał po sali, zabierał zabawki dzieciom chcąc, żeby go goniły, dłuższą chwilę potrafił układać klocki i puzzle, reagował agresywnie, gdy ktoś zburzył jego budowlę, jeżeli coś mu się udało, podskakiwał, klaskał, zaczął dużo mówić pełnymi zdaniami, w domu oglądał bajki o jednoroźcach, odgrywał sceny z bajek, powtarzał całe dialogi, domagał się zakupu figurek, książek o tej tematyce, interesowały go cyfry, szybko uczył się wierszyków, powtarzał opiekunkom w przedszkolu dialogi rodziców, w przedszkolu opowiadał historie o jednoroźcach z dużą szczegółowością, reagował zdenerwowaniem, gdy ktoś mu przerwał, potrafił uporczywie zadawać jedno i to samo pytanie, dopóki nie uzyskał określonej odpowiedzi, również podczas spaceru potrafił podejść do obcej osoby i zadawać uporczywie pytanie, długo nie potrafił nauczyć się sznurować – buty na rzepy nosił do 4. klasy szkoły podstawowej, długo miał problemy z zapinaniem guzików, w trakcie wspólnych zabaw denerwował się, jeżeli nie wykonywał czegoś pierwszy, jedynie na krótką chwilę kierował wzrok w kierunku rozmówcy, domagał się zakładania ciągle tych samych spodni i koszulki, często zdawał się nie słyszeć poleceń, zdawał się nie zwracać uwagi na stany emocjonalne rodziców – „nawet jak byłam chora czy zmęczona, wszystko musiało być już, natychmiast... nigdy nie pytał, czy jestem chora, czy zmęczona, czy smutna...”, w przedszkolu miał jednego kolegę.

Dane z wywiadu rozwojowego:	
Wywiad szkolny (w tym z opisów nauczycieli klasy 1-3):	<ul style="list-style-type: none"> podczas lekcji często wstawał, chował się pod ławkę, spacerował po klasie, wiercił się i huśtał na krześle, głośno coś mówił do siebie i innych, po zwróceniu uwagi potrafił wydawać nieadekwatne dźwięki, np. szczekać, eskalował swoje zachowanie po uzyskaniu uwagi klasy, nie potrafił utrzymać porządku na ławce, w przypadku kiedy ktoś w klasie narozrabiał, z dużą szczegółowością relacjonował zdarzenie, kiedy jeden z kolegów kazał mu ściągnąć spodnie i pokazać pupę nauczycielowi – zrobił to bez zastanowienia, gdy uderzył kolegę pięścią, to nie chciał przeprosić, twierdząc „nie mogło go boleć, bo mnie też nie bolało”, podczas zajęć z wychowania fizycznego „traci kontakt z grupą, jest impulsywny, nie znosi niepowodzeń... cechuje się nadruchością, nadpobudliwością, zaburzeniami koordynacji ruchowej, zwłaszcza przy ruchach naprzemiennych... ma problemy z naśladowaniem bardziej skomplikowanych ruchów...”, „na lekcjach pracuje szybko, niestarannie, często się rozprasza, często zapomina zeszytu, książki”, „nie zawsze właściwie reaguje w sytuacjach konfliktowych”, „często reaguje emocjonalnie nieadekwatnie do sytuacji, stara się współpracować w grupie, ale często stwarza sytuacje konfliktowe”, diagnoza Poradni Psychologiczno-Pedagogicznej (PPP) – „przeciętny poziom rozwoju intelektualnego, przy czym rozumowanie bezsłowne rozwinięte jest na poziomie wyższym niż przeciętny. Powyżej wieku dziecka kształtuje się analiza i synteza wzrokowa oraz myślenie przyczynowo-skutkowe. Na niższym poziomie kształtuje się bezpośrednia pamięć słuchowa. Duża rozpraszalność uwagi. Duża ruchliwość podczas badań testowych, łatwo się zniechęcał”, nadal selektywnie jadał wybrane potrawy, selektywne wybiórcze zainteresowania – muzyka zespołu Big Cyc, historia.
Wywiad szkolny (w tym z opisów nauczycieli klasy 4-6):	<ul style="list-style-type: none"> zmiana szkoły na niepubliczną, klasa 10-osobowa, ogólnie lubiany przez zespół klasowy, miał jednego bliższego kolegę, nadal szczegółowe zainteresowanie historią, odtwarzanie koncertów grupy Big Cyc podczas akademii szkolnych, okresowo impulsywne reakcje na niepowodzenia szkolne – krzyk, piski, uderzenie pięścią w ławkę, wyjście z klasy, głośne komentowanie decyzji nauczyciela, podczas lekcji angażowany do czynności porządkowych, kilkukrotne konflikty z rówieśnikami wynikające z dosłownego rozumienia wypowiedzi – żartu lub bezpośredniego komentarza, poza historią z dużą niechęcią odrabiał lekcje.

Dane z wywiadu rozwojowego:	
Wywiad dotyczący chorób przebytych i aktualnych, dotychczasowych konsultacji, leczenia:	<ul style="list-style-type: none"> w okresie przedszkolnym częste infekcje górnych dróg oddechowych, w wieku 6 lat usunięcie migdałków, w wieku 7 lat złamanie nasady dalszych kości przedramienia wskutek upadku, w wieku 8 lat ospa wietrzna, alergie – od 4 r.ż. alergia na pyłki drzew i traw, pod opieką alergologa sezonowo przyjmowana cetyryzyna, w 1. klasie szkoły podstawowej – konsultacja i diagnoza w PPP, 10 r.ż. konsultacja laryngologiczna, badanie audiologiczne – norma, 10 r.ż. konsultacja okulistyczna – norma, 12 r.ż. konsultacja i diagnostyka neurologiczna – zapis elektroencefalograficzny (EEG) bez odchyień od normy, Rezonans Magnetyczny (RM) głowy – obraz prawidłowy, bez odchyień od normy, 12 r.ż. konsultacja kardiologiczna – bez odchyień od normy.

Problem będący przyczyną pierwszej konsultacji psychiatrycznej (13 r.ż.): skierowany po interwencji Ratownictwa Medycznego w szkole, ze względu na zagrożenie suicydalne – „chłopiec podczas lekcji historii otrzymał ocenę dostateczną z kartkówki, nagle wstał i wybiegł z klasy, pobiegł do biblioteki i stanął na parapecie okna (2. piętro), przytrzymany i ściągnięty z parapetu przez uczniów i nauczycielkę. Jeszcze chwilę po zdarzeniu wypowiadał groźby samobójcze”.

W badaniu psychiatrycznym – w trakcie zbierania wywiadu od rodziców, wierci się na krześle, wstaje, zaczyna spacerować po gabinecie, wtrąca się do rozmowy – uzupełniając wypowiedzi rodziców. Przelotnie nawiązuje kontakt wzrokowy, nie podtrzymuje kontaktu wzrokowego podczas odpowiedzi na pytania badającego. Prawidłowo zorientowany, afekt żywy, momentami mało adekwatny do kontekstu rozmowy, nastroj wyrównany, napęd wzmożony – po zwróceniu uwagi chłopiec siada na krześle, utrzymuje się jednak niepokój ruchowy – wierci się, macha nogą. Odpowiada w linii tematycznej pytań, spontanicznie kieruje rozmowę ku tematyce historii. Pytany o okoliczności „wejścia na parapet” chłopiec potwierdza intencje samobójcze, uzasadniając je poczuciem uzyskania niesprawiedliwej oceny z ważnej dla niego tematyki. W kontekście rozmowy uwagę zwracało „myślenie czarno-białe”. Halucynacjom przeczył, treści urojonych nie wypowiadał. Przeprowadzono z chłopcem „test zwodniczego pudełka” – chłopiec udzielił błędnej odpowiedzi, przedstawiono historyjkę Sally-Ann – chłopiec udzielił błędnej odpowiedzi. Poproszono o interpretację przysłowia – nie daleko pada jabłko od jabłoni – chłopiec udzielił odpowiedzi dosłownej „to przez siłę grawitacji”.

Dla pełniejszego i nowoczesnego zobrazowania przypadku klinicznego w tabeli nr 2 przedstawiono objawy kliniczne prezentowane przez chłopca zgodnie z klasyfikacją DSM-5, (kategorie A i B), w tabeli nr 3 natomiast określono poziom funkcjonowania pacjenta oraz potrzebę wsparcia terapeutycznego.

Tabela 2. Objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD) wg DSM-5 – Kategorie A i B., (opracowanie własne na podstawie: Gałęcki, Świącicki, 2015).

Badany pacjent – MJ	Objawy wg DSM-5	Objawy występujące u pacjenta – obecne (+), nieobecne (-)
	<p>Kategoria A: Trwałe deficyty w zakresie komunikacji społecznej i interakcji społecznych we wszystkich kontekstach, nie zaliczane do ogólnych opóźnień rozwojowych, manifestujące się przez wszystkie trzy z następujących:</p> <ol style="list-style-type: none"> Deficyty w zakresie odwzajemniania społeczno-emocjonalnego, począwszy od nieprawidłowego społecznie nawiązywania i podtrzymywania rozmowy, poprzez ograniczenie dzielenia się zainteresowaniami, emocjami, przeżyciami, ograniczenie odpowiedzi aż do całkowitego braku inicjowania interakcji społecznych. Deficyty w zakresie niewerbalnych komunikacyjnych zachowań wykorzystywanych w interakcjach społecznych, począwszy od słabo zintegrowanej komunikacji werbalnej i niewerbalnej poprzez nieprawidłowości w zakresie kontaktu wzrokowego i mowy ciała lub deficyty w rozumieniu i wykorzystywaniu komunikacji niewerbalnej aż do całkowitego braku ekspresji twarzy lub gestów. Deficyty w zakresie rozwijania i podtrzymywania wzajemnych relacji odpowiednio do poziomu rozwoju (z pominięciem tych z opiekunami), począwszy od trudności z dostosowaniem zachowań do różnego kontekstu społecznego poprzez trudności w dzieleniu się (uczestniczeniu) w zabawach opartych na wyobraźni i podtrzymywaniu przyjaźni aż do widocznego braku zainteresowania ludźmi. 	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
	<p>Kategoria B: Ograniczone, powtarzalne wzorce zachowań, zainteresowań lub aktywności, manifestujące się przynajmniej dwoma z następujących.</p> <ol style="list-style-type: none"> Stereotypowe i powtarzające się wypowiedzi, akty ruchowe lub wykorzystanie obiektów (takie jak: proste stereotypie ruchowe, echolalia, powtarzalne wykorzystywanie obiektów, idiosynkratyczne zwroty). Nadmierne przywiązanie do rutyny, zrytualizowane wzorce werbalnego lub niewerbalnego zachowania lub nadmierny opór wobec zmian (tj. rytuały ruchowe, naleganie na poruszanie się tą samą trasą lub spożywanie tych samych pokarmów, wielokrotnie zadawanie tych samych pytań lub skrajny niepokój wobec małych zmian). Bardzo ograniczone, sztywne zainteresowania, które są nieprawidłowe w zakresie intensywności lub rodzaju (tj. silne przywiązanie do lub zainteresowanie nietypowymi obiektami, zainteresowania nadmiernie zawężone lub perseweracyjne). Hiper- lub hiporeaktywność w odniesieniu do bodźców zmysłowych lub niezwykle zainteresowanie sensorycznymi aspektami środowiska (tj. pozorna obojętność na ból, ciepło, zimno, nieadekwatne reakcje na specyficzne dźwięki i tekstury, nadmierne obwąchiwanie lub dotykanie przedmiotów, fascynacja światłami lub obracającymi się obiektami). 	<p>+/-</p> <p>+/-</p> <p>-</p> <p>-</p>

Tabela 3. Objawy ASD wg DSM-5 – trzy poziomy funkcjonowania (opracowanie własne na podstawie Gałęcki, Świącicki, 2015)

Badany pacjent MJ	Objawy obecne u pacjenta (+) lub nieobecne (-)	Poziom nasilenia ASD	Społeczna komunikacja	Rytuały/powtarzane zachowania/zainteresowania
	-	Poziom 3 „Wymagający bardzo znacznego wsparcia”	Bardzo poważne deficyty w zakresie werbalnej i niewerbalnej komunikacji społecznej powodujące ciężkie upośledzenie funkcjonowania; bardzo ograniczone inicjowanie interakcji społecznych i minimalna odpowiedź na społeczną inicjatywę ze strony innych osób.	Zainteresowania, rytuały i/lub powtarzalne zachowania znacząco zakłócające funkcjonowanie we wszystkich sferach. Znaczący poziom niepokoju w sytuacji nagłego przerwania rytuałów albo rutyn; bardzo trudno przekierować uwagę z zainteresowań lub pacjent szybko do nich powraca. Rytuały, powtarzalne zachowania i/lub zainteresowania pojawiają się na tyle często, że ich występowanie jest oczywiste dla zwykłego obserwatora, zakłócają funkcjonowanie w różnych sytuacjach i kontekstach. Widoczny stres i frustracja w sytuacji, gdy rytuały i powtarzalne zachowania zostają przerwane; trudno przekierować uwagę z zainteresowań.
	+	Poziom 2 „Wymagający znaczącego wsparcia”	Znaczne deficyty w zakresie werbalnej i niewerbalnej komunikacji społecznej; upośledzenie funkcjonowania społecznego zauważalne nawet w sytuacji udzielania wsparcia; ograniczone inicjowanie interakcji społecznych oraz ograniczona lub nietypowa reakcja na społeczną inicjatywę ze strony innych osób.	Rytuały i powtarzalne zachowania w sposób istotny wpływają na funkcjonowanie w jednym lub więcej kontekstach. Osoba jest odporna na podejmowane próby przerwania rytuałów i powtarzalnych zachowań lub przekierowania uwagi z zainteresowań.

Badany pacjent MJ	Objawy obecne u pacjenta (+) lub nieobecne (-)	Poziom nasilenia ASD	Społeczna komunikacja	Rytuały/powtarzane zachowania/zainteresowania
	-	Poziom 1 „Wymagający wsparcia”	Deficyty w zakresie komunikacji społecznej powodują zauważalne trudności w sytuacji braku wsparcia. Trudności w inicjowaniu interakcji społecznych, wyraźnie obecne nietypowe lub nieskuteczne odpowiedzi na społeczną inicjatywę przejawianą przez innych; zmniejszone zainteresowanie nawiązywaniem interakcji społecznych.	Sztywność w zachowaniu może znacząco wpływać na funkcjonowanie w jednym lub wielu obszarach; trudności w „przełączaniu” się z jednej aktywności na drugą; problemy w organizacji i planowaniu hamują samodzielność.

BADANIE PACJENTA PRZEZ PSYCHOLOGA

Przeprowadzono badanie za pomocą prób klinicznych badających teorię umysłu przy pomocy historyjek obrazkowych. Analiza wskazuje, że chłopiec posługuje się myśleniem przyczynowo-skutkowym, jednak przejawia pewne ograniczenia w zakresie przewidywania kolejnych sekwencji zdarzeń. Nie rozumie przekonań I, II i III rzędu, nie rozumie oszustwa, odwzajemniania społeczno-emocjonalnego czy żartu. Wskazuje to na trudności i ograniczenia w rozumieniu sytuacji społecznych, trudności w posługiwaniu się teorią umysłu, czyli wyjaśnianiu i przewidywaniu zachowań swoich oraz innych poprzez odwoływanie się do intencji, uczuć, pragnień i przekonań, których nie można bezpośrednio zobaczyć, ale wnioskuje się o ich istnieniu i wpływie na nasze oraz innych ludzi zachowanie. Badanie zestawem przysłów wskazało na sztywność procesów poznawczych oraz nieprawidłowości przebiegu procesów myślowych w postaci niedostatecznie wykształconego abstrakcyjnego myślenia wpływającego na rozumienie przysłów i metafor. Podsumowując – uzyskane wyniki wskazują na znaczne trudności w mentalizacji stanów emocjonalnych, możliwe trudności komunikacyjne, upośledzoną zdolność abstrahowania i myślenia symbolicznego. Z dużym prawdopodobieństwem, podobnie jak znacząca sztywność cechująca procesy poznawcze, sztywność będzie się również odwzorowywała w sferze wolicjonalnej oraz działania. Myślenie i mowa idiosynkratyczne (Frith, 2005; Baron-Cohen, 2008).

Zaburzenia współistniejące oraz różnicowane z ASD obejmują między innymi zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), deficyty

fragmentaryczne, zachowania opozycyjno-buntownicze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia emocjonalne. Przedstawiono je w tabeli 4.

Tabela 4. Diagnoza różnicowa, zaburzenia współistniejące u badanego pacjenta (opracowanie własne)

ADHD	Deficyty fragmentaryczne	Opozycyjno-buntownicze zaburzenia zachowania	Zaburzenia psychotyczne	Zaburzenia afektywne
ustrukturyzowany wywiad diagnostyczny w kierunku ADHD objawy zaburzeń uwagi 9/9 nadruchości 3/5 impulsywności 3/4	zaburzenia motoryki małej,	często przewrażliwiony, łatwo go urazić, miewa nadmierne wybuchy złości w stosunku do swojego poziomu rozwoju.	brak objawów	obecne: drażliwość, zaburzenia snu – utrudnione zasypianie, małe zapotrzebowanie na sen, „skracanie dystansu vs brak wycucia dystansu” – bezpośrednie komentarze kierowane do nauczycieli, nieznanym dorosłym, deklaracje suicydalne,

Ze względu na obecne u pacjenta objawy deficytu uwagi, nadruchości i impulsywności rozpoznano współwystępowanie u niego ADHD.

PROPONOWANE LECZENIE FARMAKOLOGICZNE I NIEFARMAKOLOGICZNE

Postępowanie niefarmakologiczne:

- Chłopiec
 - psychoedukacja,
 - psychoterapia poznawczo-behawioralna – praca nad modyfikacją dysfunkcyjnych przekonań i zachowań,
 - trening umiejętności społecznych – praca w grupie terapeutycznej – behawioralny trening interakcji społecznych,
 - określenie potrzeb edukacyjnych (diagnoza pedagogiczna),
 - dostosowanie wymagań edukacyjnych.
- Rodzice
 - psychoedukacja,
 - warsztaty terapeutyczne dla rodziców z tematyki pracy z dzieckiem z ADHD i ASD – różnicowanie nieprawidłowych zachowań i objawów, formułowanie poleceń, organizacja miejsca i warunków pracy, tworzenie systemów zasad i konsekwencji, planowanie czasu, itp.

Leczenie farmakologiczne stosowane u opisanego pacjenta prezentuje tabela nr 5.

Tabela 5. Leczenie farmakologiczne stosowane u opisanego pacjenta

Lek	Wskazanie	Efekt, działania niepożądane
Podczas kolejnych wizyt próba farmakoterapii preparatem metylofenidatu o przedłużonym działaniu, z miareczkowaniem dawki do 36 mg w jednej dawce rano	Objawy ADHD, które mimo korygujących oddziaływań terapeutycznych znacząco upośledzały funkcjonowanie szkolne i rówieśnicze chłopca	Poprawa objawowa, poprawa funkcjonowania w obszarze edukacyjnym i rówieśniczym. Zahamowanie apetytu w godzinach dopołudniowych z wtórnym wzrostem apetytu w godzinach wieczornych, epizodycznie wzrost drażliwości w godzinach wieczornych i utrudnione zasypianie.

OBSERWACJA PACJENTA PODCZAS KOLEJNYCH WIZYT

Wobec diagnozy ASD i współwystępującego ADHD duża część relacjonowanych trudności chłopca wynikała z impulsywności i deficytu uwagi, które mimo rozpoczętych oddziaływań korygujących znacząco upośledzały funkcjonowanie rówieśnicze i postępy edukacyjne – zaproponowano farmakoterapię metylofenidatem, w dawce rosnącej do 36 mg. Obserwowano względnie dobrą tolerancję farmakoterapii z poprawą objawową i funkcjonalną (potwierdzoną informacjami ze szkoły).

Rokowanie w dłuższej perspektywie wydaje się być dobre pod warunkiem kontynuacji kompleksowych oddziaływań terapeutycznych.

PODSUMOWANIE

Studium przypadku opisywanego pacjenta zwraca uwagę na fakt, że pomimo licznych markerów nieprawidłowego rozwoju zdarzają się sytuacje późnego formułowania właściwej diagnozy ASD oraz zaburzeń współwystępujących. Opóźnienie diagnozy, a w rezultacie brak wdrożenia w odpowiednim czasie adekwatnych oddziaływań terapeutycznych, w wielu przypadkach może stać się przyczyną pojawienia się zachowania zagrażającego życiu i zdrowiu pacjenta (agresja, próby samobójcze) lub nawarstwiania się kolejnych zaburzeń psychicznych, np. dekompensacji psychotycznych, zaburzeń afektywnych. Przedstawiony opis pacjenta pokazuje, że rzetelnie zebrany wywiad od rodziców, a także pozyskanie danych z innych środowisk, w tym wykorzystanie np. formy opisowej świadectw w klasach 1-3 lub badania w Poradni Psychologiczno-Pedagogicznej (PPP) w połączeniu z badaniem psychiatrycznym i psychologicznym dziecka z użyciem różnych technik badania (w opisanym przypadku metody badającej teorię umysłu – historyjek obrazkowych czy interpretacji przysłów) oraz równie rzetelne odniesienie objawów i wyników dodatkowych technik badawczych do klasyfikacji (DSM-5) pozwala na postawienie właściwej diagnozy (zarówno zasadniczej jak i zaburzeń współwystępujących). To z kolei pozwala na wdrożenie postępowania terapeutycznego niefarmakologicznego z wykorzystaniem warsztatu terapeutycznego adekwatnego do wieku metrykalnego i rozwojowego pacjenta, a także na odpowiednie wsparcie rodziców. Leczenie farmakologiczne w przedstawionym przypadku dotyczy zaburzenia współwystępującego – ADHD.

Drugie studium przypadku:

Pacjent DZ, płci męskiej, 16 l., uczeń I klasy technikum.

Dane z wywiadu rozwojowego zostały przedstawione w tabeli nr 6.

Tabela 6. Dane z wywiadu pacjenta MJ (opracowanie własne)

Dane z wywiadu rozwojowego:	
Wywiad urodzeniowy:	<ul style="list-style-type: none"> urodzony z ciąży pierwszej, poród siłami natury, Apgar 10/10 pkt., cięża i poród przebiegały prawidłowo.
Sytuacja rodzinna:	<ul style="list-style-type: none"> mieszka z matką, jej obecnym partnerem i przyrodnią siostrą, ojciec biologiczny nie ma kontaktu z chłopcem, jest pozbawiony praw rodzicielskich, z kolei poprzedni partner matki ma przyznane prawa rodzicielskie do chłopca – chłopiec sporadycznie się z nim widuje.
Wywiad rodzinny:	<ul style="list-style-type: none"> obciążony somatycznie – nie, obciążony psychiatrycznie – prawdopodobnie w rodzinie matki, ale matka nie zna szczegółów.
Rozwój wczesno-dziecięcy (wywiad z matką, brak adnotacji w książeczce zdrowia):	<ul style="list-style-type: none"> 8 m-cy – samodzielne siadanie, 10 m-cy – pierwsze słowo, dalszy rozwój mowy, wg matki, przebiegał prawidłowo, 11 m-cy – pierwsze kroki z przytrzymaniem, 12 m-cy – zaczął samodzielnie chodzić, Trening czystości opanował prawidłowo, „...w piaskownicy nie potrafił dzielić się zabawkami...”, zabawy – „...przesypywał pieniądze z kubeczka do kubeczka...”, bawił się sam, nie włączał członków rodziny do wspólnej zabawy.
Wywiad z okresu przedszkolnego (uzupełniony o opis funkcjonowania chłopca z opinii przedszkolnej):	<ul style="list-style-type: none"> przedszkole od 4 r.ż., „on przeważnie to był odludkiem”, bawił się sam, sam nie inicjował kontaktów z innymi dziećmi, w towarzystwie innych dzieci nie odzywał się, chętnie rozmawiał z dorosłymi, słownictwo – bogate, obfite w dorosłe sformułowania, potrafił wielokrotnie zadawać matce to samo pytanie, w trakcie rozmowy nie zawsze utrzymywał kontakt wzrokowy, zabawy – lubił na rolce papieru wypisywać kolejne liczby, nie potrafił w zabawie udawać, nie potrafił kłamać, miał trudność w naśladowaniu ruchów podczas zabawy.

Dane z wywiadu rozwojowego:	
Wywiad szkolny (uzupełniony o opisy funkcjonowania ze świadectw szkolnych z klas 1-3):	<ul style="list-style-type: none"> typ samotnika, „ja widzę tylko jednego kolegę z nim”, czasem wypowiadał się nieadekwatnie do sytuacji, „mówił rzeczy, których nie wypadało mówić, ale nie rozumiał, że to było niewłaściwe”, wypowiedzi pedantyczne, nie używał slangu młodzieżowego, nie rozumiał żartów, zwrotów potocznych, prawdomówny, „nad wyraz dorosły, za mało dziecka”, wolał towarzystwo starszych od siebie osób, miał trudność we współpracy w grach zespołowych, „...jak mu się powiedziało 5 minut, to odliczał, co do sekundy...”, bardzo konkretny, hobby – lubił zapamiętywać liczbę i czas piosenek na wszystkich albumach muzycznych, w szkole uczył się dobrze, nie miał problemów z nauką, szczególnie interesowała go informatyka, nauczyciele nie zgłaszali problemów, w szkole był spokojny, nie sprawiał większych problemów wychowawczych, choć czasem ulegał wpływom starszych kolegów, nigdy nie był badany w Poradni Psychologiczno-Pedagogicznej, nie był konsultowany psychiatrycznie ani neurologicznie.
Wywiad dotyczący chorób przebytych i aktualnych, dotychczasowych konsultacji, leczenia:	<ul style="list-style-type: none"> nie choruje przewlekle, alergie – nie, w 6 r.ż. uraz głowy, był badany po urazie przez lekarza Izby Przyjęć, nie było wskazań do hospitalizacji, nie miał wykonywanego badania obrazowego głowy, szczepiony zgodnie z kalendarzem szczepień.

PROBLEM BĘDĄCY PRZYCYNĄ PIERWSZEJ KONSULTACJI PSYCHIATRYCZNEJ (16 R.Ż.)

Pacjent został przywieziony przez Zespół Ratownictwa Medycznego bezpośrednio z Komisariatu Policji, gdzie chłopiec zgłosił się z próbką swojego moczu i domagał się przeprowadzenia badań toksykologicznych. Jak podawał pacjent, około 3. nad ranem wymknął się z domu. „Czekałem pod komisariatem, zacząłem biegać, jeździć na rowerze, chciałem znormalnieć, żeby wszystko powiedzieć... że nie chcę wracać do domu... bo tam jest źle, to w jaki sposób nas traktują, ...rodzice są agresywni, jeśli się chce z nimi nawiązać kontakt, ...mam podejrzenia, że jestem otruwany od małego... że dosypują nam do jedzenia jakąś substancję, z wiekiem coraz gorzej się czułem, mama nie pozwalała mi jeść poza domem, ostatnio mi rozwaliła komputer ze złości, bo chciałem z nią porozmawiać... jak zaczynamy być normalni, to oni nam coś podają, jak jesteśmy grzeczni, to oni uważają, że jesteśmy niegrzeczni... bardzo się martwię o moją siostrę... Mam wspomnienia z dzieciństwa, mama pokazywała mi tabletki i powiedziała, że jak dorosnę, to dowiem się, co mi jest...”. Chłopiec relacjonował, że trują go nie tylko jego opiekunowie, ale „cała rodzina jest zamieszana”. O trucie podejrzewał m.in. swoją babcię – „ona jest taka dziwna”. Twierdził, że jego prawdziwi rodzice nie żyją.

Podejrzewał, że jego matka jest jego macochą. Mówił, że matka obgaduje go i śmieje się z niego. O partnerze matki mówił, że „...jest z kręgu złego...”. Chłopiec podawał, iż ma też myśli o opiekunach „...że mnie molestują, ale tak nie jest...”, „...że mama zabiła tatę, ale to chyba też nie...”. Relacjonował, że słyszał w głowie tykanie zegara. Miewał też w głowie „...negatywne myśli, czasem samobójcze, że ja w tym domu nie wytrzymam...”. Pacjent podawał jednak, że nie chce się zabić, „chcę się z domu wyrwać”. Nigdy nie podejmował żadnych prób „S”. Narkotyki stosował 2-3 lata temu, „marihuana, amfetamina, kilka razy w życiu, po prostu spróbowałem przez kolegów”. Podawał także: „budzę się bardzo często w nocy”. W ostatnim czasie bał się wychodzić z domu.

Z kolei matka podawała, iż partner poinformował ją około 7. rano, że syna nie ma w domu. Matka zauważyła, że chłopiec od kilku miesięcy dziwnie się zachowuje. W poprzednim tygodniu miała dwukrotnie w domu interwencje policji, a raz musiała odebrać syna z komisariatu. Chłopiec bowiem zarzucał swoim opiekunom alkoholizm. W poprzednim tygodniu rozbił też bez powodu szybę w domu. Zaczął również mniej jeść i późno chodzić spać. Nie stosował się do poleceń, mimo że wcześniej nie sprawiał problemów wychowczych. „On jakby w dwóch światach żyje”. W przeszłości palił papierosy, pił sporadycznie alkohol, przyznał się także matce, że cztery razy stosował marihuanę.

W badaniu psychiatrycznym – chłopiec był zorientowany wszechstronnie, w zachowanym kontakcie werbalnym. Nastrój miał chwiejny z tendencją do wesołkowatości, napęd – w graniach normy. Mimika była uboga. Wypowiadał urojenia ksobne, prześladowcze, trucią. Zgłaszał pseudohalucynacje słuchowe. Podawał okresowo występujące myśli samobójcze bez tendencji do realizacji.

W trakcie hospitalizacji u pacjenta obserwowano chwiejny nastrój. Chłopiec prezentował ambiwalencję i ambitendencję. Większość pobytu pozostawał napięty, podejrzliwy, dziwaczny, wycofany. Wypowiadał urojenia prześladowcze, trucią, błędnego utożsamiania osób dotyczące rodziny, jak i personelu. Urojeniuowo interpretował drobne dolegliwości somatyczne.

Chłopiec miał wykonane TK głowy (wynik był prawidłowy)

BADANIE PACJENTA PRZEZ PSYCHOLOGA

Po uzyskaniu poprawy u pacjenta przeprowadzono badanie teorii umysłu z wykorzystaniem prób klinicznych pod postacią historyjek obrazkowych. Na przedstawionym materiale pacjent rozumiał sytuacje związane z żartem, oszustwem, podstępem, występowały problemy z zauważaniem sytuacji odwzajemnienia przysługi. Zauważono problemy z rozumieniem przekonań II rzędu – wnioskowaniem o przekonaniach jednej osoby na temat przekonań innej osoby. Problem ten może być przyczyną trudności z przyjęciem perspektywy innej osoby.

Dodatkowo zauważono w trakcie badania, że pacjent skupiał się na często nieistotnych szczegółach, przy czym pomijał inne, bardziej istotne elementy, co skutkowało tym, że pacjent w trakcie odpowiadania na pytanie czasami pomijał cały kontekst opisywanych sytuacji.

Wykonano również badanie testem przysłowia, który pacjent wykonał poprawnie, co wskazuje na umiejętność myślenia abstrakcyjnego. W trakcie całego badania pacjent wykazywał niepokój, dopytywał się o ocenę wykonania.

W tabeli nr 7 przedstawiono objawy kliniczne prezentowane przez chłopca zgodnie z klasyfikacją DSM-5, (kategorie A i B), w tabeli nr 8 natomiast określono poziom funkcjonowania pacjenta oraz potrzebę wsparcia terapeutycznego

Tabela 7. Objawy ASD wg DSM-5 – Kategorie A i B. (opracowanie własne na podstawie Gałęcki, Świącicki, 2015)

Badany pacjent – DZ	Objawy wg DSM-5	Objawy występujące u pacjenta – obecne (+), nieobecne (-)
	<p>Kategoria A: Trwałe deficyty w zakresie komunikacji społecznej i interakcji społecznych we wszystkich kontekstach nie zaliczane do ogólnych opóźnień rozwojowych, manifestujące się przez wszystkie trzy z następujących:</p> <p>1. Deficyty w zakresie odwzajemniania społeczno-emocjonalnego począwszy od nieprawidłowego społecznie nawiązywania i podtrzymywania rozmowy poprzez ograniczenie dzielenia się zainteresowaniami, emocjami, przeżyciami, ograniczenie odpowiedzi aż do całkowitego braku inicjowania interakcji społecznych.</p> <p>2. Deficyty w zakresie niewerbalnych komunikacyjnych zachowań wykorzystywanych w interakcjach społecznych począwszy od słabo zintegrowanej komunikacji werbalnej i niewerbalnej poprzez nieprawidłowości w zakresie kontaktu wzrokowego i mowy ciała lub deficyty w zrozumieniu i wykorzystywaniu komunikacji niewerbalnej aż do całkowitego braku ekspresji twarzy lub gestów.</p> <p>3. Deficyty w zakresie rozwijania i podtrzymywania wzajemnych relacji, odpowiednio do poziomu rozwoju (z pominięciem tych z opiekunami) począwszy od trudności z dostosowaniem zachowań do różnego kontekstu społecznego poprzez trudności w dzieleniu się (uczestniczeniu) w zabawach opartych na wyobraźni i podtrzymywaniu przyjaźni aż do widocznego braku zainteresowania ludźmi.</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>

Badany pacjent – DZ	Objawy wg DSM-5	Objawy występujące u pacjenta – obecne (+), nieobecne (-)
	Kategoria B: Ograniczone, powtarzalne wzorce zachowań, zainteresowań lub aktywności, manifestujące się przynajmniej dwoma z następujących.	
	1. Stereotypowe i powtarzające się wypowiedzi, akty ruchowe lub wykorzystanie obiektów (takie jak proste stereotypie ruchowe, echolalia, powtarzalne wykorzystywanie obiektów, idiosynkratyczne zwroty).	+
	2. Nadmierne przywiązanie do rutyny, zrytualizowane wzorce werbalnego lub niewerbalnego zachowania, lub nadmierny opór wobec zmian (tj. rytuały ruchowe, naleganie na poruszanie się tą samą trasą lub spożywanie tych samych pokarmów, wielokrotne zadawanie tych samych pytań lub skrajny niepokój wobec małych zmian).	+/-
	3. Bardzo ograniczone, sztywne zainteresowania, które są nieprawidłowe w zakresie intensywności lub rodzaju (tj. silne przywiązanie do lub zainteresowanie nietypowymi obiektami, zainteresowania nadmiernie zawężone lub perseweracyjne).	+
	4. Hiper- lub hiporeaktywność w odniesieniu do bodźców zmysłowych lub niezwykle zainteresowanie sensorycznymi aspektami środowiska (tj. pozorna obojętność na ból, ciepło, zimno, nieadekwatne reakcje na specyficzne dźwięki i tekstury, nadmierne obwąchiwanie lub dotykanie przedmiotów, fascynacja światłami lub obracającymi się obiektami).	-

Tabela 8. Objawy ASD wg DSM-5 – trzy poziomy funkcjonowania (opracowanie własne na podstawie Gałęcki, Świącicki, 2015)

Objawy obecne u pacjenta (+) lub nieobecne (-)	Poziom nasilenia ASD	Spółeczna komunikacja	Rytuały/powtarzane zachowania/zainteresowania
-	Poziom 3 „Wymagający bardzo znacznego wsparcia”	Bardzo poważne deficyty w zakresie werbalnej i niewerbalnej komunikacji społecznej powodujące ciężkie upośledzenie funkcjonowania; bardzo ograniczone inicjowanie interakcji społecznych i minimalna odpowiedź na społeczną inicjatywę ze strony innych osób.	Zainteresowania, rytuały i/ lub powtarzalne zachowania znacząco zakłócające funkcjonowanie we wszystkich sferach. Znaczący poziom niepokoju w sytuacji nagłego przerwania rytuałów albo rutyn; bardzo trudno przekierować uwagę z zainteresowań lub pacjent szybko do nich powraca. Rytuały, powtarzalne zachowania i/lub zainteresowania pojawiają się na tyle często, że ich występowanie jest oczywiste dla zwykłego obserwatora, zakłócają funkcjonowanie w różnych sytuacjach i kontekstach. Widoczny stres i frustracja w sytuacji, gdy rytuały i powtarzalne zachowania zostają przerwane; trudno przekierować uwagę z zainteresowań.
-	Poziom 2 „Wymagający znaczącego wsparcia”	Znaczne deficyty w zakresie werbalnej i niewerbalnej komunikacji społecznej; upośledzenie funkcjonowania społecznego zauważalne nawet w sytuacji udzielania wsparcia; ograniczone inicjowanie interakcji społecznych oraz ograniczona lub nietypowa reakcja na społeczną inicjatywę ze strony innych osób.	Rytuały i powtarzalne zachowania w sposób istotny wpływają na funkcjonowanie w jednym lub więcej kontekstach. Osoba jest odporna na podejmowane próby przerwania rytuałów i powtarzalnych zachowań lub przekierowania uwagi z zainteresowań.

Objawy obecne u pacjenta (+) lub nieobecne (-)	Poziom nasilenia ASD	Społeczna komunikacja	Rytuały/powtarzane zachowania/zainteresowania
+	Poziom 1 „Wymagający wsparcia”	Deficyty w zakresie komunikacji społecznej powodują zauważalne trudności w sytuacji braku wsparcia. Trudności w inicjowaniu interakcji społecznych, wyraźnie obecne nietypowe lub nieskuteczne odpowiedzi na społeczną inicjatywę przejawianą przez innych; zmniejszone zainteresowanie nawiązywaniem interakcji społecznych.	Sztywność w zachowaniu może znacząco wpływać na funkcjonowanie w jednym lub wielu obszarach; trudności w „przełączaniu” się z jednej aktywności na drugą; problemy w organizacji i planowaniu hamują samodzielność.

Zaburzenia współistniejące oraz różnicowane z ASD obejmują między innymi zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), deficyty fragmentaryczne, zachowania opozycyjno-buntownicze, zaburzenia psychotyczne, zaburzenia emocjonalne. Przedstawiono je w tabeli 9.

Tabela 9. Diagnoza różnicowa, zaburzenia współistniejące u badanego pacjenta.

ADHD	Deficyty fragmentaryczne	Opozycyjno-buntownicze zaburzenia zachowania	Zaburzenia psychotyczne	Zaburzenia afektywne
brak objawów	brak objawów	odrzućanie wymagań dorosłych, niespełnianie reguł, kłamstwa, niszczenie mienia	urojenia, pseudohalucynacje, niespójność reakcji emocjonalnych	zaburzenia snu, chwiejny nastrój, brak dystansu

Ze względu na obecne u pacjenta urojenia ksobne, prześladowcze, trucią, pseudohalucynacje, niespójność reakcji emocjonalnych rozpoznano współwystępowanie schizofrenii paranoidalnej.

PROPONOWANE LECZENIE FARMAKOLOGICZNE I NIEFARMAKOLOGICZNE

Postępowanie niefarmakologiczne:

- Chłopiec
 - psychoedukacja,
 - po zakończeniu hospitalizacji trening umiejętności społecznych – praca w grupie terapeutycznej – behawioralny trening interakcji społecznych lub terapia w ramach oddziału dziennego psychiatrii dla dzieci i młodzieży,
 - określenie potrzeb edukacyjnych (diagnoza pedagogiczna),
 - dostosowanie wymagań edukacyjnych,
 - terapia społeczna – stwarzanie warunków minimalizujących skutki zawieszenia pełnionych przez chorego ról społecznych, przeciwdziałanie stygmatyzacji pacjenta i jego izolacji.
- Rodzice
 - psychoedukacja,
 - warsztaty terapeutyczne dla rodziców,
 - terapia rodzinna.

Leczenie farmakologiczne stosowane u opisanego pacjenta prezentuje tabela nr 10.

Tabela 10. Leczenie farmakologiczne stosowane u opisanego pacjenta

Lek	Wskazanie	Efekt, działania niepożądane
Podczas hospitalizacji pacjent leczony m.in. haloperidolem, aripi-prazolem, lewomepromazyną, olanzapiną, zuklopentiksolem oraz kwasem walproinowym. Ostatecznie wypisany do domu z zaleceniem przyjmowania olanzapiny w dawce 20 mg na dobę, zuklopentiksolu w postaci depot 400mg co 14 dni i kwasu walproinowego w dawce 1000 mg na dobę.	Z powodu objawów wytwórczych u chłopca stosowane były neuroleptyki. Z kolei z powodu obserwowanej w trakcie hospitalizacji chwiejności nastroju dołączono kwas walproinowy.	W wyniku zastosowanej farmakoterapii uzyskano ustąpienie objawów wytwórczych, stabilizację nastroju, poprawę w zakresie funkcjonowania pacjenta. Chłopiec uzyskał pełny wgląd w wypowiedane wcześniej urojenia. Retrospektywnie relacjonował ugroźnienie myśli oraz urojenia wielkościowe, które wcześniej dyssymulował. Objawy niepożądane po zastosowanej farmakoterapii obejmowały: zwiększenie apetytu, senność w ciągu dnia, spadek libido, podwyższenie wskaźników wątrobowych.

Rokowanie w dłuższej perspektywie wydaje się być niepewne. Niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi są: złe przystosowanie przedchorobowe (chłopiec miał słabe kontakty z innymi ludźmi, co wynikało z objawów ASD), wczesny wiek zachorowania na schizofrenię, długa hospitalizacja i bardzo wolne ustępowanie objawów choroby. Dodatkowo istnieje ryzyko ponownego użycia substancji psychoaktywnych przez chłopca.

Pacjent, mimo stosowanego leczenia farmakologicznego, był jeszcze trzykrotnie hospitalizowany psychiatrycznie z powodu zaostrzenia schizofrenii.

PODSUMOWANIE

Prezentowany przypadek opisuje pacjenta, który, mimo występowania nieprawidłowości w rozwoju i funkcjonowaniu, otrzymał diagnozę Zespołu Aspergera wg ICD-10 (ASD wg DSM-5) z dużym opóźnieniem. Diagnoza została postawiona dopiero, gdy pacjent trafił do szpitala z powodu zaburzenia współwystępującego – schizofrenii paranoidalnej, której objawy wystąpiły w 16 r.ż. Przedstawiony opis pokazuje, że pomimo wysuwania się na pierwszy plan objawów psychotycznych, rzetelnie zebrany wywiad od opiekuna dotyczący rozwoju dziecka, (m.in. występowania nieprawidłowości w zakresie sfery kontaktów społecznych, problemów w komunikacji pozawerbalnej i słownej mimo prawidłowego rozwoju mowy, ograniczeń dotyczących zainteresowań i aktywności, a także występowania zaburzeń w koordynacji ruchowej), obserwacja pacjenta w połączeniu z badaniem psychiatrycznym i psychologicznym (w opisywanym przypadku z wykorzystywaniem do badania teorii umysłu prób klinicznych pod postacią historyjek obrazkowych) pozwala na postawienie właściwych diagnoz. To z kolei pozwala na wdrożenie właściwego leczenia zarówno farmakologicznego (w prezentowanym przypadku zastosowanego z powodu występowania objawów schizofrenii), jak i nefarmakologicznego (mającego na celu poprawę kontaktów społecznych pacjenta, zapobieganie zjawisku izolacji, oraz ułatwienie mu powrotu do pełnionych przed chorobą ról społecznych).

Opisane studia przypadków odzwierciedlają nie tak rzadkie w praktyce klinicznej sytuacji, w których diagnoza zaburzeń ze spektrum autyzmu następuje z dużym opóźnieniem. Często powodem pierwszej konsultacji psychiatrycznej bywają nieprawidłowe zachowania lub zaburzenia współwystępujące. Ustalenie właściwej diagnozy ma zarówno znaczenie dla dalszego rokowania, jak i winno rzutować na planowanie strategii terapeutycznych. W związku z powyższym wniosek, iż wczesna diagnoza ASD może skutkować ograniczeniem nieprawidłowych zachowań w przyszłości, jak również zmniejszać ryzyko dekompensacji psychotycznych w populacji osób z ASD, wysnuty w oparciu o ww. przykład wydaje się być w dużej mierze uzasadniony.

Bibliografia

- Baron-Cohen, S. (2008). *Autism and Asperger syndrome*. Oxford.
- Frith, U. (2005). *Autyzm i zespół Aspergera*. Warszawa: PZWL.
- Flyvbjerg, B. (2005). Pięć mitów o badaniach typu studium przypadku «Five Misunderstandings About Case-Study Research» *Sociological Studies (Studia Socjologiczne)*, issue: 2 (177), pages: 41-69, on [www.ceeol.com](http://s3.amazonaws.com/academia.edu/documents/31250929/CEEOL.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAJ56TQJRTWSMTNPE-A&Expires=1478125250&Signature=u6ZCkBOvA3nAlcbqofZ%2F3PqNuRI%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DPiec_mitow_o_badaniach_typu_studium_przy.pdf). Pobrane ze strony: http://s3.amazonaws.com/academia.edu/documents/31250929/CEEOL.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAJ56TQJRTWSMTNPE-A&Expires=1478125250&Signature=u6ZCkBOvA3nAlcbqofZ%2F3PqNuRI%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DPiec_mitow_o_badaniach_typu_studium_przy.pdf z dnia 3.11.2016 r.

- Gałecki, P., Świącicki, Ł. (red.). (2015). *Kryteria diagnostyczne DSM-5*. Desk Reference. Edra Urban&Partner.
- Jaworowska-Oblój, Z. (1968). Studium przypadku jako metoda diagnozy klinicznej. W: *Materiały do nauczania psychologii*, seria III Metody badań psychologicznych, (red.) Wołoszynowa L., tom 4, Wybrane problemy diagnozy. Warszawa: PWN. Pobrane ze strony internetowej: [https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_\(psychologia\)](https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_(psychologia)) z dnia 2.11.2016 r.
- Nowak, S. (1970). *Metodologia badań socjologicznych*. Warszawa: PWN. Pobrane ze strony internetowej: [https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_\(psychologia\)](https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_(psychologia)) z dnia 2.11.2016 r.
- Szostak, M. (1981). *Kliniczne studia przypadków*. Warszawa: Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego. Pobrane ze strony internetowej: [https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_\(psychologia\)](https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_(psychologia)) z dnia 2.11.2016 r.
- Wallen, R. (1964). *Psychologia kliniczna*. Warszawa: PWN. Pobrane ze strony internetowej: [https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_\(psychologia\)](https://pl.wikipedia.org/wiki/Studium_przypadku_(psychologia)) z dnia 2.11.2016 r.
- Wójcik, P. (2013). Znaczenie studium przypadku jako metody badawczej w naukach o zarządzaniu. *E-mentor nr 1(48)*. Metody, formy i programy kształcenia. Pobrane ze strony internetowej: <http://www.e-mentor.edu.pl/artukul/index/numer/48/id/983> z dnia 2.11.2016 r.

Ocena efektywności wczesnych interwencji psychospołecznych podejmowanych wobec dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu

Ewa Pisula, Izabela Chojnicka, Przemysław Tomalski

Wydział Psychologii, Uniwersytet Warszawski

Wprowadzenie

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (*Autism Spectrum Disorders*, ASD) to grupa zaburzeń neurorozwojowych o wciąż nieustalonej etiologii, charakteryzujących się deficytami w rozwoju społecznym i komunikowaniu się oraz ograniczonymi, powtarzanymi wzorcami zachowania, zainteresowań i aktywności (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 2002). Podstawowym dla ASD problemem towarzyszą trudności w rozwoju poznawczym, emocjonalnym i motorycznym w różnym zakresie i stopniu obecne u poszczególnych osób.

Oznaki nietypowego rozwoju ujawniają się w pierwszych latach życia dziecka z ASD (Rowberry i in., 2015; Veness i in., 2012), w związku z czym już wobec najmłodszych dzieci z taką diagnozą, a także wobec dzieci z grup ryzyka (np.: rodzeństwa osób z ASD, dzieci z wczesnymi objawami trudności w zakresie społecznego komunikowania się) podejmowane są różnorodne interwencje terapeutyczne (przegląd prac na ten temat, np.: Oono, Honey i McConachie, 2013; Warren i in., 2011). Zaleca się, by interwencję rozpocząć możliwie wcześnie, łączyć ją z edukacją rodziców i włączaniem ich w pracę z dzieckiem, koncentrować się na rozwijaniu zaangażowania dziecka w interakcje, poprawie jego zdolności do komunikowania się, a także umiejętności poznawczych, adaptacyjnych i innych umiejętności rozwojowych (Wallace i Rogers, 2010).

Istotnym wymogiem stawianym wszelkim oddziaływaniom terapeutycznym jest systematyczna, obiektywna i oparta na mierzalnych wskaźnikach weryfikacja efektywności (Simpson 2005a,b). Pomiar zmian zachodzących w zachowaniu i rozwoju dziecka jest jednym z największych wyzwań związanych z oceną skuteczności

wczesnych interwencji. Wykorzystywane są w tym celu różne metody i narzędzia pomiarowe, w tym wystandaryzowane testy, kwestionariusze, wywiady, ustrukturyzowane obserwacje ze szczegółowo opracowanymi systemami kodowania zachowania oraz miary eksperymentalne. Rozmaitość stosowanych narzędzi wynika z wielu uwarunkowań: przyjętych założeń teoretycznych, obszaru, w którym zmiany powinny nastąpić, zdefiniowania oczekiwanych efektów, czasu trwania interwencji i jej rodzaju, wreszcie wieku dzieci i poziomu ich funkcjonowania, a nierzadko również dostępności narzędzi w danym kraju.

Ze względu na specyfikę ASD wczesne interwencje psychospołeczne są zazwyczaj zogniskowane na rozwijaniu zdolności dziecka do społecznej komunikacji i zabawy (np. Bernard-Opitz, Ing i Kong, 2004; Kasari i Patterson, 2012). Cele szczegółowe obejmują np.: poprawę kontaktu wzrokowego, rozwijanie zdolności uwspólniania uwagi, naśladowania czy wzbogacanie zasobu słownictwa (np. Chiang, Hu i Lee, 2016; Ingersoll, 2012; Wong, 2013). Niektóre interwencje są ukierunkowane przede wszystkim na zmianę ograniczonych, powtarzanych zachowań i zminimalizowanie problemów behawioralnych (np. Grahame i in., 2015). Oczywiście jest przy tym oczekiwanie, że oddziaływania korzystnie wpłyną na ogólny poziom adaptacji i rozwoju dziecka. Wciąż jednak trudno określić, jakie zmiany wynikające z interwencji będą szczególnie wartościowe dla przyszłego funkcjonowania dziecka z ASD. Jednym ze wskaźników zmian, stosowanych już w pierwszych pracach badawczych w tym obszarze, był iloraz inteligencji (np. Lovaas, 1987). W badaniach testujących naturalistyczne interwencje rozwojowe (*Naturalistic Developmental Interventions*), obejmujące wiele obszarów rozwoju, istotne znaczenie przypisuje się ocenie funkcjonalnej i zmianom w poziomie zdolności społecznych, poznawczych i adaptacyjnych (np. Colombi i in., 2016; Dawson i in., 2010; Greenson i in., 2016; Rogers i in., 2014; Vismara, Colombi i Rogers, 2009). Wskaźnikiem innego typu, stosowanym obok rozmaitych miar w intensywnych interwencjach behawioralnych jest tempo uczenia się (*learning rate*; np. Klintwall, Eldevik i Eikeseth, 2014). Jeżeli interwencja trwa odpowiednio długo, to o efektach oddziaływań może świadczyć zmiana diagnozy, np. gdy nasilenie trudności charakterystycznych dla ASD ulega zmniejszeniu i funkcjonowanie dziecka przestaje spełniać kryteria diagnostyczne autyzmu, a lepiej odpowiada diagnozie całościowych zaburzeń rozwojowych nieokreślonych (np. Dawson i in., 2010).

Pomiar skuteczności interwencji psychospołecznych podejmowanych wobec małych dzieci z ASD najczęściej bazuje na wskaźnikach należących do jednej z następujących grup: 1) wskaźniki behawioralne bezpośrednio odnoszące się do procesów i zachowań objętych interwencją; 2) wyniki narzędzi opracowanych do pomiaru zmian w społecznej komunikacji; 3) wyniki wystandaryzowanych testów, kwestionariuszy i skal szacunkowych do określenia nasilenia symptomów autyzmu i 4) wyniki wystandaryzowanych testów do pomiaru poziomu adaptacji, rozwoju poznawczego i innych aspektów rozwoju dziecka (np. mowy, motoryki, profilu sensorycznego). Najczęściej w pracach badawczych wykorzystuje się zestawy złożone z wielu narzędzi, w tym mierzących nasilenie symptomów ASD, poziom funkcjonowania społecznego, poznawczego, rozwoju językowego i ogólnie umiejętności komunikowania się oraz innych

zdolności adaptacyjnych (zob. przegląd badań nad skutecznością interwencji z udziałem rodziców: Nevill, Lecavalier i Stratis, 2016).

W zakresie doboru narzędzi nie obowiązuje jeden standard, nie ulega natomiast wątpliwości, że narzędzia te powinny spełniać pewne warunki, żeby przeprowadzony nimi pomiar był wartościowy. Do wymagań tych należą dobre właściwości psychometryczne, zwłaszcza odpowiednia rzetelność i trafność (Fronczyk, 2009; Naglieri i Chambers, 2006). Istotne jest również, że narzędzia opracowane w innych warunkach kulturowych i innym języku powinny przejść proces adaptacji, a każda wersja językowa zostać poddana ocenie psychometrycznej (Hambleton, Merenda i Spielberger, 2009). W międzynarodowych projektach badawczych, w realizacji których uczestniczą sieci naukowców z różnych krajów, wypracowanie wspólnego zestawu narzędzi o dobrych parametrach psychometrycznych albo zestawów równoważnych może sprawiać trudności. Zróznicowana dostępność narzędzi jest jedną z przyczyn różnic w metodach pomiaru efektów interwencji i związanych z tym trudności w porównywaniu rezultatów.

W dalszej części rozdziału omówimy niektóre narzędzia i sposoby pomiaru efektów wczesnych interwencji psychospołecznych stosowanych wobec dzieci z ASD.

VIII.1. Pomiar wskaźników behawioralnych

W wielu badaniach nad skutecznością interwencji mierzone są wskaźniki empiryczne bezpośrednio odnoszące się do zachowań czy procesów, których dana interwencja dotyczy (np. Dykstra i in., 2012; zob. też przegląd badań tego typu w paradygmacie *single subject design* w pracy Patterson i in., 2011). Może to być np. liczba podjętych przez dziecko prób zainicjowania kontaktu z rodzicem, prośbienia, reakcji na imię, prób nawiązania kontaktu wzrokowego, zabawy symbolicznej, liczba użytych gestów czy wypowiedzianych słów. W tej grupie można także wymienić opracowane przez badaczy serie prób-zadań eksperymentalnych, mających na celu wywołanie społecznych zachowań dziecka, ocenianych następnie według szczegółowych zasad kodowania (np. Yoder i Stone, 2006; Warreyn i Roeyers, 2014).

Wskaźniki tego typu powinny być zobiektywizowane, możliwe do rzetelnego zmierzenia, a ich definicja i sposób pomiaru opisane tak, aby badanie można było w pełni zreplikować. Poszczególne zachowania są zazwyczaj zliczane w określonym odcinku czasu, w sytuacji wystandaryzowanej, np. zaangażowanie dziecka w interakcję z rodzicem podczas sesji zabawy (Chiang, Hu i Le, 2016). Następnie porównywane są dane otrzymane w przynajmniej dwóch punktach pomiarowych: przed rozpoczęciem interwencji i po jej zakończeniu (*pre-* i *posttest*). W wielu projektach badawczych pomiary przeprowadzane są również w trakcie trwania interwencji (aby lepiej poznać dynamikę zmian i dopasowanie oddziaływań do potrzeb dziecka) oraz po pewnym czasie od jej zakończenia (w celu sprawdzenia trwałości uzyskanych rezultatów). Określenie, kiedy pomiar powinien nastąpić, zależy m.in. od obszaru poddanego interwencji, założonego czasu trwania oddziaływań i zastosowanych metod.

Wskaźniki opisane w tej części rozdziału charakteryzują się największą „wrażliwością” na zmiany w zachowaniu dziecka. Często natomiast trudno określić znaczenie, jakie ma udokumentowana w ten sposób zmiana dla dalszego rozwoju i przystosowania badanej osoby. Ograniczeniem jest też niepełny obiektywizm pomiaru. Aby go zwiększyć, stosuje się np. procedurę sędziów kompetentnych, zgodnie z którą zachowanie ocenia i zlicza kilka osób, stosujących te same, precyzyjnie określone kryteria.

Coraz częściej wykorzystywane są również wskaźniki pochodzące z zadań eksperymentalnych mierzących specyficzne funkcje poznawcze, np. kontrolę uwagową czy percepcję twarzy. Ze względu na to, że pomiarom zachowania w takich zadaniach często towarzyszą pomiary aktywności mózgu albo wskaźników psychofizjologicznych, np. rytmu serca lub przewodnictwa skóry, zagadnienia te omówiono łącznie w końcowej części rozdziału.

VIII.2. Przykłady skal do pomiaru efektów interwencji w obszarze interakcji społecznych i komunikowania się

Aby zwiększyć obiektywizm oceny i umożliwić porównywanie wyników badań uzyskanych przez różne zespoły, powstają narzędzia służące do pomiaru zachowania dziecka podczas interakcji społecznych. Poniżej krótko opisane zostaną dwie skale tego typu, o częściowo zbadanej już przydatności i charakterystyce psychometrycznej.

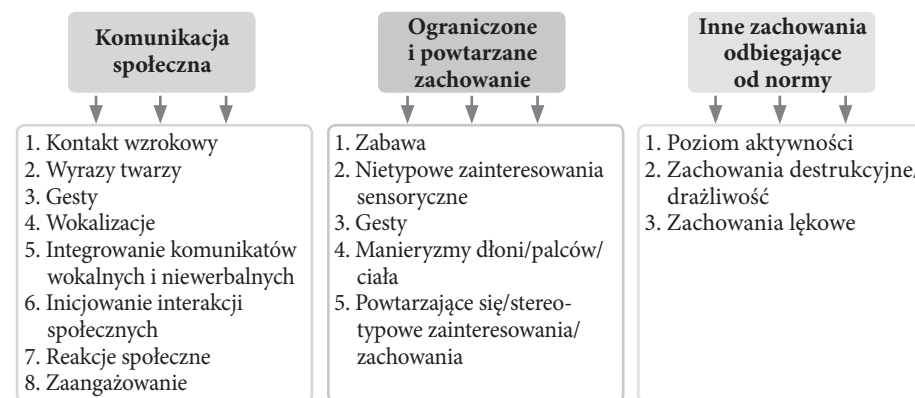
BOSCC (BRIEF OBSERVATION OF SOCIAL COMMUNICATION CHANGE)

Jednym z narzędzi do pomiaru zmian w obszarze zachowań społeczno-komunikacyjnych dzieci z ASD w efekcie podejmowanych wobec nich interwencji terapeutycznych jest BOSCC (Grzadzinski i in., 2016). Narzędzie to opracowano modyfikując wystandaryzowany protokół obserwacji do diagnozy autyzmu ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*; Lord, Rutter, DiLavore, Risi, Gotham, Bishop, 2012a; Lord, Luyster, Gotham, Guthrie, 2012b) w ten sposób, aby umożliwić wychycenie subtelnych zmian w zachowaniu dziecka.

Narzędzie BOSCC jest obecnie na etapie badań, a pierwsza opracowana i wstępnie zwalidowana wersja przeznaczona jest do oceny dzieci z ASD będących na najwcześniejszych etapach rozwoju mowy, tzn. nieposługujących się mową bądź używających jedynie pojedynczych słów. Wersja ta charakteryzuje się bardzo wysoką rzetelnością mierzoną za pomocą metody test-retest (metoda porównywania zgodności wyników dwóch pomiarów przeprowadzonych za pomocą tego samego narzędzia, w tej samej grupie osób, w pewnym odstępie czasu) i metody zgodności ocen sędziów kompetentnych (metoda polegająca na porównaniu zgodności ocen osób, które niezależnie od siebie kodują/oceniają ten sam zbiór danych, np. oceniają to samo zachowanie dziecka). Ma także trafność zbieżną z narzędziami służącymi do pomiaru umiejętności językowych i komunikacyjnych (Grzadzinski i in., 2016).

Badanie przeprowadzane jest przy użyciu wystandaryzowanych pomocy i aktywności przez przeszkolonego diagnostę, nie będącego terapeutą dziecka. Zachowanie

dziecka jest oceniane na podstawie nagrania wideo przy użyciu zestawu wystandaryzowanych pozycji i kodów (ocen punktowych) przez osoby przeszkolone, które również nie są terapeutami dziecka i nie wiedzą, na jakim etapie terapii się ono znajduje. Oceny dokonuje się na podstawie nagrania wideo obserwacji zachowania trwającej ok. 12 minut (co najmniej 10 minut). Obserwację dzieli się na dwie 6-minutowe części (A i B) i każdą odrębnie ocenia. Zachowanie dziecka kodowane jest w 15 pozycjach w formie drzew decyzyjnych (rys. 1). Zalecany przez autorów odstęp pomiędzy pomiarami przy użyciu BOSCC wynosi 3-4 miesiące, narzędzie to może więc być wykorzystywane w przypadku relatywnie krótkich interwencji.



Rys. 1. Pozycje i skale wchodzące w skład BOSCC (opracowane na podstawie Grzadzinski i in., 2016).

BOSCC w aktualnej formie nie jest przeznaczony do użytku klinicznego i monitorowania postępów dokonywanych przez poszczególne dzieci w toku terapii. Narzędzie to jest już natomiast wykorzystywane w badaniach naukowych nad skutecznością interwencji (np. Fletcher-Watson i in., 2016).

ESCS (EARLY SOCIAL-COMMUNICATION SCALES)

Skala Wczesnej Komunikacji Społecznej (ESCS, Mundy i in., 2003) to ok. 20-minutowa ustrukturowana obserwacja, przeprowadzana podczas interakcji dorosłego z dzieckiem. Służy do badania niewerbalnej komunikacji społecznej u dzieci w wieku 6-30 miesięcy i jest przydatna szczególnie w badaniach niemówiących dzieci z ASD. Podczas badania wykorzystuje się atrakcyjne zabawki i zabawy, zaplanowane w taki sposób, żeby zachęcić dziecko do interakcji. Zadania mają wywołać określone zachowania dziecka (np. polecenie „Daj mi!”, wyrażone werbalnie i gestem, naprzemienne toczenie do siebie piłki, podawanie zabawki zamkniętej w plastikowym pojemniku). Przebieg badania jest nagrywany, a zachowania kodowane na podstawie nagrania.

Narzędzie to umożliwia pomiar pięciu kategorii zachowań: inicjowania interakcji społecznych, odpowiadania na interakcje, inicjowania wspólnego pola uwagi, reagowania na wspólne pole uwagi, inicjowania żądania i reagowania na żądanie. Opracowana

została polska adaptacja ESCS (Białecka-Pikul i in., 2014). Wykazano, że w warunkach polskich rzetelność narzędzia jest satysfakcjonująca, z wyjątkiem kategorii „Inicjowanie interakcji społecznych”, w przypadku której zgodność ocen sędziów była najniższa. Również trafność narzędzia była zadowalająca. Autorzy zwracają jednak także uwagę na możliwe różnice kulturowe ujawniające się w częstości poszczególnych zachowań interakcyjnych u niemowląt w warunkach polskich i amerykańskich. Jest to interesujący wątek, który należy uwzględnić, stosując ESCS w badaniach międzynarodowych.

VIII.3. Narzędzia do pomiaru występowania i nasilenia symptomów ASD

Narzędzia wymienione w tej części rozdziału są wykorzystywane przede wszystkim w celu kwalifikowania dzieci do grup badawczych oraz kontrolowania wyrównania tych grup pod względem obecności i nasilenia symptomów ASD (np. Dawson i in., 2010). Bywają one jednak używane także do pomiaru zmian, jakie nastąpiły w wyniku interwencji (np. Mahoney i Solomon, 2016).

ADI-R (*AUTISM DIAGNOSTIC INTERVIEW-REVISED*)

ADI-R (Lord i in., 1994) to protokół częściowo ustrukturalizowanego wywiadu klinicznego, który przeprowadza się z rodzicem lub opiekunem osoby z ASD. Jest on przeznaczony do diagnozowania zarówno dzieci począwszy od 24. miesiąca życia, jak i dorosłych. Polska wersja ADI-R cechuje się wysoką rzetelnością oraz trafnością (Chojnicka i Pisula, w przygotowaniu). Obecnie (2017 r.) dopuszczona jest do wykorzystania w badaniach naukowych. Właścicielem praw autorskich do wywiadu ADI-R jest wydawnictwo Western Psychological Services. Aktualnie trwają prace nad przygotowaniem podręcznika do polskiej wersji ADI-R.

ADOS-2 (*AUTISM DIAGNOSTIC OBSERVATION SCHEDULE, SECOND EDITION*)

ADOS (Lord, Rutter, DiLavore, Risi, 1999) to wystandaryzowany protokół bezpośredniej obserwacji zachowania pod kątem autyzmu, który stanowi jedno z najpopularniejszych i najwyżej cenionych narzędzi do diagnozowania ASD. Jego zmodyfikowaną i rozszerzoną wersją jest ADOS-2 (*Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*, Lord i in., 2012a, Lord i in., 2012b). Badanie za pomocą ADOS-2 obejmuje szereg prób umożliwiających obserwację nieprawidłowości charakterystycznych dla ASD w sferach komunikacji społecznej, zabawy oraz ograniczonych i powtarzanych zachowań. ADOS-2 składa się z pięciu niezależnych modułów, umożliwiających badanie osób w różnym wieku (począwszy od 12. miesiąca życia aż po dorosłość) i na różnych etapach rozwoju językowego (począwszy od osób niemówiących po swobodnie posługujące się mową). Polska wersja ADOS-2, wydana przez Wydawnictwo Hogrefe wraz z Pracownią Testów Psychologicznych PTP, charakteryzuje się bardzo wysoką rzetelnością i trafnością, co pozwala na wykorzystanie protokołu w diagnostyce klinicznej (Chojnicka i Pisula, w recenzji).

Zarówno ADI-R, jak i ADOS-2 są rozbudowanymi narzędziami, umożliwiającymi zebranie dużej liczby informacji. W niektórych sytuacjach badacze decydują się na wykorzystanie tylko niektórych pozycji – np. pozycje ADOS-2: Konwersacja, Ekspresja mimiczna, Gesty, Wyobraźnia/kreatywność, Intonacja, Jakości inicjowania kontaktów społecznych, Współdzielenie radości, Spontaniczne inicjowanie wspólnej uwagi wykorzystane zostały w pracy Gutsteina i in. (2007).

ASRS (*AUTISM SPECTRUM RATING SCALE*)

Zestaw Kwestionariuszy do Diagnozy Spektrum Autyzmu (Goldstein i Naglieri, 2009) przeznaczony jest do pomiaru zachowań związanych z zaburzeniami ze spektrum autyzmu u osób od 2 do 18 lat. Może być przydatny w procesie diagnostycznym, planowaniu interwencji i pomiarze jej efektywności. Polska wersja została wydana przez Pracownię Testów Psychologicznych PTP i charakteryzuje się bardzo dobrymi parametrami psychometrycznymi (Wrocławska-Warchala i Wujcik, 2016).

ATEC (*AUTISM TREATMENT EVALUATION CHECKLIST*)

ATEC (Rimland i Edelson, 1999) to jednostronicowy kwestionariusz do pomiaru efektywności interwencji dla osób z zaburzeniami ze spektrum autyzmu, charakteryzujący się wysoką rzetelnością (Geier i in., 2013). Brak jest zwalidowanej polskiej wersji językowej narzędzia.

CARS-2 (*CHILDHOOD AUTISM RATING SCALE, SECOND EDITION*)

Kwestionariusz CARS-2 (Schopler i in., 2010) służy do diagnozy zaburzeń ze spektrum autyzmu i jest przeznaczony do badania osób od 24. miesiąca życia po dorosłość. Może on być szczególnie przydatny w diagnozie różnicowej dzieci z autyzmem i dzieci ze znaczną niepełnosprawnością intelektualną oraz w klasyfikowaniu dzieci do grup różniących się natężeniem symptomów zaburzeń ze spektrum autyzmu. Oceny dokonuje się w 15 pozycjach (m.in. relacje społeczne, naśladowanie, reakcje emocjonalne, adaptacja do zmian), porównując zachowanie osoby badanej z zachowaniem rozwijającego się typowo rówieśnika. W ocenie uwzględnia się specyficzność, częstotliwość, intensywność i czas trwania zachowania. Dostępne są trzy wersje kwestionariusza: standardowa (CARS2-ST), wypełniana przez rodziców (CARS2-QPC) i wersja dla osób z ASD w normie intelektualnej (CARS2-HF). Aktualnie (2017 r.) opracowywane są polskie wersje językowe tych narzędzi, zaplanowany jest także proces adaptacji (projekt realizowany w Katedrze Psychologii Zdrowia i Rehabilitacji Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego).

GARS-3 (*GILLIAM AUTISM RATING SCALE – THIRD EDITION*)

Kwestionariusz GARS-3 (Gilliam, 2014) służy do badań przesiewowych w kierunku zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz pomiaru natężenia charakterystycznych dla ASD symptomów. Przeznaczony jest do badania osób w wieku od 3 do 22 lat.

Pozycje aktualnej, trzeciej wersji GARS odpowiadają najnowszym kryteriom diagnostycznym z klasyfikacji DSM-5 (APA, 2013). Dotychczas nie istnieje zwalidowana wersja polskojęzyczna, narzędzie zostało natomiast przetłumaczone (w wersji wcześniejszej) i wstępnie zaadaptowane w ramach pracy doktorskiej przez Annę Rybkę (2015).

SCQ (SOCIAL COMMUNICATION QUESTIONNAIRE)

SCQ (Rutter i in., 2003) to kwestionariusz przeznaczony do badań przesiewowych pod kątem ASD, prowadzonych wśród osób, które ukończyły 4 lata. Został on opracowany na podstawie protokołu wywiadu ADI-R i umożliwia ocenę umiejętności społeczno-komunikacyjnych. Dostępne są dwie wersje narzędzia: do pomiaru aktualnego funkcjonowania (*Current*) oraz do pomiaru symptomów ASD na przestrzeni życia (*Lifetime*). Polska wersja, opracowana przez Ewę Pisulę i Rafała Kawę, znajduje się obecnie w trakcie walidacji i dopuszczona jest przez właściciela praw autorskich (WPS) do wykorzystania w badaniach naukowych.

SRS (SOCIAL RESPONSIVENESS SCALE)

SRS (Constantino i Gruber, 2012) to kwestionariusz do pomiaru natężenia symptomów charakterystycznych dla zaburzeń ze spektrum autyzmu, wykorzystywany zarówno w badaniach przesiewowych, jak i diagnostycznych. Zrewidowana wersja, SRS-2, przeznaczona jest do badania osób począwszy od 30. miesiąca życia aż po dorosłość. Polska wersja SRS-2 jest w trakcie tłumaczenia.

AOSI (AUTISM OBSERVATION SCALE FOR INFANTS)

AOSI (Bryson i in., 2008) jest obserwacyjną skalą do badania wczesnego ryzyka autyzmu u dzieci w wieku 6-18 miesięcy. Obejmuje ocenę wczesnych zachowań społecznych (m.in. reagowanie na imię, naśladowanie, naprzemiennosc interakcji), a także objawów w obszarze sensorycznym, ruchowym i uwagowym. Badanie polega na przeprowadzeniu przez przeszkolonego specjalistę krótkiej obserwacji zachowania dziecka podczas interakcji i wypełnieniu na tej podstawie kwestionariusza, obejmującego 18 typowych dla autyzmu wskaźników. W wersji oryginalnej rzetelność narzędzia jest dobra lub doskonała. AOSI cieszy się popularnością wśród badaczy testujących skuteczność interwencji prodromalnych dla niemowląt z ryzykiem ASD lub małych dzieci z ASD (np. Green i in., 2015; Rogers i in., 2014). Pomiar bywa powtarzany wielokrotnie w trakcie badania, np. w 6., 9., 12. i 15. mies. życia, aby sprawdzić liczbę ujawniających się u dziecka trudności i nasilenie każdej z nich (Rogers i in., 2014).

CSBS (COMMUNICATION AND SYMBOLIC BEHAVIOR SCALES: DEVELOPMENTAL PROFILE)

Jest to narzędzie do pomiaru pierwszych oznak opóźnienia rozwoju w obszarze społecznej komunikacji (Wetherby i Prizant, 2002). Pomiar obejmuje m.in. funkcjonowanie emocjonalne, kierunek patrzenia, używanie gestów i słów do komunikowania się oraz rozumienie języka. W ocenie wykorzystuje się zarówno informacje od rodzica, jak

i próby przeprowadzane z dzieckiem. Narzędzie jest przeznaczone do badania dzieci, których funkcjonalne zdolności językowe mieszczą się w przedziale między 6. a 24. miesiącem życia (przy wieku chronologicznym od 6 miesięcy do 6 lat). Mogą je stosować zarówno rodzice, jak i profesjonaliści pracujący z dzieckiem, w tym logopedzi, psychologowie, specjaliści od wczesnej interwencji.

VIII.4. Narzędzia do pomiaru rozwoju poznawczego, poziomu adaptacji i innych aspektów funkcjonowania

Do pomiaru funkcjonowania poznawczego dzieci w wieku przedszkolnym służy wiele narzędzi, ale – jak słusznie zauważają Magiati i Howlin (2001) – są one dostosowane do dzieci rozwijających się typowo. Dla dzieci z ASD niektóre zadania mogą być szczególnie trudne ze względu na problemy w funkcjonowaniu społecznym i komunikowaniu się. Poza tym, narzędzia te w ograniczonym stopniu umożliwiają uchwycenie zmian, jakie następują w rozwoju dziecka w wyniku interwencji (zwłaszcza kiedy oddziaływanie trwają dość krótko). Zmiany mogą być zbyt małe, żeby wynik testu je odzwierciedlił, chociaż zarazem mogą być istotne dla dalszego rozwoju dziecka.

Scharakteryzowanie wszystkich tego typu narzędzi wykracza poza ramy niniejszej pracy. W tabeli 1. można znaleźć informacje na temat przykładowych testów i kwestionariuszy z tej grupy.

Tabela. 1. Wybrane narzędzia do pomiaru poziomu rozwoju, adaptacji i innych aspektów funkcjonowania dziecka

Nazwa narzędzia; autorzy (rok)	Grupa wiekowa	Przedmiot oceny	Rodzaj narzędzia	Dostępność wersji w języku polskim
Narzędzia do oceny rozwoju dziecka				
Bayley III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, Third Edition); Bayley (2005)	1-42 miesiące	Poziom rozwoju, ocena w obszarach: motoryka mała, motoryka duża, rozwój poznawczy, ekspresja mowy, rozumienie mowy, rozwój społeczno-emocjonalny oraz zachowania adaptacyjne	Zadania testowe przeprowadzane z dzieckiem	Brak zwalidowanej wersji polskiej; w Polsce odbywają się szkolenia ze stosowania wersji oryginalnej
DSR (Dziecięca Skala Rozwojowa) Matczak i in. (2007)	2-36 miesięcy	Poziom rozwoju, ocena w obszarach: manipulacja, motoryka, percepcja, słownik, mowa, porównywanie, zachowania społeczne, bazgranie i rysowanie, klocki, pamięć	Zadania testowe przeprowadzane z dzieckiem	Pracownia Testów Psychologicznych PTP

Nazwa narzędzia; autorzy (rok)	Grupa wiekowa	Przedmiot oceny	Rodzaj narzędzia	Dostępność wersji w języku polskim
Griffiths Mental Development Scales (Griffiths, 1984); w 2016 r. opublikowano znacznie zmienioną wersję: Griffiths III (Griffiths Scales of Child Development, Third Edition); opis dostępny na stronie ARICD: http://www.aricd.ac.uk/about-the-griffiths-scales	Od urodzenia do 72 miesięcy	Poziom rozwoju, ocena mocnych stron i deficytów w obszarach: język i komunikacja, koordynacja ręka-oko, uczenie się, rozwój społeczno-emocjonalny, motoryka duża	Zadania testowe przeprowadzane z dzieckiem	Brak zwalidowanej wersji polskiej
MSEL (Mullen Scales of Early Learning); Mullen (1995)	Od urodzenia do 68 miesięcy	Poziom rozwoju, ocena w obszarach: motoryka mała, motoryka duża, percepcja wzrokowa, ekspresja mowy, rozumienie mowy	Zadania testowe przeprowadzane z dzieckiem	Polska wersja narzędzia na potrzeby badawcze jest przygotowywana przez Zakład Psychologii Rozwoju Człowieka Uniwersytetu Warszawskiego
PEP-3 (Psychoeducational Profile, Third Edition); Schopler, Lansing, Reichler i Marcus (2005)	6-84 miesiące	Ocena następujących sfer rozwoju: naśladowanie wzrokowo-ruchowe, czynności poznawcze, ekspresja emocjonalna, wzajemność społeczna, ekspresja i rozumienie mowy, mała i duża motoryka, zachowania charakterystyczne dla ASD.	Część wykonaniowa: zestaw prób przeprowadzanych z dzieckiem; Raport opiekuna – kwestionariusz wypełniany przez rodzica	Polska wersja językowa znajduje się na etapie walidacji realizowanej przez Katedrę Psychologii Zdrowia i Rehabilitacji Uniwersytetu Warszawskiego

Nazwa narzędzia; autorzy (rok)	Grupa wiekowa	Przedmiot oceny	Rodzaj narzędzia	Dostępność wersji w języku polskim
Narzędzia do oceny inteligencji, umiejętności poznawczych oraz mowy i języka				
DAS-II (Differential Ability Scales®-II) (Elliot, 2007)	2;6-17;11 lat	Umiejętności poznawcze związane z uczeniem się, w tym: pamięć, przetwarzanie informacji, przetwarzanie fonologiczne, rozumienie pojęcia liczby	Zadania testowe przeprowadzane z osobą badaną	Brak zwalidowanej wersji polskiej. Narzędzie wykorzystane w polskiej wersji językowej w pracy doktorskiej Anny Rybki (2015); tłumaczenie, wstępna adaptacja
LEITER (Międzynarodowa Wykonaniowa Skala Leitera); w 2013 r. opublikowano zmienioną Wersję: LEITER 3 (Roid i in., 2013)	3-15 lat	Pomiar niewerbalnych możliwości intelektualnych	Zadania testowe przeprowadzane z osobą badaną	Polska standaryzacja 1993 (P-93) i podręcznik, II wydanie (Jaworowska, Matczak i Szustrowa, 2009), Pracownia Testów Psychologicznych PTP. Obecnie w trakcie walidacji przez Pracownię Testów Psychologicznych PTP Międzynarodowa Wykonaniowa Skala Leitera – 3.
MacArthur-Bates Communicative Developmental Inventories; (Fenson i in., 1993, 2007)	8-36 miesięcy	Wczesna diagnoza rozwoju mowy, ocena ryzyka zaburzeń językowych	Kwestionariusze wypełniane przez rodzica/bezpośredniego opiekuna dziecka	Polska adaptacja IRMIK i KIRMIK wraz z nowymi normami dla obu wersji (2015 r.) (Inwentarze Rozwoju Języka i Komunikacji; Smoczyńska i in., 2015).

Nazwa narzędzia; autorzy (rok)	Grupa wiekowa	Przedmiot oceny	Rodzaj narzędzia	Dostępność wersji w języku polskim
Inne narzędzia, w tym do oceny umiejętności adaptacyjnych oraz problemów w zachowaniu				
ABC (Aberrant Behavior Checklist); Aman, Singh, Stewart i Field (1985)	Dzieci i dorośli	Objawy psychiatryczne i problemy w zachowaniu u osób z niepełnosprawnością intelektualną.	Skale wypełniane przez rodziców lub innych bezpośrednich opiekunów, pedagogów specjalnych, psychologów, pielęgniarki lub inne osoby dobrze znające osobę badaną	Brak zwalidowanej wersji polskiej
CBCL (Child Behavior Checklist); Achenbach i Rescorla (2001)	Od 18 miesięcy do 18 lat	Kwestionariusz do oceny szeroko rozumianych problemów emocjonalnych, społecznych i behawioralnych	W zależności od wersji skala wypełniana przez rodzica/opiekuna albo nauczyciela; jest także wersja samoopisowa dla młodzieży w wieku 11-18 lat (YSR)	Polska adaptacja CBCL/4-18 lat oraz YSR została przeprowadzona przez T. Wolańczyka (2003). Istnieje oficjalne, zaakceptowane przez wydawcę tłumaczenie wersji CBCD/2,5-5 lat
VABS-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition); Sparrow, Cicchetti i Balla, (2005)	Od urodzenia do 90 miesięcy	Zachowania adaptacyjne, w tym umiejętności wykorzystywane w codziennym funkcjonowaniu, socjalizacja, komunikacja w mowie i piśmie	Wywiad z rodzicem/opiekunem albo kwestionariusz wypełniany przez rodzica/opiekuna	Narzędzie częściowo przetłumaczone i poddane wstępnej adaptacji w ramach projektów badawczych Katedry Psychologii Zdrowia i Rehabilitacji oraz Zakładu Psychologii Rozwoju Człowieka Uniwersytetu Warszawskiego

W procesie weryfikacji efektywności danej interwencji stosowane są często kombinacje narzędzi wymienionych w tabeli 1. Łącznie mogą być na przykład wykorzystane: ADOS w celu diagnozy objawów charakterystycznych dla ASD i potwierdzenie spełnienia przez uczestnika kryteriów diagnostycznych ASD, MSEL do oceny poziomu

rozwoju oraz VABS do oceny zachowań adaptacyjnych wykorzystywanych w codziennym życiu (np. Dawson i in., 2010; Ketcheson, Hauck i Ulrich, 2016).

Wiele narzędzi wymienionych w tej części rozdziału nie jest dostępnych w języku polskim lub też status polskich wersji językowych jest niejasny z powodu braku przeprowadzenia badań standaryzacyjnych i normalizacyjnych. Dostępne w języku polskim są m. in.: DSR do oceny poziomu rozwoju, LEITER do oceny niewerbalnych możliwości intelektualnych oraz kwestionariusze IRMIK i KIRMIK, służące wczesnej diagnozie rozwoju mowy. Stosowane wraz z narzędziami do diagnozy objawów ze spektrum autyzmu (dostępne w języku polskim są ADOS-2 i ASRS; niedługo powinny ukazać się również polskie wersje językowe SCQ i ADI-R) mogą być przydatną składową programu weryfikacji efektywności danej interwencji w próbach dzieci polskojęzycznych.

VIII.5. Behawioralne i neuroobrazowe miary rozwoju poznawczego w ocenie skuteczności interwencji

Neuropoznawcze miary funkcjonowania są w coraz większym stopniu wykorzystywane w badaniach efektywności wczesnej interwencji. Z jednej strony wynika to ze znaczącego postępu w badaniach eksperymentalnych nad rozwojem mózgu i rozwojem poznawczym, czego rezultatem jest zwiększona dostępność metod neuropoznawczych do oceny funkcjonowania niemowląt i małych dzieci. Z drugiej strony znaczący postęp techniczny w zakresie metod obrazowania pracy mózgu u małych dzieci doprowadził do wysokiej integracji miar behawioralnych oraz neuroobrazowych. Poniżej dyskutujemy o ich zaletach i wadach oraz, z konieczności skrótowo, opisujemy te, które są stosowane w ocenie efektywności interwencji. Poniżej omawiamy eksperymentalne miary zachowania, *eye-tracking*, a także miary elektrycznej aktywności mózgowej (EEG) czy przepływu krwi przez mózg (fMRI, fNIRS).

Miary eksperymentalne znacząco różnią się od testów psychologicznych, które są wystandaryzowane, posiadają normy oraz przechodzą proces walidacji. Większość miar eksperymentalnych ma nieznaną właściwość psychometryczną, bowiem powstała w celu zmierzenia specyficznego procesu poznawczego (np. rozróżniania ekspresji emocjonalnej twarzy, przenoszenia uwagi wzrokowej, pamięci roboczej) w małej grupie osób rozwijających się typowo – dorosłych lub dzieci. Oznacza to szereg ograniczeń: nie zostały one zaprojektowane w celu mierzenia różnic indywidualnych, są czułe na zmiany w warunkach testowania, wymagają specjalistycznej wiedzy, a często także kosztownej aparatury.

Do zalet należą z pewnością możliwość bardzo precyzyjnego pomiaru specyficznych funkcji poznawczych w zakresie poprawności i szybkości reakcji (np. badanie funkcji wykonawczych u dzieci przedszkolnych z użyciem ekranu dotykowego), a także przenoszenia i utrzymywania uwagi wzrokowej na bodźcach (*eye-tracking* czyli okulografia).

Metody obrazowania pracy mózgu mają szerokie zastosowanie w badaniach niemowląt i małych dzieci, ponieważ bazują na spontanicznej aktywności poznawczej dziecka. Badają automatyczne i powtarzalne odpowiedzi mózgu na prezentowane

bodźce wzrokowe lub słuchowe i nie wymagają wykonywania skomplikowanych instrukcji słownych. Ponadto pozwalają na lepsze zrozumienie aspektów jakościowych, np. gdy osoby z ASD wykonują dane zadanie z powodzeniem, lecz wykorzystując mniej efektywne sieci mózgowe.

Eyetracking pozwala na precyzyjne śledzenie w czasie rzeczywistym ruchów gałek ocznych i rejestrowanie fiksacji wzroku na bodźcach prezentowanych na ekranie urządzenia lub w przestrzeni. Dzięki temu możliwe jest badanie procesów uwagowych, percepcji bodźców wzrokowych (np. twarzy i przedmiotów) czy wiedzy językowej już u kilkumiesięcznych niemowląt (Aslin, 2012). Badanie szybkości przenoszenia uwagi wzrokowej pomiędzy bodźcami, podatności na dystraktory oraz umiejętności angażowania i wycofywania uwagi ma istotne znaczenie w ocenie skuteczności interwencji. Trudności w wycofywaniu uwagi wzrokowej i przenoszeniu jej na kolejny bodziec u progu 2. roku życia są wczesnym predyktorem diagnozy ASD (Elsabbagh i in., 2013). Próba kliniczna interwencji prodromalnej skoncentrowanej na interakcjach rodzic-niemowlę wykazała jej skuteczność w zakresie poprawy szybkości wycofywania uwagi, mierzonej za pomocą *eyetrackingu* (Green i in., 2015).

Wśród metod obrazowania pracy mózgu najczęściej stosowana jest encefalografia (EEG) i pokrewne metody potencjałów wywołanych (*event-related potentials*, ERP). Rejestracja spoczynkowego EEG (*resting EEG*) pozwala na analizę spontanicznej aktywności elektrycznej kory mózgowej w czasie, gdy dziecko nie wykonuje żadnego specyficznego zadania poznawczego, lecz pozostaje w stanie czuwania (zob. Csibra i in., 2008). Spoczynkowe EEG pozwala na ocenę globalnej aktywności kory mózgu, np. synchronizacji w obrębie danego obszaru (pomiar oscylacji sygnału w zakresie pasm częstotliwości: theta, 4-6 Hz; alfa, 6-9 Hz; beta, 12-19 Hz; oraz gamma, 20-60 Hz) oraz synchronizacji pomiędzy obszarami (pomiar spójności, czyli koherencji oscylacji, Csibra i in., 2008). Liczba oscylacji (a dokładniej ich amplituda lub moc) w wybranych pasmach może być interpretowana jako wskaźnik funkcjonowania poznawczego i stanowić wczesny marker zaburzeń rozwoju językowego lub uwagi (por. Tomalski i in., 2013). U osób z diagnozą ASD koherencja w poszczególnych pasmach jest nietypowa, co świadczy o nietypowym rozwoju łączności funkcjonalnej pomiędzy obszarami kory mózgowej (Murias i in., 2007). U tych niemowląt z rodzinnym ryzykiem autyzmu, u których w przyszłości zaburzenie się rozwinię, stwierdzono nadmierny stopień połączenia obszarów kory mózgowej, zaś nietypowe wzorce koherencji na obszarach czołowych wyłaniają się już między 6. a 12. miesiącem życia (Orehova i in., 2014; Righi i in., 2014). Zwiększenie mocy oscylacji theta w spoczynkowym EEG wykazano u niemowląt z ryzykiem autyzmu uczestniczących w interwencji nastawionej na podniesienie wrażliwości rodzica na sygnały komunikacyjne dziecka (Jones i in., w druku); a także w interwencji wykorzystującej program ESDM dla małych dzieci (*Early Start Denver Model*, Dawson i in., 2010; 2012). Zmiany te są interpretowane przez autorów jako wyraz zwiększenia zaangażowania uwagi w bodźce społeczne, następujący w rezultacie interwencji.

Badania potencjałów wywołanych kory mózgu (ERP) mają długą tradycję w psychologii rozwoju i przyniosły bardzo wiele informacji na temat mechanizmów percepcji bodźców społecznych w pierwszych latach życia (zob. Csibra i in., 2008). Potencjały wywołane to uśrednione odpowiedzi mózgowe na bodziec danej kategorii (Sosnowski

i Zimmer, 1993). Mierzy się je poprzez wielokrotną prezentację danego bodźca i uśrednienie zapisu EEG ze wszystkich powtórzeń, co uwidacznia średni przebieg czasowy zmian w potencjale (tzw. komponenty). ERP pozwala zatem na precyzyjne określenie charakterystyki czasowej odpowiedzi kory mózgu, lecz w małym stopniu umożliwia badanie lokalizacji tej aktywności, ze względu na sposób rozchodzenia się sygnału na powierzchni skóry głowy (Sosnowski i Zimmer, 1993). W ramach jednego zadania można w ten sposób badać m.in. różnice w odpowiedzi mózgu na twarze i przedmioty. Pomiar ERP u małych dzieci ma istotne znaczenie w ocenie efektywności interwencji, ponieważ pozwala mierzyć percepcję i rozróżnianie bodźców o kluczowym znaczeniu dla funkcjonowania społecznego i językowego (np. dźwięków mowy lub twarzy) nawet w sytuacji, gdy pomiar na poziomie zachowania nie jest możliwy.

W odniesieniu do badań nad wczesnym wystąpieniem objawów autyzmu szczególnie istotne są zadania eksperymentalne mierzące efektywność percepcji słuchowej (np. szybkość wykrywania zmian akustycznych), a szczególnie – rozróżnianie dźwięków mowy, a także preferencję bodźców społecznych czy rozróżnianie twarzy, ekspresji emocjonalnej. W niektórych wypadkach brak specyficznej odpowiedzi może stanowić wczesny, niemowlęcy predyktor autyzmu (np. wykrywanie kontaktu wzrokowego, por. Elsabbagh i in., 2012). Znajomość typowych ścieżek rozwoju odpowiedzi mózgowych na bodźce społeczne ma kluczowe znaczenie dla monitorowania, na ile dana interwencja prowadzi do modyfikacji trajektorii rozwoju danego dziecka. W typowym rozwoju w trakcie pierwszego roku życia w odniesieniu do istotnych bodźców społecznych, np. twarzy, stopniowo wyłaniają się specyficzne odpowiedzi mózgowe, odmienne od tych na bodźce niespołeczne (Halit i in., 2003). Zatem powtarzany u jednego badanego co kilka lub kilkanaście miesięcy pomiar ERP pozwala na ocenę „typowości” rozwoju funkcji mózgu w zakresie percepcji twarzy czy mowy. Ocena skuteczności interwencji polega wtedy na pomiarze ERP w celu ustalenia, czy oddziaływanie psychologiczne wpłynęło na pojawienie się bardziej typowej odpowiedzi niż w okresie poprzedzającym interwencję. Jedną z komponent wzrokowych ERP, tzw. N170, jest kluczowym wskaźnikiem wrażliwości pewnych obszarów mózgu na twarze (Eimer, 2000; u niemowląt jej odpowiednikiem jest m.in. komponenta P400, Halit i in., 2003). W dotychczasowych interwencjach dla niemowląt oraz małych dzieci wykorzystywano wielkość (amplitudę) i latencję (czas pojawienia się) tej komponenty w odpowiedzi na twarze oraz przedmioty do oceny preferencji bodźców społecznych (Jones i in., w druku; Dawson i in., 2012). Rejestrowano również potencjały słuchowe, aby zbadać rozróżnianie samogłosek oraz kierowanie uwagi na dźwięki mowy u niemowląt (Green i in., 2015).

W badaniach małych dzieci dużo rzadziej stosowane są metody obrazowania struktury oraz pracy mózgu oparte na technice rezonansu magnetycznego (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI). Wynika to głównie z trudności technicznych: konieczności pozostawiania przez dziecko w nieruchomej pozycji leżącej w wąskim tunelu urządzenia, reagowania na polecenia werbalne badacza, czasowej separacji fizycznej od opiekuna czy wysokiego poziomu hałasu wewnątrz pomieszczenia badawczego. Badania struktury mózgu obejmują tworzenie dokładnych trójwymiarowych map, na podstawie których można mierzyć wielkość (objętość) poszczególnych struktur mózgu. Inną metodą wykorzystującą rezonans, DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) pozwala

na precyzyjne mapowanie istoty szarej, a więc strukturalnych połączeń pomiędzy obszarami kory oraz strukturami podkorowymi (por. Johnson i De Haan, 2015). Wreszcie, technika obrazowania funkcji mózgu w MRI (w skrócie fMRI) pozwala na bardzo precyzyjne lokalizowanie zmian w aktywności w czasie prezentacji bodźców lub wykonywania zadania choć kosztem dużo gorszej rozdzielczości czasowej takiego pomiaru (Johnson i De Haan, 2015). Niemniej coraz częściej interwencje przeznaczone dla starszych dzieci i dorosłych z autyzmem nastawione na poprawę wybranych umiejętności (np. czytania) wykorzystują MRI do badania wywołanej w ten sposób plastyczności mózgu (zob. np. pracę przeglądową Calderoni i in., 2016).

W ciągu ostatniej dekady dokonano znacznych postępów w opracowaniu aparatury do nieinwazyjnego i przyjaznego dla małych dzieci monitorowania przepływu krwi przez mózg – metoda spektroskopii bliskiej podczerwieni (*Near Infra-Red Spectroscopy*, NIRS, zob. Lloyd-Fox i in., 2010). Umożliwia to pomiar zmian przepływu krwi przez wybrane obszary kory mózgowej nawet u noworodków oraz niemowląt w czasie prezentacji bodźców wzrokowych lub słuchowych. Dotychczasowe zastosowania NIRS obejmowały w dużej mierze badania nad rozwojem funkcji kory mózgowej w pierwszym roku życia (Gervain in., 2011). Niemniej metoda ta jest coraz częściej wykorzystywana do oceny nietypowej specjalizacji obszarów kory mózgu u tych niemowląt z ryzykiem autyzmu, u których w przyszłości rozwinie się to zaburzenie (np. Lloyd-Fox i in., 2013). Ze względu na łatwość stosowania NIRS w różnych warunkach u niemowląt i małych dzieci, należy spodziewać się coraz szerszego wykorzystania tej metody w badaniach nad skutecznością interwencji, co może również przełożyć się na coraz bardziej powszechne stosowanie w praktyce klinicznej.

Podsumowując, zadania eksperymentalne w połączeniu z metodami neuroobrazowania pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do nietypowego rozwoju funkcji mózgu. Ponadto umożliwiają lepsze zrozumienie mechanizmów skuteczności interwencji poprzez wykazanie, w jaki sposób oddziaływania psychologiczne prowadzą do zwiększonej plastyczności mózgu w zakresie rozwoju tkanki oraz jej funkcji. Można zatem przypuszczać, że metody neuropoznawcze będą w coraz większym stopniu wykorzystywane jako podstawowe miary skuteczności interwencji we wczesnym wieku.

Zakończenie

Rozmaitość narzędzi używanych do sprawdzenia skuteczności interwencji podejmowanych wobec dzieci z ASD jest jednym ze źródeł trudności w formułowaniu jednoznacznych wniosków na temat wartości różnych oddziaływań podejmowanych wobec dzieci z ASD. W pomiarach tych stosuje się bowiem różnorodne metody, narzędzia i wskaźniki, w tym wyniki testów, skal obserwacyjnych, wywiadów, kwestionariuszy i raportów wypełnianych przez rodziców lub nauczycieli, a także wyniki pomiarów eksperymentalnych. Z drugiej jednak strony dostarcza to bogatych informacji na temat zachowania dzieci w kontekście oddziaływań terapeutycznych.

Istotne jest, czy wszystkie narzędzia wykorzystywane do pomiaru efektów interwencji są do tego celu odpowiednie i czy ich przydatność została empirycznie udowodniona. Użyteczność różnych narzędzi pomiarowych ocenili Anagnostou ze współpra-

cownikami (2015), na podstawie przeglądu badań nad zmianami następującymi u osób z ASD w zakresie komunikacji społecznej. Jako kryterium klasyfikacji przyjęli nie tylko adekwatność kliniczną narzędzia i jego dobre właściwości psychometryczne, ale także udokumentowanie w pracach badawczych, że jest ono przydatne do pomiaru efektów, tj. odpowiednio czułe na zmiany w zachowaniu dzieci. Wśród narzędzi najlepiej spełniających te oczekiwania autorzy wymieniają m.in. Aberrant Behavior Checklist, a także ESCS i VABS (patrz tab. 1). Narzędziami potencjalnie przydatnymi, ale o niesprawdzonej użyteczności w zakresie mierzenia skuteczności oddziaływań są ADOS i ASRS. Za mało przydatne uznano m.in. ADI-R, CARS, GARS i SCQ, ze względu na ich niespecyficzność w stosunku do analizowanego konstruktu. Wśród skal o wciąż słabo sprawdzonych właściwościach psychometrycznych autorzy wymieniają m.in. ATEC, dość popularny w badaniach nad skutecznością interwencji. Należy jednak dodać, że w niektórych badaniach dobrze oceniono parametry psychometryczne tego narzędzia (np. Geier i in., 2013, 2016).

Wiedza na temat przydatności narzędzi pomiarowych jest zróżnicowana w zależności od obszaru objętego oddziaływaniami. Większość informacji dotyczy zmian w społecznej komunikacji i funkcjonowaniu poznawczym. Znacznie mniej wiadomo na temat zmian w obrębie ograniczonych, powtarzanych wzorców zachowania (Harrop, 2015). Przegląd badań dotyczących tego zagadnienia w kontekście efektywności interwencji można znaleźć np. w pracy Scahill i współautorów (2015). Wskazują oni instrumenty szczególnie użyteczne i zwracają uwagę na to, że nawet w narzędziach o ogólnie dużej wartości i bardzo dobrej charakterystyce psychometrycznej, skale mierzące ten obszar funkcjonowania mogą mieć relatywnie niską rzetelność (np. w ADOS-2).

Na jeszcze inny aspekt mierzenia efektywności interwencji wskazują Jonsson, Choque Olsson i Bölte (2015) na podstawie przeglądu badań dotyczących interwencji RCT (*Randomized Controlled Trials*) podjętych w celu rozwijania umiejętności społecznych dzieci z ASD w wieku szkolnym. Zauważają oni, że w wielu pracach brakuje informacji pozwalających na jednoznaczną ocenę trafności zewnętrznej interwencji, co znacznie zmniejsza możliwość wnioskowania. Spostrzeżenie to wydaje się słuszne także w odniesieniu do badań prowadzonych nad skutecznością wczesnych oddziaływań. Często bowiem brakuje informacji, czy wypracowane podczas interwencji umiejętności przekładają się na funkcjonowanie dziecka w innych okolicznościach, w relacjach z innymi osobami, a także jaki mają wpływ na dalszy rozwój. Nie zawsze wiadomo również, czy rozwinięcie umiejętności wąsko zdefiniowanych w niektórych programach wpływa na ogólny poziom rozwoju i przystosowania dziecka.

Istotne jest sprawdzenie trwałości zmian po pewnym czasie od zakończenia oddziaływań. Z postulatem tym wiąże się jednak trudność polegająca na tym, że w przypadku wczesnej interwencji czasami nie można użyć w preteście i postteście tych samych narzędzi z powodu zmiany wieku albo poziomu funkcjonowania dziecka (zob. Magiati i Howlin, 2001). Utrudnia to porównanie wyników uzyskanych w różnych punktach pomiarowych.

Problemem w doborze narzędzi oraz porównywaniu skuteczności różnych oddziaływań jest też konieczność dużej indywidualizacji zarówno w odniesieniu do programu interwencji, jak i doboru narzędzi pomiarowych. W związku z tym, poza standardowymi instrumentami uwzględnia się także wskaźniki zindywidualizowane,

zazwyczaj bazujące na informacjach uzyskanych od rodziców na temat zachowania dziecka w domu lub innym środowisku. Uwzględnienie tej perspektywy umożliwia dostęp do informacji o zachowaniu poszczególnych dzieci, a jeśli wskaźniki są odpowiednio dopracowane, to wyniki pomiaru są zbieżne z rezultatami innych, bardziej zobiektywizowanych miar (Arnold i in., 2003).

W wielu wczesnych interwencjach psychospołecznych uwzględnia się edukację i udział rodzica (*parent-mediated interventions*, np. Wetherby i in., 2014). W niniejszym rozdziale pominęliśmy narzędzia i wskaźniki, które odnoszą się do opinii rodziców na temat zmian, jakie w wyniku interwencji zaszły w nich samych: oceny własnej skuteczności, kompetencji rodzicielskich, deklarowanego poziomu stresu, natężenia codziennych obciążeń związanych z opieką nad dzieckiem itd. (np. Keen i in., 2007; Poslawsky i in., 2015; Rogers i in., 2014). Rodzice proszeni są również o ocenę doświadczeń związanych z udziałem w interwencji oraz określenie swojej satysfakcji z danego programu (np. Carr i in., 2016; Freuler i in., 2014). Istotne jest przy tym, że im więcej jest źródeł informacji na temat zmian następujących u dziecka, tym pełniejsza wiedza o efektach interwencji.

W niniejszym rozdziale skoncentrowaliśmy się na pomiarze skuteczności interwencji psychospołecznych. Te same narzędzia pomiarowe są jednak wykorzystywane również w innych typach interwencji, np. badaniach nad skutecznością farmakoterapii (zob. rozdział Słopień i Rybakowskiego w tym tomie) lub innych oddziaływań medycznych. Popularnością cieszą się w tym przypadku także skale do pomiaru ogólnego wrażenia klinicznego (*Clinical Global Impressions – CGI*; np. Grahame i in., 2015).

Informacje zaprezentowane w tej pracy stanowią jedynie krótki przegląd wiedzy na temat wyzwań związanych z mierzaniem skuteczności interwencji podejmowanych wobec dzieci z ASD. Wciąż trwają prace nad doskonaleniem istniejących i tworzeniem nowych metod oraz narzędzi umożliwiających obiektywny, trafny i rzetelny pomiar zmian następujących w zachowaniu i rozwoju dziecka.

Bibliografia

- Achenbach, T.M., i Rescorla, L.A. (2001). *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment*. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families.
- Aman, M.G., Singh, N.N., Stewart, A.W., i Field, C.J. (1985). The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency*, 89(5), 485-491.
- Anagnostou, E., Jones, N., Huerta, M., Halladay, A.K., Wang, P., Scahill, L., ... i Dawson, G. (2015). Measuring social communication behaviors as a treatment endpoint in individuals with autism spectrum disorder. *Autism*, 19(5), 622-636.
- American Psychiatric Association (APA) (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Arnold, L.E., Vitiello, B., Mac Dougle, Ch., Scahill, L., Shah, B., Gonzales, N.M., Chuang, S., Davies, M., Holloway, J., Aman, M.G., Cronin, P., ... Tierney, E. (2003). Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: Customer approach to clinical

- trials. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(12), 1443-1450.
- Aslin, R.N. (2012). Infant eyes: A window on cognitive development. *Infancy*, 17(1), 126-140.
- Bayley, N. (2005). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development (3rd ed.)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bernard-Opitz, V., Ing, S., i Kong, T. W. (2004). Comparison of behavioural and natural play interventions for young children with autism. *Autism*, 8(3), 319-333.
- Białecka-Pikul, M., Białek, A., Stępień-Nycz, M., i Karwala, M. (2014). Odkrywanie kompetencji komunikacyjnych niemowląt. Skala Wczesnej Komunikacji Społecznej jako przykład narzędzia pomiarowego. *Psychologia Rozwojowa*, 19(3), 51-68.
- Bryson, S.E., Zwaigenbaum, L., McDermott, C., Rombough, V., i Brian, J. (2008). The Autism Observation Scale for Infants: scale development and reliability data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(4), 731-738.
- Calderoni, S., Billeci, L., Narzisi, A., Brambilla, P., Retico, A., i Muratori, F. (2016). Rehabilitative Interventions and Brain Plasticity in Autism Spectrum Disorders: Focus on MRI-Based Studies. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 139. <http://doi.org/10.3389/fnins.2016.00139>
- Carr, T., Shih, W., Lawton, K., Lord, C., King, B., i Kasari, C. (2016). The relationship between treatment attendance, adherence, and outcome in a caregiver-mediated intervention for low-resourced families of young children with autism spectrum disorder. *Autism*, 20(6), 643-652.
- Chiang, Ch., Chu, Ch., i Lee, T. (2016). Efficacy of caregiver-mediated joint engagement intervention for young children with autism spectrum disorders. *Autism*, 20(2), 172-182.
- Chojnicka, I., i Pisula, E. (w recenzji). Adaptation and validation of the ADOS-2, Polish version. Artykuł złożony w *Frontiers in Psychology*.
- Chojnicka, I., i Pisula, E. (w przygotowaniu). Adaptation and validation of the Polish version of the ADI-R.
- Colombi, C., Narzisi, A., Ruta, L., Cigala, V., Gagliano, A., Pioggia, G., Siracusano, R., Rogers, S.J., Muratori, F., i Prima Pietra Team (2016). Implementation of the Early Start Denver Model in an Italian community. *Autism* 1-8.
- Constantino, J. N., i Gruber, C. P. (2012). *Social Responsiveness Scale – Second Edition (SRS-2)*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Csibra, G., Kushnerenko, E., Grossmann, T., i Grossman, T. (2008). Electrophysiological methods in studying infant cognitive development. W: C. A. Nelson i M. Luciana (red.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience 2nd ed.* (str. 247-262). Cambridge, MA: MIT Press.
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., Donaldson, A., i Varley, J. (2010). Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1); e17.
- Dawson, G., Jones, E.J.H., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., ... Webb, S. J. (2012). Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1150-9.
- Dykstra J.R., Boyd, B.A., Watson, L.R., Crais, E.R., i Baranek, G.T. (2012). The impact of the Advancing Social-communication And Play (ASAP) intervention on preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism*, 16(1), 27-44.
- Eimer, M. (2000). The face-specific N170 component reflects late stages in the structural encoding of faces. *Neuroreport*, 11(10), 2319-2324.

- Elliott, C.D. (2007). *Differential Ability Scales (2nd ed.)*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Elsabbagh, M., Gliga, T., Pickles, A., Hudry, K., Charman, T., i Johnson, M.H. (2013). The development of face orienting mechanisms in infants at-risk for autism. *Behavioural Brain Research*, 251, 147-154.
- Elsabbagh, M., Mercure, E., Hudry, K., Chandler, S., Pasco, G., Charman, T., ... Johnson, M.H. (2012). Infant neural sensitivity to dynamic eye gaze is associated with later emerging autism. *Current Biology : CB*, 22(4), 338-42.
- Fenson, L., Dale, P.S., Reznick, J.S., Thal, D.J., Bates, E., Hartung, J.P., Pethick, S.J., i Reilly, J.S. (1993). *The MacArthur Communicative Development Inventories. Users guide and technical manual*. San Diego: Singular Publishing Group.
- Fenson, L., Marchman, V.A., Thal, D., Dale, P.S., Reznick, J.S., i Bates, E. (2007). *The MacArthur-Bates Communicative Development Inventories: User's guide and technical manual (2. wyd.)*. Baltimore, MD: Paul H Brookes Publishing.
- Fletcher-Watson, S., Petrou, A., Scott-Barrett, J., Dicks, P., Graham, C., O'Hare, A., Pain, H., i McConachie, H. (2016). A trial of an iPad™ intervention targeting social communication skills in children with autism. *Autism*, 20(7), 771-782.
- Freuler, A.C., Baranek, G.T., Tashjian, Ch., Watson, L.R., Crais, E.R., i Turner-Brown, L.M. (2014). Parent reflections of experiences of participating in a randomized controlled trial of a behavioral intervention for infants at risk of autism spectrum disorders. *Autism*, 18(5), 519-528.
- Fronczyk, K. (2009) (red.). *Psychometria. Podstawowe zagadnienia*. Warszawa: VIZJA PRESS@IT.
- Geier, D.A., Kern, J.K., i Geier, M.R. (2013). A comparison of the Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) and the Childhood Autism Rating Scale (CARS) for the quantitative evaluation of autism. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, 6(4), 255-267.
- Gervain, J., Mehler, J., Werker, J.F., Nelson, C. a, Csibra, G., Lloyd-Fox, S., ... Aslin, R. N. (2011). Near-infrared spectroscopy: a report from the McDonnell infant methodology consortium. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1), 22-46.
- Gilliam, J. E. (2014). *Gilliam Autism Rating Scale-Third Edition (GARS-3)*. Austin, TX: Pro-Ed.
- Goldstein, S., i Naglieri, J.A. (2009). *Autism spectrum rating scale*. Toronto: Multi Health Systems.
- Grahame, V., Brett, D., Dixon, L., McConachie, H., Lowry, J., Rodgers, J., Steen, N., Couteur, A. (2015). Managing Repetitive Behaviours in Young Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): Pilot Randomised Controlled Trial of a New Parent Group Intervention. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 45(10), 3168-3182.
- Green, J., Charman, T., Pickles, A., Wan, M.W., Elsabbagh, M., Slonims, V., ... Johnson, M.H. (2015). Parent-mediated intervention versus no intervention for infants at high risk of autism: a parallel, single-blind, randomised trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(2), 133-140.
- Greenon, J., Donaldson, A., Varley, J., Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J. (2016). Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model Randomized. *Autism*, 1-8.
- Griffiths, R. (1984). *The Abilities of Young Children: A Comprehensive System of Mental Measurement for the First Eight Years of Life (revised edition)*. Bucks: A.R.I.C.D. Test Agency Limited.
- Grzadzinski, R., Carr, T., Colombi, C., McGuire, K., Dufek, S., Pickles, A. i Lord, C. (2016). Measuring Changes in Social Communication Behaviors: Preliminary Development of the Brief Observation of Social Communication Change (BOSCC). *Journal of autism and developmental disorders*, 46(7), 2464-2479.
- Gutstein, S.E., Burgess, A.F., Montfort, K. (2007). Evaluation of the relationship development intervention program. *Autism*, 11(5), 397-411.
- Halit, H., de Haan, M., i Johnson, M.H. (2003). Cortical specialisation for face processing: face-sensitive event-related potential components in 3- and 12-month-old infants. *Neuroimage*, 19(3), 1180-1193.
- Hambleton, R.K., Merenda, P.F., i Spielberger, C.D. (2009). *Adapting Educational and Psychological Tests for Cross-Cultural Assessment*. Mahwah, New Jersey, London: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Harrop, C. (2015). Evidence-based, parent-mediated interventions for young children with autism spectrum disorder: The case of restricted and repetitive behaviors. *Autism*, 19(6) 662-672.
- Ingersoll, B. (2012). Brief report: effect of a focus imitation intervention on social functioning in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(8), 1768-1773.
- Jaworowska, A., Matczak, A., i Szustrowa, T. (2009). LEITER – Międzynarodowa Wykonaniowa Skala Leitiera. Polska standaryzacja 1993 (P-93) i podręcznik, II wydanie. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Johnson, M.H., i De Haan, M. (2015). *Developmental Cognitive Neuroscience: An Introduction*. 4th Edition. Chichester: Wiley-Blackwell.
- Jones, E.J.H., Dawson, G., Kelly, J., Estes, A., i Jane Webb, S. (w druku). Parent-delivered early intervention in infants at risk for ASD: Effects on electrophysiological and habituation measures of social attention. *Autism Research*.
- Jonsson, U., Olsson, N.C., i Bölte, S. (2015). Can findings from randomized controlled trials of social skills training in autism spectrum disorder be generalized? The neglected dimension of external validity. *Autism*, 20(3), 295-305.
- Kasari C., i Patterson S. (2012). Interventions addressing social impairment in autism. *Current Psychiatry Report*, 14(6), 713-725.
- Keen, D., Rodger, S., Doussin, K., i Braithwaite, M. (2007). A pilot study of the effects of a social-pragmatic intervention on the communication and symbolic play of children with autism. *Autism*, 11(1), 63-71.
- Ketcheson, L., Hauck, J., i Ulrich, D. (2016). The effects of an early motor skill intervention on motor skills, levels of physical activity, and socialization in young children with autism spectrum disorder: A pilot study. *Autism*, 26. pii: 1362361316650611. [Epub ahead of print]
- Klintwall, L., Eldevik, S., i Eikeseth, S. (2015). Narrowing the gap: Effects of intervention on developmental trajectories in autism. *Autism*, 19(1), 53-63.
- Lloyd-Fox, S., Blasi, A., i Elwell, C.E. (2010). Illuminating the developing brain: the past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(3), 269-84.
- Lloyd-Fox, S., Blasi, A., Elwell, C.E., Charman, T., Murphy, D., i Johnson, M.H. (2013). Reduced neural sensitivity to social stimuli in infants at risk for autism. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(1758), 2012-3026.

- Lord, C., Rutter, M., i Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24, 659-685.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., i Risi, S. (1999). *Autism Diagnostic Observation Schedule: Manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., Risi, S., Gotham, K., i Bishop, S.L. (2012a). *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part I): Modules 1-4*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Lord, C., Luyster, R.J., Gotham, K., i Guthrie, W. (2012b). *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition (ADOS-2) Manual (Part II): Toddler Module*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Lovaas, O.I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55(1), 3-9.
- Magiati, I., i Howlin, P. (2001). Monitoring the progress of preschool children with autism enrolled in early interventions programmes. *Autism*, 5(4), 399-406.
- Mahoney, G., i Solomon, R. (2016). Mechanism of Developmental Change in the PLAY Project Home Consultation Program: Evidence from a Randomized Control Trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1860-71.
- Matczak, A., Jaworowska, A., Ciechanowicz, A., Fecenec, D., Stańczak, J., i Zalewska, E. (2007). *DSR – Dziecięca Skala Rozwojowa*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Mullen, E.M. (1995). *Mullen Scales of Early Learning*. Circle Pines, MN: American Guidance Services, Inc.
- Mundy, P., Delgado, C., Block, J., Venezia, M., Hogan, A., Seibert, J. (2003). *A manual for the Abridged Early Social Communication Scales (ESCS)*. University of Miami Psychology Department; Coral Gables, Florida:
- Murias, M., Webb, S.J., Greenson, J., i Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*, 62(3), 270-273.
- Naglieri, J.A., i Chambers, K.M. (2006). *Psychometric issues and current scales for assessing Autism Spectrum Disorders*. W: S. Goldstein, J. A. Naglieri i S. Ozonoff (red.), *Assessments of Autism Spectrum Disorders* (str. 55-90). New York: The Guilford Press.
- Nevill, R.E., Lecavalier, L., i Stratis, E.A. (2016). Meta-analysis of parent-mediated interventions for young children with autism spectrum disorder. *Autism*, 1-15.
- Oono, I.P., Honey, E.J., i McConachie, H. (2013). Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 30(4): CD009774.
- Orekhova, E.V., Elsabbagh, M., Jones, E.J., Dawson, G., Charman, T., i Johnson, M.H. (2014). EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 6(1), 40.
- Patterson, S.Y., Smith, V., i Mirenda, P. (2012). A systematic review of training programs for parents of children with autism spectrum disorders: Single subject contributions. *Autism*, 16(5), 498-522.
- Poslawsky, I.E., Naber, F.B.A., Bakermans-Kranenburg, M.N., van Daalen, E., van Engeland, H., i van Ijzendoorn, M.H. (2015). Video-feedback Intervention to promote Positive Parenting adapted to Autism (VIPP-AUTI): A randomized controlled trial. *Autism*, 19(5), 588-603.
- Righi, G., Tierney, A.L., Tager-Flusberg, H., i Nelson, C.A. (2014). Functional Connectivity in the First Year of Life in Infants at Risk for Autism Spectrum Disorder: An EEG Study. *PLoS ONE*, 9(8), e105176.
- Rimland, B., i Edelson, M. (1999). *The Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC)*. Autism Research Institute, San Diego. www.autism.com/ari/atec.html
- Rogers, S.J., Vismara, L., Wagner, A.L., McCormick, C., Young, G., i Ozonoff, S. (2014). Autism Treatment in the First Year of Life: A Pilot Study of Infant Start, a Parent-Implemented Intervention for Symptomatic Infants. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(12), 2981-2995.
- Roid, G.H., Miller, L.J., Pomplun, M., i Koch, C. (2013). *Leiter International Performance Scale (3rd ed.)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Rowberry, J., Macari, S., Chen, G., Campbell, D., Leventhal, J.M., Weitzman, C., i Chawarska, K. (2015). Screening for Autism Spectrum Disorders in 12-Month-Old High-Risk Siblings by Parental Report. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(1), 221-229.
- Rutter, M., Bailey, A., Lord, C., i Berument, S. K. (2003). *Social Communication Questionnaire*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Rybka, A. (2015). *Teoria umysłu w autyzmie i jej związki z funkcjonowaniem intelektualnym i językowym*. Nie opublikowana praca doktorska przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. Marii Kielar-Turskiej. Wydział Filozoficzny, Uniwersytet Jagielloński.
- Scahill, L., Aman, M.G., Lecavalier, L., Halladay, A.K., Bishop, S.L., Bodfish, J.W., ... i Dawson, G. (2015). Measuring repetitive behaviors as a treatment endpoint in youth with autism spectrum disorder. *Autism*, 19(1) 38-52.
- Schopler, E., Lansing, M.D., Reichler, R. J., i Marcus, L. M. (2005). *Psychoeducational Profile Third Edition (PEP-3)*. Pro-Ed, USA.
- Schopler, E., Van Bourgondien, M.E., Wellman, G.J., i Love, S.R. (2010). *Childhood Autism Rating Scale (2nd ed.)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Simpson, R.L. (2005a). Evidence-based practices and students with autism spectrum disorders. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 20, 140-149.
- Simpson, R. L. (2005b). Finding effective intervention and personnel preparation practices for students with autism spectrum disorders. *Exceptional Children*, 70, 135-144.
- Smoczyńska, M., Krajewski, G., Łuniewska, M.E., Haman, E., Bulkowski, K., Kochańska, M. (2015). *Inwentarze Rozwoju Mowy i Komunikacji (IRMIK). Słowa i gesty. Słowa i zdania*. Warszawa: Instytut Badań Edukacyjnych.
- Sosnowski, T. i Zimmer, K. (red.) (1993). *Metody psychofizjologiczne w badaniach psychologicznych*. Warszawa: PWN.
- Sparrow, S.S., Cicchetti, D.V., i Balla, D.A. (2005). *Vineland Adaptive Behavior Scales (Vineland-II)*. Circle Pines, MN: American Guidance Services.
- Tomalski, P., Moore, D.G., Ribeiro, H., Axelsson, E.L., Murphy, E., Karmiloff-Smith, A., ... Kushnerenko, E. (2013). Socioeconomic status and functional brain development – associations in early infancy. *Developmental Science*, 16(5), 676-87.
- Veness, C., Prior, M., Bavin, E., Eadie, P., Cini, E., i Reilly, S. (2012). Early indicators of autism spectrum disorders at 12 and 24 months of age: A prospective, longitudinal comparative study. *Autism*, 16(2) 163-177.
- Vismara, L.A., Colombi, C., i Rogers S.J. (2009). Can one hour per week of therapy lead to lasting changes in young children with autism? *Autism*, 13(1) 93-115.

- Wallace, K.S., i Rogers, S.J. (2010). Intervening in infancy: Implications for autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 51(12), 1300-1320.
- Warren, Z., McPheeters, M.L., Sathe, N., Foss-Feig, J.H., Glasser, A., i Veenstra-Vanderweele, J. (2011). A Systematic Review of Early Intensive Intervention for Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*, 127(5), e1303-11.
- Warreyn, P., i Roeyers, H. (2014). See what I see, do as I do: Promoting joint attention and imitation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism*, 18(6), 658-671.
- Wetherby, A.M., Guthrie, W., Woods, J., Schatschneider, C., Holland, R.D., Morgan, L., i Lord, C. (2014). Parent-implemented social intervention for toddlers with autism: An RCT. *Pediatrics*, 134(6), 1084-1093.
- Wetherby, A.M., i Prizant, B.M. (2002). *Communication and Symbolic Behavior Scales: Developmental Profile (CSBS DP™): Normed Edition*. Baltimore, MD: Paul H. Brooks Publishing.
- Wolańczyk, T. (2003). *Zaburzenia emocjonalne i behawioralne dzieci i młodzieży w Polsce*. Warszawa: Akademia Medyczna w Warszawie.
- Wong, C. S. (2013). A play and joint attention intervention for teachers of young children with autism: A randomized controlled pilot study. *Autism*, 17(3) 340-357.
- World Health Organization (2002). *Manual of the International Statistical Classification of the Diseases, and Related Health Problems*. 10th ed., vol.1. Geneva: Switzerland.
- Wrocławska-Warchala, E., i Wujcik, R. (2016). *ASRS. Zestaw Kwestionariuszy do Diagnozy Spektrum Autyzmu*. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.
- Yoder, P., i Stone, W. (2006). A randomized comparison of the effect of two prelinguistic communication interventions on the acquisition of spoken communication in preschoolers with ASD. *Journal of Speech, Language, & Hearing Research*, 49(4), 698-711.

Fragmenty recenzji

???

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Gmitrowicz
Kierownik Kliniki Psychiatrii Młodzieżowej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

???

prof. dr hab. n. med. Andrzej Rajewski
???

