



Poznań, dnia; 30.12.2025r.

dr hab. Michał Ziarko, prof. UAM
Zakład Psychologii Zdrowia
i Psychologii Klinicznej
Instytut Psychologii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza

Strona | 1

**Recenzja rozprawy doktorskiej magister Urszuli Stefaniak-Preis
pt. „Charakterystyka zachowań oraz sposób komunikacji u pacjentów z
zespołem DDX3X” napisanej w Kolegium Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod kierunkiem prof.
dr hab. Ewy Mojs.**

Uzasadnienie wyboru tematu

W rozprawie doktorskiej pt. „Charakterystyka zachowań oraz sposób komunikacji u pacjentów z zespołem DDX3X” napisanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Ewy Mojs we współpracy z Panią dr hab. Roksaną Malak, jako promotorem pomocniczym, przez Panią mgr Urszulę Stefaniak-Preis są omawiane zagadnienia istotne z punktu widzenia zarówno nauk medycznych jak i psychologii klinicznej. Tematyka pracy doktorskiej została wybrana w odpowiedzi na pilną potrzebę pogłębienia wiedzy na temat jednego z najrzadszych i najmniej poznanych zaburzeń neurorozwojowych, jakim jest zespół DDX3X. Zespół ten to niezwykle rzadka choroba genetyczna sprzężona ze zmianami w chromosomie X opisana po raz pierwszy, przed dziesięciu laty, w roku 2015. Krótki czas, jaki minął od rozpoznania tego schorzenia, jak i jego rzadkość (liczba opisanych przypadków wciąż jest niewielka) skutkują tym, że posiadana przez nas wiedza ma charakter niepełny i fragmentaryczny. Fakt ten powoduje, że zdiagnozowanie choroby jest

bardzo trudne oraz że nie dysponujemy wystarczająco skutecznymi metodami pracy z dziećmi dotkniętymi tym schorzeniem. Wykonana przez Doktorantkę praca może przyczynić się do skrócenia czasu stawiania diagnozy, umożliwić szybsze wdrożenie odpowiedniej terapii oraz skutkować opracowaniem oddziaływań zmniejszających poziom obciążenia rodziców dzieci dotkniętych tym schorzeniem. W związku z tym jednoznacznie pozytywnie oceniam problematykę podjętą przez Doktorantkę.

Punktami wyjścia do prac badawczych Doktorantki są: (1) odnotowanie faktu, że dziesięć lat temu został opisany syndrom DDX3X, (2) spostrzeżenie, że syndrom ten na poziomie objawowym charakteryzuje duże podobieństwo do zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz (3) jak mi się wydaje ciekawość, w jaki sposób na poziomie objawów behawioralnych możemy te dwie jednostki nozologiczne od siebie odróżnić. Praca wykonana przez Doktorantkę skutkuje stworzeniem narzędzia ułatwiającego diagnozę syndromu DDX3X. Na poszczególne publikacje składające się na rozprawę doktorską mogę spojrzeć, jak na kolejne kroki prowadzące do konstrukcji Kwestionariusza Zachowań Społecznych, wspomagającego rozróżnienie dzieci cierpiących na zaburzenia ze spektrum autyzmu od dzieci z zespołem DDX3X.

Recenzowana rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech artykułów naukowych zamieszczonych w następujących czasopismach: *Brain Sciences*, *Biomedicines* oraz *Journal of Clinical Medicine*. Wszystkie prace zostały opublikowane w czasopismach międzynarodowych podejmujących zagadnienia z nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Ich IF znajduje się w przedziale od 3,00 do 3,90, a punkty MNiSW lokują się w przedziale od 100 do 140. Wszystkie teksty są tekstami wieloautorskimi powstałymi we współpracy z promotorką, Panią prof. dr hab. Ewą Mojs. W każdym z wymienionych artykułów Pani mgr mgr Urszula Stefaniak-Preis jest pierwszym autorem. Analizując wskaźniki bibliometryczne mogę stwierdzić, że przedstawiony do oceny dorobek spełnia ustawowe wymagania

stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora, ponieważ Doktorantka publikowała w czasopismach międzynarodowych znajdujących się na liście JCR.

Przedstawiony do recenzji zbiór artykułów poprzedzony jest krótkim, sześciostronicowym wstępem oraz dwudziestopięć stronicowym streszczeniem artykułów wchodzących w skład cyklu. W części omawiającej poszczególne publikacje zaprezentowane są: wyniki, wnioski wynikające z wykonanej pracy oraz jej ograniczenia. Wprowadzenie do badań jest niezwykle zwięzłe.

Ze względu na niewielkie rozpowszechnienie oraz niewielką liczbę prac poświęconych zespołowi DDX3X praca Doktorantki ma wybitnie nowatorski charakter. Jej głównym celem jest integracja wiedzy dotyczącej charakterystycznych zachowań pacjentów z zespołem DDX3X w celu opracowania metody umożliwiających diagnostykę różnicową. Główny nacisk w analizach położony jest na odróżnienie pacjentów z zespołem DDX3X od osób cierpiących na zaburzenie ze spektrum autyzmu. Cel ten realizowany jest przez Doktorantkę w trzech krokach. Najpierw dokonuje Ona studium przypadku, później przeprowadza systematyczny przegląd literatury a następnie opracowuje narzędzie do diagnozy funkcjonowania osób z zespołem DDX3X. Kroki te zostały przedstawione w kolejnych artykułach cyklu.

W pierwszym z artykułów wchodzących pt. *Autistic-like Behaviors Associated with a Novel Non-Canonical Splice-Site DDX3X Variant: A Case Report of a Rare Clinical Syndrome* Doktorantka wraz z współautorami przedstawia studium przypadku 7-letniej dziewczynki z nowym, prawdopodobnie patogennym wariantem genu DDX3X, będącym prawdopodobną przyczyną trudno diagnozowalnych zaburzeń rozwoju intelektualnego u dziewcząt. Doktorantka stawia tezę, że zaburzenia intelektualne o takim charakterze często mogą być mylnie traktowane jako objawy zaburzeń ze spektrum autyzmu. Opisywana dziewczynka była początkowo diagnozowana jako dziecko z zaburzeniami ze spektrum autyzmu.

Jednak część jej zachowań (m.in. ciekawość poznawcza, chęć eksploracji otoczenia, radosne usposobienie oraz fascynacja wodą) tworzyły nietypowy obraz kliniczny, nie charakterystyczny dla dzieci dotkniętych zaburzeniami ze spektrum autyzmu. W celu zrozumienia nietypowego obrazu klinicznego Doktorantka przeprowadziła pogłębioną diagnostykę obejmującą: badania genetyczne, sekwencjonowanie egzosomalowe (WES), badania segregacyjne, analizę *in silico*, obrazowanie mózgu ocenę rozwoju (przy pomocy Skali Zachowań Adaptacyjnych Vineland), badania fizjoterapeutyczne oraz laboratoryjne badania biochemiczne. Przeprowadzona została również analiza DNA matki w badaniu segregacyjnym. Przeprowadzone badania genetyczne ujawniły obecność wariantu c.45+12G>A w genie DDX3X, wpływającego na niekanoniczny splicing pre-mRNA nieodziedziczony po matce.

Uważam, że publikacja ta wnosi istotny wkład do wiedzy na temat chorób rzadkich, prezentując pierwszy w Polsce przypadek pacjentki z nowym wariantem genu DDX3X. Wynika z niej postulat przeprowadzania kompleksowej diagnostyki genetycznej w procesie różnicowania zaburzeń neurorozwojowych (zaburzenia ze spektrum autyzmu, zespół Retta, zespół Dandy-Walkera). Spostrzeżenie to ma duże znaczenie zarówno dla praktyki klinicznej. Pewnym ograniczeniem jest oparcie wyprowadzanych wniosków na podstawie pojedynczego studium przypadku. Zastanawiam się również, czy w pogłębionej analizie genetycznej nie było by konieczne przeprowadzenie badania DNA ojca? Przecież zestaw chromosomów XX jest dziedziczony po jednym od ojca i matki. Zastanawiam się, co przemawiało za rezygnacją z przeprowadzenia badań genetycznych ojca?

W drugim z tekstów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej pt. *DDX3X Syndrome Behavioral Manifestations with Particular Emphasis on Psychopathological Symptoms – A Review* Doktorantka dokonuje systematycznego przeglądu literatury poświęconej psychopatologicznym objawom zespołu DDX3X. Autorka odnotowała, że w literaturze opisuje się następujące objawy powiązane z

tym zespołem: niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia komunikacyjne powiązane z opóźnieniem mowy, zaburzenia związane ze spektrum autyzmu, współwystępowanie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zaburzenia lękowe, zachowania autoagresywne, zaburzenia przetwarzania sensorycznego oraz zaburzenia snu. Wyniki przeglądu ujawniają, że niepełnosprawność intelektualna i opóźnienia komunikacyjne są najbardziej powszechne u osób dotkniętych zespołem DDX3X. Natomiast symptomy charakterystyczne dla zaburzeń ze spektrum autyzmu obserwowano jedynie u około 26% pacjentów.

W mojej ocenie wykonana przez Doktorantkę praca wnosi istotny wkład w zrozumienie struktury objawów manifestowanych przez osoby z zespołem DDX3X. Pani mgr Urszula Stefaniak-Preis dokonała syntezy rozproszonych danych klinicznych w spójny obraz częstotliwości przejawianych symptomów przez osoby z zespołem DDX3X. Przeprowadzona analiza wskazuje, że dokonując diagnozy zespołu DDX3X warto wziąć pod uwagę symptomy związane z lękiem, autoagresją oraz zaburzeniami przetwarzania sensorycznego. Poczynione obserwacje mają znaczenie zarówno dla praktyki klinicznej i jak i dalszych badań – umożliwiają sformułowanie rekomendacji diagnostycznych i terapeutycznych. Przeprowadzanie przeglądu w oparciu o wytyczna PRISMA zwiększa jego wiarygodność. Ograniczeniem wykonanej pracy jest niewielka liczba uwzględnionych w przeglądzie badań (bo ich po prostu nie ma).

Ostatnia z publikacji stanowiących rozprawę doktorską Pani mgr Urszuli Stefaniak-Preis to artykuł pt. *First Diagnostic Questionnaire for Assessing Patients' Social Functioning: Comprehensive DDX3X Syndrome Patient Profile*. Można go potraktować zarazem jako kontynuację jak i podsumowanie dwóch pierwszych tekstów. Dwie pierwsze publikacje rozumiem jako próbę stworzenia w miarę kompletnej symptomatologii behawioralnej zespołu DDX3X. Oceniany tekst traktuję jako prezentację metody diagnostycznej stworzonej w oparciu o poczynione

wcześniej obserwacje. Opracowany Kwestionariusz Zachowań Społecznych ma umożliwić ocenę funkcjonowania społecznego dzieci z zespołem DDX3X w celu odróżnienia ich od dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu. Kwestionariusz ten składa się z czterech sekcji: (1) sekcji medycznej zawierającej pytania dotyczące objawów i historii leczenia dziecka, (2) sekcji odnoszącej się do umiejętności społecznych dziecka (m.in. nawiązywanie kontaktów z innymi dziećmi, utrzymywanie przyjaźni, wykazywanie empatii czy też rozumienie sygnałów społecznych), (3) sekcji dotyczącej zabawy, która odnosi się do zainteresowań dziecka, ulubionych aktywności zabawowych, umiejętności interakcji z rówieśnikami podczas zabawy oraz spontaniczności i kreatywności w zabawie oraz (4) sekcji badającej zarówno werbalne jak i niewerbalne umiejętności komunikacyjne dziecka.

Do badań nad konstrukcją kwestionariusza zostali zaproszeni rodzice dzieci z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (42 rodziców) oraz dzieci z syndromem DDX3X (70 rodziców, w tym 21 z podwójną diagnozą) z trzech kontynentów: Ameryki, Europy i Azji. Moje uznanie budzi (ze względu na to, że syndrom DDX3X jest ultra rzadką chorobą) zaproszenie do badań aż 70 rodziców z osiemnastu krajów. Głównym celem wykonywanych analiz było sprawdzenie czy istnieją różnice pomiędzy dziećmi z zaburzeniami ze spektrum autyzmu a dziećmi z syndromem DDX3X w zakresie obszarów funkcjonowania badanych kwestionariuszem. Doktorantka wykazała, że dzieci z syndromem DDX3X częściej przejawiały pozytywne cechy społeczne (np. chęć nawiązywania relacji, rozpoznawanie znajomych, spontaniczne inicjowanie zabawy), podczas gdy dzieci z ASD miały większe trudności w tych obszarach. Najsilniejsze różnice pomiędzy grupami zanotowano w domenie zabawa, natomiast w domenie komunikacja różnice były minimalne. Przygotowany kwestionariusz może wspierać wczesną diagnostykę różnicową i dzięki temu umożliwić szybsze wdrożenie terapii. Ważnym punktem dyskusji jest zwrócenie uwagi na mocne strony pacjentów z syndromem DDX3X, które mogą być wykorzystane w projektowaniu terapii i edukacji.

Po przeczytaniu tego tekstu nasuwa mi się jedna uwaga krytyczna. Uważam, że tytuł publikacji jest mylący, przynajmniej pierwsza jego część. Można go odczytać jako zapowiedź pracy psychometrycznej przybliżającej sposób konstrukcji metody oraz charakteryzującej jej psychometryczne właściwości. Tak jednak nie jest, ponieważ nacisk w wykonanych analizach położony jest na identyfikowanie różnic międzygrupowych. Jeśli miałby być to tekst psychometryczny to zabrakło między innymi przeprowadzenia analizy czynnikowej oraz określenia stabilności metody.

Uważam, że sposób przygotowania i przeprowadzenia prac na potrzeby rozprawy doktorskiej spełnia wymagania stawiane osobom ubiegającym się o stopień doktora. Doktorantka posłużyła się bardzo zróżnicowanymi metodami poznawania rzeczywistości poczynając od opisu przypadku, poprzez wykonanie systematycznego przeglądu a skończywszy na wykonaniu badań podłużnych.

Ocena rezultatów pracy

Rozprawa doktorska Pani mgr Urszuli Stefaniak-Preis wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy o zespole DDX3X – ultra-rzadkim zaburzeniu neurorozwojowym, które często bywa błędnie diagnozowane jako zaburzenia ze spektrum autyzmu lub inne schorzenia, takie jak zespół Retta. Praca ma charakter interdyscyplinarny, łącząc perspektywę medyczną, psychologiczną i kliniczną, co pozwala na kompleksowe ujęcie problemu diagnostyki i terapii pacjentów z tym zespołem. Jako dwa najważniejsze rezultaty naukowe wykonanej pracy wskazałbym identyfikację najczęstszych behawioralnych objawów psychopatologicznych dzieci dotkniętych zespołem DDX3X oraz opracowanie narzędzia diagnostycznego do oceny funkcjonowania społecznego tej grupy pacjentów. Wydaje się, że kwestionariusz ten jest użytecznym narzędziem umożliwiającym różnicowanie zespołu DDX3X od zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Wykonana przez Doktorantkę praca ma również znaczenie praktyczne. Niesie ona ze sobą nadzieję skrócenia czasu potrzebnego do postawienia trafnej

diagnozy. Wskazuje kierunki w jakim mógłby rozwijać się proces terapii dzieci z zespołem DDX3X w oparciu o mocne strony tych pacjentów (np. chęć nawiązywania relacji, spontanizność w zabawie)

Pomimo niewielkich ograniczeń (np. stosunkowo mała próba w kontekście badań populacyjnych), praca jest wysoce wartościowa, innowacyjna i otwiera nowe kierunki badań nad diagnozą zespołu DDX3X oraz personalizację terapii.

Uważam, że przeprowadzone analizy oraz prezentacja otrzymanych wyników, odpowiadają wymaganiom stawianym rozprawom doktorskim.

Ocena formalnej strony recenzowanej rozprawy

Oceniając pracę (wstęp oraz omówienie prac wchodzących w skład cyklu rozprawy doktorskiej) pod względem formalnym, należy podkreślić, że jest napisana starannie, poprawną polszczyzną, a tok wywodu jest spójny i klarowny. Wprowadzenie do pracy jest niezwykle zwięzłe. Liczy ono zaledwie sześć stron maszynopisu. Ale biorąc pod uwagę nowatorstwo podjętego zagadnienia uważam za wystarczające wprowadzanie w problematykę doktoratu. Pozostałą częścią rozprawy doktorskiej są streszczenia poszczególnych artykułów oraz ich teksty. Ten fragment rozprawy nie budzi zastrzeżeń.

Przygotowując osiągnięcie naukowe „Charakterystyka zachowań oraz sposób komunikacji u pacjentów z zespołem DDX3X” Doktorantka sięgnęła do wcześniejszych prac. Bibliografia rozprawy obejmuje ponad 40 pozycji, głównie z lat 2015–2024. Cytowanie prac z ostatnich dziesięciu lat gwarantuje odwoływanie się do najbardziej aktualnej wiedzy. Lista przywoływanych prac, w porównaniu z innymi doktoratami recenzowanymi przeze mnie, jest stosunkowo krótka, co związane jest z niewielką liczbą źródeł dotyczących podejmowanego zagadnienia. Przywoływane prace koncentrują się na etiologii i fenotypie zespołu DDX3X, diagnostyce genetycznej, objawach behawioralnych oraz metodach komunikacji

pomiędzy chorym a jego opiekunami. Uwzględniono zarówno prace oryginalne, jak i przeglądowe, opublikowane w renomowanych czasopismach indeksowanych. Literatura, na którą powołuje się Autorka, została dobrana przez Nią specyficznym ze względu na poruszaną problematykę i wykorzystana w pełni. Odwołanie się do tekstów, które ukazały się w ostatnich kilku latach mogą potraktować jako wskaźnik rzetelnie przeprowadzonych przez Doktorantkę studiów nad problemami poruszonymi w doktoracie.

Podsumowanie

Z punktu widzenia wymagań stawianych rozprawie doktorskiej, jako kryterium oceny przygotowania Doktorantki do samodzielnego i poprawnego, pod względem metodologicznym, rozwiązywania problemów badawczych w obszarze nauk o zdrowiu, oceniam rozprawę doktorską, jako spełniającą ustawowe warunki ubiegania się o stopień doktora. Zgodnie z Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z lipca 2018 rozprawa doktorska Pani mgr Urszuli Stefaniak-Preis pt. „*Charakterystyka zachowań oraz sposób komunikacji u pacjentów z zespołem DDX3X*” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie Pani mgr Urszuli Stefaniak-Preis do dalszych etapów postępowania doktorskiego.



/dr hab. Michał Ziarko, prof. UAM/