



מנהל מחקר ותכנון
Research and Planning



חיזוי מוקדם של אוטיזם באמצעות נתוני ניטור התפתחותי

גיא עמית, יונתן בילוז, תמר סודריו, מיטל אבגיל צדוק, דינה צימרמן, רות ברור,
ניצה קסיר, פנחס עקיבאו, יאיר צדקה

חיזוי מוקדם של אוטיזם באמצעות נתוני ניטור התפתחותי

גיא עמית^{1*}, יונתן בילו^{1*}, תמר סודרי¹, מיטל אבגיל צדוק², דינה צימרמן³, רוית ברוך³, ניצה קסיר⁴, פנחס עקיבא¹, יאיר צדקה^{1,5}

מבוא

שכיחותה של הפרעה ברצף האוטיסטי (Autistic Spectrum Disorder, ASD) נמצאת בעלייה משמעותית בשני העשורים האחרונים. השכיחות העולמית של אוטיזם מוערכת כ-1 ל-100 ילדים, עם שונות גדולה בין אזורים גאוגרפי (Zeidan, J. et al. 2022). אבחנה מוקדמת של אוטיזם היא בעלת חשיבות רבה לשם מתן התערבות מתאימה, על מנת לשפר את התוצאים (outcomes) ולאפשר לילדים על הרצף לממש את פוטנציאל ההתפתחות שלהם במלואו.

בהתאם, הארגון האמריקאי לרפואת ילדים ממליץ לנטר ברציפות את התפתחותם של ילדים במהלך ביקורים שגרתיים, וכן לבצע בדיקות סקר ייעודיות לאוטיזם בגילאים 18 ו-24 חודשים. על אף זאת, הגיל החציוני של אבחנת אוטיזם בילדים היה 49 חודשים בארה"ב בשנת 2020 (Maenner. et al. 2023).

בבדיקות סקר להתפתחות ילדים נעשה שימוש בכלים מתוקפים, לרוב באמצעות שאלונים שממלאים ההורים. כלי סקר נפוץ הוא M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers), המבוצע בתחום הגילאים 16 עד 30 חודשים (Robins, D. L., Fein, D., Barton, M. L. & Green, J. A. 2001). במחקרים שבוצעו במערך פרוספקטיבי נמצא כי ל-M-CHAT רגישות של 40% (תחום 31%-70%) וסגוליות של 95% (תחום 92%-99%) בזיהוי אוטיזם (Wieckowski, A. T., Williams, L. N., Rando, J., Lyall, K. & 2023). (Robins, D. L.

ניטור התפתחותי הוא תהליך פחות פורמלי מבדיקות סקר, ואינו משמש בדרך כלל לאיתור ספציפי של ילדים עם עיכובים נוירו-התפתחותיים. ניטור התפתחותי מיושם במדינות רבות ע"י מטפלים באמצעות הערכת השגת אבני דרך מותאמות גיל כחלק ממעקב שגרתי אחר התנהגות ומיומנויות תקשורת וחברה של ילדים. בישראל מבוצע ניטור זה לכל הילדים מלידה ועד גיל 6 בתחנות לבריאות המשפחה, "טיפת חלב", בהתאם לחוזר משרד הבריאות (Guidance on developmental evaluation for children till age 6, decision) (number 03/2022). תהליך הניטור עושה שימוש בסולם ההתפתחות הישראלי (THIS Tipat Halav Israeli)

¹ מכון KI – המכון הישראלי למחקר יישומי בבריאות חישובית

² תשתית מחקרי נתוני עתק (תמני"ע), משרד הבריאות

³ המחלקה לאם, לילד ולמתבגר, חטיבת בריאות הציבור, משרד הבריאות

⁴ מינהל המחקר והתכנון, ביטוח לאומי

⁵ המכון להתפתחות הילד באר שבע והפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון

* תרמו באופן שווה למחקר

(Surveillance) הכולל נורמות התפתחות עבור 59 אבני דרך, בהתבסס על למעלה מ-4.5 מיליון ביקורי הערכת התפתחות בטיפת חלב (Sudry et al. 2022).

מטרת המחקר הנוכחי הייתה לפתח שיטת הערכה חדשה לאוטיזם, המבוססת על כימות המידע מהערכות ההתפתחות השגרתיות וחיזוי הסיכון לאוטיזם באמצעות מודלים של למידת מכונה. ביצועי מודלי החיזוי נבדקו בגילאים ותרחישים קליניים שונים, והשוו עם הביצועים המדווחים של M-CHAT על מנת להעריך את התועלת הפוטנציאלית של שילובם בתהליך הקליני לסיקור אוטיזם.

שיטות

ניטור התפתחותי ואבחון אוטיזם בישראל

הערכות התפתחות מבוצעות בישראל בכ-1,000 תחנות "טיפת חלב" הפרושות ברחבי הארץ. הורים מונחים לבקר בתחנת טיפת חלב לאחר הלידה ובעת שמלאו לילדם 1, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 38 ו-60 חודשים. בביקורים אלה נבדקת על ידי האחיות יכולתו של הילד לבצע אבני דרך מותאמות גיל בתחומי שפה, חברה, מוטוריקה גסה ומוטוריקה עדינה. התוצאות מתועדות במערכת מידע ממוחשבת.

במקרה של אי הצלחה בהשגת אבן דרך בגיל מבוגר מהנורמה של 95% מהאוכלוסייה, הילד מופנה לרופא הילדים להמשך בירור ומעקב בחשד לעיכוב התפתחותי. הפניית ילד לבירור בחשד לבעיות תקשורת עשויה גם להתבצע ביוזמת המשפחה, המסגרת החינוכית או מטפלים אחרים, לרוב על סמך התרשמות סובייקטיבית. אבחון אוטיזם נעשה בהתאם לנוהל לאומי (MHO Guidelines. 2013) ומבוצע על ידי רופא התפתחותי או פסיכיאטר ילדים, וכן על ידי פסיכולוג עם הכשרה מתאימה.

מאגר נתונים

הנתונים של כ-70% מילדי ישראל, הנאגרים במערכת המידע "מחשבה בריאה" המשמשת את טיפות חלב של משרד הבריאות, עיריות תל-אביב וירושלים וקופת חולים לאומית, שימשו למחקר זה. הנתונים כוללים משתנים סוציו-דמוגרפיים ומילדותיים, ומידע מכל ביקור אודות הערכת השגת אבני דרך התפתחותיות, מדדי גדילה, מדדי דאגה להתפתחות מצד ההורים או האחיות הבודקות, והפניות להמשך הערכה ולמעקב התפתחותי ייעודי.

מערך המחקר

זהו מחקר עוקבה (cohort) רטרוספקטיבי בנתונים מותממים. התוצא (outcome) שנבדק לשם זיהוי ילדים עם אוטיזם היה זכאות לקצבת ילד נכה בעילת אוטיזם ביום ה-19 במרץ 2023, בהתאם לנתוני המוסד לביטוח לאומי אשר הוצלבו באופן אנונימי עם רשומות מאגר טיפת חלב.

אוכלוסיית המחקר כללה ילדים שנולדו בין ינואר 2014 לינואר 2023, וביקרו בטיפת חלב לצורך ניטור התפתחותם. פגים שנולדו לפני שבוע 34 או ילדים עבורם גיל ההיריון בלידה לא היה ידוע, הוצאו מהמחקר. כמו כן הוצאו ילדים שטרם מלאו להם 4 שנים ביום איסוף התוצא, אלא אם כבר היה להם תוצא של אוטיזם.

הוגדרו 6 חלונות זמן לביצוע חיזוי הסיכון לאוטיזם, בגילאים 6, 9, 12, 18, 24 ו-36 חודשים. בכל חלון זמן נאספו כל המשתנים המנבאים עד לגיל החיזוי, ופותח מודל שחזוה את הסיכון לקיום אוטיזם על פי משתנה התוצא. תרשים מערך המחקר מוצג בנספח בתרשים 1.

מודלי חיזוי

לכל ילד נשלפו ממאגר הנתונים משתנים דמוגרפים של האם, משתנים מילדותיים, מדדי גדילה ומדדי התפתחות לכל ביקור, שכומתו באמצעות ניקוד התפתחותי כמתואר בעבודה קודמת (Bilu, Y. et al. 2023) ומשתנים לתיאור סיכומי הביקורים. הנתונים הופרדו בחלוקה אקראית לקבוצת אימון (80%), ששימשה לבנייה ואופטימיזציה של מודלי למידת מכונה, וקבוצת בדיקה (20%) ששימשה להערכת הביצועים של המודלים. הוגדרו 6 סוגים של מודלים, אשר נבדלו במשתנים ששימשו לבנייתם: מודל מלא (full), מודל קומפקטי (compact), מודל חתך עם ניקוד רציף (snapshot-score), מודל חתך עם ניקוד בינארי (snapshot-binary), מודל מערכת (system) ומודל דמוגרפיה (demographics). המודל המלא כלל את כל המשתנים שתוארו לעיל, בעוד המודל הקומפקטי עשה שימוש רק במדדי ההתפתחות ובמספר קטן של משתנים דמוגרפים – מין הילד, גיל האם בלידה והשכלת האם. מודלי החתך נועדו לדמות תרחיש של הערכת סיכון מביקור יחיד ולא ממידע אורך של מספר ביקורים. בהתאם, מודל החתך עם ניקוד רציף כלל את אותם משתנים של המודל הקומפקטי, אבל מדדי הניקוד ההתפתחותי חושבו בנקודת זמן יחידה. במודל החתך עם ניקוד הבינארי הוחלפו נתוני הניקוד ההתפתחותי הרציף במשתנים בינאריים שתיארו הצלחה או כישלון בהשגת כל אחת מאבני הדרך. בסוג מודל זה ניתן להשתמש גם ללא צימוד לסולם התפתחותי או נורמות אוכלוסייה ספציפיות. מודל הדמוגרפיה כלל את משתני הדמוגרפיה והמילדות הבסיסיים ומודל המערכת כלל בנוסף להם את המשתנים הסיכומיים שנרשמו בביקורים – חשד לעיכוב בגדילה או בהתפתחות על ידי ההורים או האחות, הפניות לבירור או למעקב התפתחותי.

מידת ביצועים ואנליזה סטטיסטית

ביצועי המודלים נבדקו ב-6 חלונות גיל כמתואר לעיל. להערכת הביצועים נעשה שימוש במדדים מקובלים של כלים דיאגנוסטיים, שכללו שטח מתחת לעקומת ה-ROC, עקומה אופיינית למסווג (AUC), רגישות (sensitivity), סגוליות (specificity) וערך ניבוי חיובי (PPV). לשם השוואה בין מודלים חושב ה-PPV (אחוז

הילדים עם אוטיזם) בילדים שהסיכון החזוי שלהם היה ב- k האחוזים הגבוהים של הסיכונים החזויים לכלל הילדים (יסומן כ-PPV at k). כמו כן, חושבה הרגישות עבור ערך קבוע של סגוליות (95%). בהשוואה לדיווחי הביצועים של M-CHAT הושוו ערכי הרגישות, כאשר ערך הסף של הסיכון החזוי נקבע כך שהתקבלה הסגוליות המדווחת. מרווחי סמך עבור ביצועי החיזוי חושבו באמצעות שיטת bootstrapping עם 1,000 חזרות. להערכת ההבדלים הסטטיסטיים בין המודלים הושוו הרגישויות באמצעות מבחן McNemar וה-AUC באמצעות מבחן DeLong. השוואת הרגישויות של המודלים לתוצאות המדווחות של M-CHAT נעשתה באמצעות מבחן χ^2 . הבדל בעל משמעות סטטיסטית הוגדר על ידי ערך $P < 0.05$ במבחן דו-צדדי.

האנליזות קודדו באמצעות תוכנת פייתון גרסה 3.9.

תוצאות

מאפייני אוכלוסיית המחקר

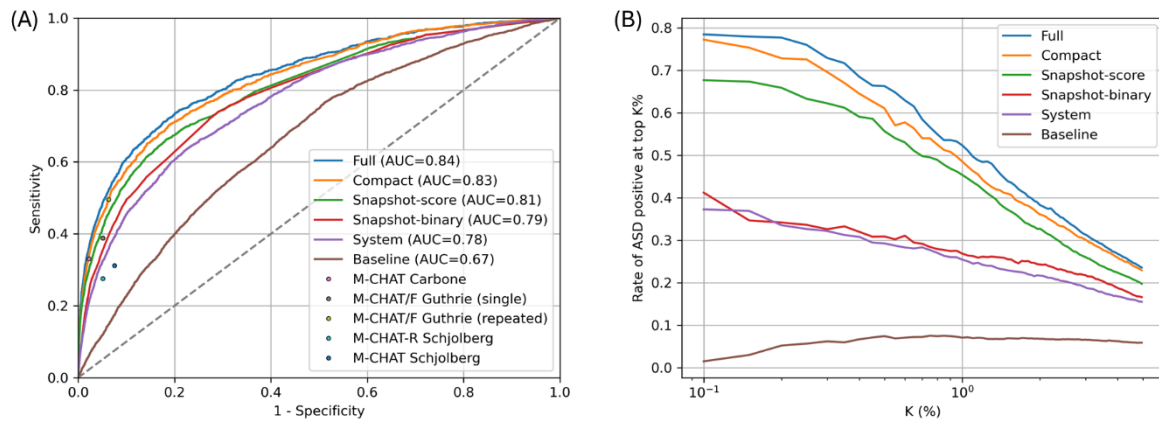
מאגר המידע כלל נתונים של 1,187,397 ילדים, עם מספר ממוצע (וסטיית תקן) של 5.9 ± 2.4 ביקורים בטיפת חלב לכל ילד, וזמן חציוני של 709 (טווח בין-רבעוני 445-927) ימים במעקב. שיעור תוצא האוטיזם באוכלוסיית המחקר היה 1.55%. בטבלה 1 בנספח מפורטים המאפיינים העיקריים של האוכלוסייה. קבוצת הילדים עם אוטיזם כללה, בהשוואה לקבוצת הילדים ללא אוטיזם, שיעור גבוה יותר של בנים, יהודים, ילדים לאימהות שלא נולדו בישראל, ילדים שנולדו לאימהות מבוגרות (בגיל 40 או יותר), ילדים עם ציוני אפגר נמוכים וילדים שנולדו בלידה קיסרית.

הערכת ביצועי מודלי החיזוי

בתרשים 1A מוצגות עקומות ה-ROC המסכמות את ביצועי המודלים השונים בחיזוי הסיכון לאוטיזם בגיל 24 חודשים על קבוצת הבדיקה. המודל המלא השיג AUC של 0.84, עם רגישות 48.1% בסגוליות 95%, מעט יותר מאשר המודל הקומפקטי (AUC 0.83, רגישות 45.1%, $P < 0.001$ לעומת המודל המלא). מודלי החתך עם ניקוד רציף וגם ניקוד בינארי השיגו AUC של 0.81 ו-0.79, בהתאמה. המודל עם ניקוד רציף היה רגיש יותר מהמודל עם ניקוד בינארי (רגישות 41.2% לעומת 34.4%, $P < 0.001$). הבדל זה בולט בתרשים 1B, שמראה את ה-PPV עבור $k=0.1\%$ הילדים עם הסיכון הנחזה הגבוה ביותר. עבור $k=0.1\%$ ה-PPV היה 78.3% במודל המלא, 75.1% במודל הקומפקטי, 67.8% במודל החתך עם ניקוד רציף ו-41.8% במודל החתך עם ניקוד בינארי. לעומת מודלים אלו, מודל המערכת הציג ביצועים נמוכים יותר (AUC 0.78, רגישות 32.1%, PPV עבור $k=0.1\%$ $P < 0.001$, לעומת המודל הקומפקטי), אך עדיין היה משמעותית טוב ממודל הבסיס הדמוגרפי (AUC 0.67, רגישות 11.8%, PPV עבור $k=0.1\%$ $P < 0.001$, לעומת מודל המערכת).

תוצאות דומות התקבלו עבור חיזוי הסיכון בגיל 18 חודשים, עם ירידה ב-AUC בין 0.05 ל-0.07 וירידה ברגישות בין 10.5 ל-17.5 נקודות אחוז לעומת חיזוי בגיל 24 חודשים.

תרשים 1: מדדי ביצועים של 6 מודלי חיזוי שהוערכו על קבוצת הבדיקה בגיל 24 חודשים*



* מדדי ביצועים של 6 מודלי חיזוי שהוערכו על קבוצת הבדיקה בגיל 24 חודשים. A: עקומה אופיינית למסוג והשטח מתחת לעקומה (AUC) עבור כל מודל, עם תוצאות רגישות וסגוליות של M-CHAT כפי שדווחו בשלושה מחקרים פרוספקטיביים גדולים. B: חלקם של הילדים עם אוטיזם מתוך k אחוז הילדים עם הסיכון החזוי הגבוה ביותר.

ההבדלים בין הביצועים של חיזוי הסיכון בגילאים שונים מוצגים עבור המודל הקומפקטי בתרשים 2. למודלי חיזוי המבוססים על נתונים שהיו זמינים בגיל 6 חודשים או בגיל 9 חודשים היו ביצועים דומים של AUC-0.67 עד 0.68, בדומה למודל הבסיס הדמוגרפי. הביצועים השתפרו עם גיל הילד, כאשר יותר מידע בעל ערך ניבויי היה זמין למודלים. בגיל 12 חודשים השיג המודל הקומפקטי AUC של 0.72, ובגיל 36 חודשים עלה ה-AUC ל-0.87 ($P < 0.001$ לעומת חיזוי בגיל 24 חודשים), הרגישות הגיעה ל-54.6% בסגוליות 95% וה-PPV עבור $k=0.1\%$ היה 82%.

בתרשים 2A נכללת השוואה בין ביצועי המודלים בחיזוי אוטיזם בגיל 24 חודשים לבין הביצועים של מספר גרסאות של כלי ה-M-CHAT, כפי שדווחו ב-3 מחקרי עוקבה רטרוספקטיביים גדולים (Carbone, P. S. et al. 2020; Guthrie, W. et al. 2019; Schjølberg, S. et al. 2022). הרגישות של מודל החיזוי הקומפקטי הייתה גבוהה יותר או שקולה לרגישות שדווחה במחקרים אלה, באותה רמת סגוליות.

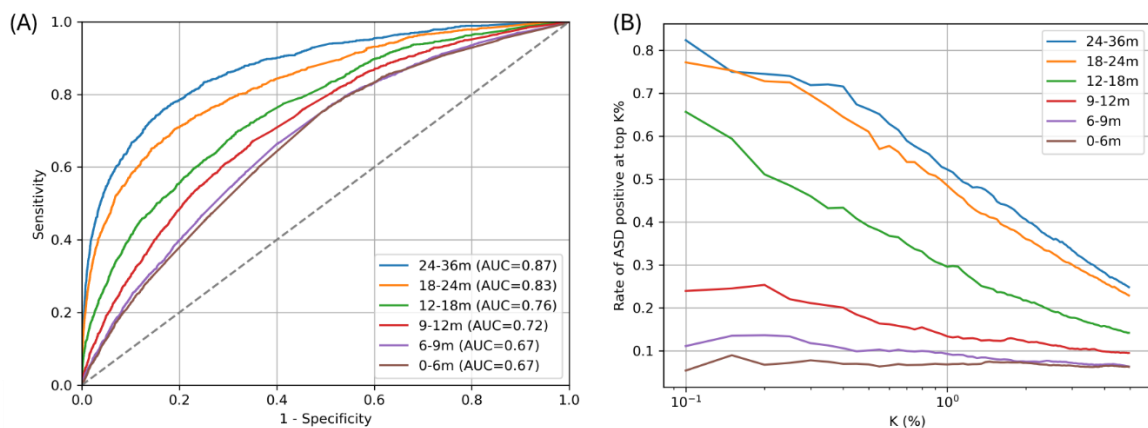
ניתוח תתי קבוצות

טבלה 2 בנספח מציגה את ביצועי מודל החיזוי הקומפקטי בגיל 24 חודשים עבור תתי קבוצות של קבוצת הבדיקה. השוואה בין תתי קבוצות דמוגרפיות מלמדת שה-AUC והרגישות גבוהים במקצת בקבוצת הבנות לעומת הבנים (AUC 0.83 לעומת 0.79, $P=0.04$; רגישות 47.7% לעומת 42.5%, $P=0.10$), והביצועים בילדים מהמגזרים הערבי והיהודי דומים (AUC 0.82 לעומת 0.83, $P=0.69$; רגישות 43.2% לעומת 46.0%, $P=0.44$). מאחר ושיעור תוצא האוטיזם נמוך משמעותית בקבוצות הבנות והילדים מהמגזר הערבי, בשימוש

בסך גלובלי אחיד לכל תתי הקבוצות ירדה הרגישות ועלתה הסגוליות בקבוצות אלו, ועל כן יועדף סף המותאם לקבוצה. באופן דומה, בקבוצת הפגים המאוחרים, שנולדו בין שבועות 34 ל-36, שיעור האוטיזם גבוה לעומת ילדים שנולדו במועד, ובשימוש בסף המותאם לקבוצה היו הביצועים דומים בשתי הקבוצות (AUC 0.82 לעומת 0.83, רגישות 42.6% לעומת 45.0%, $P=0.64$).

סוג נוסף של תתי קבוצות כללו ילדים שבעת החיזוי לא הייתה בנתונים שלהם אינדיקציה לחשד לעיכוב בהתפתחות. חשד כזה עשוי להיות תוצאה של דיווח הורים, של התרשמות האחות או של הפנית הילד להמשך בירור או מעקב. שיעור האוטיזם בילדים בתתי קבוצות אלו היה נמוך יותר מאשר באוכלוסיית המחקר כולה, וביצועי החיזוי עבורן היו נמוכים יותר (AUC 0.75-0.82 לעומת 0.83, רגישות 28.4%-42.1% לעומת 45.1%). לבסוף, הירידה בביצועי המודל על ילדים שהוצאו מקבוצת הבדיקה עקב נתונים חסרים בהערכת עד 4 אבני דרך הייתה קלה בלבד, עם AUC של 0.81 ורגישות שך 40.5%.

תרשים 2: מדדי ביצועים של המודל הקומפקטי בגילאי חיזוי שונים*



* מדדי ביצועים של המודל הקומפקטי בגילאי חיזוי שונים. A: עקומה אופיינית למסווג והשטח מתחת לעקומה (AUC) עבור כל גיל חיזוי. B: חלקם של הילדים עם אוטיזם מתוך k אחוז הילדים עם הסיכון החזוי הגבוה ביותר.

במחקר זה הוצגה שיטה לזיהוי סיכון לאוטיזם בהתבסס על נתוני ניטור התפתחותי המבוצע בשגרה. מודלי החיזוי הציגו ביצועים טובים כבר בחיזוי בגיל 12 חודשים, עם שיפור משמעותי בגילאים מבוגרים יותר. מודל החיזוי הקומפקטי, המבוסס ברובו על נתוני השגת אבני דרך התפתחותיות הוא המודל המתאים לתרחיש קליני של מעקב לאורך זמן, בדומה למקובל בטיפות החלב בישראל. עבור תרחיש של ביקור הערכת התפתחות יחיד, מוצע מודל החתך המבוסס על אבני דרך מותאמות לגיל הביקור, וביצועיו נמוכים רק במקצת ממודל נתוני האורך. כל הערכות הביצועים היו מבוססות על קבוצת בדיקה נפרדת, שלא שימשה לפיתוח המודל ולכן מאפשרת הערכה טובה של הביצועים הצפויים בשימוש פרוספקטיבי בסביבה הקלינית. השוואת ביצועי המודלים עם הביצועים המדווחים של M-CHAT הראתה שרגישות השיטה המוצעת דומה או עדיפה על M-CHAT, באותה סגוליות.

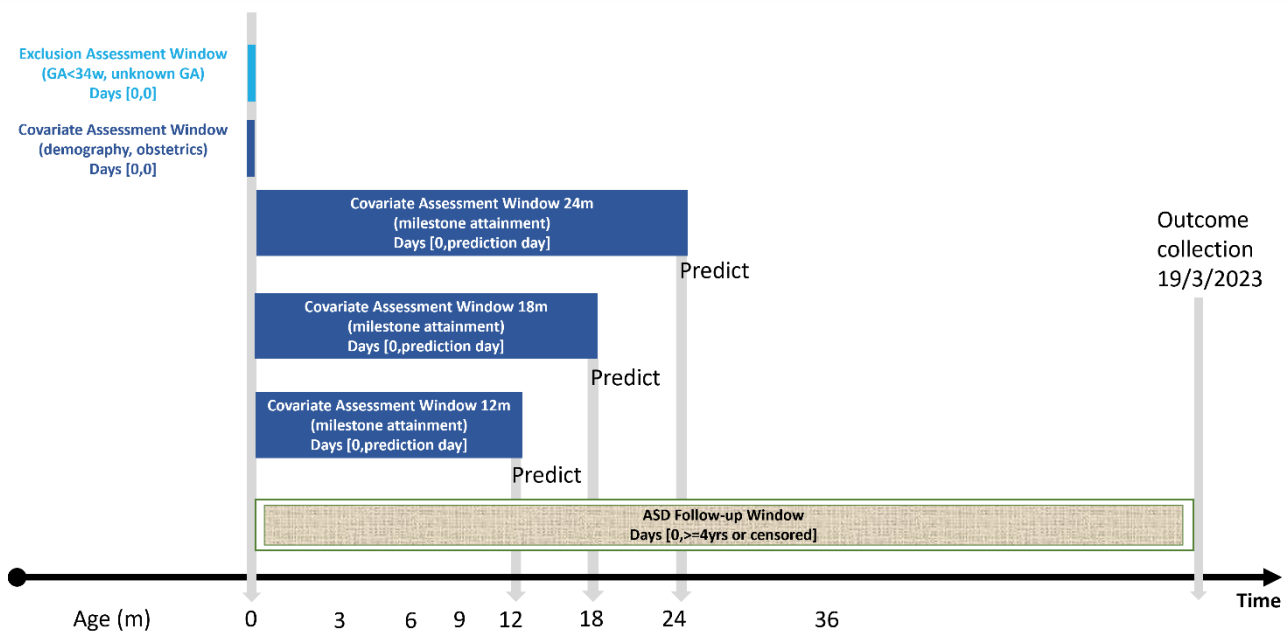
למחקר זה מספר מגבלות. תוצא האוטיזם הוגדר על פי מקור נתונים אדמיניסטרטיבי של זכאות לקצבה מביטוח לאומי. לכן, התזמון של האבחנה הרפואית אינו מדויק והגביל את האפשרות לנתח את התועלת האפשרית מאבחנה מוקדמת יותר. במהלך הזמן חלו עדכונים בנהלי ביטוח לאומי לשם הקלת תהליך הזכאות, דבר שעשוי ליצור הטיית בחירה בשנים מוקדמות לעומת שנים מאוחרות יותר. בנוסף, לא ברור באיזו מידה מושפעים ההבדלים בשיעורי האוטיזם בתתי קבוצות ממגזרים שונים מהבדלים תרבותיים ברמת המודעות, חשש מסטיגמה חברתית וגישה לשירותים. במקביל לסיקור מוקדם, על מערכות הבריאות להציע התערבויות יעילות לילדים שאותרו, על מנת לאפשר להם לממש את פוטנציאל ההתפתחות שלהם במלואו. מחקר עתידי נחוץ להערכה פרוספקטיבית של התועלת באיתור מוקדם בשילוב התערבות במועד על מנת לשפר את התוצא ההתפתחותי של ילדים.

המאמר המלא:

Amit G, Bilu Y, Sudry T, Tsadok M, A, Zimmerman R. D, Baruch R, Kasir N, Akiva P and Sadaka Y. Early Prediction of Autistic Spectrum Disorder Using Developmental Surveillance Data. *JAMA Netw Open* 7, e2351052 (2024). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.51052

1. Bilu, Y. *et al.* A developmental surveillance score for quantitative monitoring of early childhood milestone attainment: Algorithm development and validation. *JMIR Public Health Surveill* (2023) doi:10.2196/47315.
2. Carbone, P. S. *et al.* Primary Care Autism Screening and Later Autism Diagnosis. *Pediatrics* **146**, e20192314 (2020).
3. Guidance on developmental evaluation for children till age 6, decision number 03/2022. *GOV.IL* <https://www.gov.il/he/Departments/policies/bz03-2022>.
4. Guthrie, W. *et al.* Accuracy of Autism Screening in a Large Pediatric Network. *Pediatrics* **144**, e20183963 (2019).
5. Maenner, M. J. *et al.* Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ* **72**, 1–14 (2023).
6. MHO Guidelines. (2013).
7. Robins, D. L., Fein, D., Barton, M. L. & Green, J. A. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* **31**, 131–144 (2001).
8. Schjølberg, S. *et al.* What are we optimizing for in autism screening? Examination of algorithmic changes in the M-CHAT. *Autism Research* **15**, 296–304 (2022).
9. Sudry, T. *et al.* Standardization of a Developmental Milestone Scale Using Data from Children in Israel. *JAMA Network Open* **5**, e222184 (2022).
10. Wieckowski, A. T., Williams, L. N., Rando, J., Lyall, K. & Robins, D. L. Sensitivity and Specificity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (Original and Revised): A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* **177**, 373 (2023).
11. Zeidan, J. *et al.* Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research* **15**, 778–790 (2022).

תרשים 1: מערך המחקר*



* מערך המחקר - תאריך הלידה הוגדר כזמן תחילת המעקב. נבדקו מספר גילאים לחיזוי, עם חלונות זמן מתאימים בהם נאספו נתוני המעקב של הילדים. משתנה התוצאה הוגדר כסטטוס הזכאות של הילד לקצבת נכות בעילת אוטיזם ביום איסוף התוצאה. ASD מציין הפרעה ברצף האוטיסטי; GA מציין גיל הריון.

טבלה 1: מאפייני אוכלוסיית המחקר

Cohort characteristics		All	No ASD	ASD
n		1,187,397	1,168,992	18,405 (1.55)
Sex	Female	576809 (48.6)	572402 (49.0)	4407 (23.9)
	Male	610588 (51.4)	596590 (51.0)	13998 (76.1)
Cultural group, n (%)	Jewish	694460 (58.5)	682354 (58.4)	12106 (65.8)
	Muslim Arab	229783 (19.4)	228183 (19.5)	1600 (8.7)
	Missing	185866 (15.7)	182373 (15.6)	3493 (19.0)
	Other	22652 (1.9)	21720 (1.9)	932 (5.1)
	Muslim Bedouin	20642 (1.7)	20594 (1.8)	48 (0.3)
	Druse	19573 (1.6)	19473 (1.7)	100 (0.5)
Mother birth country, n (%)	Israel	919439 (83.0)	907115 (83.2)	12324 (72.9)
	Former Soviet Union	63557 (5.7)	61281 (5.6)	2276 (13.5)
	Missing	61566 (5.6)	60470 (5.5)	1096 (6.5)
	Europe	20332 (1.8)	20115 (1.8)	217 (1.3)
	Ethiopia	16800 (1.5)	16209 (1.5)	591 (3.5)
	North America	13204 (1.2)	13067 (1.2)	137 (0.8)
Employment status, n (%)	Missing	389100 (32.8)	382355 (32.7)	6745 (36.6)
	Not Working	228933 (19.3)	225686 (19.3)	3247 (17.6)
	Student	48250 (4.1)	47824 (4.1)	426 (2.3)
	Working	521114 (43.9)	513127 (43.9)	7987 (43.4)
Mother's education level, n (%)	Academic	340480 (28.7)	335898 (28.7)	4582 (24.9)
	Elementary	23583 (2.0)	23289 (2.0)	294 (1.6)
	High School	292590 (24.6)	287301 (24.6)	5289 (28.7)
	Missing	411765 (34.7)	405052 (34.6)	6713 (36.5)
	Tertiary Education	118979 (10.0)	117452 (10.0)	1527 (8.3)
Mother's family status, n (%)	Divorced	11636 (1.0)	11152 (1.0)	484 (2.6)
	Married	977971 (82.4)	964260 (82.5)	13711 (74.5)
	Missing	146379 (12.3)	143859 (12.3)	2520 (13.7)
	Other	50831 (4.3)	49156 (4.2)	1675 (9.1)
	Widower	580 (0.0)	565 (0.0)	15 (0.1)
Consanguinity, n (%)	Missing	784953 (66.1)	771366 (66.0)	13587 (73.8)
	No	335806 (28.3)	331457 (28.4)	4349 (23.6)
	Yes	66638 (5.6)	66169 (5.7)	469 (2.5)
Pregnancy week, med [Q1,Q3]		39.3 [38.3,40.2]	39.3 [38.3,40.2]	39.1 [38.0,40.1]
Birth weight, mean (SD)		3.2 (0.5)	3.2 (0.5)	3.2 (0.6)
Head circum. (SD)		34.2 (1.6)	34.2 (1.6)	34.2 (1.8)
Apgar score one minute, n (%)	<8	46264 (3.9)	45166 (3.9)	1098 (6.0)
	>=8	1088400 (91.7)	1071957 (91.7)	16443 (89.3)
	Missing	52733 (4.4)	51869 (4.4)	864 (4.7)

Apgar score five minutes, n (%)	<8	10270 (0.9)	10001 (0.9)	269 (1.5)
	>=8	1116765 (94.1)	1099585 (94.1)	17180 (93.3)
	Missing	60362 (5.1)	59406 (5.1)	956 (5.2)
Type of birth, n (%)	Caesarean section	206788 (17.4)	202143 (17.3)	4645 (25.2)
	Instrumental	60714 (5.1)	59623 (5.1)	1091 (5.9)
	Missing	73760 (6.2)	72386 (6.2)	1374 (7.5)
	Spontaneous	846135 (71.3)	834840 (71.4)	11295 (61.4)
Newborn position, n (%)	Breech	38190 (3.2)	37339 (3.2)	851 (4.6)
	Head	965618 (81.3)	951633 (81.4)	13985 (76.0)
	Missing	168499 (14.2)	165216 (14.1)	3283 (17.8)
	Other	15090 (1.3)	14804 (1.3)	286 (1.6)
Mother's age, n (%)	<=20	42114 (3.5)	41563 (3.6)	551 (3.0)
	>20, <=40	1028945 (86.7)	1013502 (86.7)	15443 (83.9)
	>40	36053 (3.0)	35152 (3.0)	901 (4.9)
	Missing	80285 (6.8)	78775 (6.7)	1510 (8.2)

טבלה 2: ביצועי החיזוי בתתי קבוצות*

Subgroup	N	Prevalence (%)	Using a group-specific threshold		Using a global threshold of All (ref)	
			AUC (CI)	Sensitivity@ specificity 95%	Sensitivity (%)	Sensitivity (%)
All (ref)	57,190	2.7	0.831 (0.82,0.84)	45.1 (42.6,47.5)	45.1	95.0
Males	29,353	4.1	0.794 (0.78,0.81)	42.5 (39.6,45.4)	49.7	91.6
Females	27,837	1.3	0.825 (0.80,0.85)	47.7 (42.5,53.2)	29.6	98.4
Jews	28,883	3.4	0.829 (0.82,0.84)	46.0 (42.5,49.2)	47.9	94.3
Arabs	18,563	1.2	0.821 (0.79,0.85)	43.2 (36.9,49.7)	36.0	97.2
Term	53,705	2.6	0.831 (0.82,0.84)	45.0 (42.3,47.8)	44.4	95.2
Preterm ≥ 34w	3,485	4.0	0.821 (0.78,0.86)	42.6 (34.6,51.7)	51.8	92.1
No parental concern	52,959	2.0	0.792 (0.78,0.81)	36.1 (33.0,39.0)	31.6	96.1
No nurse concern	51,838	2.1	0.793 (0.78,0.81)	36.7 (33.8,39.7)	30.9	96.3
No referrals	52,381	2.1	0.795 (0.78,0.81)	37.3 (34.5,40.8)	31.9	96.3
No dev. tracking	55,618	2.4	0.820 (0.81,0.83)	42.1 (39.4,45.1)	40.1	95.4
No early concern (any)	47,190	1.6	0.754 (0.74,0.77)	28.4 (25.0,31.7)	18.7	97.2
Missed visit	107,352	2.7	0.806 (0.80,0.81)	40.5 (38.7,42.4)	40.3	95.2
Born before 19-Mar-2019 (4yrs follow-up)	56,969	2.3	0.820 (0.81,0.83)	41.8 (39.4,44.5)	41.8	95.0

* ביצועי החיזוי בתתי קבוצות. התוצאות מוצגות עבור המודל הקומפקטי בגיל 24 חודשים. מוצגים השטח מתחת לעקומה האופיינית למסווג (AUC) והרגישות בסגוליות 95%, עם מרווחי סמך (CI) של 95%, עבור שימוש בסף מותאם לקבוצה ועבור סף גלובלי שחושב לכל קבוצת הבדיקה.