Załącznik nr 3a

AUTOREFERAT

Opis dorobku i osiągnięć naukowych

Magdalena Kotlicka-Antczak
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Jako właściwy cykl prac:

1. **Kotlicka-Antczak M**, Pawełczyk A, Karbownik MS, Pawełczyk T, Strzelecki D, Żurner N, Urban-Kowalczyk M. Deficits in the identification of pleasant odors predict the transition of an at-risk mental state to psychosis. Schizophrenia Research 2017;181:49-54. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.019. **IF=3,958; MNiSW=40**;

2. **Kotlicka-Antczak M**, Pawełczyk A, Pawełczyk T, Strzelecki D, Żurner N, Karbownik MS. A history of obstetric complications is associated with the risk of progression from an at risk mental state to psychosis. Schizophrenia Research 2017, pii: S0920-9964(17)30669-2. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.039. **IF=3,958; MNiSW=40**;

3. **Kotlicka-Antczak M**, Karbownik MS, Pawełczyk A, Żurner N, Pawełczyk T, Strzelecki D, Urban-Kowalczyk M. A developmentally-stable pattern of premorbid schizoid-schizotypal features predicts psychotic transition from the clinical high-risk for psychosis state. Comprehensive Psychiatry 2019;90:95-101. doi: 10.1016/j.comppsych.2019.02.003. **IF=2,128; MNiSW=25**;

4. **Kotlicka-Antczak M**, Karbownik MS, Stawiski K, Pawełczyk A, Żurner N, Pawełczyk T, Strzelecki D, Fusar-Poli P. Short clinically-based prediction model to forecast transition to psychosis in individuals at clinical high risk state. European Psychiatry 2019;58:72-79. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.02.007. **IF=4,129; MNiSW=35**.

c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Zaburzenia psychotyczne, przede wszystkim schizofrenia, należą do najcięższych chorób psychicznych. Pomimo stałego postępu oferowanych form leczenia, zarówno farmakologicznych, jak i pozafarmakologicznych, efekty odziaływań terapeutycznych w psychozach pozostają ograniczone. Wg danych Światowej Organizacji Zdrowia, stanowią one jedną z wiodących przyczyn niesprawności wśród mieszkańców krajów rozwiniętych. Aktualnie największe nadzieje na poprawę rokowania w psychozie wiąże się z możliwością zastosowania działań profilaktycznych i interwencji terapeutycznych już na etapie poprzedzającym pierwszy epizod choroby. Okres ten współcześnie został nazwany stanem ryzyka rozwoju psychozy (Clinical High Risk for Psychosis – CHR-P, dawniej Ultra-High Risk – UHR, At Risk Mental State – ARMS, prodromalna faza psychozy). Choć nie można traktować stanu ryzyka jako jednostkę chorobową, nie jest on niemym klinicznie etapem w kaskadzie neurozwojowego procesu patogenetycznego. Wedle wypracowanych kryteriów stan ryzyka dotyczy osób prezentujących co najmniej jedną z opisanych kategorii objawów: 1) tzw. atenuowane objawy psychotyczne (attenuated psychotic symptoms – APS), tj. nie osiągające poziomu psychozy w zakresie nasilenia objawów i/lub ich częstotliwości, 2) nasilone, ale przemijające spontanicznie w ciągu tygodnia objawy psychotyczne (brief limited intermittent psychotic symptoms – BLIPS), 3) posiadanie krewnego I stopnia z rozpoznaniem psychozy lub diagnoza schizotypowego zaburzenia

oceny zapachu w kategorii przyjemny/nieprzyjemny (tzw. kategorii hedonicznej). Wynikają one prawdopodobnie z zaburzeń struktury i funkcji obwodów neuronalnych zaangażowanych zarówno w percepcję węchową jak i powstawanie niektórych objawów schizofrenii (kora oczodołowo-czołowa, jądra migdałowate, hipokamp). Dotychczasowe badania zdolności węchowych osób w stanie ryzyka rozwoju psychozy przynosiły sprzeczne rezultaty. Żadne z tych badań nie oceniało związku zdolności rozpoznawania zapachów w zależności od ich kategorii hedonicznej z przyszłą konwersją w pełnoobjawową psychozę. Stało się to przedmiotem mojej pracy badawczej. Ocena zdolności rozpoznawania zapachów z trzech z góry określonych przez twórców zastosowanego narzędzia (University of Pennsylvania Smell Identification Test) kategorii hedonicznych, została przeprowadzona na początku trwającej średnio 3 lata obserwacji klinicznej. Pozwoliła ona stwierdzenie, że badaną grupę charakteryzowały ogólne zaburzenia identyfikacji zapachów. Wpływ na taki wynik miały przede wszystkim głębokie zaburzenia zdolności identyfikacji zapachów przyjemnych (brak istotnych różnic dla zapachów neutralnych i nieprzyjemnych). Stwierdzone deficyty rozpoznawania przyjemnych zapachów wiązały się z istotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju psychozy ze stanu CHR-P. Każdy błąd w identyfikacji jednego z 16 przyjemnych zapachów zwiększał ryzyko konwersji o 45% (95% CI: 21% – 75%).

Deficity zdolności identyfikacji przyjemnych zapachów nie korelowały z żadna grupą objawów klinicznych. Sugeruje to, że mogą one być niezależnymi, wczesnymi markerami endefenotypowymi psychozy, a ich ocena u pacjentów prezentujących cechy ryzyka zwiększa trafność przewidywania przejścia w pełnoobjawowy stan chorobowy.

- *„A history of obstetric complications is associated with the risk of progression from an at risk mental state to psychosis."*

Kolejna praca cyklu dotyczy oceny wystąpienia tzw. komplikacji położniczych jako potencjalnego predyktora konwersji CHR-P w zaburzenie psychotyczne. W przyjętym współcześnie neurorozwojowym modelu schizofrenii oraz ściśle z nim związanym modelu „podatność – stres," zaburzenia przebiegu ciąży i porodu (zwłaszcza związane ze stanami niedotlenienia płodu/noworodka), zajmują udokumentowaną pozycję jako czynniki patogenetyczne. Wyniki dostępnych dwóch badań typu follow-up, badających związek przebytych komplikacji położniczych z przyszłym rozwojem psychozy u osób w stanie ryzyka, pozostają rozbieżne. W obu pracach oceny wystąpienia komplikacji dokonywano na podstawie wywiadów z matkami. W swojej pracy dokonałam próby oceny związku przebytych komplikacji, analizowanych w oparciu o dokumentację medyczną, z przejściem stanu ryzyka w psychozę. Przebycie poważnych, ocenianych w zastosowanej skali Lewisa-Murraya jako „definitywne", komplikacji położniczych istotnie zwiększało ryzyko rozwoju psychozy w badanej grupie.

Obiektywnym miernikiem wczesnych konsekwencji nieprawidłowości przebiegu ciąży i/lub porodu jest punktacja w skali Apgar. Prezentowane badanie jako jedyne na świecie uwzględnia punktację w skali Apgar w ocenie osób w stanie ryzyka rozwoju psychozy. Stwierdzono, że im niższa punktacja w skali Apgar, tym wyższe było ryzyko progresji stanu ryzyka w psychozę.

osób i która ocenia cechy schizotypii w perspektywie rozwojowej, począwszy od wieku 5 lat. Badanie wykazało, że obecność utrwalonych, obecnych od wczesnego etapu rozwoju, cech schizoidalno-schizotypowych istotnie zwiększa prawdopodobieństwo progresji stanu ryzyka w chorobę (każdy dodatkowy punkt w skali PSST zwiększa to ryzyko o 95%, CI: 40%-127%) w stosunku do osób, które takich cech nie prezentują. Najsilniejszym predyktorem przejścia w psychozę była schizotypia z wymiaru negatywnego.

Wyniki badania mają istotną wartość praktyczną. W codziennej praktyce klinicyści zajmujący się rozwojem dziecka nie stosują określonych skal psychopatologicznych. Jednak łatwy do przeprowadzenia wywiad w kierunku utrwalonych cech osobowości dziecka może stanowić cenną wskazówkę co do zagrożeń jego rozwoju psychicznego i szczególnie wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia choroby psychicznej w sytuacji, gdy osoba zaczyna dodatkowo prezentować cechy upoważniające do rozpoznania stanu ryzyka.

- *„Short clinically-based prediction model to forecast transition to psychosis in individuals at clinical high risk state."*

Pełna diagnoza kliniczna stanu ryzyka rozwoju psychozy jest, jak każda wnikliwa ocena stanu psychicznego, zadaniem żmudnym i długotrwałym. Zastosowanie najczęściej stosowanego w Europie narzędzia, jakim jest Comprehensive Assessment of At Risk Mental States – CAARMS (Yung i wsp., 2005) wymaga oceny wielu wymiarów objawów, w tym pozytywnych, negatywnych, poznawczych, emocjonalnych, behawioralnych, a nawet motorycznych. Samo, choć tak złożone, zdiagnozowanie stanu ryzyka nadal pozostawia klinicystę w niepewności co do prognozy dla jego pacjenta. Dlatego badacze próbują dociec, które ze stwierdzonych cech klinicznych mają największą wartość prognostyczną dla progresji stanu ryzyka w pełnoobjawową psychozę. Według przeglądu systematycznego opublikowanego przez Studerusa i wsp. (2017), większość wypracowanych dotychczas modeli prognostycznych dla stanu CHR-P jest niskiej jakości. Jako zbudowane w oparciu o wyniki regresji krokowej bez wewnętrznej i/lub zewnętrznej walidacji oraz bez uwzględniania współczynnika EPV (event per variable) modele te wykazują tendencje do „przeuczania się" (ang. data overfitting), a w konsekwencji zawyżania wartości prognostycznej. Dlatego ich użyteczność kliniczna oceniana jest jako niska. Zawarta w dysertacji praca jest próbą opracowania skróconego modelu prognostycznego opartego o cechy kliniczne dla polskiej kohorty osób z podwyższonym ryzkiem rozwoju psychozy. Model został opracowany z uwzględnieniem najnowszych zaleceń jako oparty o dostępną meta-analityczną wiedzę kliniczną (clinical learning), z zastosowaniem surowych zasad metodologicznych (zastosowanie Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis Or Diagnosis – TRIPOD checklist, uwzględnienie współczynnika EPV, wewnętrzna walidacja). W pracy stwierdzono znaczną wartość prognostyczną dwóch cech klinicznych: obecności dezorganizacji myślenia oraz niezwykłych treści myślenia. Autorzy pracy podkreślają potrzebę oceny szerokiego zakresu objawów, problemów oraz poziomu funkcjonowania pacjenta w stanie ryzyka. Jednak nie zawsze jest to możliwe, zwłaszcza w krajach o słabszych zasobach w zakresie sieci wyspecjalizowanych ośrodków wczesnej interwencji. W podobnej sytuacji, zaproponowany skrócony model prognostyczny może być bardzo przydatny. Jego zastosowanie

2. Perspektywa prospektywna: od momentu narodzin dziecka:

a) dla wprowadzenia rutyny uzyskiwania danych dotyczących przebiegu ciąży i porodu oraz punktacji w skali Apgar i/lub obecności cech schizoidalno-schizotypowych od wczesnego okresu rozwojowego;

b) dla uznania konieczności śledzenia trajektorii rozwojowych dzieci, zwłaszcza z nagromadzeniem nieprawidłowości w zakresie opisanych cech, także w kontekście ich zdrowia psychicznego, co ma istotne znaczenie rokownicze.

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowych

Moja początkowa działalność naukowa dotyczyła przede wszystkim aspektów przedchorobowego rozwoju osób z rozpoznaniem schizofrenii. Pierwsze samodzielne badania obejmowały ocenę szeroko rozumianego rozwoju biologicznego i społecznego osób, które w wieku młodzieńczym zachorowały na schizofrenię ze zróżnicowaniem na schizofrenię z dominacją objawów pozytywnych bądź negatywnych. Badania te zaowocowały pracą doktorską oraz publikacjami, między innymi:

- ***Kotlicka-Antczak M**, Gmitrowicz A, Sobów TM, Rabe-Jabłonska J. Obstetric complications and Apgar score in early-onset schizophrenic patients with prominent positive and prominent negative symptoms. J Psychiatr Res 2001;35:249-57.*

W powyższej pracy wykazałam, że przebycie poważnych komplikacji w przebiegu ciąży lub porodu (szczególnie związanych z niedotlenieniem płodu) dotyczy przede wszystkim pacjentów ze schizofrenią o ciągłym przebiegu, z dominacją objawów negatywnych.

Tematem moich zainteresowań (dwie prace poglądowe, opis przypadku) była także trauma dziecięca jako potencjalny czynnik istotny ryzyka rozwoju zaburzeń psychotycznych:

- ***Kotlicka-Antczak M**, Rabe-Jabłońska J. Trauma okresu rozwojowego jako czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń psychotycznych. Część I. Rozpowszechnienie zjawiska, problemy metodologiczne w badaniach naukowych. Psychiat Psychol Klin 2008;8:66-75.*

- ***Kotlicka-Antczak M**, Rabe-Jabłońska J. Trauma okresu rozwojowego jako czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń psychotycznych. Część II. Wyniki badań, mechanizmy przyczynowo-skutkowe, implikacje kliniczne. Psychiat Psychol Klin 2008;8:76-92.*

- *Murawiec S, **Kotlicka-Antczak M**. Psychoza czy fantazja: opis przypadku zaniedbywanej w dzieciństwie pacjentki ujawniającej objawy przypominające psychozę. Post Psychiatr Neurol 2008;17:395-401.*

W ramach poszukiwania cech charakteryzujących osoby w stanie ryzyka rozwoju psychozy, opublikowałam również pracę:

- ***Kotlicka-Antczak M**, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J, Smigielski J, Pawełczyk T. Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. J Psychiatr Res 2014;48:79-85. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.10.004.*

Wyniki publikacji, wskazują na istotnie częstsze występowanie nieprawidłowości w przebiegu ciąży i porodu zarówno wśród osób spełniających kryteria stanu ryzyka jak i z pierwszym epizodem psychozy w porównaniu do osób zdrowych. Umacnia to rolę konstruktu CHR-P – pośredniego ogniwa w rozwoju schizofrenii jako choroby neurorozwojowej oraz tzw. komplikacji położniczych w jej patogenezie.

Kolejny, najważniejszy aspekt badań nad wymienioną grupą pacjentów dotyczył poszukiwania czynników predykcyjnych progresji stanu ryzyka w psychozę. Wraz z członkami zespołu ustaliliśmy, że oprócz cech będących przedmiotem dysertacji, należą do nich także liczne parametry funkcji poznawczych (w tym dotychczas nie opisane w literaturze) – wyniki w tym zakresie zostały w częściowym zakresie opublikowane:

- *Pawełczyk A, **Kotlicka-Antczak M**, Łojek E, Pawełczyk T. Preliminary study of higher-order language and extralinguistic impairments in individuals with high clinical risk of psychosis and first episode of schizophrenia. Early Interv Psychiatry 2017 Aug 31. doi: 10.1111/eip.12482.*

- *Pawełczyk A, **Kotlicka-Antczak M**, Rabe-Jabłońska J, Pawełczyk T, Ruszpel A, Łojek E. Figural fluency and immediate visual memory in patients with at-risk mental state for psychosis: empirical study. Early Interv Psychiatry 2015;9:324-30. doi: 10.1111/eip.*

W 2016 roku nawiązałam współpracę z Early Psychosis Interventions and Clinical-detection (EPIC) lab, afiliowanym przy Department of Psychosis, King's College London (kierownik deaprtamentu: Prof. Phil McGuire), kierowanym przez jednego z najbardziej uznanych badaczy problemu wczesnej psychozy, Prof. Paolo-Fusar Poli. Wynikiem współpracy była wspólna publikacja dwóch meta-analiz dotyczących środowiskowych czynników ryzyka dla rozwoju stanu CHR-P oraz trafności prognostycznej najpopularniejszego narzędzia diagnostycznego dla tego stanu, jakim jest Comprehensive Assessments of At Risk Mental States (CAARMS):

- *Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S, Ramella-Cravaro V, Oliver D, Kingdon J, **Kotlicka-Antczak M**, Valmaggia L, Lee J, Millan MJ, Galderisi S, Balottin U, Ricca V, McGuire P. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. Eur Psychiatry 2017;40:65-75. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.09.003.*

- *Strzelecki D, Podgórski M, Kałużyńska O, Stefańczyk L,* ***Kotlicka-Antczak M,*** *Gmitrowicz A, Grzelak P. Adding Sarcosine to Antipsychotic Treatment in Patients with Stable Schizophrenia Changes the Concentrations of Neuronal and Glial Metabolites in the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. Int J Mol Sci 2015;16:24475-89. doi: 10.3390/ijms161024475.*

- *Strzelecki D, Grzelak P, Podgórski M, Kałużyńska O, Stefańczyk L,* ***Kotlicka-Antczak M,*** *Gmitrowicz A. Comparison of Metabolite Concentrations in the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex, the Left Frontal White Matter, and the Left Hippocampus in Patients in Stable Schizophrenia Treated with Antipsychotics with or without Antidepressants. ^{1}H-NMR Spectroscopy Study. Int J Mol Sci 2015;16:24387-402. doi: 10.3390/ijms161024387.*

W ramach badań nad schizofrenią, uczestniczyłam w ocenie wybranych cech poznawczych i biologicznych u chorych z tych rozpoznaniem:

- *Pawełczyk A,* ***Kotlicka-Antczak M,*** *Łojek E, Ruszpel A, Pawełczyk T. Schizophrenia patients have higher-order language and extralinguistic impairments. Schizophr Res. 2017 Apr 21. pii: S0920-9964(17)30218-9. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.030.*

- *Pawelczyk T, Szymanska B, Grancow-Grabka M,* ***Kotlicka-Antczak M,*** *Pawelczyk A. Telomere length in blood cells is related to the chronicity, severity, and recurrence rate of schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:1493-503. doi: 10.2147/NDT.S82468.*

Obszarem moich zainteresowań i publikacji były także zaburzenia percepcji węchowej u chorych na schizofrenię:

- *Urban-Kowalczyk M, Strzelecki D, Śmigielski J,* ***Kotlicka-Antczak M.*** *Odor perception and hedonics in chronic schizophrenia and in first episode psychosis. Neuropsychiatr Dis Treat 2019;15:647–654. doi: 10.2147/NDT.S192523.*

- *Urban-Kowalczyk M, Śmigielski J,* ***Kotlicka-Antczak M.*** *Overrated hedonic judgment of odors in patients with schizophrenia. CNS Neurosci Ther 2018;24:1156-1162. doi: 10.1111/cns.12849.*

Wyniki badań prezentowane jako doniesienia zjazdowe w kraju i za granicą są zawarte w Załączniku nr 4.