

AUTOREFERAT

INFORMACJE NAUKOWE O WYKSZTAŁCENIU I PRZEBIEGU ZATRUDNIENIA

Imię i nazwisko: Krzysztof Krysta

Adres służbowy:

Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii ,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

WYKSZTAŁCENIE:

2006 Doktor nauk medycznych, Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.

Praca doktorska pt. "Porównanie wybranych funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię uzależnionych i nieuzależnionych od substancji psychoaktywnych"

Promotor: Prof. dr hab.n.med. Irena-Krupka-Matuszczyk (Śląski Uniwersytet Medyczny), recenzenci: dr hab. n. med. Bartosz Łoza (Warszawski Uniwersytet Medyczny), dr hab. n. med. Robert Hese (Śląski Uniwersytet Medyczny)

2001 Specjalista Psychiatra, kierownik specjalizacji lek. Andrzej May-Majewski

2007 Lekarz Psychiatra, kierownik specjalizacji lek. Andrzej May-Majewski

1993 Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, Wydział Lekarski w Zabrze

1987-1993 Studia stacjonarne - Wydział Lekarski w Zabrze, Śląska Akademia Medyczna

UKOŃCZONE KURSY ZAWODOWE :

1997 - ukończenie 40 godzin szkolenia w programie "International European Drug Abuse Treatment Training Project" organizowanym przez UCSD Extension, University of California, San Diego

1999 - ukończenie 20 godzin szkolenia w programie "International European Drug Abuse Treatment Training Project" organizowanym przez Assoziacione "Casa Famiglia Rosetta", Mediterranean

Institute for Research and Training in Physiotherapy and Psychotherapy, sponsorowanym przez
Universita degli Studi di Palermo

2000 - ukończenie 20 godzin szkolenia w programie "International European Drug Abuse Treatment
Training Project" organizowanym przez School of Medicine, Department of Psychotherapy, Universita
degli Studi di Palermo, sponsorowanym przez United Nations International Drug Control Program

PRACA ZAWODOWA

2015 - obecnie: adiunkt w klinice Rehabilitacji Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii i Psychoterapii

2014 - 2015: adiunkt w Katedrze i Klinice Psychiatrii i Psychoterapii

2003-2014: asystent w Katedrze i Klinice Psychiatrii i Psychoterapii

1994 - asystent Centrum Zdrowia Psychicznego i Leczenia Uzależnień w Gliwicach

2001-2003 ordynator oddziału dla pacjentów z podwójną diagnozą Centrum Zdrowia Psychicznego i
Leczenia Uzależnień w Gliwicach

1. ROZWÓJ ZAWODOWY I NAUKOWY PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA NAUK

MEDYCZNYCH

Przejawem moich zainteresowań medycznych były studia wyższe na Wydziale Lekarskim w
Zabrzu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, w latach 1987 – 1993. Po ukończeniu
studiów odbyłem staż podyplomowy w Szpitalu Miejskim nr 2 w Bytomiu. Po ukończeniu stażu
rozpocząłem pracę na stanowisku asystenta w Centrum Zdrowia Psychicznego i Leczenia Uzależnień
w Gliwicach. W roku 2007 uzyskałem tytuł lekarza psychiatry a w roku 2001 tytuł specjalisty
psychiatry. W latach 2001-2003 byłem ordynatorem oddziału psychiatrycznego dla pacjentów z tzw.
podwójną diagnozą, tzn. ze współistnieniem zaburzeń psychicznych i uzależnienia od substancji
psychoaktywnych. W roku 2003 rozpocząłem pracę na stanowisku asystenta w Klinice Psychiatrii i
Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Jeszcze w trakcie pracy w Centrum Zdrowia
Psychicznego i Leczenia Uzależnień w Gliwicach rozpocząłem badania funkcji poznawczych u
pacjentów chorujących na schizofrenię. Wyniki rozpoczętych wtedy badań były przedstawione w
pracy doktorskiej pt. „Porównanie wybranych funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię
uzależnionych i nieuzależnionych od substancji psychoaktywnych”, która po uzyskaniu pozytywnych
recenzji została obroniona w roku 2006.

2. PRACE OPUBLIKOWANE PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA

1. **Krzysztof Krysta**, Irena Krupka-Matuszczyk, Adam Klasik, Lech Hubicki. Results of selected cognitive tests in a selected group of schizophrenic patients addicted to psychoactive substances and treated in a hospital. . Bad.Schizofr.2005; R.6, nr 6, s.178-187
2. **Krzysztof Krysta**, Adam Klasik, Irena Krupka-Matuszczyk, Maria Sygut, Lech Hubicki. Zaburzenia uwagi u pacjentów z podwójną diagnozą. Krzysztof Krysta, Adam Klasik, Irena Krupka-Matuszczyk, Maria Sygut, Lech Hubicki. Bad.Schizofr.2006; R.7 nr 7, s.140-145.
3. Kasper Czech, Maria Sygut, Adam Klasik, **Krzysztof Krysta**. Neurofeedback therapy in the treatment of cognitive dysfunctions in schizophrenia. Bad.Schizofr.2006; R.7 nr 7, s.271-278.
4. **Krzysztof Krysta**, Adam Klasik, Irena Krupka-Matuszczyk, Maria Sygut. Funkcjonowanie poznawcze u osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych. Bad.Schizofr.2006; R.7 nr 7, s.395-401.

4. ROZWÓJ ZAWODOWY I NAUKOWY PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

4.1. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA WYNIKAJĄCEGO Z art. 16 ust. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 r. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (Dz. U. 2017 r. poz. 1789):

Do dorobku wchodzącego w skład osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę wniosku habilitacyjnego włączono następujące publikacje, składające się na monotematyczny cykl prac: zatytułowanych

” **Wpływ różnych czynników - substancji psychoaktywnych, hormonów, leków i psychoterapii na funkcje poznawcze w zaburzeniach afektywnych i schizofrenii**”:

1. Adam Klasik, **Krzysztof Krysta**, Irena Krupka-Matuszczyk (2011) Effect of tianeptine on cognitive functions in patients with depressive disorders during a 3-month observation. Psychiatria Danubina 23 Suppl 1:S18-22

IF z roku publikacji=0.444.

MNiSW= 15

2. Adam Klasik, **Krzysztof Krysta**, Marek Krzystanek (2012) Impact of psychotherapy and antidepressive treatment on cognitive functions in patients treated for depression. *Psychiatria Danubina* 24 Suppl 1:S130-134
IF z roku publikacji= 0.633 MNiSW=15

3. **Krzysztof Krysta**, Marek Krzystanek, Małgorzata Janas-Kozik, Adam Klasik, Irena Krupka-Matuszczyk (2015) Impact of pharmacological and psychological treatment methods of depressive and anxiety disorders on cognitive functioning. *Journal of Neural Transmission* 122 Suppl 1:101-110.
IF z roku publikacji= 2.587 MNiSW=25

4. **Krzysztof Krysta**, Irena Krupka-Matuszczyk, Małgorzata Janas-Kozik, Małgorzata Stachowicz, Jan Szymaszal, Janusz K Rybakowski (2012) Inferior performance on selected neuropsychological tests in abstinent schizophrenia patients who have used cannabis. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 18 (9):Cr581-586.
IF z roku publikacji= 1.358 MNiSW=20

5. Agnieszka Bratek, Agnieszka Koźmin-Burzyńska, **Krzysztof Krysta**, Katarzyna Cierpka-Wiszniewska, Irena Krupka-Matuszczyk (2015) Effects of hormones on cognition in schizophrenic male patients--preliminary results. *Psychiatria Danubina* 27 Suppl 1:S261-265
IF z roku publikacji= 1.879 MNiSW=15

6. **Krzysztof Krysta**, Sławomir Murawiec, Adam Klasik, Mariusz S. Wiglusz, Irena Krupka-Matuszczyk (2013) Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. *Psychiatria Danubina* 25 Suppl 2:S244-246.
IF z roku publikacji= 0.653 MNiSW=15

7. **Krzysztof Krysta**, Marek Krzystanek, Wiesław J. Cubała, Mariusz S. Wiglusz, Katarzyna Jakuszkowiak-Wojten, Maria Gałuszko-Węgielnik, Monika Czarnowska-Cubała, Joanna Szarmach, Adam Włodarczyk, Małgorzata Janas-Kozik (2017) The Role of Hormones and Inflammatory Markers in Cognitive Functioning of Schizophrenic Patients. *Psychiatria Danubina* 29 (Suppl 3):664-666.
IF z roku publikacji= 1.341 MNiSW=15

8. Adam Klasik, **Krzysztof Krysta**, Marek Krzystanek, Katarzyna Skalaćka (2011) Impact of olanzapine on cognitive functions in patients with schizophrenia during an observation period of six months. *Psychiatria Danubina* 23 Suppl 1:S83-86.

IF z roku publikacji= 0.444

MNiSW=15

Łączny IF= 9,339

Łączna punktacja MNiSW= 135

Zaburzenia funkcji poznawczych takich jak pamięć operacyjna, uwaga, zaburzenia funkcji wykonawczych, szybkości psychomotorycznej mogą być częścią obrazu psychopatologicznego zarówno w zaburzeniach afektywnych, jak i w schizofrenii.

Dane z literatury wskazują na to, że czynnikami wpływającymi na poprawę funkcji poznawczych w zaburzeniach depresyjnych są farmakoterapia przy pomocy leków przeciwdepresyjnych a także działania pozafarmakologiczne takie jak psychoterapia.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że podczas trzymiesięcznego leczenia tianeptyną u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi następuje poprawa pamięci krótkotrwałej, czasu reakcji i uwagi. Ponadto zaobserwowano, że poprawa funkcjonowania poznawczego w przebiegu psychoterapii jest większa, jeżeli dodatkowo pacjenci biorą udział w grupowej terapii psychodynamicznej.

Zaburzenia funkcji poznawczych są jednym z objawów często występujących u pacjentów chorujących na schizofrenię. Badanie przeprowadzone w grupie chorych, którzy dodatkowo byli uzależnieni od substancji psychoaktywnych wykazało, że narkotyki z grupy kannabinoli działają w tym przypadku niekorzystnie. Czynnikiem pogarszającym funkcje poznawcze w schizofrenii mogą być także zaburzenia hormonalne. Natomiast do czynników poprawiających funkcjonowanie poznawcze należy leczenie farmakologiczne z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji takich, jak olanzapina.

Publikacje dotyczące zaburzeń depresyjnych i lękowych

W pierwszej publikacji [1] składającej się na przedstawianą analizę habilitacyjną postawiona została hipoteza, że podczas trzymiesięcznego leczenia tianeptyną u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi następuje poprawa pamięci krótkotrwałej, czasu reakcji i uwagi. W badaniu wzięło udział 20 pacjentów spełniających kryteria zaburzeń depresyjnych nawracających według klasyfikacji ICD-10. Do badania włączono pacjentów z rozpoznaną depresją łagodną i umiarkowaną według skali HDRS

w wieku od 18 do 50 lat. Podczas całego okresu trwania badań wszyscy pacjenci byli leczeni tianeptyną w monoterapii. Pomiary funkcji poznawczych przeprowadzono za pomocą testów neuropsychologicznych: SIGNAL, CORSI i RT, będących częścią komputerowej wersji Wiedeńskiego Systemu Testów (VTS). Pierwsze badanie wykonano w dniu poprzedzającym podanie pierwszej dawki tianeptyny, drugie w miesiąc po podaniu pierwszej dawki leku, a trzecie badanie trzy miesiące po podaniu pierwszej dawki leku. Moim celem było utrzymanie leczenia tianeptyną w monoterapii przez cały okres leczenia. Wszyscy pacjenci otrzymywali tianeptynę w dawce 37,5 mg na dobę podczas całego trzymiesięcznego czasu trwania badania. Uzyskane wyniki wykazały poprawę w zakresie wszystkich ocenianych funkcji poznawczych: pacjenci leczeni tianeptyną uzyskali lepsze wyniki w testach oceniających pamięć krótkotrwałą i procesy uczenia się, a także czas reakcji i uwagę. Wyniki te porównano z badaniami z literatury. Dostępne doniesienia wskazują na korzystny efekt działania leków przeciwdepresyjnych na funkcje poznawcze w depresji (Galassi i wsp. 2006). Podobnie w moim badaniu uzyskałem poprawę w zakresie ocenianych funkcji poznawczych. Wyniki badań neuropsychologicznych przeprowadzonych w dniu rozpoczęcia leczenia, przed podaniem pierwszej dawki leku okazały się gorsze niż wskazują na to dostępne normy dla populacji ogólnej. W kolejnych miesiącach pacjenci osiągnęli stopniowo coraz lepsze rezultaty. Moje obserwacje okazały się zgodne z dostępnymi doniesieniami z literatury dotyczącymi funkcjonowania poznawczego u pacjentów depresyjnych leczonych tianeptyną, które jednak były przeprowadzone z zastosowaniem innej metodologii (Nickel i wsp. 2003). Uzyskane przeze mnie wyniki potwierdzają również rezultaty uzyskane wcześniej w badaniach na zwierzętach (Delagrangue i wsp. 1990, Kamoun i wsp. 1989). W porównaniu z wynikami badań trwających 6 miesięcy i dłużej (Galassi i wsp. 2006), mój okres obserwacji był stosunkowo krótki. Warto jednak zauważyć, że w moim badaniu nastąpiła poprawa funkcjonowania poznawczego w okresie krótszym niż miesiąc.

Analizowany artykuł był 10 razy cytowany w publikacjach indeksowanych w bazie Web of Science. Najważniejsze cytowanie: Baune BT, Renger L (2014) Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression—a systematic review. *Psychiatry research* 219 (1):25-50.

Celem kolejnej pracy [2] była ocena skuteczności oddziaływania różnych metod terapeutycznych na funkcjonowanie poznawcze pacjentów depresyjnych. W badaniu wzięło udział łącznie 60 osób ze zdiagnozowanymi nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi, spełniającymi kryteria epizodu depresji umiarkowanej zgodnie z kryteriami klasyfikacji ICD-10 (F33.1). Pacjentów włączonych do badania podzielono na trzy grupy badawcze, liczące po 20 osób. W pierwszej grupie jedyną formą leczenia była psychoterapia psychodynamiczna (Grupa I), w drugiej grupie pacjenci byli poddani leczeniu zarówno przy pomocy farmakoterapii jak i psychoterapii (Grupa II), natomiast w trzeciej

grupie zastosowano tylko lek przeciwdepresyjny - sertralinę (Grupa III). Średnia dawka dobową sertraliny w monoterapii w grupie II i III wynosiła 50mg. Pacjenci, u których zastosowano psychoterapię, brali udział w codziennej grupowej terapii psychodynamicznej prowadzonej przez certyfikowanych psychoterapeutów. Na plan terapii składały codzienne 1,5 godzinne sesje odbywające się pięć razy w tygodniu. Dodatkowo dwa razy w tygodniu przeprowadzano jednogodzinne sesje indywidualne. Wszyscy pacjenci z grupy I i II byli poddawani działaniom terapeutycznym w tej samej formie i z tą samą częstotliwością. Badanie neuropsychologiczne przeprowadzono na początku leczenia, a następnie po 8 tygodniach terapii. Pomiary funkcji poznawczych zostały wykonane za pomocą Testów CORSI i SIGNAL, będących częścią komputerowej wersji Wiedeńskiego Systemu Testów (VTS). Wyniki badania wykazały poprawę w zakresie krótkoterminowej pamięci wzrokowo-przestrzennej i selektywnej uwagi po 8 tygodniach leczenia, która była najbardziej widoczna u osób leczonych przy zastosowaniu obu form terapii. Poprawę w zakresie funkcji poznawczych w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego zaobserwowano też w innych badaniach (Constant i wsp. 2005, Schrijvers i wsp. 2009, Galassi i in. 2006, Herrera-Guzmán 2009, Herrera-Guzmán 2010, Klasik i wsp. 2011). O wiele trudniej jest znaleźć w literaturze badania dotyczące wpływu psychoterapii na funkcje poznawcze, jednak dostępne są doniesienia, głównie z badań neuroobrazowych, potwierdzające pozytywny wpływ psychoterapii na funkcjonowanie mózgu (Furmank i wsp. 2002, Prasko i in. 2004, Goldapple i in. 2004, Sakai i in. 2006, Kennedy et al. 2007). Powyższe doniesienia wskazują na korzystny wpływ zarówno leków przeciwdepresyjnych jak i psychoterapii na funkcje poznawcze u pacjentów z depresją. W przypadku mojego projektu ważną różnicą w porównaniu z innymi doniesieniami był fakt, że włączyłem do badania dodatkową grupę, w której obie metody terapii były stosowane równocześnie. Kolejną ważną różnicą jest to, że pacjenci uczestniczący w moim badaniu przeszli grupową terapię psychodynamiczną, podczas gdy w pracach cytowanych przeze mnie najczęściej stosowano terapię poznawczo-behawioralną CBT (Prasko i wsp. 2004, Kennedy i in. 2007). Analizowany artykuł był 7 razy cytowany w publikacjach indeksowanych w bazie Web of Science. Najważniejsze cytowanie: Bernhardt M, Klauke S, Schröder A (2019) Longitudinal course of cognitive function across treatment in patients with MDD: A meta-analysis. Journal of affective disorders

Podsumowanie zarówno opisanych powyżej badań własnych, jak i wyników badań innych autorów zostało przeprowadzonej w pracy poglądowej [3]. Zaburzenia lękowe i depresyjne charakteryzują się występowaniem szeregu objawów klinicznych, takich jak obniżenie nastroju, apatia, anhedonia i lęk. Ważnym elementem obrazu klinicznego jest również upośledzenie funkcji poznawczych. Najczęstsze metody leczenia depresji i lęku to stosowanie leków przeciwdepresyjnych, psychoterapia lub połączenie obu metod. Dane z literatury pokazują, że te metody leczenia prowadzą do poprawy

objawów klinicznych, ale wywierają także wpływ na funkcje poznawcze. Jednak wyniki badań odnoszące się zarówno do roli leczenia farmakologicznego, jak i psychoterapii w tej dziedzinie są nadal niespójne. Poprawa funkcji poznawczych w wyniku zastosowania leków przeciwdepresyjnych została zaobserwowana w grupie 50 pacjentów leczonych fluoksetyną i reboksetyną. Osiągnięto częściową poprawę dotyczącą funkcji uwagi i pamięci. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy pacjentami leczonymi każdym z zaleconych leków (Galassi et al. 2006). W innym badaniu escitalopram i duloksetyna poprawiały wyniki uwagi i funkcji wykonawczych (Herrera-Guzmán et al. 2010), a także pamięci i szybkości psychomotorycznej (Herrera-Guzmán et al. 2009). Część doniesień potwierdza pozytywny wpływ sertraliny na funkcje poznawcze u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi (Constant et al. 2005; Schrijvers et al. 2009). W naszym własnym badaniu zaobserwowaliśmy, że 3-miesięczne leczenie tianeptyną prowadziło do poprawy uwagi i pamięci krótkotrwałej u pacjentów z łagodną i umiarkowaną depresją (Klasik i wsp. 2011). Z drugiej strony, w 12-miesięcznym badaniu przeprowadzonym na grupie 281 pacjentów chorujących na depresję w wieku 65 lat i starszych, działanie przeciwdepresyjne citalopramu, sertraliny lub paroksetyny nie było związane z poprawą objawów poznawczych (Han i wsp. 2011). Leki przeciwdepresyjne okazały się także nieskuteczne w leczeniu zaburzeń procesów poznawczych.

Badanie dotyczące wpływu zarówno farmakoterapii jak i psychoterapii na funkcje poznawcze zostało przeprowadzone w Brazylii i objęło 272 pacjentów w wieku 26-34 lat. Uczestnicy zostali losowo podzieleni na trzy podgrupy. Pierwsza podgrupa była leczona długotrwałą psychoterapią psychodynamiczną, druga fluoksetyną, a trzecia - leczeniem psychoterapeutycznym i farmakologicznym. Intensywność depresji oceniano za pomocą Inwentarza Depresji Becka (BDI) a deficyty neurokognitywne badano za pomocą skali inteligencji Wechslera dla dorosłych (WAIS-III). Badanie trwało 2 lata, a badanie neuropsychologiczne powtarzano co sześć miesięcy. Pacjenci leczeni kombinacją psychoterapii psychodynamicznej i fluoksetyny wykazywali największą poprawę w zakresie funkcji poznawczych. Najmniejszą poprawę zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych fluoksetyną (Bastos i wsp. 2013). Wyniki tego badania były podobne do naszych. Jednak liczba pacjentów uczestniczących w naszym projekcie badawczym była mniejsza, zrekrutowaliśmy 60 pacjentów z rozpoznaniem nawracających zaburzeń depresyjnych. Zostali oni podzieleni na trzy podgrupy leczone lekiem przeciwdepresyjnym sertralina, psychoterapią psychodynamiczną lub łącznie obiema metodami. Zmiany neuropsychologiczne zachodzące podczas procesu leczenia oceniano za pomocą Wiedeńskiego Systemu Testów (VTS). W porównaniu do badania przeprowadzonego w Brazylii czas obserwacji był znacznie krótszy (8 tygodni). Poprawa pamięci krótkotrwałej i uwagi była również najbardziej widoczna u pacjentów leczonych obiema formami terapii. Jednak, w przeciwieństwie do wyników badania brazylijskiego najniższe wyniki osiągnęła grupa składająca się z pacjentów leczonych wyłącznie psychoterapią (Klasik i wsp. 2012). Niewielka

liczba badań analizuje wpływ terapii poznawczo-behawioralnej (CBT) na procesy neurokognitywne. Reinecke i wsp. (2013) przeprowadzili badanie na grupie 28 pacjentów z zaburzeniami lękowymi. Autorzy zaobserwowali obniżenie czujności dla informacji o możliwych zagrożeniach w grupie badanej. Oprócz teorii mających na celu wyjaśnienie efektów psychoterapii, podejmowane są również wysiłki w celu przeanalizowania interakcji połączonych interwencji farmakologicznych i psychologicznych. Ciekawe podejście przedstawił Castrén (2013), proponując hipotezę, że leki przeciwdepresyjne reaktywują plastyczność młodzieńczą w korze mózgowej, co ułatwia odbudowywanie sieci neuronowych w przebiegu psychoterapii i pod wpływem innych interwencji niefarmakologicznych w zaburzeniach nastroju.

Analizowany artykuł był 3 razy cytowany w publikacjach indeksowanych w bazie Web of Science. Najważniejsze cytowanie: Gray VC, Hughes RN (2015) Drug-, dose- and sex-dependent effects of chronic fluoxetine, reboxetine and venlafaxine on open-field behavior and spatial memory in rats. Behavioural brain research 281:43-54

Prace dotyczące schizofrenii:

U wielu pacjentów chorujących na schizofrenie obecny jest problem współistniejącego uzależnienia od substancji psychoaktywnych, co może wpływać na ich funkcjonowanie poznawcze. Celem mojej pracy [4] była ocena funkcji poznawczych u osób chorych na schizofrenię używających różnych grup substancji uzależniających. Badanie zostało przeprowadzone w populacji 80 pacjentów chorujących na schizofrenię (74 mężczyzn, 6 kobiet), w wieku 18-40 lat. Badani zostali podzieleni na dwie grupy po 40 pacjentów każda (ze współistniejącym uzależnieniem od substancji psychoaktywnych i bez) dobranych pod względem wieku, płci, czasu trwania choroby i rodzaju stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Rozpoznanie schizofrenii i uzależnienia od substancji psychoaktywnych zostało postawione w oparciu o kryteria klasyfikacji DSM-IV. Do dalszej analizy grupę pacjentów chorujących na schizofrenię ze współistniejącym uzależnieniem od substancji psychoaktywnych podzielono na trzy podgrupy osób stosujących jako główny narkotyk 1) opiaty, 2) amfetaminę, 3) konopie indyjskie. Objawy psychopatologiczne mierzono za pomocą skali PANSS. Wszyscy pacjenci byli badani w trakcie poprawy klinicznej, a pacjenci ze współistniejącym uzależnieniem byli również badani po 6-tygodniowym okresie detoksykacji w społeczności terapeutycznej. Ocena funkcji poznawczych w grupie pacjentów chorujących na schizofrenię bez współistniejącego uzależnienia od substancji psychoaktywnych została przeprowadzona po 4-6 tygodniach hospitalizacji, kiedy osiągnięto stabilizację ostrych objawów psychotycznych. Badanie pacjentów ze współistnieniem uzależnienia od substancji psychoaktywnych zostało przeprowadzone po 4-6 tygodniach detoksykacji

i stabilizacji objawów psychotycznych. Ten czas na badanie wybrano zgodnie z wytycznymi dotyczącymi badań psychologicznych u pacjentów z podwójną diagnozą. Oddział w którym przeprowadzono badanie miał charakter społeczności terapeutycznej, gdzie podstawową zasadą była abstynencja. Wykorzystano baterię testów neuropsychologicznych, która obejmowała: test łączenia punktów (TMT) test Stroopa i test fluencji słownej. Najważniejszą obserwacją w moim badaniu było to, że pacjenci chorujący na schizofrenię, którzy wcześniej używali pochodnych konopii indyjskich uzyskali gorsze wyniki w wybranych testach neuropsychologicznych. Pacjenci, którzy wcześniej używali kannabinoli, pomimo krótszego czasu trwania choroby i czasu trwania uzależnienia osiągnęli znacznie gorszy wynik w testach Stroopa i fluencji słownej, w stosunku do pozostałych grup, w których dominującymi narkotykami były opioidy i amfetamina. Test Stroopa mierzy niektóre aspekty funkcji wykonawczych a test fluencji słownej ocenia głównie pamięć werbalną. Wyniki uzyskiwane w obu tych testach w schizofrenii często odbiegają od normy. Istnieje prawdopodobieństwo, że wybrane funkcje neuropsychologiczne są najbardziej wrażliwe na wcześniejsze używanie marihuany w większym stopniu niż w przypadku takich substancji psychoaktywnych jak opioidy i amfetamina. Wcześniejsze metaanalizy opisywały wpływ substancji psychoaktywnych na funkcjonowanie poznawcze u chorych na schizofrenię (Yucel i wsp. 2010) Jednak dane z literatury dotyczące opisywanego problemu nie są jednoznaczne, a na interpretację wyników ma również wpływ również zróżnicowanie metodologiczne pomiędzy różnymi badaniami dotyczącymi opisywanego problemu. Analizowany artykuł był 2 razy cytowany w publikacjach indeksowanych w bazie Web of Science. Najważniejsze cytowanie: Bogaty SE, Lee RS, Hickie IB, Hermens DF (2018) Meta-analysis of neurocognition in young psychosis patients with current cannabis use. Journal of psychiatric research 99:22-32

W kolejnej pracy [5] badałem wpływ poziomu hormonów na funkcjonowanie poznawcze pacjentów chorujących na schizofrenię. Grupa badana objęła 15 pacjentów płci męskiej, a grupa kontrolna 15 zdrowych mężczyzn. Została dokonana analiza poziomu hormonów: TSH, testosteronu, estradiolu, FSH, LH, progesteronu i prolaktyny oraz ocena funkcji poznawczych przy pomocy testów neuropsychologicznych: testu łączenia punktów, testu Stroopa, testu fluencji słownej. Okazało się, że poziomy TSH, progesteronu i prolaktyny były wyższe w grupie badanej, podczas gdy poziomy estradiolu, FSH, LH i testosteronu były wyższe w grupie kontrolnej. Poziom testosteronu był znacząco niższy u pacjentów chorujących na schizofrenię. W grupie badanej występowały istotne ujemne korelacje pomiędzy poziomem FSH a fluencją semantyczną, poziomem progesteronu i wynikiem testu łączenia punktów w części B, poziomem prolaktyny a wynikiem testu łączenia punktów w części A. Niższy poziom testosteronu u mężczyzn chorujących na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej został zaobserwowany w kilku badaniach (Taherianfard 2004, Huber

2005). Wiele doniesień z literatury wskazuje na to, że testosteron wpływa na funkcje poznawcze w przypadku osób chorujących na schizofrenię (Cherrier 2005). W moim badaniu ocena funkcji poznawczych wykazała, że są one związane z poziomem progesteronu, FSH i prolaktyny, ale nie testosteronu. Co ciekawe, poziom progesteronu jest rzadko analizowany w odniesieniu do funkcji poznawczych u mężczyzn chorujących na schizofrenię. Halari i wsp. (2004) badali wpływ poziomu estrogeny, progesteronu, testosteronu i kortyzolu na funkcjonowanie neuropsychologiczne. W badaniu tym nie znaleziono istotnych korelacji odnoszących się do progesteronu i testosteronu, natomiast obserwowano korelacje poziomu funkcjonowania poznawczego z estrogenem i kortyzolem. Zwiększony poziom prolaktyny w mojej grupie badanej to prawdopodobnie głównie efekt działania leków przeciwpsychotycznych.

Analizowany artykuł był cytowany w następującej publikacji indeksowanej w bazie Web of Science:

Montalvo I, Nadal R, Armario A, Gutiérrez-Zotes A, Creus M, Cabezas Á, Solé M, Algora MJ, Sánchez-Gistau V, Vilella E (2018) Sex differences in the relationship between prolactin levels and impaired processing speed in early psychosis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 52 (6):585-595.

Deficyty poznawcze w schizofrenii uznawane są przez wielu klinicystów za ważny objaw, który wymaga odpowiedniego leczenia i rehabilitacji. Różne czynniki, które mogą mieć wpływ na upośledzenie funkcji poznawczych u pacjentów chorujących na schizofrenię zostały opisane w pracy poglądowej [6]. Jednym z takich czynników różnicujących podgrupy chorych na schizofrenię ze względu na funkcjonowanie neuropsychologiczne, jest płeć. Większość prac przedstawiających różnice w funkcjonowaniu poznawczym pomiędzy mężczyznami i kobietami cierpiącymi na schizofrenię wskazuje na to, że mężczyźni osiągają gorsze wyniki testów neuropsychologicznych niż kobiety. Goldstein i in. (1998) stwierdzili, że pacjenci chorujący na schizofrenię płci męskiej wykazywali więcej deficytów w funkcjonowaniu poznawczym w porównaniu do kobiet w takich sferach jak uwaga, pamięć werbalna i funkcje wykonawcze. W badaniu przeprowadzonym przez Vaskinn i wsp. (2001) dokonano analizy różnic między płciami u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. W obu grupach klinicznych obserwowano lepsze funkcjonowanie u osób płci żeńskiej. Torniainen i in. (2011) analizowali różnice między mężczyznami i kobietami chorującymi na schizofrenię pod względem funkcjonowania poznawczego. Pacjentki miały mniej objawów negatywnych i osiągały lepsze wyniki w zakresie szybkości psychomotorycznej i pamięci epizodycznej. Jednak mężczyźni byli lepsi w zadaniach związanych ze wzrokowo-przestrzenną pamięcią roboczą. Interesującą obserwacją był fakt, że różnice dotyczące płci występowały również u krewnych pierwszego stopnia badanych pacjentów. Han i wsp. (2012) w swoich badaniach odkryli obecność poważnych deficytów poznawczych u mężczyzn cierpiących na schizofrenię w takich sferach

jak pamięć krótkoterminowa i odroczone. Nie różnili się oni jednak od kobiet w zakresie pamięci wzrokowo-przestrzennej i uwagi. Zhang i in. (2012) poszukiwali różnic płciowych w funkcjonowaniu poznawczym pomiędzy pacjentami z przewlekłym przebiegiem schizofrenii i z pierwszym epizodem schizofrenii. U pacjentów z przewlekłą schizofrenią stwierdzono więcej różnic między płciami odnoszących się do wieku, w którym wystąpił pierwszy epizod, palenia tytoniu, nasilenia objawów psychopatologicznych i deficytów funkcji poznawczych. Lepsze wyniki uzyskiwały kobiety. Mniejsze różnice zależne od płci zaobserwowano w pierwszym epizodzie schizofrenii. W jednym z analizowanych badań Brébion i in. (2013), zbadali 88 chorujących na schizofrenię. Badanie to wykazało obecność powiązań pomiędzy płcią pacjentów a objawami lękowymi, depresyjnymi, negatywnymi i funkcjami poznawczymi. Obserwowano korelacje pomiędzy pamięcią werbalną, fluencją słowną i objawami negatywnymi u mężczyzn, oraz pomiędzy pamięcią werbalną, fluencją słowną i uwagą u kobiet. Według niektórych autorów nie stwierdza się różnic pomiędzy funkcjonowaniem poznawczym u mężczyzn i kobiet chorujących na schizofrenię lub te różnice nie mają znaczenia klinicznego. Take wnioski ze swoich badań wyciągnęli między innymi Albus i wsp. (1997), zdaniem których płeć nie wydaje się istotnie modyfikować dysfunkcji poznawczych charakterystycznych dla schizofrenii. Podobnie Bozikas i wsp. (2010) uważają, że nie obserwuje się różnic w poziomie deficytów poznawczych u mężczyzn i kobiet cierpiących na schizofrenię. Z kolei w badaniu, które przeprowadzili Gogos i wsp. (2010) nie stwierdzono różnic płciowych w funkcjonowaniu poznawczym wśród pacjentów cierpiących na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową.

Analizowany artykuł był 11 razy cytowany w publikacjach indeksowanych w bazie Web of Science. Najważniejsze cytowanie: Altamura AC, Caletti E, Paoli RA, Cigliobianco M, Zugno E, Grillo P, Prunas C, Caldiroli A, Zago S (2015) Correlation between neuropsychological and social cognition measures and symptom dimensions in schizophrenic patients. *Psychiatry research* 230 (2):172-180.

Celem kolejnej pracy poglądowej [7] była analiza danych z literatury, które opisują rolę zarówno czynników immunologicznych, jak i hormonalnych w funkcjonowaniu poznawczym w schizofrenii. Badania koncentrujące się na tym problemie nie są liczne. Rola takich hormonów, jak kortyzol, insulina i hormony płciowe może być istotna w procesach immunomodulacyjnych wpływających na procesy poznawcze w schizofrenii. Chiappelli i wsp. (2015) przeprowadzili badanie oceniające w jakim stopniu deficyty poznawcze mogą być powiązane z nieprawidłową odpowiedzią na stres w schizofrenii. Poziom kortyzolu wykazywał ujemną korelację z szybkością przetwarzania informacji, poziom Interleukiny-6 wykazywał ujemną istotną korelację z

pamięcią operacyjną. Dickinson i Harvey (2008) zwrócili uwagę na związek pomiędzy cukrzycą typu 2 i przewlekłym stanem zapalnym a zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii. Zaproponowali hipotezę, że istotną rolę w występowaniu tego zjawiska może odgrywać relacja pomiędzy insulinoopornością a procesami zapalnymi. Wyniki innych badań wskazują na to, że leczenie z zastosowaniem estrogenów może naśladować działanie przeciwzapalne 17-beta-estradiolu i wywiera działanie przeciwdziałające neurodegeneracji (Pozzi i wsp., 2006). Weickert i wsp..

(2016) w swoich badaniach zaobserwowali, że wpływ hormonów płciowych na funkcjonowanie poznawcze w schizofrenii może być inny niż w przypadku osób zdrowych, co może sugerować ewentualną rolę estrogenu w leczeniu deficytów poznawczych poprzez działanie przeciwzapalne (Weickert i wsp. 2016). Dostępne dane kliniczne wskazują na korzyści płynące ze stosowania estrogenów lub selektywnych modulatorów receptora estrogenu, które mogą stanowić uzupełnienie leczenia przeciwpsychotycznego w schizofrenii (Bratek i wsp. 2016).

Celem ostatniej pracy [8] składającej się na przedstawianą analizę habilitacyjną była ocena wpływu leczenia olanzapiną na wybrane funkcje poznawcze u pacjentów cierpiących na schizofrenię podczas sześciomiesięcznego okresu obserwacji. Do projektu włączono 20 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii według kryteriów klasyfikacji ICD-10. Pierwsze badanie neuropsychologiczne przeprowadzono jeden dzień przed rozpoczęciem leczenia olanzapiną. Badanie neuropsychologiczne powtórzono po 28 dniach, po 60 dniach, po 3 miesiącach i po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Pomiar funkcji poznawczych przeprowadzono za pomocą testów SIGNAL, COGNITRON i RT, będących częścią komputerowej wersji Wiedeńskiego Systemu Testów (VTS). Skala PANSS została zastosowana do oceny objawów psychopatologicznych: pozytywnych, negatywnych o ogólnych. Wyniki badania wykazały, poprawę ocenianych funkcji poznawczych. Upośledzenie funkcji poznawczych obserwowano w punkcie wyjściowym w porównaniu do dostępnych norm dla populacji ogólnej, a poprawę osiągniętych wyników obserwowano następnie we wszystkich stadiach leczenia do szóstego miesiąca. Badania dotyczące wpływu leczenia przeciwpsychotycznego na funkcjonowanie poznawcze w schizofrenii przed 1999 rokiem wykazywały, że klozapina poprawia uwagę i fluencję słowną, risperidon poprawia pamięć operacyjną, funkcjonowanie wykonawcze i uwagę, a olanzapina ma pozytywny wpływ na werbalne uczenie się, pamięć, fluencję słowną i funkcje wykonawcze (Meltzer i McGurk 1999). Skuteczność olanzapiny w leczeniu deficytów poznawczych została również potwierdzona w kolejnych badaniach. W jednym z nich oceniono wyniki leczenia olanzapiną w porównaniu z flufenazyną. W badaniu wzięli udział pacjenci spełniający kryteria

rozpoznania schizofrenii według DSM-IV. Zastosowana bateria neuropsychologiczna objęła podskale Skali Wechslera dla Dorosłych, Testu Stroopa i Testu Sortowania Kart Wisconsin. Olanzapina, w odróżnieniu od flufenazyny, wywierała korzystny wpływ na niektóre aspekty funkcji wykonawczych (Ljubin i wsp. 2000). W innym badaniu przeanalizowano skuteczność olanzapiny, haloperidolu i risperidonu w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych we wczesnej fazie rozwoju schizofrenii. Zgodnie z uzyskanymi wynikami olanzapina wywierała bardziej korzystny wpływ na funkcje poznawcze w porównaniu z haloperidolem i risperidonem (Purdon i wsp. 2000). Zaobserwowano skuteczność olanzapiny w zakresie poprawy funkcji poznawczych nie tylko w schizofrenii, ale także w zaburzeniu schizoafektywnym (Stip i wsp. 2003). W badaniu, które przeprowadzili Sharma i wsp. (2003) udowodniono korzystne działania olanzapiny i klozapiny na werbalne uczenie się i pamięć u pacjentów chorujących na schizofrenię. Jednak kilka lat później pojawiły się bardziej krytyczne opinie dotyczące wpływu olanzapiny na funkcje poznawcze. Na przykład duże randomizowane badanie z zastosowaniem podwójnej ślepej próby obejmujące 377 pacjentów, które oceniało wpływ olanzapiny i risperidonu na funkcjonowanie poznawcze u pacjentów chorujących na schizofrenię zostało przeprowadzone przez Harveya i wsp. (2003). W tym badaniu nie potwierdzono wcześniejszych doniesień dotyczących korzystnego działania olanzapiny w porównaniu do risperidonu. Interesujące obserwacje zostały dokonane w badaniach będących częścią projektu badawczego CATIE. Perfenazyna okazała się znacznie lepsza od olanzapiny i risperidonu w zakresie poprawy funkcji poznawczych po 18 miesiącach leczenia (Harvey 2007).

Analizowany artykuł był 6 razy cytowany w publikacjach indeksowanych w bazie Web of Science. Najważniejsze cytowanie: Stubbs B, Ku P-W, Chung M-S, Chen L-J (2017) Relationship between objectively measured sedentary behavior and cognitive performance in patients with schizophrenia vs controls. *Schizophrenia bulletin* 43 (3):566-574.

4.1. POZOSTAŁE PRACE OPUBLIKOWANE PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA:

W innych publikowanych przeze mnie pracach, które nie weszły w skład wskazanego osiągnięcia naukowego skupiałem się na następującej tematyce: zaburzenia odżywiania, zaburzenia snu u pacjentek chorujących na zespół policystycznych jajników, zastosowanie telemedycyny w leczeniu pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, majaczenie u pacjentów kardiochirurgicznych i światłoterapia w leczeniu depresji i zaburzeń odżywiania. Moje przyszłe plany naukowe związane są prowadzeniem badań nad współistnieniem zaburzeń hormonalnych i objawów psychiatrycznych w schizofrenii.

Oryginalne prace twórcze

1. Małgorzata Janas-Kozik, Małgorzata Stachowicz, Irena Krupka-Matuszczyk, Jan Szymshal, **Krzysztof Krysta**, Adam Janas, Janusz K Rybakowski (2011) Plasma levels of leptin and orexin A in the restrictive type of anorexia nervosa. Regul Pept 168 (1-3):5-9.
IF z roku publikacji=2.110 MNiSW= 25
2. Grzegorz Franik, **Krzysztof Krysta**, Paweł Madej, Beata Gimlewicz-Pieta, Barbara Oślizło, Justina Trukawka, Magdalena Olszanecka-Glinianowicz (2016) Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 32 (12):1014-1017.
IF z roku publikacji= 1.585 MNiSW=15
3. Marek Krzystanek, Mariusz Borkowski, Katarzyna Skałacka K, **Krzysztof Krysta** (2018) A telemedicine platform to improve clinical parameters in paranoid schizophrenia patients: Results of a one-year randomized study. Schizophr Res. doi:10.1016/j.schres.2018.08.016
IF z roku publikacji= 3.958 MNiSW=40

Prace poglądowe

1. Łukasz J. Krzych, Wojciech Święch, Krzysztof Białek, **Krzysztof Krysta**, Irena Krupka-Matuszczyk, Andrzej Bochenek (2011) Delirium in cardiac surgery patients - a multi-disciplinary approach. Kardiol Pol 2011 (69), 5, 479-481.
IF z roku publikacji= 0.515 MNiSW=15
2. **Krzysztof Krysta**, Marek Krzystanek, Małgorzata Janas-Kozik, Irena Krupka- Matuszczyk (2012) Bright light therapy in the treatment of childhood and adolescence depression, antepartum depression, and eating disorders. J Neural Transm.2012 (119), 10, 1167-1172.
IF z roku publikacji=3.052 MNiSW=30

Summary Impact Factor

Łączna punktacja: **IF = 12.578**

Łączna punktacja: **MNiSW = 335**

Łączna punktacja IF z uwzględnieniem recenzowanych publikacji w suplementach: **IF=84.589**

Łączna punktacja MNiSW z uwzględnieniem recenzowanych publikacji w suplementach: **IF= 1269.000**

Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS): 173

Liczba cytowań publikacji według bazy SCOPUS: 219

Indeks Hirscha według bazy Web of Science (WoS): 7

Indeks Hirscha według bazy SCOPUS: 7

Krysztof Kryzka