

РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационен труд на тема: **"Клинико-електрофизиологично проучване на диагностичната стойност на промените на CNV и P300 при паркинсонова болест"** за присъждане на образователната и научна степен "ДОКТОР", професионално направление 7.1 медицина, по научна специалност 03.01.19 неврология, на **д-р Иван Георгиев Лисичков**, докторант на самостоятелна подготовка към Киника по Неврология на МБАЛ-НКБ.

Научни ръководители: Проф. д-р Пламен Цветанов Георгиев, дмн
Доц. д-р Любомир Хараланов Хараланов, дм

Рецензент: Доц. д-р Коста Костов, дм
Началник неврологично отделение
при Медицинския институт - МВР

Биографични данни и кариерно развитие

Д-р Иван Лисичков е роден на 26.10.1959 г. в гр. Русе. Завършва Математическа гимназия в гр. Русе. В периода 1979 г. - 1985 г. е студент по медицина и завършва успешно Медицинския институт - Плевен. От 1985 г до 1987 г. работи като лекар в Бърза и неотложна помощ в гр. Русе, от 1987 г. до 1989 г. работи като лекар невролог в I-ва Поликлиника гр. Русе, от 1989 г. до 2012 г. работи като невролог в I-во Неврологично отделение на МБАЛ Русе, от 2012 г. до 2015 г. е невролог в Отделение по функционална диагностика на нервната система МБАЛ-Русе, а от 2015 г. и до момента е началник на Обща и съдова неврология на МБАЛ- Русе. От 1994 г. има призната специалност по "Нервни болести". От 2006 г. е с призната Професионална квалификация по „Клинична електромиография“ - Медицински университет София, а от 2010 г. с призната Професионална квалификация по „Евокирани потенциали“ - Медицински университет София. Член е на Сдружение „Българско дружество по неврология“ и на „Асоциацията по клинична електромиография и евокирани потенциали“ Владее отлично английски и руски езици.

Актуалност на дисертационният труд

Представеният дисертационен труд "Клинико-електрофизиологично проучване на диагностичната стойност на промените на CNV и P300 при паркинсонова болест" е актуално научно проучване на възможностите на

свързаните със събитие предизвикани мозъчни потенциали за оценка на разнообразни аспекти от невропсихичните, моторни и когнитивни прояви при пациенти с болест на Паркинсон (БП) и по-конкретно, до колко те могат да бъдат обективизиращи методи в подкрепа на ранната диагноза още в премоторния стадий на заболяването и да се използват за евентуална предикция на настъпване на двигателни нарушения в хода на болестта. Тематиката е интересна, актуална и същевременно не добре проучена в световен мащаб, а за България е изцяло новаторска. В българската литература липсват публикации по темата, освен тези на автора. Работата засяга важен медико-социален проблем, а именно болестта на Паркинсон, второто по честота невро-дегенеративно заболяване след болестта на Alzheimer, което определя неговата социална значимост и финансова тежест за обществото. С развитието на неврофармакологията и неврохирургията се увеличават възможностите за невропротекция и лечение на заболяването и е важно установяването му в най-ранните стадии, както и да се търсят обективизиращи методи за прогресията му. При пациентите с Паркинсонова болест, в резултат на намалена активация на мозъчната кора от страна на стрио-палидо-таламо-кортикалните възходящи пътища и абнормни кортико-стриатумни взаимодействия е нарушена сензорно-моторната интеграция и подготовката на отговор в задачи свързани с реакция за време и съответно в предизвикания мозъчен потенциал „Контингент негативна вариация” (CNV). Съпътстващите болестта когнитивни нарушения могат допълнително да предизвикат промени в друг предизвикан потенциал, а именно вълна P300. Комплексното изследване на CNV и P300, с отчитане на времето на реакция при двете методики, може да разкрие разнообразни когнитивни и моторни аспекти на текущата информационна обработка в мозъка, свързана с експериментални задачи. Това е мотивирало дисертанта за обстойно проучване на промените на CNV и P300 при БП и да се провери научната хипотеза за тяхната прогностична стойност като ранен маркер за наличие на заболяване и предиктор за прогресия на болестните прояви.

Обем и структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран по приетите стандарти за присъждане на научната и образователна степен "Доктор". Общият обем е 186 стр. и съдържа: заглавие - 1 стр., съдържание - 1 стр., използвани съкращения - 2 стр., въведение и работна хипотеза - 2 стр., литературен обзор - 69 стр., изводи от литературния обзор - 7 стр., цел и задачи - 2 стр., материал и методи - 27 стр., собствени резултати - 26 стр., обсъждане - 9 стр., изводи - 1 стр., приноси - 2 стр., научни публикации и съобщения свързани с темата на дисертацията - 2 стр. и библиография - 37 стр. Трудът

е онагледен с 15 таблици и 29 фигури.

Литературен обзор

Литературният обзор е аналитичен и в него ясно проличава възможността на д-р Лисичков да борави с научна литература и да прави съответни заключения и изводи. Книгописът съдържа 352 литературни източника (от които 14 на кирилица), като 45 от тях са от последните 10 години и свидетелства за отличната информираност на докторанта относно разглежданата проблематика. В началото са представени епидемиологични данни, разгледани са етиологията на Паркинсоновата болест, патологоанатомичните промени и клинично-патологоанатомични паралели в премоторната фаза на заболяването. Подробно и с разбиране е разгледана нормалната и патологична физиология на базалните ганглии, диагнозата и диференциалната диагноза на Паркинсоновата болест. Анализирани са възможностите на Кръвните лабораторни и генетични тестове, изследването на автономните функции, обонянето, съвременните невроизобразяващи методи, като конвенционална КТ и МРТ, дифузионна МРТ, СПЕСТ, РЕТ, транскраниална В-mode доплер сонография и електрофизиологични изследвания, за диагнозата и диференциалната диагноза на БП, особено в най-ранните и стадии.

Основно внимание е отделено на свързаните със събитие предизвикани мозъчни потенциали CNV и вълна P300. Въпреки, че са изминали повече от 50 г. от откриването им, свързаните със събитие потенциали засега не намират широко клинично приложение поради своята време и трудоемкост, липсата на установени стандарти и указания за провеждането им и се използват предимно в научни изследвания. Тяхното основно предимство е, че предоставят актуална картина на протичащите в мозъка процеси на информационна обработка и подготовка за двигателна реакция. Анализът на проучената литература във връзка с прилаганите досега клинични, генетични, биохимични, невроизобразяващи и неврофизиологични методи за диагностика и диференциална диагноза на Паркинсоновата болест, както и за прогнозиране на нейния ход, дава основание на автора да приключи обзора със следните обобщения:

- съществуват множество съобщения за промени в CNV при БП, но на базата на ограничен брой пациенти.

- всяко едно проучване акцентира върху определени сензорни, атентивни, когнитивни, свързани с „тайминга“ или моторните аспекти на този изключително комплексен неврофизиологичен феномен.

- никъде в достъпната литература не се среща комплексно изследване на P300, CNV и времената на реакция както при изследването на P300, така и на CNV.

- липсват корелационни анализи върху достатъчен брой пациенти между параметрите на P300 и CNV от една страна и данните от клиничните когнитивни тестове и рейтинговите скали за оценка на тежестта на БП.

- не е изследвана времевата дисперсия на отговорите при двете методики като критерий за съхранена репрезентация на времето в норма и патология.

Цел и задачи

Всичко това логично навежда автора към основната цел на дисертационния труд: „Комплексно да се проучат клинично-електрофизиологичните корелации на промените на Контингент негативната вариация и P300 при пациенти с Паркинсонова болест и здрави контроли”

Във връзка с поставената цел са определени 8 адекватни задачи, които са изпълнени коректно.

Материал и методи.

За изпълнение на поставените задачи в периода 2009-2013 год. в МЦ-Русе, след получаване на информирано съгласие, са изследвани 50 пациента с БП и 35 здрави лица. Изследваните лица са разпределени в 3 групи както следва: контроли – 35 (24 жени), пациенти с ранна, неусложнена БП - 30 (15 жени) и пациенти с напреднала БП (с двигателни флукутации) - 20 (10 жени). Приложени са адекватни включващи и изключващи критерии за всяка една от групите.

При всички участници е снета подробна анамнеза, соматичен и неврологичен статус. При Пациентите с БП тежестта на заболяването е оценяна със рейтинговите скали - Höehn&Yahr, UPDRS Schwab-England, за оценка на когнитивни функции е прилагана модифицирана, адаптирана за нашата страна MMSE скала.

При всички участници са регистрирани свързани със събитие дълговълнови предизвикани мозъчни потенциали, а именно контингент негативна вариация и P300 вълна. Използвана е сравнително опростена, подходяща за клиничната практика методика и за двата потенциала с използване на електродни монтаж, стимулиращи параметри, интерстимулни интервали и оценъчни параметри адекватни за целите на проучването. При всички изследвани са оценявани следните параметри:

- за контингент негативна вариация - латентното време и амплитудата на ранния и късния компонент отделно за всяко отвеждане - Fz и Cz и за всеки ИСИ; амплитудата на референтния потенциал (RAP), време на реакцията (RT), средно отклонение, времева дисперсия на отговорите и процента на грешните отговори.

- за P300 - латентните времена на компоненти N1-P2-N2-P3a- P3b като за P3a е използвана кривата, отведена от Fz, а за P3b (същинският P300) от Pz, амплитудата на P300, времето за реакция и времевата дисперсия на отговорите.

За анализа на резултатите е използван широк набор от адекватни статистически методи: параметрични тестове за проверка на хипотези при нормално и близко до нормалното разпределение на случаите: t - test, ANOVA с post hoc tests Tukey, Scheffe (Шефъ), Bonferroni, Newman-Keuls (Кюлс), Duncan (Дънкан) и непараметричните тестове при различно от нормалното разпределение на случаите: Pearson' χ^2 - test, Mann-Whitney (Ман-Утней), Kruscal-Wallis H-test (Краскал-Уолис ейч тест). За моделиране и прогнозиране на корелационни зависимости са използвани регресионни модели. За ниво на значимост при което се отхвърля нулевата хипотеза е прието $p < 0,05$.

Собствените резултати

Представени са в два раздела на 26 стр., добре онагледени със 7 табл. и 24 фиг.

В първият раздел са представени резултатите от клиничните, невроизобразяващи и електромиографски характеристики на болните с БП и контролната група.

Във вторият раздел подробно са представени резултатите от събитийно свързаните евокирани потенциали.

Извършен е корелационен анализ на влиянието на групата и на стойностите на UPDRS, UPDRS III-та част, скалите на Hoehn&Yahr и на Schwab-England върху латентното време и амплитудата на ранния и късния компонент на CNV за всяко отвеждане поотделно - Fz и Cz, както и отделно за двата ИСИ и корелационен анализ на влиянието на тежестта на БП, UPDRS, UPDRS III и MMSE върху латентните времена и амплитудите на P300, времето за реакция, дисперсията на времето на реакция и процента грешни отговори.

По важните резултати които д-р Лисичков установява са:

- при пациенти с БП се установяват промени на късната компонента на CNV и времето на реакция, които отразяват клиничния прогрес на заболяването.

- най-ранни промени се установяват във времето на реакция и процента грешни отговори.

- прогресията на Паркинсоновата болест се съпровожда от съществена редукция на амплитудата на P300 и забавяне на времето на реакция, дължащи се по-скоро на нарушения в подбора и изпълнението на двигателни програми, отколкото на когнитивен дефицит при болните.

Всички тези промени са болестно зависими, не зависят от пола и възрастта и корелират единствено с когнитивния дефицит и степента на двигателните нарушения на болните.

Установените промени в CNV могат да се използват като маркер за наличие на БП, когато се изследват съвместно с клиничните скали и P300. Редукцията на амплитудите на „късната“ CNV и на P300 могат да послужат за предиктор на настъпващи двигателни усложнения при БП. Промените в латентното време на P300 могат да бъдат ранен прогностичен индикатор за настъпване на когнитивни нарушения, съпътстващи БП

Обсъждане и изводи

Както в литературния обзор, така и при обсъждане на собствените резултати, дисертанта, показва много добро познаване на актуалното състояние на научната информация по темата. Той много точно и обективно позиционира получените от него резултати в контекста на литературните. Направени са 6 извода, които вярно отразяват резултатите на дисертационния труд и са в логическа връзка с поставената цел. Изводите са ценни тъй като са направени въз основа на голям контингент изследвани болни и са с научно-приложно значение.

Приноси

Дисертационният труд има несъмнени приноси, както в национален, така и в международен мащаб. Приемам посочените от докторанта приноси на дисертационния труд – общо 9 на брой, 5 с научно-теоретична стойност и 4 с научно-практическа стойност.

Автореферат и публикации свързани с дисертационния труд

Авторефератът отговаря на изискванията и отразява в синтезиран вид най-съществените моменти от дисертационния труд във всичките му раздели.

Във връзка с дисертационния труд д-р Лисичков има публикувани 3 научни статии, една от които в Acta Neurologica Belgica (2015), като и в трите е първи автор. Освен това има и 5 участия с доклади на научни форуми, в 3 от които е водещ автор.

Критични бележки

Дисертантът се е съобразил с всички критични бележки направени на вътрешната защита на дисертационния труд.

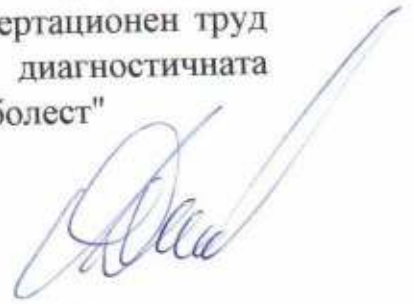
Заклучение

Представения дисертационен труд е актуален, иновативен и е първото у нас задълбочено клинично-електрофизиологично проучване на свързаните със събитие евокирани мозъчни потенциали при голям болни с

БП. Резултатите са представени и обработени статистически перфектно. Изводите и приносите са оригинални и са с научно-приложно значение. Всичко това ми дава основание убедено да дам положителна оценка и да предложа на почитаемото научно жури да присъди по достойнство на д-р Иван Георгиев Лисичков, образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Неврология“ за представения дисертационен труд на тема: "Клинико-електрофизиологично проучване на диагностичната стойност на промените на CNV и P300 при паркинсонова болест"

20.08.2015

Рецензент:



Доц. д-р Коста Костов, дм