

Рецензия

от проф. д-р Боян Добрев Балев, дм
Клиника Образна Диагностика
УМБАЛ „Св. Марина“ АД Варна,
Вътрешен член на Научно Жури съгласно
Заповед Р-109-217/10.07.2019 г. на Ректора на МУ-Варна

на дисертационния труд за придобиване на научно-образователната
степен

“Доктор ”

Научна специалност: „Медицинска радиология и рентгенология”

на д-р **Емилиян Божидаров Калчев**

асистент

Катедра по образна диагностика и лъчелечение

Факултет по медицина

Медицински университет “Проф. Д-р Параскев Стоянов”

Тема на дисертационния труд:

**Arterial Spin Labeling за оценка на мозъчната перфузия
при пациенти с микроангиопатия**

Научен ръководител: Доц Д-р Радослав Георгиев , д.м.

1. Значимост на проблема и формулиране на целта и задачите:

Мозъчната исхемия безспорно е един от най-значимите медицински проблеми в света. Съществена роля за превенцията, лечението и прогнозата й играе точната и ранна диагностика. Въпреки, че образната диагностика в последните десетилетия е доказала своите възможности в тази сфера, в

научно-приложното пространство продължават да се разкриват нови закономерности, оптимизиращи процеса, т.е. прогресът на процеса от база нова модалност се измества към база нови закономерности в прилаганата модалност. Това означава образната диагностика да премине на функционално ниво, т.е. неговата перфузия. Поради това, всеки успешен опит насочен към тази тема допринася за решаване на проблема.

Болшинството от случаите на мозъчна исхемия се дължат на мозъчната микроангиопатия (артериоли, капиляри, венули). Клиничните ѝ проявления са разнообразни, като тази патология е честа причина за деменция, двигателни, когнитивни, психиатрични нарушения. Въпреки че клиничното и социалното значение на проблема са огромни, все още патофизиологичните механизми при този процес са ненапълно разбрани.

Авторът прави задълбочен анализ на сегашното познание за диагностиката на микроангиопатията в литературния обзор. Диагностичните възможности на морфологичните образни методи като компютърната томография (КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ) са водещи при диагностицирането и проследяването на пациентите. Особено ценна за процеса е функционалната информация и именно тази страна на диагностиката е обект на дисертацията.

Целта на дисертацията: „Да се изследват промените в мозъчната перфузия, измерена чрез arterial spin labeling, при пациенти с мозъчна микроангиопатия” е ясно формулирана, изисква голям клиничен материал и опит, който дисертантът притежава. Във връзка с целта са представени 6 задачи, които са логично свързани, конкретни, ясно формулирани и напълно покриват необходимите изследователски действия за постигане на целта.

Това доказва съвременния подход на дисертанта при разработването на научния труд и включването на най-нови техники в областта на диагностиката на мозъчната микроангиопатия. Гореизложеното подчертава актуалността на темата и нейното приложение в клиничната практика, както и задълбочените познания на автора по тези проблеми.

2. Структура на дисертацията:

Дисертационният труд има класическа структура. Написан е на 114 страници и съдържа следните раздели: литературен обзор, цел и задачи,

материал и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси, публикации и участия във форуми, библиография. Дисертацията е илюстрирана с 48 фигури, съдържа 23 таблици.

Пропорциите между отделните раздели са оптимални и като цяло следват логиката на поставените задачи и цел, а изводите естествено произтичат от собствените резултати, статистическата обработка на данните и обсъжданията.

3. Литературна осведоменост на докторанта:

Обзорът на текущата литература е направен на 37 страници и включва 164 литературни източника. Обособени са два последователно свързани раздели - МР методи за оценка на мозъчната микроангиопатия и Arterial spin labeling (ASL).

В първия раздел от литературния обзор са изведени основните МР характеристики на МАП: Хиперинтенсни лезии в бялата мозъчна материя (левкоарайоза), лакуни, дилатирани периваскуларни пространства и микрохеморагии, както и техните клинични прояви въз основа на десетки клиникорентгенологични проучвания. Най-разпространеният в клиничната практика метод за оценка на промените в бялата мозъчна материя е скалата на Fazekas. Този полуколичествен подход, въпреки че е представен още през 1987 г., продължава да е бърз и удобен метод за описание на хиперинтензитетите в бялото мозъчно вещество. Въпреки, че трайно присъстват в клиничната образна диагностика, по същество тези белези съдържат само морфологична характеристика и не отразяват функционалните процеси.

Вторият раздел е посветен на анализ на литературни данни за приложението на функционалните техники и в частност на ASL.

Мозъчният паренхим е най-чувствителната на перфузионни нарушения тъкан в човешкото тяло. Възможността да се изследва мозъчната перфузия с образни методи е забележителна крачка в неврологията и невро рентгенологията. Този технически напредък продължава и с въвеждането на един от най-новите методи за оценка на перфузията – **arterial spin labeling (ASL)**, който позволи да се достигне до интимното ѝ ниво – перфузирането на водните молекули. Мозъчната перфузия е есенциална за доставката на кислород и глюкоза на мозъка и е свързана с неговия метаболизъм и функции.

Съществуващите различни техники за изследване на мозъчната перфузия, вкл. и Arterial spin labelling (ASL) MPT, се различават една от друга по различни показатели като наличието на йонизираща радиация, типа на контраста (ендогенен/екзогенен, дифузиращ/недифузиращ), времето на изследване, пространствената резолюция на образа, обемът на изследваната мозъчна тъкан, възможността на повторемост в кратък интервал и не на последно място – параметрите на мозъчната перфузия, за които се получава информация.

Основните параметри при изследване на мозъчната перфузия са:

- Мозъчен кръвен поток (cerebral blood flow, CBF) – обемът кръв, преминаващ през дадена част от мозъка за определено време (мл/гр/мин);
- Мозъчен кръвен обем (cerebral blood volume, CBV) – количеството кръв в даден обем от мозъка (мл/гр);
- Средно време за транзит (mean transit time, MTT) – средното време, което еритроцитите прекарват в определен обем от капилярната мрежа (сек); равнява се на CBV/CBF .

Прегледът на литературата разкрива данни в подкрепа на приложението на ASL. ASL е съвременна техника за изследване на мозъчния CBF. Останалите образни методи за изследване на мозъчната перфузия се осланят на прилагането на екзогенни радионуклиди или контрастна материя. За разлика от тях, ASL формира перфузионния образ чрез извършване на магнитно „маркиране“ на водни молекули в артериалната кръв, които се превръщат в ендегенен контраст. Фактът, че техниката се осланя на такъв физичен принцип ѝ придава предимства спрямо останалите методи от много голямо значение – изследването е неинвазивно и не налага инжектирането на венозен контраст, който носи множество рискове, вкл. нефротоксичност.

Wardlaw и сътрудници предлагат унифицираща хипотеза за патогенезата на мозъчната микроангиопатия, която към момента на публикуването си (май 2019) събира основна част от познанията по проблема, натрупани в последното десетилетие: Нарушаване на кръвно-мозъчната бариера води до повишаване на количеството интерстициална течност (едем). От своя страна това предизвиква увреда на артериоларните стени, като така се увеличава резистентността им и се ограничава възможността за вазодилатация (за това може да допринесе и наличието на съдови рискови фактори). В резултат е

налице нарушено интерстициално „отмиване“ на отпадни продукти и намалена доставка на кислород и нутриенти в мозъчните тъкани.

Публикувани са данни от обзора, които посочват някои недостатъци на ASL, свързани с оптимизирането на артериалното транзитно време и остатъчната маркирана кръв в големите съдове, което може да демонстрира псевдоповишаване на кръвотока. През последните няколко години са постигнати значителни подобрения в добиването на образите. Възможно е да се обхване целия мозъчен обем с единично радиочестотно възбуждане посредством ултрабързи 3D секвенции или с комбинирането на градиентни и спин-ехо секвенции (GRASE). Потискането на фоновия сигнал се постига с инверсионни пулсове, които увеличават ASL-ефекта от около 1% мозъчен сигнал до почти 100% измерен сигнал. По този начин се постига драматично повишаване на чувствителността за детекция на динамични промени в мозъчния кръвоток.

Редица публикации са посветени на проучвания за приложение на ASL при различна мозъчна патология – мозъчносъдове болест, измерване на мозъчносъдовия резерв, съдови малформации, деменция, когнитивни нарушения, неоплазми, психиатрични заболявания, леки черепно-мозъчни травми, мигрена, епилепсия, и инфекции на ЦНС, както и при нормален мозък.

Изводите от литературния обзор са конкретни и пряко свързани с целта и задачите на научната разработка.

Направеният анализ на литературните данни и критичното отношение към някои от тях доказват добрата осведоменост на докторанта и неговия опит по обсъжданите проблеми.

4. Методично ниво и дизайн на научните изследвания:

Методичната част от дисертационния труд има обем от 24 страници.

Изследвани са 106 пациенти с МР данни за микроангиопатия и контролна група от 50 пациенти с нормален МР образ на стандартните секвенции.

Пациентите са разделени в 4 възрастови групи: от 45 до 54 г, от 55 до 64 г., от 65 до 74 г. и над 75 г. Приложени са както включващи, така и изключващи критерии за пациентската и контролната групи.

За целите на дисертационния труд е разработена ASL визуална скала за оценка на промените в мозъчната перфузия. Нуждата от нея се обуславя от факта, че липсва предложена или утвърдена в литературата подобна скала,

отразяваща генералните перфузионни нарушения в мозъка при ASL. Тя се базира на голям брой клинични наблюдения, при които се установява зависимост при намаляване на мозъчната перфузия в определени зони. Определени са стадии на редуциране на перфузията от 0 до 4.

Стадий 0: Нормален ASL перфузионен образ или леко редуциран сигнал в задни гранични територии.

Стадий 1: Изразено редуциран сигнал в задни гранични територии и/или немного интраваскуларни артефакти в клонове на СМА.

Стадий 2: Умерено/изразено редуциран сигнал в кортекса на ниво centrum semiovale и/или изразено редуциран сигнал в предни гранични територии.

Стадий 3: Глобално умерено/изразено редуциран сигнал в сивата мозъчна материя и/или множествени изразени интраваскуларни артефакти.

Стадий 4: Образ на ASL „ангиография“.

Статистическият анализ в голямата си част е базиран на корелационния тест на Spearman и доказва статистически значима корелация между промените на ASL и белезите на микроангиопатия. Важен извод от статистическия анализ t-test на Student е, че разликата в CBF перфузията, измерена чрез ASL е подчертано сигнификантна при сравнение на контролната група на пациенти с нормален MPT образ и тези с MP белези на микроангиопатия. Извършен е подробен дескриптивен статистически анализ, резултатите от който подкрепят гореописаните корелационните зависимости.

5. Съответствие между целта, резултатите и изводите:

Между поставената цел, получените резултати, обсъждането и направените изводи съществува логично съответствие. Собствените резултати и обсъждане са изложени на 20 страници, подробно представени и богато илюстрирани, като следват хода на поставените задачи. Посочени са значението, предимствата и недостатъците на всеки от използваните методи в различните стадии и при различните хистологични варианти на глиалните тумори, като данните са статистически обработени.

Представените данни показват задълбочения и подробен анализ, който прави дисертанта при ретроспективното проучване на пациентите, което дава основание за достоверността на направените изводи.

6. Анализ на изводите и приносите:

Дисертационният труд завършва с **4 извода**, които директно обобщават и ситематизират резултатите от проучването.

Първият извод има потвърдителен характер, а втори, трети и четвърти доказват важни корелационни зависимости между ASL и отделните магнитнорезонансни белези на мозъчната микроангиопатия, факторите възраст и пол и общия товар на мозъчната микроангиопатия. Тези изводи доказват важността на ASL за точната диагностика и количествена оценка на мозъчната перфузия.

Резултатите от дисертационния труд имат съществен приносен характер за по-доброто разбиране, респективно по-ефективно лечение на изключително важен клиничен проблем, какъвто представлява микроангиопатията. Това дава надежда за алгоритмично оптимизиране на диагностичния процес на съдовите заболявания на мозъка.

Предложената скала за качествена оценка на глобална перфузия чрез ASL има пряк практически принос.

Принос представлява също и фактът, че дисертационния труд е първото мащабно проучване в България базирано върху ASL.

Приносите отразяват получените резултати като затвърждават мястото и ролята на ASL MPT.

7. Характер на критичните бележки и препоръки:

Първият от четирите извода има потвърдителна стойност относно корелационна зависимост между отделните магнитнорезонансни белези на мозъчна микроангиопатия. По същество този извод е верен, но въпреки, че произтича от поставените задачи, не допринася за обогатяване на познанията в тази област. Критичната бележка не налага корекция на текста на дисертацията.

8. Публикации и научни прояви:

Резултатите от научните изследвания на дисертанта по темата са намерили място в 4 публикации, три в български научни списания и едно на Европейски конгрес по рентгенология.

9. Заключение:

Имайки предвид научно-практическите достойнства на дисертационния труд, а именно - актуалност на проблема и получените резултати, убедено препоръчвам на членовете на уважаемото жури да присъди образователната и научна степен “доктор” на д-р Емилиан Божидаров Калчев за дисертационния труд „Arterial Spin Labeling за оценка на мозъчната перфузия при пациенти с микроангиопатия“.

22.08.2019

Варна

Проф. д-р Боян Добрев Балев, д.м.

