

СТАНОВИЩЕ

от **проф. д-р Милан Петков Тотев, дм**
Клиника Образна Диагностика
УМБАЛСП „Н. И. Пирогов“ ЕООД София

на дисертационния труд
за придобиване на научна и образователна степен “доктор” в професионално
направление „Образна диагностика” - в областта висше образование 7. „Здравеопазване
и спорт”, по професионално направление 7.1. „Медицина” и научна специалност
„Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на радиоактивни изотопи)”

на **д-р Емилиан Божидаров Калчев**

асистент
Катедра по образна диагностика и лъчелечение
Факултет по медицина
Медицински университет “Проф. Д-р Параскев Стоянов”

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

Тема на дисертационния труд:

**„ARTERIAL SPIN LABELING ЗА ОЦЕНКА НА МОЗЪЧНАТА
ПЕРФУЗИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИКРОАНГИОПАТИЯ”**

Д-р Емилиан Божидаров Калчев е роден на 6 юни 1986г. в гр. Търговище.
Средното си образование получава в Математическата гимназия „Д-р Петър Берон“ гр.
Варна, която завършва с отличен успех (6.00) през 2005г.

Висшето си образование получава в Медицинския университет „Проф. д-р
Параскев Стоянов“ гр. Варна, като успешно се промовира с образователната степен
„магистър” през 2011г. След успешно издържан изпит през 2017г., придобива
специалност по „Образна диагностика“.

Трудовия си стаж Д-р Емилиан Божидаров Калчев започва през 2012г. в
УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна в Клиниката по Образна диагностика, а през същата

година става асистент към катедрата по „Образна диагностика“ при Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна.

Мозъчната микроангиопатия е заболяване, характеризиращо се с увреда на малките мозъчни съдове (артериоли, капиляри, венули) и засягащо много голяма част от населението. Клиничните проявления могат да варират, 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 не напълно разбрани.

Wardlaw и сътрудници предлагат унифицираща хипотеза за патогенезата на мозъчната микроангиопатия като смятат че се касае за нарушаване на кръвно-мозъчната бариера което 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 и в резултат е налице нарушено интерстициално „отмиване“ на отпадни продукти и намалена доставка на кислород и хранителни вещества в мозъчните тъкани.

Основните магнитнорезонансни образни характеристики, които в последните години се утвърдиха като маркер за мозъчна микроангиопатия са:

1. Хиперинтенсни лезии в бялата мозъчна материя (левкоарайоза)
2. Лакуни
3. Дилатирани периваскуларни пространства
4. Микрохеморагии

Това са обаче морфологични белези на заболяването, които въпреки огромния технически напредък по отношение на визуализирането им, вероятно представляват само „върха на айсберга“ при тази патология. Това определя и нуждата образната диагностика да премине на функционално ниво. Фундаменталната функция на мозъка е неговата перфузия. Определянето на глобални перфузионни нарушения има потенциал да даде по-голяма яснота за патологията на мозъчната микроангиопатия, за която вече се знае, че по същността си е общомозъчен процес.

Arterial Spin Labeling (ASL) е съвременна техника за изследване на мозъчния CBF. 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. Маркирането се извършва в проксималния съседен участък на изследваната зона – при мозъчна ASL това е на нивото на екстракраниалните артерии. В този обем на инверсия, всяка водна молекула се маркира, но само тези, които се намират в артериите ще се озоват интракраниално след много кратък интервал от време. Фактът, че контрастът при ASL е всъщност вода, придава още едно голямо предимство на метода – той не разчита на нарушаване на кръвно-мозъчната бариера за да перфузира в мозъчния паренхим. CBF картата се генерира като се извърши субтракция на образите преди и след маркиране.

1. Актуалност на дисертационната тема

Затова темата на представения дисертационен труд е изключително съвременна и актуална и с голяма научно-приложна стойност.

2. Структура на дисертацията

Дисертационният труд на Д-р Емилиян Божидаров Калчев е изложен на 114 страници и е онагледен с 23 таблици и 48 фигури с добро качество. Литературната справка включва 164 заглавия, всички на латиница, поради факта, че за България темата е все още нова и слабо разработена. Това личи и от съвременнота на цитиранията, повечето от последните три години като само един източник е от 1999г. Основните раздели на дисертацията са: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Материал и Методи, Резултати и обсъждане, Изводи, Заключение, Приноси и Библиография.

Литературният обзор е добре структуриран. В него авторът задълбочено прави анализ на сегашното познание за проблема и за постигнатото от науката до момента. Д-р Калчев разкрива липсата на стандартизиран и валидиран мултипараметричен МР протокол, който да позволява преценката на промените в мозъчната перфузия измерени чрез ASL.

Целта е формулирана ясно, точно и конкретно. Авторът си е поставил 6 свързани с целта задачи, като те са прецизно формулирани и добре очертават основния път на дисертацията.

Материалът, събран от дисертанта е от пациенти които са изследвани в Клиниката по образна диагностика на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна в периода 2016-2019г. Той е голям и в него са включени 156 пациенти, на възраст над 45г.,

разпределени в 4 възрастови групи. Всички те са изследвани с МР като при 106 има данни за микроангиопатия, а при стандартните скененции при 50 изследвани пациенти има нормален МР образ.

Д-р Емилиан Божидаров Калчев приема и изключващи критерии, като наличието на сигнификантна коморбидност, потенциално повлияваща мозъчния ASL перфузионния образ. Авторът използва следните методи за оценка на мозъчната микроангиопатия:

Левкоарайоза – По модифицирана Fazekas скала за оценка на промените в бялата мозъчна материя (0-3).

Лакуни – Две групи пациенти – без лакуни / с поне 1 лакуна.

Дилатирани периваскуларни пространства – Скала за оценка (0-2), където степен 1 и 2 са патологични.

Микрохеморагии – Две групи пациенти – без микрохеморагии / с поне 1 дълбоко разположена микрохеморагия.

Общ товар на мозъчна микроангиопатия – коефициент, обединяващ наличието ASL за оценка на мозъчния CBF.

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 установяваме 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“.

При сравнение две основни групи пациенти – с нормален МР образ на главния

мозък (n=50) и такива с наличен поне един от четирите белега на мозъчна микроангиопатия (n=106) чрез t-теста на Стюдънт ($P < 0.0001$), категорично се доказва, че пациентите с нормален МР образ и тези с данни за мозъчна микроангиопатия имат значима разлика в CBF мозъчната перфузия.

Имайки предвид проучванията от последното десетилетие, които сочат че хиперинтензитетите в бялата материя, лакуните, дилатираните периваскуларни пространства и микрохеморагиите са част от общия процес на мозъчната микроангиопатия, не е изненадващо, че и резултатите на автора допринасят за тази теза: всички тези образни белези корелират сигнификантно помежду си.

Извършените корелационни тестове, както и дескриптивният анализ демонстрират статистически сигнификантна права корелация между стадия на глобално редуциране на ASL перфузията и всички изследвани МР белези на микроангиопатия.

Особено внимание трябва да се обърне на факта, че най-големите корелационни коефициенти се наблюдават при сравнение със степента на левкоарайоза ($\rho=0.46$) и общия товар на микроангиопатия ($\rho=0.482$) – единият представлява най-утвърденият маркер на микроангиопатия, а другият - събирателната характеристика, за която се смята, че най-добре може (в сравнение с останалите маркери поединично) да оцени тежестта на засягане от този научно и социално значим процес.

Друга статистически значима корелация авторът установява между възрастта и редуцията на ASL измереният CBF. На този етап може единствено да се спекулира дали това е в резултат на натрупване на съдови рискови фактори, какво е точното разпределение на ролите между общото намаляване на помпената функция на сърцето и локалните микроваскуларни нарушения в мозъка. Обратно на фактора възраст, факторът мъжки пол корелира право с всички белези на микроангиопатия (вкл. общия товар), с изключение на левкоарайозата. Възможно е това да е породено от обикновено повечето съдови рискови фактори при мъжете, като фактът, че най-утвърденият белег на мозъчна микроангиопатия е единственият, който не корелира сигнификантно към момента остава без обяснение

На базата на горното са формулирани 4 извода, които следват структурата на изложението и отговарят на поставените задачи.

3. Приноси:

Напълно съм съгласен с предложените от автора приноси, като това е първото в

България мащабно проучване, базирано върху arterial spin labeling МРТ. Авторът доказва важни корелационни зависимости между мозъчната микроангиопатия и глобалната церебрална перфузия, които са от потенциална полза за по-доброто разбиране на един от най-значимите невропатологични процеси. Предложена е скала за качествена оценка на глобалната мозъчна перфузия с arterial spin labeling МРТ.

Авторефератът е добре структуриран и отразява съдържанието на дисертационния труд, разбира се без литературния обзор

4. Критични бележки и препоръки:

Към представения дисертационен труд могат да се отправят и някои критични бележки, но те ни най-малко не го омаловажават. На моменти текстът е доста пропедевтичен, като има и доста стилови и печатни грешки. Не е стандартизиран форматът на референциите. Познавайки възможностите на автора считам, че литературният обзор е ненужно съкратен и можеше по добре да онагледя последващия текст. В началото е даден дълъг списък със съкращения на имената. В него личи добре липсата на консенсус в България, защото например за Магнитнорезонансното изследване авторът предлага съкращенията МР, МРТ и MRI. Въпреки че всички те се използват в практиката, редно бе авторът да се спре на едно от съкращенията за да е по ясно използването му в текста.

5. Заключение

Дисертационният труд на Д-р Емилиан Божидаров Калчев на тема “ Arterial Spin Labeling за оценка на мозъчната перфузия при пациенти с микроангиопатия” съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в радиологичната наука у нас и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантът Д-р Емилиан Божидаров Калчев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Образна диагностика” и по специално в областта на Магнитния резонанс, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за представения дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор” на Д-р Емилиан Божидаров Калчев в областта висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, по професионално направление 7.1. „Медицина” и научна специалност „Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на радиоактивни изотопи)”.

Подпис:



Проф. д-р Милан Петков Тотев, д.м.
Началник Киника по образна диагностика
при УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” ЕАД
София

”