

РЕЦЕНЗИЯ

за дисертационен труд на тема:

„КОМПЛЕКСНО ПРОУЧВАНЕ НА КЛИНИЧНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НА (18F)-FDG ПЕТ/КТ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА”

**За получаване на научната степен “Доктор на Медицинските Науки”
в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1. Медицина, по научна специалност неврология 03.01.19**

Автор: проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, д.м.
Началник на I-ва КНБ, УМБАЛ „Св. Марина”-Варна

Рецензия от: Член кор. проф. д-р Лъчезар Динчов Трайков, д.м.н.
Ръководител на Катедра по Неврология

Оределен за член на научното жури със заповед № Р-109-358/26.10.2016 г. на Ректора на МУ - Варна и решение на ФС на Факултет „Медицина” по протокол протокол № 26/17.10.20216 г. за защита на дисертационен труд.

Кратки биографични данни

Образование, квалификация и специализации:

Проф. д-р Ара Капрелян, д.м. е роден на 07.06.1961 г. в село Владимирово. Завършва основно образование в I-ва Английска ЕГ и медицинско образование през 1988 г. във ВМИ-Варна с отличен успех. През 1992 г. придобива клинична специалност по “Неврология”. До 1993 работи като ординатор в Неврологична клиника на Факултетска болница - Добрич. От 1993 г. започва работа като невролог в I КНБ на УМБАЛ „Св. Марина”-Варна. Проф. Капрелян е Началник на I-ва КНБ (от 2010 г.), член на Управителен съвет (до 2015 г.) и член на Консултативен съвет (Началник направление „Неврология” от 2012 г.) на УМБАЛ „Св. Марина”. Той е Републикански консултант по неврология за Североизточна България. Председател е на комисии към УМБАЛ „Св. Марина” за лечение на пациенти с МС, Епилепсия, ПБ и БА по програми на НЗОК. Участва в множество международни клинични проучвания на нови лекарствени средства в областта на неврологията и в научно-изследователски проекти. През 2005 г. придобива образователна и научна степен „Доктор”. През 2008 г. е избран за доцент към Катедрата по нервни болести на МУ - Варна, а през 2013 г. - за професор към същата. През 2013 г. придобива образователно-квалификационна степен „Магистър” по специалност „Здравен мениджмънт” към ФОЗ на МУ - Варна. От 2012 г. е ръководител Катедра по нервни болести и невронауки. Член е на АС и ФС по медицина, Научен съвет по терапевтични специалности при МУ-Варна. Владее английски, руски и немски езици и притежава необходимата компютърна грамотност (MS Windows, MS Office и Internet).

Учебна и научна дейност, публикации, цитирания:

Проф. Капрелян участва в българско и чуждоезиково лекционенно и практическо обучение по неврология на студенти по медицина, дентална медицина и здравни грижи, на специализанти по неврология и обща медицина в Медицински университет -Варна. Участвал е в състава на Научно жури по следните процедури за придобиване на: ОНС „Доктор” - 7 рецензии и 7 становища, НС „Доктор нанауките” - 3 становища, АД „Доцент” - 6 становища и АД „Професор” – 2 рецензии и 1 становище. Рецензирал е 16 статии, публикувани в България, 5 в чужбина и 1 научен проект. Ръководител е на 5 защитили докторанти и на 1, на който предстои защита. Има над 250 публикации и участия в национални и международни научни форуми. Отличен е с 3 престижни колективни награди от Национални конгреси по неврология. Автор и съавтор е на 4 монографии и 4 учебника. Според представените справки от Библиотеката в МУ - Варна, дисертантът има общо 75 цитирания (Web of Knowledge, Scopus и Google Scholar), общи импакт фактор - 16.071 и Research Gate Score - 23.29.

Провел е специализации у нас и в чужбина по невроонкология и клинична имунология (Братислава, Словакия; Тел Авив, Израел; Барселона, Испания), отоневрология (Маастрихт, Холандия), Евокорани потенциали (СБАЛНП Св. Наум, София; МУ - Варна), клинична епилептология (Атина, Гърция) флоуцитометрия (ВМА, София) и др.

Членства: Проф. Капрелян е член на УС и Председател на Регионален клон-Варна на БДН, Национален експертен борд по нервни болести към БЛС, Българските асоциации по Епилепсия и Двигателни нарушения, Световната асоциация по Двигателни нарушения, Европейската асоциация по Невроонкология, Европейска Академия по Неврология (член на научните панели по Невроепидемиология и Невроонкология), ИМАБ и др. Учредител и Зам. председател е на Българската асоциация по невроонкология (БАНО).

Актуалност на темата на дисертационния труд и целесъобразност на поставените цели и задачи

Съвременните епидемиологични проучвания разкриват нарастваща болесност и смъртност от остри и хронични заболявания на ЦНС всъответствие с увеличаващата се продължителност на човешкия живот и остаряване на населението. Актуалността и значимостта на проблема се определят не само от високата честота на заболяемост, но и от сериозните здравни, социални и икономически последици, свързани с високите разходи, влошеното качество на живот и тежката инвалидизация на болните. Не на последно място, въпреки постигнатия напредък в областта на молекулярната и клетъчната невробиология, новите постижения на неврогенетиката и развитието на морфологичните невроизобразяващи техники, все още редица неврологични заболявания остават късно диагностицирани и неуспешно лекувани.

В тази връзка през последните десетилетия е събран огромен доказателствен материал в подкрепа на увеличаващото се влияние на функционалните невроизобразяващи изследвания върху диагностичния процес и лечението на болните със социалнозначими неврологични заболявания. ПЕТ представлява утвърдена неинвазивна техника за изучаване *in vivo* на основните биохимични процеси физиологични функции на ЦНС. Налице са доказателства, че (18F)-FDG ПЕТ има решаваща роля за разкриване на основните патогенетични механизми, ранна и точна диагноза, проследяване на хода и прогнозиране на изхода на неврологичните заболявания, както и за изучаване на фармакокинетиката и фармакодинамиката на

лекарствените средства и оценка на терапевтичния отговор. В допълнение, прегледът на литературните данни сочи липсата на публикувани у нас по-обширни, сравнителни и обобщени проучвания върху приложението на (18)F-FDG ПЕТ при неврологични заболявания. Във връзка с посочените заключения, разработеният в дисертационния труд проблем е актуален в научно и научно-приложно отношение. Поставените цел и конкретни задачи са изпълнени на съвременен ниво, като е обхванат широк спектър от различни групи социалнозначими заболявания на ЦНС. Акцентът е поставен върху комплексното проучване на клиничното приложение на (18F)-FDG позитронно-емисионната томография в съответствие с резултатите от клиничните и морфологичните образни изследвания.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд на тема "Комплексно проучване на клиничното приложение на (18F)-FDG ПЕТ/КТ при болни със заболявания на централната нервна система" е в обем от 191 стр. Изложението е структурирано съгласно възприетите у нас стандарти за присъждане на НС „Доктор на науките”, като включва: Въведение - 3 стр., Литературен обзор - 41 стр., Нерешени и спорни проблеми по темата (работни хипотези) - 2 стр., Цел и задачи - 1 стр., Клиничен материал и методи - 5 стр., Резултати - 86 стр., Обсъждане - 13 стр., Заключение и изводи - 3 стр., Приноси - 1 стр., Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд - 3 стр., и Библиография - 30 стр. Представеният материал е богато онагледен със 7 таблици, 186 фигури и цветни снимки.

Отделните раздели на труда, спомагат много за ясната и логична композиция на представените съвременни литературни данни, адекватни методични способности и интересни собствени резултати с коректно и подробно обсъждане.

Литературен обзор

Представен е широк и детайлен литературен обзор, основаващ се на 440 литературни източника, от които 91% са от последните десет години, а 61% - от последните 5 г. Това показва отличната осведоменост на автора за съвременното състояние на клиничните, морфологичните и функционалните изследвания в областта на епилепсията, невродегенеративните и мозъчносъдовите заболявания, мозъчните тумори, множествената склероза и други редки усложнения на ЦНС в национален и световен мащаб. Обзорът е структуриран много добре. Написан е аналитично и критично. Литературният материал е оценен творчески и е представен нависок медицински и научен стил в 4 основни части и 6 подчасти върху 41 страници. Представени са основните физични принципи на позитронно-емисионната томография, която произвежда образи с висока разделителна способност, отразяващи човешките функции в норма и патология. В допълнение са обсъдени химичните и биофизични свойства на най-често използваните радиофармацевтици в диагностиката на неврологичните заболявания. Особено внимание е отделено на хибридните морфологични и функционални невроизобразяващи техники, предоставящи възможност за регистриране на интегрираните ПЕТ, КТ и МРТ образи. Представени са актуални данни за нозологичната класификация, ролята на клиничните образни изследвания в диагностиката и диференциалната диагноза на най-важните и разпространени социалнозначими неврологични заболявания: епилепсии, дегенеративни деменции, двигателни нарушения, мозъчни тумори и инфаркти, множествена склероза и някои редки усложнения на ЦНС. Акцентът е поставен

върху характеристиката на метаболитните нарушения и определяне на диагностичната и диференциално-диагностична чувствителност и специфичност на (18) F-FDG ПЕТ при различни групи иподгрупи болни с епилепсии (генетична и структурна), невродегенеративни (БА, БДТЛ, ФТД, ПБ, ЕТ, ПСП, МСА, БХ и БУ), невроонкологични (първични метастатични мозъчни тумори), мозъчносъдови (мозъчен инфаркт) и други заболявания. Мозъчните хипо- или хиперметаболитни нарушения са представени във връзка с подлежащите патогенетични механизми, видовата и топичната диагноза на патологичния процес.

Нерешени проблеми и работни хипотези

В тази глава авторът представя в синтезиран вид проблемите, свързани с правилната видова и локализационна диагноза, както и с разграничаването на различните епилепсии, дегенеративни деменции, двигателни нарушения, мозъчни тумори и др. Очертават се и някои от по-важните научно-теоретични практически насоки за приложение на (18)F-FDG ПЕТ в клиничната неврология. Това спомага за точното определяне на целта на дисертационния труд.

Цел и задачи

Целта е формулирана ясно и касае проучване на диагностичните и диференциално диагностичните възможности на (18)F-FDG ПЕТ, в съответствие с клиничната характеристика и резултатите от морфологичните образни изследвания на болни със заболявания и редки усложнения на ЦНС. Задачите, които си поставя дисертантът са 8 на брой. Формулирани са правилно и отговарят на целта на проучването.

Клиничен материал и методи на изследването

Извършено е ретроспективно сравнително проучване, което обхващамашабен за приложените съвременни диагностични методи клиничен материал от 274 болни, изследвани и лекувани в Първа клиника по нервни болести, Клиника по нуклеарна медицина и метаболитна терапия и Клиника по образна диагностика при УМБАЛ „Св. Марина” през периода 2010-2016г. Изследваните случаи са разпределени в осем групи според вида на неврологичните заболявания, като всяка група е детайлизирана по пол и възраст на пациентите, нозологични единици. Представено е подробно описание на използваните клинични (неврологичен статус, скали за клинична оценка), невропсихологични (скринингова скала за оценка на общия когнитивен капацитет, вербална флуидност и изпълнение на ежедневни инструментални дейности), морфологични (КТ, МРТ) и най-съвременни сцинтиграфски (Datscan СПЕКТ и (18)F-FDG ПЕТ) невроизобразяващи методи за оценка на състоянието на болните и изследване на структурните и функционални (метаболитни и невро транспортерни) мозъчни нарушения. Резултатите са обработени с помощта на статистически пакет STATISTICA и въведени в табличен вид в Microsoft Excel, версия 2010, (Microsoft Inc, Redmond WA) като средно аритметични (\pm SD). Избраните от автора методи на изследване и клиничният материал са позволили постигане на поставената цел, а определените за решаване задачи са получили адекватен отговор.

Резултати

Резултатите са представени в 7 основни раздела (6 групи на заболявания и 1 група на редки усложнения на ЦНС). Те са изложени на 49 страници и саотлично онагледени с таблици, фигури, чернобял и цветен снимков материалот невроизобразяващи изследвания.

Група на болните с епилепсии: Проучена е клиничната характеристика (поли възраст на болните, етиологична, видова и семиологична класификация напристъпите и епилепсиите) и електроенцефалографската находка (локализация и латерализация на епилептогенния фокус) на болните с генетична и структурна епилепсия. Изследването установява най-висока честота на болните със структурна епилепсия (52.8%), съчетани ПФП/КФП и ГТКП (57.3%), както и с медикаментозно-резистентна (51.9%) и темпорално-дялова епилепсия (66.3%). Представени са резултати от морфологичните (вродени и придобити мозъчни лезии) и (18)F-FDG ПЕТ (нарушения наглюкозния метаболизъм) образни изследвания. Анализирана е хемисферната и лобарна локализация на хипометаболитните зони според етиологичната класификация на пристъпите. Установен е по-голям относителен дял (57.7%) на хипометаболизъм в интрикталния период. Представени са серии от сравнителни КТ/МРТ и (18)F-FDG ПЕТ образи, отразяващи структурните мозъчни лезии и хипометаболитните нарушения в съответствие с локализацията и разпространението на епилептогенния фокус.

Група на болните с деменции: Проучена е клиничната характеристика (пол и възраст на болните, етиологична класификация и честота на невродегенеративните деменции). Изследването установява най-висока честота на болните с БА (73.8%), с ранно начало (58.1%) и тежък стадий на болестта (35.4%). Морфологичните образни изследвания показват най-често генерализирани коровоатрофични нарушения (64.3%). Резултатите от (18)F-FDG ПЕТ разкриват най-висок процент на мозъчен хипометаболизъм влевите париетални (LPTC 90.3%, LPLAT 77.4%, LPLPT и LsPL по 74.2%) и темпорални дялове (LMPT, LMAT и LsMT по 71.0%) при болните с БА, в парието-темпоралните (LPTC и RPTC по 85.7% от случаите) корови области, ив зоната на асоциативната зрителната кора двустранно (LAVC и RAVC по 71.4%) в случаите с БДТЛ и във фронталните (LGFs, LGFm и LGFi по 100%) и парието-темпоралните (LPTC 75%) корови области на доминантната ляхемисфера. Представена е серия от сравнителни КТ/МРТ и (18)F-FDG ПЕТ образи, отразяващи специфичните структурни и функционални мозъчни нарушения при болните с БА, БДТЛ и ФТД.

Група на болните с двигателни нарушения: Проучена е клиничната характеристика (пол и възраст на болните, етиологична класификация и честота на двигателните нарушения). Изследването установява най-висока честота на болните с ПБ (33.3%), с късно начало (96.3%), спорадична (96.3%) и ранна (неусложнена) форма (74.1%) на болестта. Морфологичните образни изследвания показват най-често неспецифични коровоатрофични нарушения (29.6% от случаите), с изключение на случаите с малкомозъчни атаксии, МСА (малкомозъчна атрофия) и БХ (атрофия в областта на striatum). Резултатите от (18)F-FDG ПЕТ разкриват хипометаболитни нарушения, най-значително влевите темпорални (LsLT 55.0%), париетотемпорални (LPTC 45.0%) и париетални (LSPL 30.0%) корови области при болните с ПБ, в левите париетотемпорални (64.7%), париетални (41.2%) и фронтални области (23.5%), включително полето на Broca и предния cingulum, както и влатерална темпорална кора (23.5%) двустранно в случаите с ЕТ, медео-фронталните корови области двустранно (50% от случаите) при болните с ПСП, малкомозъчните хемисфери, vermis, striatum и фронтална корова област в случаите с МСА, малкомозъчните хемисфери (RCbm и LCbm по 100%) и vermis (V 88.9%) при идиопатичните и паранеопластичните късни малкомозъчни атаксии, двустранно в

областта на nucleus caudatus и putamen при болните с БХ и в n. lenticularis при БУ. Представена е серия от сравнителни КТ/МРТ и (18)F-FDG ПЕТ образи, отразяващи структурните и функционалните мозъчни нарушения при болните с ПБ, ЕТ, ПСП, МСА, малкомозъчни атаксии с късно начало, БХ и БУ.

Група на болните с мозъчни тумори: Проучена е клиничната характеристика (пол и възраст на болните, честота, класификация и хистологична градация на мозъчните тумори). Изследването установява най-висока честота на болните с първични мозъчни тумори (85.4%), глиални тумори (39.0%), с най-ниска средна възраст на случаите с мозъчните липоми (24.0 ± 11 год.) и най-висока с мозъчни метастази (60.3 ± 14.7 год.). Морфологичните МРТ/КТ образи показват туморни лезии с различна степенна интензитет и контрастиране, перифокален оток, компресия и дислокация на вентрикулната система. (18)F-FDG ПЕТ образи показват области на ниска метаболитна активност (хипометаболизъм) при болните с нискостепенни глиоми и менингиоми (91.7%) и на хиперметаболизъм при високостепенните глиоми, първичните лимфоми (100%) и мозъчните метастази (100%). Анализирани са резултатите от КТ/МРТ и (18)F-FDG ПЕТ изследвания при болни с промяна в клиничното състояние и съмнение за туморна прогресия или рецидив. В 77.8% от случаите контролните образни изследвания показват хипометаболически нарушения, отразяващи посттерапевтичните мозъчни увреждания, а в 22.2% хиперметаболическите нарушения подкрепят клиничните данни за прогресия или рецидив. Представена е серия от сравнителни КТ/МРТ и (18)F-FDG ПЕТ образи, отразяващи специфичните структурни и функционални мозъчни нарушения при болните с първични и метастатични мозъчни тумори.

Група на болните с ИМИ: Проучена е клиничната характеристика (пол и възраст на болните, локализация на ИМИ). При всички болни морфологичните изследвания обективизират хиподенсни зони в съдовата територия на мозъчния инфаркт, а резултатите от (18)F-FDG ПЕТ разкриват хипометаболически нарушения в областта на некротичната зона и исхемичната penumbra. Представена е серия от сравнителни КТ и (18)F-FDG ПЕТ образи, отразяващи специфичните структурни и функционални мозъчни нарушения.

Група на болните с ПРМС: Проучена е клиничната характеристика (пол, възраст, функционално състояние и лечение на болните, продължителност и клинична форма на болестта). Анализът на резултатите показва функционален дефицит по Kurtzke 3.0 при 66.7% от болните, продължителност на болестта до две години в 33.3% и над десет години при 66.7%, средната възраст на поява на симптомите - 33.0 г. и модифициращо хода на болестта лечение в 66.7% от случаите.

Група на болните с редки болести и усложнения: Представено е описание на клиничната характеристика (пол, възраст, соматичен и неврологичен статус) и сравнителните резултати от морфологичните и функционалните образни изследвания при 5 болни с редки болести и усложнения на ЦНС.

Обсъждане

Резултатите са дискутирани критично и аналитично в светлината на публикуваните у нас и в световната литература най-нови проучвания, консенсусни документи и наръчници за диагностично и терапевтично поведение при болни със социално значими неврологични заболявания. Обсъдена е ролята на (18)F-FDG ПЕТ в контекста на резултатите от морфологичните образни и други инструментални изследвания за определяне на

класификацията, видовата и локализационната характеристика на болестния процес, оценка на клиничния ход и терапевтичния отговор.

Заклучение

Въз основа на резултатите от извършеното комплексно проучване, дисертантът посочва високата информативност на (18)F-FDG ПЕТ/КТ, която дава основание методът да бъде включен в диагностичния алгоритъм на болните с неврологични заболявания.

Изводи

Изводите са 8 на брой и по същество са синтез на проучването на автора. Имат научно-практическа и научно-теоретична стойност.

Научно-практически приноси и значимост на разработката

Приемам приносите според направената самооценка от автора.

1. Дисертационният труд е първото сравнително проучване върху диагностичните възможности на (18)F-FDG ПЕТ, клиничните и морфологичните образни изследвания при болни със заболявания на ЦНС.
2. Извършено е цялостно проучване на диагностичната точност на (18)F-FDG ПЕТ за латерализиране и локализиране на епилептогенното огнище при болни с епилепсии.
3. За първи път в България е проучена диференциално диагностичната чувствителност и специфичност на (18)F-FDG ПЕТ при болни с най-разпространените невродегенеративни форми на деменция.
4. За първи път в нашата страна е извършена сравнителна (18)F-FDG ПЕТ оценка на нарушенията в мозъчния глюкозен метаболизъм при болни с различни хипо- и хиперкинетични двигателни нарушения.
5. Проучена е ролята на (18)F-FDG ПЕТ в пред- и след терапевтичната диагностика на болни с мозъчни тумори, в съответствие с клиничния ход и резултатите от морфологичните образни изследвания.
6. За първи път у нас са изследвани глюкозните метаболитни нарушения в зоната на инфаркта и исхемичната penumbra при болни с исхемичен мозъчен инсулт.
7. Новост в българската неврологична практика представляват изследванията върху мозъчния глюкозен метаболизъм при болни с МС.
8. За първи път са проучени възможностите на хибридните (18)F-FDG ПЕТ/КТ и МРТ методи за подобряване на диагностичната точност при болни с неврологични заболявания.
9. Описанието на мозъчните метаболитни нарушения при някои редки болестни усложнения на ЦНС представлява новост в българската неврологична литература.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с темата на дисертационния труд са представени 20 пълнотекстови публикации в научни списания и научни сборници: 6 в чужди реферирани списания и

сборници, 1 в монография, издадена в чужбина и 13 в български научни списания. От тях 7 са на английски език, а останалите на български. В 11 от публикациите дисертантът е на първо място, а в 4 на второ. Научните трудове са цитирани общо 17 пъти, от които 13 в чуждинаучни публикации и 4 в български. Общият IF на представените публикации е 6.664. В допълнение са представени 6 публикувани резюмета на изнесени доклади. От тях 2 са на английски език, а останалите на български. В 5 от тях дисертантът е първи автор и в 1 - втори автор.

Критични бележки

Имам някои забележки, но те са изцяло от технически характер.

Лични впечатления от кандидата

Настоящият труд обобщава дългодишните изследвания на проф. Капрелян с цел проучване на диагностичните и диференциално диагностичните възможности на (18)F-FDG ПЕТ. Методиката дава възможност за измерването на редица параметри, което позволява директно, в реално време, изучаване на патофизиологията на редица заболявания, като създава и нови възможности за изучаване на мозъчните функции. Изследванията на регионалната консумация на глюкоза имат не само “функционална”, но и “структурна” стойност, тъй като са свързани с активността и с гъстотата на невронната популация.

С присъщите му прецизност и задълбоченост, проф. Капрелян извършва цялостно проучване на диагностичната точност на (18)F-FDG ПЕТ, от което нашата неврологична практика отдавна се нуждаеше.

Заклучение

В заключение проф. Капрелян е съумял да изработи задълбочен и изчерпателен научен труд. Изследването е много добре изпълнено. Той е успял да постигне това, поради великолепната литературна осведоменост и забележителното комбиниране на компетентни знания и умения с подходящ набор от методи. Всичко това ми дава основание да предложа проф. Ара Капрелян за присъждане на образователната и научна степен “ Доктор на науките”.

28.11.2016г.

София

Член кор. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

