

## РЕЦЕНЗИЯ

На докторска дисертация на тема: *“Сравнително проучване на основни когнитивни функции при болни с параноидна шизофрения, техни родственици от първа степен и здрави контроли“*

**Докторант: д-р Иванка Илиева Велева**

**Рецензент: Доц. Калоян Стойчев д.м.**

Настоящата рецензия е изготвена в изпълнение на Заповед №1627 от 03.07.2019 на Ректора на Медицински Университет -Плевен на основание Решение на Академичен съвет (Протокол №20 от 01.07.2019).

За разработване на рецензията ми бяха предоставени по един екземпляр от дисертационния труд, автореферата на докторанта и списък от научните публикации по темата на дисертацията.

Представеният за оценяване дисертационен труд отговаря на изискванията, посочени в Закона за развитие на академичния състав и Правилника за неговото приложение.

Д-р Иванка Илиева Велева е преминала успешно през необходимата процедура за придобиване на образователна и научна степен "Доктор", съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ - Плевен.

### **Биографични и професионални данни**

Д-р Иванка Илиева Велева е родена през 1964 година в гр. Свищов обл. В. Търново. Завършва средно образование в гр. Плевен. Придобива магистърска степен по медицина през 1988 г. във ВМИ-Плевен. Специализира психиатрия във ВМИ-Плевен, като придобива специалност по психиатрия през 1994 год. От 1988 г. до 1990 г. работи като участъков терапевт в Общинска болница гр. Левски, след което до 1992 г. е амбулаторен психиатър в Общинска поликлиника гр. Червен бряг. От 1992 г. работи като лекар психиатър в Първа психиатрична клиника при ВМИ Плевен, а от 2016 г. е Началник Отделение за остри психотични разстройства на I-ва Психиатрична клиника при УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД - гр. Плевен. От 2014 г. Д-р Велева е асистент в Катедра „Психиатрия и медицинска психология“ на МУ – Плевен, а от 2016 г. е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата. Член е на Български лекарски съюз, Българска психиатрична асоциация, Научното дружество по невропсихофармакология и невронауки.

Д-р Велева е психиатър с дългогодишен професионален опит и допълнителна специализация областта на психодиагностиката на когнитивните процеси в клиничната психология, което е и гаранция за сериозни научни разработки. Дисертантката владее руски език и английски език и притежава адекватна компютърна грамотност.

Дисертационният труд съдържа 175 страници написани на А 4 и включва следните раздели:

Увод - 2стр.; Литературен обзор - 46 стр.; Цел, задачи, материали и методи - 18 стр.; Резултати - 72 стр.; Обсъждане – 32 стр.; Обобщение-2стр. Изводи и приноси - 3 стр.; Списък на използвана литература -17 стр. Съотношенията между разделите на работата са добре балансирани. Научният труд е онагледен с 50 таблици и 23 фигури, които допълнително са обяснени чрез текст и са представени конкретните статистически анализи на обработка на данните. В книгописа към дисертационната работа са цитирани 420 литературни източника, от които 64 на кирилица и 356 на латиница.

Избраната тема е актуална със сериозно научно практическо значение. Д-р Велева анализира структурата на когнитивния дефицит при параноидна шизофрения, като отчита ролята на генетичните фактори във формирането на неговите подструктури и взаимовръзката им. Тя избира съвременен подход за реализацията на изследването с включването на експериментални схеми, които анализират данните от изследванията на първородственици. Изследването на група от първородственици без заболяване е един от най-плодотворните начини за идентифициране на генетичните механизми, имащи отношение към риса от шизофрения. Теоретичните предпоставки за това изследване са съвременните възгледи за когнитивната дисфункция при шизофрения, като едно от ключовите прояви на заболяването, както и актуалните представи за заболяването като етиологично и фенотипно хегерогенно с разнообразие на проявите на болестта. Освен това, когнитивните дефицити са тясно свързани с генетичната податливост към шизофрения като се изпълват базовите критерии за "ендофенотип". В тази връзка необходимостта от успешно деконструиране на заболяването до най-базовите му елементи е от ключово значение за изясняване на неговите невробиологични основи. Литературният обзор е на 46 страници и е систематизиран в логично свързани подчасти. Обстойно са описани основните когнитивни процеси в норма и тяхната невробиологична основа. Задълбочено е обсъден въпросът за основните поражения в когнитивната сфера при шизофрения и първородственици, тяхната разпространеност и степен на изразеност. Анализирани са и невробиологичните основи на заболяването и патогенетичните механизми, акцентирано е върху съвременните представи по въпроса. Докторантката прави подробен теоретичен анализ на развитието на идеята за когнитивните нарушения при шизофрения в специализираната литература през годините. Анализирана е концепцията за когнитивния дефицит (генерализиран или парциален) в световната литература. Докторантката акцентира върху съвременните виждания върху проблема и е анализирала разнопосочността на теоретичните възгледи, като са приведени и обсъдени данни от обширни метаанализи. Д-р Велева отбелязва, че нарушението на когнитивните процеси при шизофрения е състояние, което качествено го отличава от другите психози. Когнитивните дефицити при шизофрения показват характерен модел, който се проявява с висока честота. Тези дефицити са относително стабилни в хода на болестта, независими са от психотичните симптоми и присъстват в отслабена форма при лица, които са с генетичен риск за шизофрения, без да имат клинични прояви на болестта. Проучването за генетични връзки е полезно при дефиниране на сложни генетични нарушения и това може да подобри диагностичната оценка и терапевтичното поведение. Обстойно са обсъдени ендифенотипните характеристики на когнитивните нарушения при шизофрения,

съвременното виждане на проблема и са анализирани и цитирани поредица от публикации по темата. Разгледани са проекциите на когнитивните нарушения във функционирането и как те се превръщат в провали в ежедневието на болните, представляващи основната бариера пред постигането на пълноценна ремисия с личностова, социална и професионална ефективност. Т.е. когнитивните нарушения се явяват свързващо звено между патологичните прояви на шизофренията и социално-икономическото бреме, което тя представлява. По отношение на етиологията повечето случаи на шизофрения се смятат за последица от сложна взаимовръзка между генетична натовареност и средови рискови фактори, които променят развитието на траекториите на невронните вериги, свързаност и активация. Разгледан е и въпросът за когнитивния резерв, дефиниран като способност на мозъка да се справи с патологията и да минимизира симптомите на заболяването. Цитирани са поредица автори, които извеждат данни за: нарушена скорост на обработка на информацията; нарушения на кратковременна вербална и зрителна памет, внимание, абстрактно мислене, планиране, социално функциониране.

Следващите три глави от дисертационния труд представят нефовия дизайн, материали и методи. Формулирани са нулева и основна хипотези, които отразяват изследователската логика на многофакторно изграден конструкт на изследване. Ясно е формулирана целта на изследването и произхождащите от нея изследователски задачи. Изследвани са 226 лица, подробно представени по демографски характеристики и разделени в три групи, според целта на изследването. Групите включват болни от параноидна шизофрения, техни първостепенни родственици и здрави контроли с ясни критерии за включване и изключване на всички изследвани лица, както и конкретни критерии за включване във всяка група. Като скринингов инструмент за наличие или отсъствие на психично разстройство е използвано полуструктурирано интервю MINI 7.0.2. За групата на болните са използвани допълнително клинична скала за оценка на позитивни и негативни симптоми (PANSS) и скалата WHO-DAS за оценка на нивото на социално функциониране, българска адаптация с участието на Д-р Велева. В практическата психиатрия няма традиция за оценка на когнитивния статус на пациентите и няма консенсус относно нозологично специфичните когнитивни нарушения и приетите схеми за изследване на когнитивния дефицит. При избора на батерии за оценка на когнитивните функции се Д-р Велева се опира на литературни данни за тези области на когнитивно функциониране, които са най-засегнати при пациентите с шизофрения. Тестовите са описани подробно като същност, специфика и изисквания в изследването, параметри на психологична оценка за качествени и количествени нарушения. Неврокогнитивната оценка е приложена при всички изследвани лица в една и съща последователност: Заучаване на 10 думи по Лурия, Тест за зрително проследяване - части А и В (ТМТ-А&В), Тест за вербална флуентност (семантична и литерална), Тест за заместване на цифри със символи (DSST), Тест за изследване на логична памет, Тест за ретенция на зрителна информация (BVRT). Редът на приложение на инструментите за когнитивна оценка е съобразен с предполагаемите невропсихологични домейни, които изследват, така че тестове, натоварващи определена функция да не следват непосредствено един след друг. Това показва умението на докторантката да борави с методиките.

В глава V са представени конкретните данни и статистически анализи. Изложението е прецизно онагледено с 23 фигури и 50 таблици. За всяка от тестовите методики е направен статистически анализ и е търсено сравнение между групите съобразно целта на изследването. Тук много детайлно са направени анализи на взаимовръзката на когнитивното функциониране с демографски показатели и фактори свързани със заболяването. Независимо от големия брой детайлни анализи, докторантката успява да обобщи значимите различия и корелативни взаимовръзки, обвързани с хипотезите на проучването. Личи умението на Д-р Велева да интерпретира научни данни отнасящи се към феномените психично здраве и болест, както и континуума между тях.

Най съществената част от дисертацията е глава шеста - дискусия. Направени са анализи и интерпретации на получените резултати, които се съпоставят с наши и чуждестранни автори за сходства и различия. Проучена е взаимовръзката между демографските показатели, клиничните симптоми, неврокогнитивните нарушения и социалното поведение. Д-р Велева сравнява групата на първородствениците със здрави контроли и прави задълбочени интерпретации с акцент върху генетичния риск и ендотипните характеристики на болестта. Докторантката формулира и извода, че когнитивния дефицит при първородствениците е по-ограничен и по-леко изразен, но при всички случаи е наличен.

В клинично-психологичен план приносът на докторантката е в направения качествен анализ на нарушенията с оригиналност на теоретичните възгледи.

По отношение на слухово речевата и логичната памет Д-р Велева установява нарушения само при болните от шизофрения и то повече в консолидирането на паметовите енграми и заучаването на нова информация и по-малко в дълговременната памет. Болните са отвлекаеми, лесно се уморяват, паметовите интрузии имат отдалечена семантика от стимулите с невъзможност за корекция в процеса са заучаване. При качествения анализ на логичната памет само в групата на болните се среща логическа подмяна на фабулата и интрузии на травматични преживявания или психопатологична продукция. Тук докторантката прави и важния извод, че логичната памет освен, че е повредена от слухово речевата, отразява и мисловни разстройства. Тя привежда и доводи, които обвързва със специфични находки при изследване с fMRI, а именно, че организацията и системата на знания остава съхранена, но достъпа до нея и извличането ѝ е затруднен. Постиженията на двата теста при първородствениците не се отличават от тези на здравите контроли, което показва, че слухово речевата и логичната памет не отразяват генетична натовареност. Високия брой засегнати болни определя високата му клинична значимост.

При анализа на данните от тестовете за психомоторна скорост и фокусирано внимание Д-р Велева показва задълбочена клинична интерпретация на социалните проекции на заболяването, като го обвързва с негативните симптоми и първичната ексекютивна дисфункция, детерминирана от нарушения в работата на невроналните мрежи в дорзолатералния префронтален кортекс. Намалената скорост на обработката на информацията уврежда способността за извършване на различни дейности навреме, а увеличената латентност на отговор на стимули при социалните настройки затруднява социалните взаимодействия. Д-р Велева умело интерпретира получените резултати и ги сравнява с анализи на други автори, като прави задълбочени обобщения при постиженията

на първороствениците в сравнение със здрави контроли. Тя посочва, че макар когнитивния резерв на първостепенните родственици да е достатъчен за изпълнението на по-лесни задачи, като ТМТ-А, по-сложните тестове (ТМТ-В, DSST), особено когато се изисква време за изпълнението им, са с подчертано по-ниски успеваемост в сравнение със здравите контроли. Обяснението за това авторката намира в нарушения инхибиторен контрол и стига до заключението, че концентрацията на вниманието и когнитивна гъвкавост са показатели за генетичната вулнерабилност при шизофрения.

При изследване на езекутивните функции Д-р Велева установява, че болните с шизофрения трудно формират стратегии и начини за постигане на конкретни цели, не могат да организират и планират своята дейност и време, което води до трудова и социална дезадаптация. Съответно на своя психиатричен опит, тя интерпретира, че това е последица от дисфункция на фронталната кора на мозъка в резултат на болестта. Докторантката отчита, че шизофренията е заболяване с психопатология, която е с феноменологична сложност и върху нейното проявление влияят много фактори, но показва, че в когнитивните домени, най-тежко засегнати при заболяването, абнормни резултати се срещат и при ПР на пациентите и това може да се ползва като ендотипен маркер за генетична диатеза.

Особено интересни са анализите на резултатите при изследване на визуалната памет с Бентон тест за ретенция на зрителна информация. Изключително ценна е интерпретацията на докторантката за болните и преките роднини, които освен, че имат проблем с организацията на пространството (повече грешки от местоположение) и проявяват склонност да дебалансира фигурите, не разпределят правилно времето за сканиране на фигурите и/или имат ограничен анализ на възприятието и лоша схема за получаване на информация. Това тя извежда от фронталната дисфункция, проявяваща се с дефицит в йерархичното организиране, планиране и изработване на стратегии за визуално възприятие. Възпроизвеждането на фигури от дясно наляво тя обяснява с интерхемисферния дисбаланс при шизофрения, а това, че се среща и при първородственици може да се счита за специфична грешка и проява на генетична натовареност, водеща посредством все още неизвестни механизми до базисен дефицит в преработката на зрителна информация. Тези качествени анализи са особено ценни за прогностични оценки при лица с висок риск от шизофрения.

Д-р Велева е направила анализи на влиянието на демографските показатели върху когнитивното функциониране при трите групи изследвани лица. Много сериозни са анализите за групата болните включващи влиянието на клиничните симптоми и други фактори от страна на болестта върху когнитивните функции. Интерпретирана е взаимовръзката между социалното функциониране, дефицита в когнитивните функции и клиничните симптоми. Негативните симптоми и тези на дезорганизация са тясно свързани с трудности в ежедневно функциониране и участието в обществото. Същественото в интерпретацията на данните е, че поотделно вербалната памет, фокусираното внимание и скоростта на обработка на информацията имат умерен ефект върху функционирането, но общият им ефект е значителен. Трудността при ангажиране със задача/работа може да бъде ключово увреждане при пациентите с шизофрения. Неправилната интерпретация на визуалните стимули деформира възприемането на социално значимите стимули,

необходими за адекватните интеракции, което докторантката умело интерпретира като нарушение на „огледалните неврони“ в теменната кора.

В своите анализи Д-р Велева показва способност за научно хипотезиране, анализиране и изразяване на лична позиция, която непрекъснато съпоставя и допуска възможност за контрапозиция с нейните важни аргументи на авторите.

В направените изводи Д-р Велева извежда основните взаимовръзки между когнитивните функции и демографски показатели при трите групи изследвани лица, а за групата на болните анализира влиянието на клиничните симптоми върху когнитивните функции. Много ценен е и анализа на когнитивния дефицит и клиничните симптоми на болестта върху социалното функциониране.

В последната част на базата на данните от статистическите, клиничните и невропсихологични анализи са изведени шест теоретико-методологични и три практико-приложни приноса. Очертани са ограниченията на изследването и бъдещите възможности.

В заключение, представеният дисертационен труд е впечатляващ по замисъла на научното изследване, приложения инструментариум за невропсихиатрична оценка и извършените количествени и качествени анализи и интерпретации, пречупени през личния клиничен опит на докторантката. Резултатите имат сериозен научен и практически принос за клиничната практика. Към разработката нямам критични бележки, тя отговаря на най-високите стандарти за докторска дисертация и единствената ми препоръка е изследваната пациентска извадка да се допълни с нови случаи за целите на бъдещи научни публикации в реферирани издания. Въз основа на гореизложеното, препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Иванка Велева образователна и научна степен „Доктор“ по медицина.

28.08.2019

  
.....  
/Доц. Д-р К. Стойчев, д.м./