## СТАНОВИЩЕ

Научен секретар МУ - Плевен Вх. № #С-53/24.04-2022

## От Доц. Д-р Весела Стоянова Стоянова, дм

Катедра по психиатрия и медицинска психология, МУ София Външен член за МУ-Плевен на научно жури, формирано на основание на Заповед № 566/01.03.2022 г. на Ректора на МУ - гр. Плевен

Относно дисертационен труд на тема: **Сравнителна клинико-неврофизиологична и психологична оценка на болни с резистентна шизофрения** за присъждане на научна степен "доктор на науките" в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление "медицина" специалност "психиатрия" с автор Доцент д-р Георги Панов Панов, дм, Катедра по Психиатрия и медицинска психология, Медицински университет, гр. Плевен.

Становището е изготвено в съответствие със ЗРАСРБ и правилника за Приложение на на ЗРАС в МУ- гр. Плевен, за присъждане на научната степен "доктор на науките"

Биографични данни: Д-р Георги Панов завършва медицина през 1991 год. в МУ- гр. Стара Загора. През 1997 год. придобива специалност по "психиатрия". От март 1993 год. до януари 2015 год. е консултант по психиатрия и е ръководител на електроенцефалографска лаборатория при УМБАЛ гр. Стара Загора. От януари 2015 год. до настоящия момент е началник на клиника по психиатрия към УМБАЛ "Проф. Д-р Стоян Киркович" АД, гр. Стара Загора. През 2004 год. защитава дисертационен труд на тема "Сравнителна клинико-неврофизиологична и психиатрична оценка на болни с рефрактерни и добре контролирани епилептични пристъпи" за придобиване на образователната и научна степен "доктор". През 2016 год. е избран за доцент по психиатрия към Университет "Проф. д-р Асен Златаров" гр. Бургас. През 2020 год. придобива квалификация по "Здравен мениджмънт". През целия се професионален път се занимава с диагностика и лечение на пациенти с психични и неврологични заболявания, епилепсия и други гранични състояния в частен медицински център в гр. Стара Загора. Доц. Д-р Панов има редица участия в различни научни форуми в страната и чужбина. Член е на Български Лекарски съюз, Българска Психиатрична Асоциация, Българско Дружество по Неврология, Българско Дружество против Епилепсията,

Българско дружество по ЕЕГ, ЕМГ и Клинична Неврофизиология. Владее английски и руски език.

Структурата на дисертационния труд е оформена съобразно изискванията като съдържа 489 страници с включени 137 таблици, 74 фигури и 10 приложения. Съдържа: литературен обзор; цел, задачи, материали и методи; резултати; обсъждане; изводи и приноси. Библиографската справка обхваща 846 източника, от които 2 на български език и 844 на английски език.

Актуалност на избраната тема: Шизофрения е комплексно психично разстройство, което засяга всички сфери на функционирането и неговата висока социала значимост се определя не толкова от разпространението му, а най-вече от клиничния ход и изход и често наблюдаваната липса на отговор на антипсихотичното лечение (до 30%). Терапевтичнта резистентност зависи от множество фактори и може да се появи на всеки един етап от боледуването, но изглежда да е относително трайна във времето. Въпреки това ранното идентифициране дава много повече възможности за нейното преодоляване. Настоящият дисертационене труд е посветен на анализирането на терапевтичната шизофрения посредством клинико-неврофизиологични резистентност при И психологични показатели и в този смисъл има не само теоретично, но и практическо значение.

Литературният обзор е представен на 147 страници като анализира данните във връзка с изследваните от Доц. Д-р Панов показатели и тяхната предиктивна стойност. Анализирана е концепцията за шизофренния процес, като психично разстройство, мозъчно заболяване и душевно страдание с многопластови характеристики. Обръща се внимание на клиничния ход, различния синдромен профил и диагностичните аспекти, както в исторически план, така и по отношение на съвременните класификационни системи. Наред с това са разгледани в детайли различни соматични и конституционални шизофрения, когнитивното функциониране особености на пациентите с И латерализацията на мозъчните функции. Специално място е отредено на разстройствата в съня и сънната архитектоника, както и на количествени и качествени нарушения в ЕЕГизследванията като важни биологични маркери не само с диагностична, но и с прогностична стойност. Критично и аналитично се представят проблемите свързани с концепцията терапевтично резистентна шизофрения (ТРШ). Литературният обзор е отражение на комплексния дизайн на проучването и мотивира търсенето на нови и/или потвърждаването на вече установени фактори с предиктивна стойност по отношение на терапията на шизофрения.

2

В литературния обзор за съжаление са включени малко български автори, като липсват имената на големи български психиатри като Проф. Кирил Киров, Проф. Асен Жабленски и др., които са със значителен принос в областта на анализираните от автора проблеми, свързани с етиопатогенеза, клиника, ход и изход на шизофрения процес. Други имена, свързани с психометричните оценки са споменати в представения труд, но не са включени в библиографската спавка (К. Куков и К. Мечков). Налице са и някои стилови, терминологични и пунктуационни неточности.

Целта на настоящото проучване е да се установят различията между пациенти с ТРШ и такива с добър отговор на антипсихотичното лечение с оглед изграждането на алгоритъм и наречен от автора "концептоален модел" за ранно откриване на резистентни болни. За тази цел задачите са ясно формулирани и са разпределени в 10 групи: формиране на извадката; клинично изследване, включващо социо-демографски показатели, соматични характеристики, клиничен ход, синдромен профил, терапевтично повлияване, лабораторни показатели, употреба на ПАВ; анализ на съня и неговите фази; латерализация на мозъчните процеси; оценка на половата идентичност; неврофизиологични социалното функциониране; изследвания; оценка на идентифициране на различията между двете групи и изработване на алгоритъм за ранно разпознаване на резистентните състояния.

Материал и методи: Проучването е натуралистично, проспективно, а в някои от аспектите си и ретроспективно, като тази част от дисертацията е представена на 26 страници. Включени са 105 болни за периода октомври 2016 – юли 2021 год., преминали през психиатрична клиника на УМБАЛ "Проф д-р Стоян Киркович", гр. Стара Загора. Подробно са описани всички включващи и изключващи критерии, съобразени с дискутираните в литературата. Липсва обаче прилагането на обективни психометрични критерии за терапевтичен отговор или терапевтична резистентност, като групите са формирани на клинико-описателен принцип. Същият носи белезите на известен субективизъм, който вероятно се компенсира от богатия клиничен опит на изследователя, но все пак психометричното оценяване би обективизирало по-точно тежестта на клиничната картина и нейната терапевтична динамика. Прилаганите изследователски методи са: клинични, неврофизиологични, невроизобразителни, лабораторни методи, изследване на съня, оценка на синдромен профил посредством утвърдени клинични инструменти (PANSS, BPRS, DES II, HDRS, HAM-A, DOCS, MMPI), оценка на когнитивни нарушения, оценка на полова идентичност, оценка на латерализация на мозъчните процеси. Статистическата обработка на данните е направена със статистически софтуерен пакет IBM SPSS версия 26. В този раздел, използваните психометрични скали са подробно описани с библиографска справка за тяхната надеждност, валидност и приложение при различни групи пациенти, което считам че би било по-добре да се направи в литературния обзор. Също така по отношение на присъствието на депресивни симптоми и тяхното обективизиране считам, че скалата на Calgary за депресия при шизофрения (CDSS) е с доказана валидност, надеждност и специфичност при шизофрения и се предпочита пред скалата на Хамилтон. В този раздел от дисертационния труд не се споменава за предоставянето на информирано съгласие на пациентите преди тяхното доброволно участие, което вероятно е технически пропуск.

Резултатите са представени обстойно и коректно на 195 страници и обхващат всички поставени в дисертационния труд задачи. Формираните групи на терапевтично резистентна шизофрения – 45 пациента (47,25%) и отговорили на лечението – 60 пацента (52,75%) са оценени, сравнени и анализирани по 60 показателя. Установените различия между изследваните групи са добре онагледени, като са направени изводи след всяко едно сравнение. Важни са получените резултати, свързани с латерализацията на мозъчните функции, като се подчертава преобладаването на смесената латерализация при ТРШ. Открива се корелация между латерализацията и половата идентификация, което демонстрира, че шизофрения е не просто мозъчно заболяване, но и засягащо в дълбочина подтици и нагони, което изглежда по-изразено при ТРШ. Резултатите по отношение на синдромния профил и тежест са комплексни, като е трудно да се прецени за част от тях дали са предиктор за, или резултат от липсата на терапевтичен отговор. Интерес представлява присъствието на диссоциативната симптоматика в клиничната картина на шизофрения, явявайки се предиктор за резистентност на антипсихотично лечение. Нейното присъствие, както и наличието на обсесивно-компулсивни прояви и когнитивните нарушения определено са част от фенотипа на резистентата на терапия шизофрения. Резултатите, свързани с нарушенията на съня (латенност, хипнограма, чести събуждания и кошмари) също са показателни за отграничаването на двете изследвани групи. Корелацията между диссоциацията и съобщаването за кошмари предполага по-дълбоки вероятно органичи по произход нарушения при диссоциативния фенотип. Задълбочен е анализът и на ЕЕГ промените, като получените резултати по безспорен начин доказват предиктивната стойност на анализираните показатели (фонова активност, фокална и пароксизмална активност и някои други по-специализирани количествени показатели). Изключително важен и от практическа и от теоретична гледна точка е анализът на терапевтичното повлияване в най-ранните етапи на лечението, като

се подчертава, че при добро придържане, липсата на ефект през първите две седмици е надежден маркер за резистентност.

**Обсъждане и изводи** Независимо от индивидуалното анализиране на всеки показател авторът оформя самостоятелна глава, която нарича анализ на резултатите (с обем 25 страници). Тук систематизирано се анализират и обощават по-важните резултати, което в голяма степен улеснява читателя, като се има предвид големия брой изследвани показатели. Обсъждането е подробно, аналитично и демонстрира добрата теоретична и практическа подготовка на автора, неговата възможност да интегрира теоретичните концепции със собствения му богат клиничен опит. Изводите са оформени в глава 6 и са 39 на брой, като значителна част от тях са израз на комплексния мултидисциплинарен и биопсихосоциален подход на Доц. Д-р Панов към анализирания проблем. От направените изводи са изведени и приносите на автора, които са представени в две групи като оригинални приноси ( 6 броя) и такива с потвърдителен и практически характер (3 броя). На базата на направените изводи е изграден "концептуален модел" на терапевтично резистентния пациент с шизифрения.

Научноизследователска дейност: От всички публикации (общо 38), пряко свързани с дисетационния труд са 5, като 3 от тях са в реномирани списания с висок импакт фактор (Frontiers in Psychiatry и Diagnostics). Общият импакт фактор на Доц. Д-р Панов е 12,966, а личния импакт фактор е 12,2. На публикациите, свързани с дисертационния труд, Доц. Д-р Панов е първи и единствен автор. Има и издадена една монография, свързана с дисертационния труд и участие в друга монография, в която представя особеностите на психичните разстройства при болни с епилепсия. Участвал е в един международен проект в областта на шизофрения. Има представени 10 участия с презентации на конгреси и конференции в България и чужбина, свързани с дисертационния труд.

**В заключение**: Представеният ми за становище дисертационен труд е изключително задълбочен и значим със своя комплексен подход, включващ клиничен, психометричен, неврофизиологичен и терапевтичен анализ на пациенти с шизофрения. На базата на получените статистически значими резултати е изградин концептуален модел за терапевтично резистентна шизифрения, който би могъл да бъде приложен на всеки един етап от лечението. Настоящата разработка използва съвременни и иновативни методи, които обаче са достъпни и резултатите имат както висока научна стойност, така и голяма практическа значимост. Направените от мен забележки са по същество технически и не променят същността и достоверността на представените резултати.

5

Въз основа на гореизложеното считам, че предоставеният ми за становище дисертационен труд на тема: Сравнителна клинико-неврофизиологична и психологична оценка на болни с резистентна шизофрения отговарят на изискванията на закона за развитие на академичния състав в република България (ЗРАСРБ) и правилника за прилагане на ЗРАСРБ, както и правилника на МУ гр. Плевен. Представените материали и дисертационни резултати напълно отговарят на изискванията на правилника на МУ -Плевен за приложение на ЗРАСРБ. Оценявам положително дисертационния труд и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен "Доктор на науките" на Доц. Д-р Георги Панов Панов

11.04.2022 год.

Изготвил становището;

Доц. Д-р Весела Стоянова, дм

## **STANDPOINT**

From Assoc. Prof. Dr. Vessela Stoyanova Stoyanova, MD, PhD Department of Psychiatry and Medical Psychology, Medical University of Sofia External member for Medical University, Pleven of the scientific jury formed based on Order № 566 / 01.03.2022 of the Rector of the Medical University, Pleven

The topic of the dissertation: Comparative clinical-neurophysiological and a psychological evaluation of patients with resistant schizophrenia for the award of the degree "Doctor of Science" in higher education 7. Health and sports, professional field "medicine" speciality "Psychiatry" with author Associate Professor Dr Georgi Panov Panov, MD, PhD, Department of Psychiatry and Medical Psychology, Medical University, Pleven.

The author prepared the standpoint as per the Law for the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria.

**Biography:** Dr Georgi Panov graduated in medicine in 1991 from the Medical University of Stara Zagora. In 1997 he acquired a degree in psychiatry. From March 1993 to January 2015, he was a consultant in psychiatry and was the head of the electroencephalographic laboratory at the University Hospital in Stara Zagora. From January 2015 to the present, he has been the head of the psychiatry clinic at the University Hospital "Prof. Dr Stoyan Kirkovich AD, Stara Zagora. In 2004 he defended his dissertation on "Comparative clinical, neurophysiological and psychiatric evaluation of patients with refractory and well-controlled epileptic seizures" to obtain the educational and scientific degree "Doctor". In 2016, he was elected Associate Professor of Psychiatry at the University "Prof. Dr Asen Zlatarov" Burgas. In 2020 he obtained a qualification in "Health Management". He has been diagnosing and treating patients with mental and neurological diseases, epilepsy, and other borderline conditions throughout his career in a private medical center in Stara Zagora. Assoc. Prof. Dr Panov has participated in various scientific forums in the country and abroad. He is a member of the Bulgarian Medical Union, the Bulgarian Psychiatric Association, the Bulgarian Society of Neurology, the Bulgarian Society against Epilepsy, the Bulgarian Society of EEG, EMG and Clinical Neurophysiology. He speaks English and Russian.

**The dissertation structure** is designed according to the requirements and contains 489 pages with 137 tables, 74 figures and ten appendices. It contains a literature review; purpose, tasks, materials

and methods; results; discussion; conclusions and contributions. The bibliographic reference covers 846 sources, of which 2 in Bulgarian and 844 in English.

**Relevance of the chosen topic:** Schizophrenia is a complex mental disorder that affects all areas of functioning, and its high social significance is determined not so much by its prevalence but mainly by the clinical course and outcome and the often observed lack of response to antipsychotic treatment, up to 30%. Therapeutic resistance depends on many factors and can occur at any stage of the disease but appears to be relatively persistent over time. However, early identification provides many more opportunities to overcome it. This dissertation is devoted to the analysis of therapeutic resistance in schizophrenia through clinical-neurophysiological and psychological indicators and, in this sense, has not only theoretical but also practical significance.

The literature review is presented on 147 pages, analyzing the data connected with the indicators studied by Assoc. Prof. Dr Panov and their predictive value. The concept of the schizophrenic process, such as mental disorder, brain disease and mental suffering with multilayered characteristics, is analyzed. Attention is paid to the clinical course, the different syndrome profiles and the diagnostic aspects, both historically and with modern classification systems. In addition, various somatic and constitutional features of patients with schizophrenia, including cognitive functioning and lateralization of brain functions, are discussed in detail. A particular point is given to sleep disorders and sleep architectonics and quantitative and qualitative disorders in EEG research as critical biological markers with diagnostic and prognostic value. The problems related to the concept of therapeutically resistant schizophrenia (TRS) are presented critically and analytically. The literature review reflects the complex design of the study and motivates the search for new or confirmation of already established factors of predictive value about the treatment of schizophrenia.

Unfortunately, few Bulgarian authors are included in the literature review, and the names of great Bulgarian psychiatrists such as Prof. Kiril Kirov, Prof. Asen Zhablenski and others are missing, course and outcome of the schizophrenic process. Other names related to psychometric assessments are mentioned in the presented work but are not included in the bibliographic citation (K. Kukov and K. Mechkov). There are also some stylistic, terminological and punctuation inaccuracies.

The present study aims to identify the differences between patients with TRP and those with an excellent response to antipsychotic treatment to build an algorithm called by the author a "conceptual model" for the early detection of resistant patients. For this purpose, the tasks are formulated and divided into ten groups: sampling; clinical research, including socio-demographic indicators, somatic characteristics, clinical course, syndrome profile, therapeutic response, laboratory parameters, use of surfactants; analysis of sleep and its phases; lateralization of brain processes; gender identity assessment; neurophysiological studies; assessment of social functioning; identifying the differences between the two groups and developing an algorithm for early recognition of resistant conditions.

Materials and methods: The study is naturalistic, prospective, and in some respects, retrospective, presented on 26 pages. There are 105 patients from October 2016 - to July 2021 who passed through a psychiatric clinic at the University Hospital "Prof. Dr Stoyan Kirkovich", Stara Zagora. All inclusion and exclusion criteria are described in detail, consistent with those discussed in the literature. However, objective psychometric criteria are not applied for therapeutic response or resistance, and the groups are formed on a clinical-descriptive basis. It bears the hallmarks of a certain subjectivism, which probably is compensated by the rich clinical experience of the researcher, but still, the psychometric evaluation would objectify more precisely the severity of the clinical picture and its therapeutic dynamics. The applied research methods are clinical, neurophysiological, neuroimaging, laboratory methods, sleep research, assessment of syndrome profile using established clinical instruments (PANSS, BPRS, DES II, HDRS, HAM-A, DOCS, MMPI), assessment of cognitive impairment, assessment of gender identity, assessment of lateralization of brain processes. Statistical data processing is performed with the statistical software package IBM SPSS version 26. In this section, the psychometric scales used and described in detail with a bibliographic reference for their reliability, validity and application in different groups of patients, which is better done in the literature review. Also, regarding the presence of depressive symptoms and their objectification, again, it is believed that the Calgary scale for depression in schizophrenia (CDSS) has proven validity, reliability and specificity in schizophrenia and is preferable to the Hamilton scale. This section of the dissertation does not mention the provision of informed consent to patients prior to their voluntary participation, which is probably a technical omission.

The results are presented in detail and correctly on 195 pages and cover all the tasks set in the dissertation. They formed groups of therapeutically resistant schizophrenia - 45 patients (47.25%) and responders to treatment - 60 patients (52.75%) were evaluated, compared and analyzed on 60 indicators. The differences found between the studied groups are well-illustrated, and conclusions are drawn after each comparison. The results concerning the lateralization of brain functions are significant, emphasizing the predominance of mixed lateralization in TRS. There is a correlation between lateralization and gender identification, which demonstrates that schizophrenia is not just a brain disease, but also profoundly affects impulses and urges, which seems to be more pronounced in TRS. The results in terms of syndrome profile and severity are complex, and it is difficult to judge whether they are a predictor of or a result of the lack of therapeutic response. Of interest is the presence of dissociative symptoms in the clinical picture of schizophrenia, being a predictor of resistance to antipsychotic treatment. Its presence, as well as the presence of obsessive-compulsive disorders and cognitive impairment, are part of the phenotype of schizophrenia resistance. The results related to sleep disorders (latency, hypnogram, frequent awakenings and nightmares) also indicate the distinction between the two study groups. The correlation between dissociation and nightmare reporting suggests more profound probable organic disorders in the dissociative phenotype. The analysis of EEG changes is also in-depth, as the obtained results indisputably prove the predictive value of the analyses indicators (background activity, focal and paroxysmal activity and some other more specialized quantitative indicators). The analysis of the therapeutic response in the earliest stages of treatment is fundamental both from a practical and theoretical point of view, emphasizing that with good adherence, the lack of effect in the first two weeks is a reliable marker of resistance.

**Discussion and conclusions.** Regardless of the individual analysis of each indicator, the author forms a separate chapter, which he calls an analysis of the results (25 pages). Here the more important results are systematically analyzed and summarized, which significantly facilitates the reader, given many studied indicators. The discussion is detailed and analytical and demonstrates the author's good theoretical and practical training and his ability to integrate theoretical concepts with his own extensive clinical experience. The conclusions are formed in Chapter 6 and are 39 in number, and a significant part of them is an expression of the complex multidisciplinary and biopsychosocial approach of Assoc. Prof. Dr Panov to the analyzed problem. The conclusions made are the author's contributions, which are presented in two groups original contributions (6 pieces) and those with confirmatory and practical nature (3 pieces). Based on the conclusions, A "conceptual model" of the therapeutically resistant patient with schizophrenia was built, based on the conclusions.

**Research activity:** Out of all publications (38 in total), five are directly related to the dissertation, and 3 of them are in renowned journals with a high impact factor (Frontiers in Psychiatry and Diagnostics). The total impact factor of Assoc. Prof. Dr Panov is 12,966, and the personal impact factor is 12.2. Assoc. Prof. Dr Panov is the first and only author of the publications related to the dissertation. He has also published a monograph related to the dissertation and participation in another monograph, which presents the features of mental disorders in patients with epilepsy. He has participated in an international project in the field of schizophrenia. There are ten participations with presentations at congresses and conferences in Bulgaria and abroad related to the dissertation.

In conclusion: The dissertation presented is highly in-depth and significant with its complex approach, including clinical, psychometric, neurophysiological and therapeutic analyses of patients with schizophrenia. Based on the statistically significant results, a conceptual model for therapeutically resistant schizophrenia was built, which could be applied at any stage of treatment. The current development uses modern and innovative methods, which are, however, available, and the results have both high scientific value and great practical significance. All remarks are essentially technical and do not change the nature and reliability of the presented results.

Based on the above, the presented materials and dissertation submitted on **Comparative clinical**, **neurophysiological and psychological assessment of patients with resistant schizophrenia** meet the requirements of the Law and Regulations for Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the regulations of the Medical University of Pleven. Routine evaluation will focus on the dissertation and an invitation for the esteemed members of the scientific jury to vote positively for the award of the educational and scientific degree "Doctor of Science" to Assoc. Prof. Dr Georgi Panov Panov.

April 11, 2022.

Prepared by

Assoc. Prof. Dr. Vesela Stoyanova, MD, PhD