

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, дм, дмн,
Катедра „Нервни болести и невронауки“ - МУ Варна,
Началник на Първа клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света Марина“, Варна

На дисертационен труд на тема:

**„КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА НА НЯКОИ РИСКОВИ ФАКТОРИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ В МЛАДА И СРЕДНА
ВЪЗРАСТ“**

за присъждане на научната и образователна степен „доктор“

Докторант: д-р Георги Цветанов Димитров,
Катедра Неврология и Неврохирургия, Медицински факултет, МУ Плевен
Научни ръководители: Проф. д-р Мая Пенкова Дановска- Младенова, дм/ Проф. д-р
Аделаида Лазарова Русева, дм

Кратки данни от професионално творческата биография на кандидата

Д-р Георги Цветанов Димитров е роден на 9 февруари 1990 г. в гр. Враца. През 2015 г. се дипломира като магистър по медицина в Медицински университет – Плевен (диплома №248046). Непосредствено след дипломирането си започва работа като ординатор в Клиника по Неврология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД - Плевен. В периода 2017 г. – 2019 г. д-р Димитров работи като лекар – ординатор на втори трудов договор в Спешно приемно отделение на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен. През 2020 г. придобива специалност по „Нервни болести“ (диплома №094202). От 2018 г. д-р Димитров е асистент към катедра „Неврология и неврохирургия“ във Факултет „Медицина“ (ФМ) при МУ-Плевен.

Д-р Димитров има 10-годишен трудов стаж в Клиника по Неврология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД - Плевен. Със заповед №865/29.03.2019 г. на Ректора на МУ-Плевен д-р Димитров е зачислен като докторант в редовна форма на обучение в Докторска програма по Неврология към Катедра „Неврология и неврохирургия“ за период от 3 години. За срока на докторантурата той е положил успешно необходимите изпити и заложените в индивидуалния план на докторанта задачи. Отчислен е с право на защита със Заповед №787 на основание чл. 33(3) от ПРАС на МУ-Плевен и решение на Факултетен съвет на ФМ (Протокол №35/11.03.2024 г.).

Д-р Димитров повишава квалификацията си с участие в курсове по Клинична Електромиография, Национални и международни научни форуми по Неврология. Член е на Български лекарски съюз, Българско дружество по неврология и Българско дружество по клинична неврофизиология. Владее отлично писмено и говоримо английски език и притежава много добри компютърни умения.

Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Димитров е написана на 150 стандартни машинописни страници и включва следните раздели:

- Съдържание – 2 стр.,
- Съкращения – 2 стр.,
- Въведение – 2 стр.,
- Литературен обзор – 26 стр.,
- Цел, задачи и методи – 9 стр.,
- Собствени резултати – 44 стр.,
- Обсъждане и изводи – 27 стр.,
- Приноси – 2 стр.,
- Книгопис – 23 стр. и Апендикс – 21 стр.

Дисертацията включва 26 таблици и 46 фигури. В дисертационния труд са използвани общо 259 литературни източника, от които 247 са на латиница и 12 – на кирилица.

Научна продукция: Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 3 пълнотекстови публикации, свързани с темата на дисертационния труд. Две статии са публикувани в списание Journal of IMAV и една статия в Journal of Biomedical and Clinical Research (JBCR) на МУ-Плевен. Д-р Димитров има и участия с научни съобщения в 4 различни международни научни конференции посветени на мозъчния инсулт. Извършената от докторанта научна продукция покрива препоръчителните минимални изисквания за научна и образователна степен „доктор“.

Актуалност и значимост на темата на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд „Клинична характеристика и оценка на някои рискови фактори при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт в млада и средна възраст” е високо значима и актуална. В подкрепа на това твърдение са данните от последно проведените епидемиологични проучвания, които несъмнено доказват тревожната

тенденция за нарастване на честотата на исхемичния мозъчен инсулт (ИМИ) при лицата на възраст между 18 и 55 години. Предполага се, че тази тенденция е непосредствено свързана с нарастващата честота на някои модифицируеми рискови фактори (РФ) при тези пациенти.

Литературният обзор съдържа общо 26 страници и е систематизиран в следните раздели:

Епидемиологични данни. В този раздел на литературния обзор д-р Димитров се позовава върху най-новите епидемиологични данни, според които през последните двадесет години честотата на ИМИ при пациентите в млада и средна възраст непрекъснато нараства. Тази негативна епидемиологична тенденция вероятно е свързана с нарастващата честота на разпространение на модифицируемите РФ при тези пациенти, както и с влиянието на географските, етническите и социално-икономически фактори.

Според най-новите епидемиологични данни, България се нарежда на едно от първите места в света по заболяемост и смъртност от мозъчен инсулт (МИ). Прогнозира се, че през следващите десет години честотата на МИ сред българската популация ще се увеличи с 14,0%. На фона на високата обща честота на ИМИ в България (151/100 000), е докладвана и висока честота на пациенти с ИМИ на възраст <55 години (3478 души за 2022г.) с по-често засягане на мъжкия пол.

Рискови фактори. В този раздел са описани подробно свързаните със здравето и начина на живот модифицируемите РФ за ИМИ. Представена е актуалната дефиниция на всеки един модифицируем РФ. Описани са съвременните схващания за патогенетичното въздействие на модифицируемите РФ върху церебралните съдове и приноса им за възникване на ИМИ. Представени са най-новите общоприети световни концепции за начина на контрол (медикаментозен и поведенчески) на тези РФ. От анализа, докторантът извежда някои клинично важни въпроси, които все още подлежат на дискусия и дебат, а именно: 1. Доколко потенциалните модифицируеми РФ допринасят за възникването на ИМИ при пациентите в млада и средна възраст и 2. Доколко мъжкият пол е по-склонен към съчетание на определени модифицируеми РФ от здравословното състояние и начина на живот. В този раздел са описани и някои РФ за ИМИ специфични за пациентите в млада възраст – хиперхомоцистеинемия, тромбофилия, антифосфолипиден синдром, персистиращ foramen ovale, системен лупус еритематозес.

Тригери за ИМИ. В тази част са описани потенциалните тригери за ИМИ при пациентите в млада и средна възраст. Представени са най-новите открития относно различни тригериращи фактори за ИМИ като: физически упражнения, сексуална активност, употреба на наркотици и инфекция.

Обобщение на литературния обзор:

Проведената литературна справка по проблема показва, че неизяснени остават следните въпроси:

- Наличната информация относно честотата на разпространение на модифицируемите РФ за ИИ при тези две възрастови групи е крайно оскъдна;
- Недостатъчно проучена е връзката между отделните РФ и риска от ИИ при пациентите във възрастовия диапазон 18-59 години;
- Недостатъчно проучени остават възрастовите и полови различия в разпространението на модифицируемите РФ за ИИ в двете възрастови групи;
- Недостатъчно оценени са някои клинични характеристики на ИИ в двете възрастови групи, като етиологичен подтип и клиничен изход на инсульта.

Цел и задачи

Целта на проучването е точно и ясно формулирана: да се проучи честотата на разпространение на някои модифицируеми рискови фактори (РФ) свързани със здравословното състояние и начина на живот при пациенти в млада и средна възраст с остър ИМИ, както и да се оценят клиничните характеристики и изхода на инсульта в изследваната кохорта.

За постигане на тази цел, са определени следните 6 прецизно и логично структурирани задачи:

- Да се определят броя и честотата на модифицируемите РФ в групата на пациентите с остър ИМИ и в контролната група;
- Да се оцени силата на връзката между модифицируемите РФ и риска от ИМИ, като се извърши проучване случай-контрола;
- Да се извърши сравнителен анализ на разпространението на модифицируемите РФ за ИМИ по възраст и пол;
- Да се извърши сравнителен анализ на разпространението на етиологичните подтипове на ИМИ по възраст и пол;

- Да се определи тежестта на ИМИ по време на болничния прием и при дехоспитализацията;
- Да се оцени клиничния изход от ИМИ и да се определят предикторите, които са свързани с неблагоприятен функционален резултат в двете възрастови групи.

Материали и методи

Използваната методика позволява получаването на адекватни и достоверни резултати и включва:

- **Клиничен материал:** Анализирани са 240 пациенти - 120 пациенти с придружаващи съдови РФ и ИМИ (случаи) и 120 пациенти с придружаващи съдови РФ, без реализиран до момента ИМИ (контроли). Групата на контролите е приблизително уеднаквена по възраст и по пол с групата на случаите с ИМИ. Пациентите с остър ИМИ са разделени на две възрастови групи: млада възрастова група (18-44 години) и средна възрастова група (45-59 години), според критериите на Световната здравна организация (СЗО). Оценени са следните РФ: АХ, ЗД, дислипидемия, ниски нива на HDL, високи нива на LDL, ПМ, тютюнопушене, алкохол, затлъстяване, хипокинезия, психо-социален стрес и нарушен сън.
- **Анкетна карта:** с помощта на специално създаден въпросник е събрана информация включваща – социално-демографски характеристики на изследвания контингент пациенти, анамнеза за настоящо заболяване и придружаващи модифицируеми съдови РФ, фамилна обремененост, неврологичен статус, клиникалабораторни и невроизобразяващи изследвания. Анкетната карта е на български език и е разделена на няколко части съгласно последователността на структуриране и представяне на собствените резултати в дисертационния труд. Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите. Използвани са параметрични и непараметрични статистически тестове и регресионен анализ.

Собствени резултати и изводи

Собствените резултати са представени в следните пет раздела:

1. Социални и демографски характеристики на пациентите с остър ИМИ;
2. Модифицируеми РФ за ИМИ;
3. Проследяване на пациентите и оценка на клиничните характеристики на ИМИ;
4. Анализ на проведеното лечение при пациентите с остър ИМИ;

5. Оценка на тежестта на ИМИ и функционалния изход. Предиктори за неблагоприятен клиничен изход.

В обсъждането докторантът прави подробен анализ на собствените резултати и умело ги сравнява с тези на други автори от световната база данни. Изведени са следните добре формулирани изводи, които са логичен резултат от проведеното проучване:

1. Честотата на разпространение изследваните модифицируеми РФ при пациентите с остър ИМИ от двете възрастови групи е сходна с представената от други подобни проучвания в Европа и Азия.
2. Всеки един от проучените модифицируеми РФ свързани със здравословното състояние, стила и начина на живот повишават значимо риска от остър ИМИ.
3. Модифицируемите РФ свързани със здравословното състояние имат по-висока честота на разпространение при пациентите на средна възраст и при мъжете.
4. В проучването се установява по-висока честота на ИМИ дължащ се на атеросклероза на големите артерии и болест на малките съдове в сравнение с другите проучвания проведени в Европа.
5. Установяват се наличието на възрастови и полови различия в разпространението на етиологичните подтипове на ИМИ като при пациентите на средна възраст и мъжете по-често се наблюдават атеросклероза на големите артерии, болест на малките съдове и кардиоемболизъм, докато при младите пациенти и жените по-често се наблюдават ИМИ с неопределена и друга определена етиология.
6. Тоталният инфаркт в предната мозъчна циркулация и по-високият брой точки по NIMS скалата при хоспитализацията са сигнификантни предиктори за неблагоприятен клиничен изход при дехоспитализацията.

Представените собствени резултати и произхождащите от тях изводи са напълно достатъчни за изпълнението на поставените от докторанта задачи и са в подкрепа на данните от световната литература. Така изложени и компетентно анализирани, резултатите подчертават важността и необходимостта от своевременно идентифициране на модифицируемите РФ за ИМИ при пациентите в млада и средна възраст, с цел редуциране честотата на ИМИ при тези пациенти.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В края на дисертационния труд д-р Димитров представя 5 приноса, които имат предимно потвърдителен характер и значима практическа стойност.

1. Извършен е сравнителен анализ на честотата на разпространение на някои модифицируеми РФ свързани със здравословното състояние и начина на живот при пациенти с остър ИМИ на възраст между 18-59 години в България, който съпоставен с данните от подобни световни проучвания предоставя възможност за критична оценка и изработване на ефективна стратегия за редуциране на риска от ИМИ;
2. Изследвана е силата на връзката между модифицируемите РФ и риска от ИМИ при пациенти в млада и средна възраст. Представена е положителна корелационна връзка между всеки един от изследваните РФ и риска от ИМИ;
3. За първи път в България задълбочено са проучени възрастовите и полови различия в разпространението на модифицируемите РФ. Получените данни потвърждават и допълват някои по-рано утвърдени концепции, според които пациентите на средна възраст с остър ИМИ страдат по-често от АХ, ЗД, дислипидемия и повишен LDL-холестерол, докато пациентите в млада възраст имат по-висока честота на настоящо тютюнопушене, психо-социален стрес и намален нощен сън. По отношение на половите различия в разпространението на модифицируемите РФ, ние недвусмислено потвърждаваме, че мъжете с ИМИ имат значимо по-висока честота на разпространение на АХ, ЗД, настоящо тютюнопушене и алкохолна консумация, докато жените са по-често засегнати от наднормено телесно тегло, ниска физическа активност и намален нощен сън;
4. Проучени са възрастовите и полови различия в разпространението на етиологичните подтипове на ИМИ според класификацията TOAST и OCSF. Данните от сравнителния анализ са в подкрепа на европейските и световни тенденции, според които ИМИ дължащ се на атеросклероза на големите артерии и болест на малките съдове са по-чести етиологични подтипове при пациентите на средна възраст и от мъжки пол, докато младите пациенти и женският пол имат по-висока честота на ИМИ с неопределена и друга определена етиология;
5. Нашите данни потвърждават, че тоталният инфаркт на предната мозъчна циркулация и по-високият среден брой точки по NIHSS скалата при приемане в болницата са значими предиктори за неблагоприятен клиничен изход при изписването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Георги Цветанов Димитров на тема „Клинична характеристика и оценка на някои рискови фактори при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт в млада и средна възраст“ е актуален с научна и практическа стойност.

Предвид гореизложените факти, давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам убедено на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен “Доктор” по научната специалност „Неврология”, Професионално направление 7.1 Медицина, Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, на Д-Р ГЕОРГИ ЦВЕТАНОВ ДИМИТРОВ.

Дата:

16.04.2025 г.

Външен рецензент: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Проф. д-р Ара Гарабед Капрелян, дм, дмн

R E V I E W

by Prof. Dr. Ara Kaprelyan, MD, PhD

Department of Neurology and Neuroscience, MU-Varna

Head of First Clinic of Nervous Diseases, UMHAT "St. Marina"-Varna

Dissertation work on topic:

"CLINICAL CHARACTERISTICS AND ASSESSMENT OF SOME RISK FACTORS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED ISCHEMIC STROKE PATIENTS"

For the award of the degree of Doctor of Education and Science

Doctoral student: Georgi Tsvetanov Dimitrov

Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of Medicine, Medical University-Pleven

Scientific supervisors: Prof. Dr. Maya Penkova Danovska-Mladenova, MD, Ph.D./ Prof. Dr. Adelaida Lazarova Ruseva, MD, Ph.D.

Brief data on the professional development of the doctoral student

Dr. Georgi Tsvetanov Dimitrov was born on 9 February 1990 in Vratsa. In 2015 he graduated as Master of Medicine at Medical University - Pleven (diploma №248046). After his graduation he started working as a resident at the Clinic of Neurology of the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" EAD - Pleven. In the period 2017 - 2019, Dr. Dimitrov worked as a doctor - resident on a second contract in the Emergency Department of the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" EAD - Pleven. He acquired specialty in Neurology in 2020 (diploma №094202). Since 2018 Dr. Dimitrov is an assistant professor at the Department of Neurology and Neurosurgery at the Faculty of Medicine at MU-Pleven.

Dr. Dimitrov has 10 years of work experience at the Clinic of Neurology at the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" EAD - Pleven. By order №865/29.03.2019 of the Rector of MU-Pleven Dr. Dimitrov was enrolled as a full-time PhD student in the Doctoral Program in Neurology at the Department of Neurology and Neurosurgery for a period of 3 years. For the duration of the PhD he has successfully passed the necessary exams and the tasks set in the individual plan of the PhD student. He has the right to defense this dissertation by Order No. 787 on the basis of Article 33(3) of the ASDR of MU-Pleven and the decision of the Faculty Council of FM (Protocol No. 35/11.03.2024).

Dr. Dimitrov improves his qualification by participating in courses on Clinical Electromyography, National and International Scientific Forums on Neurology. He is a member of the Bulgarian Medical Association, Bulgarian Society of Neurology and Bulgarian Society of Clinical Neurophysiology. He has excellent written and spoken English and very good computer skills.

Structure and content of the dissertation

The dissertation presented by Dr Dimitrov is written in 150 standard pages and includes the following sections:

- Contents - 2 pages;
- List of abbreviations- 2 pages;
- Introduction - 2 pages;
- Literature review - 26 pages;
- Aim, Objectives and Methods - 9 pages;
- Own results - 44 pages;
- Discussion and Conclusions - 27 pages;
- Contributions - 2 pages;
- Bibliography - 23 pages and Appendix - 21 pages.

The dissertation is illustrated with 26 tables and 46 figures. The dissertation contains a total of 259 references, of which 247 are in Latin and 12 - in Cyrillic.

Scientific output: 3 full-text articles related to the dissertation topic have been published in connection with the dissertation. Two articles were published in the Journal of IMAB and one article in the Journal of Biomedical and Clinical Research (JBCR) of MU-Pleven. Dr. Dimitrov has also participated with scientific publications in 4 different international scientific conferences on stroke. The scientific output of the PhD student meets the recommended minimum requirements for the scientific and educational degree "Doctor".

Relevance and significance of the dissertation topic

The topic of the dissertation: "Clinical characteristics and assessment of some risk factors in patients with ischemic stroke in young and middle age" is highly significant and topical. This is supported by data from recent epidemiological studies, which undoubtedly demonstrate an alarming trend of increasing incidence of ischemic stroke (IS) in those aged

between 18 and 55 years. It has been suggested that this trend is directly related to the increasing incidence of certain modifiable risk factors (RFs) in these patients.

The literature review contains a total of 26 pages and is organized in the following sections:

Epidemiological data. In this section of the literature review, Dr Dimitrov refers to the latest epidemiological data, according to which the incidence of ischaemic stroke in young and middle-aged patients has been steadily increasing over the last twenty years. This negative epidemiologic tendency is likely related to the increasing prevalence of modifiable RF in these patients, as well as the influence of geographic, ethnic, and socioeconomic factors.

According to the latest epidemiological data, Bulgaria ranks among the top countries in the world for stroke morbidity and mortality. Over the next ten years, the incidence of IS in the Bulgarian population is predicted to increase by 14.0%. Against the backdrop of the high overall incidence of IS in Bulgaria (151/100 000), a high incidence of IS patients aged <55 years (3478 people in 2022) has been reported with a higher incidence in the male gender.

Risk factors. This section details the health- and lifestyle-related modifiable RFs for IS. The current definition of each modifiable RF is presented. Current concepts of the pathogenetic impact of modifiable RFs on cerebral vessels and their contribution to IS are described. The latest generally accepted world concepts of how to control (medically and behaviorally) these RFs are presented. From the analysis, the PhD student highlights some clinically important issues that are still subject to discussion and debate, such as: 1. To what extent potential modifiable RFs contribute to the occurrence of IS in young and middle-aged patients and 2. The extent to which the male sex is more predisposed to a combination of certain modifiable RF from health and lifestyle. This section also describes some RFs for IS specific for young patients - hyperhomocysteinemia, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, persistent foramen ovale, systemic lupus erythematosus.

Triggers for ischemic stroke. This section describes potential triggers for IS in young and middle-aged patients. Recent findings on various triggers of IS are presented, such as: physical activity, sexual activity, drug use and infection.

Summary of the literature review:

The literature review conducted on the problem shows that the following issues remain unresolved:

- Available information on the prevalence of modifiable RF for IS in these two age groups is extremely scarce;
- The association between individual RFs and the risk of IS in patients in the age range 18-59 years is understudied;
- Age and sex differences in the prevalence of modifiable RF for IS in the two age groups remain understudied;
- Some clinical characteristics of IS in the two age groups, such as etiological subtype and clinical outcome of stroke, are underestimated.

Aim and objectives

The aim of the study was precise and clearly formulated: to investigate the prevalence of some modifiable risk factors (RFs) related to health and lifestyle in young and middle-aged patients with acute IS, and to assess the clinical characteristics and stroke outcome in the study cohort.

In order to achieve this goal, the following 6 precisely and logically structured tasks are defined:

- To determine the number and frequency of modifiable RF in the acute IS group and the control group;
- To assess the strength of the association between modifiable RFs and the risk of IS by performing a case-control study;
- To perform a comparative analysis of the prevalence of modifiable RFs for IS by age and sex;
- To perform a comparative analysis of the prevalence of etiological subtypes of IS by age and sex;
- To determine the burden of IS during hospital admission and at dehospitalization;
- To assess the clinical outcome of IS and identify predictors that are associated with adverse functional outcome in both age groups.

Materials and methods

The methodology used allows obtaining adequate and reliable results and includes:

- **Clinical material:** 240 patients were analyzed - 120 patients with concomitant vascular RF and IS (cases) and 120 patients with concomitant vascular RF without previously realized IS (controls). The group of controls was approximately matched for age and sex to the group of cases with IS. Patients with acute IS were divided into two age groups: young age group (18-44 years) and middle age group (45-59 years), according to World Health Organization (WHO) criteria. The following RFs were evaluated: AD, DM, dyslipidemia, low HDL levels, high LDL levels, AF, smoking, alcohol, obesity, hypokinesia, psychosocial stress and disturbed sleep.
- **Questionnaire:** a specially designed questionnaire was used to collect information including - socio-demographic characteristics of the study population, history of current disease and concomitant modifiable vascular RF, family history, neurological status, clinical laboratory and neuroimaging studies. The questionnaire is in Bulgarian and is divided into several parts according to the sequence of structuring and presentation of own results in the dissertation. Advanced statistical processing of the results was done. Parametric and non-parametric statistical tests and regression analysis were used.

Own results and findings

The own results are presented in the following five sections:

1. Social and demographic characteristics of patients with acute IS;
2. Modifiable RF for IS;
3. Patient follow-up and assessment of clinical characteristics of IS;
4. Analysis of the treatment performed in patients with acute IS;
5. Assessment of the severity of IS and functional outcome. Predictors of adverse clinical outcome.

In the discussion, the PhD student makes a detailed analysis of his own results and skillfully compares them with those of other authors from the world database. The following well-articulated conclusions are presented, which are a logical result of the conducted research:

1. The prevalence of the investigated modifiable RFs in patients with acute IS from both age groups was similar to that presented by other similar studies in Europe and Asia.
2. Each of the investigated modifiable RFs associated with health status and lifestyle significantly increased the risk of acute IS.

3. Health-related modifiable RFs have a higher prevalence in middle-aged patients and in men.
4. The study found a higher incidence of IS due to large artery atherosclerosis and small vessel disease compared to other studies conducted in Europe.
5. Age and gender differences in the prevalence of etiological subtypes of IS were found, with middle-aged patients and men more often having large artery atherosclerosis, small vessel disease, and cardioembolism, while young patients and women more often had IS of undetermined and other defined aetiology.
6. Total infarction in the anterior cerebral circulation and higher NIHSS scale score at hospitalization were significant predictors of adverse clinical outcome at dehospitalization.

The presented own results and the conclusions derived from them are quite sufficient for the fulfillment of the tasks set by the doctoral student and are in support of the data from the world literature. Thus presented and competently analyzed, the results emphasize the importance and necessity of early identification of modifiable RFs for IS in young and middle-aged patients in order to reduce the incidence of IS in these patients.

Contribution and significance of the study for science and practice

At the end of the dissertation Dr. Dimitrov presents 5 contributions, which are mainly of confirmatory nature and of significant practical value.

1. A comparative analysis of the prevalence of some modifiable health- and lifestyle-related RFs in patients with acute IS aged 18-59 years in Bulgaria was performed, which, when compared with data from similar global studies, provides an opportunity for critical assessment and development of an effective strategy to reduce the risk of IS;
2. The strength of the association between modifiable RF and the risk of IS in young and middle-aged patients was investigated. A positive correlation between each of the RFs studied and the risk of IS is presented;
3. For the first time in Bulgaria, age and sex differences in the prevalence of modifiable RF have been studied in depth. The findings confirm and add to some previously established concepts that middle-aged patients with acute IS suffer more often from AH, DM, dyslipidemia and elevated LDL-cholesterol, whereas young-aged patients have a higher prevalence of current smoking, psychosocial stress and reduced night-

time sleep. Regarding gender differences in the prevalence of modifiable RF, we unequivocally confirm that men with IS have a significantly higher prevalence of AH, DM, current smoking, and alcohol consumption, whereas women are more commonly affected by overweight, low physical activity, and reduced night-time sleep;

4. Age and sex differences in the prevalence of etiological subtypes of IS according to the TOAST and OCSP classifications were studied. The data from the comparative analysis support European and global trends, according to which IS due to large artery atherosclerosis and small vessel disease are more frequent etiological subtypes in middle-aged and male patients, whereas young patients and female patients have a higher prevalence of IS of undetermined and other defined etiology;
5. Our data confirm that total anterior cerebral circulation infarction and higher mean NIHSS score on hospital admission are significant predictors of adverse clinical outcome at dehospitalization.

CONCLUSION

The dissertation work of Dr. Georgi Tsvetanov Dimitrov on "Clinical characteristics and assessment of some risk factors in patients with ischemic stroke in young and middle age" is up-to-date with scientific and practical value.

Considering all the above, I give a positive assessment of the dissertation work and I propose to the members of the scientific jury to vote positively for awarding the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Neurology", Professional Direction 7.1 Medicine, Field of higher education 7. Health care and sport, to Dr. GEORGI TSVETANOV DIMITROV.

External reviewer: На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Date: 16. 04. 2025

Prof. Dr. Ara Kaprelyan, MD, PhD