

118/19.09.18

До Председателя на Научното жури,  
определено със заповед № РК 36-1267/ 24.07.2018  
на Ректора на Медицински университет- София

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Десислава Богданова, д.м., МУ-София

ОТНОСНО: Представен за официална защита дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор” на тема: „Клинични и неврофизиологични проучвания при пациенти с главоболие”, от Д-р Васил Петров Тодоров, Катедра по Неврология, МФ на Медицински Университет – София

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Акад. Проф. Д-р Иван Миланов, дмн

Д-р Васил Тодоров е зачислен като редовен докторант към Катедрата по неврология на МУ-София през м. април 2012, после отчислен с право на защита.

Дисертацията е посветена на мигрената, която е едно от най-честите неврологични страдания и води до влошено качество на живот и инвалидизация, предимно при хора в млада, зряла и работоспособна възраст. Етиологията и патогенезата са все още неизяснени. Навременното поставяне на диагнозата и своевременно и правилно лечение намаляват риска от хронифициране и медикаментозна злоупотреба. През последните години се развиват и методите за лечение с невромодулация при мигрена.

В литературата, включително в българската, има единични значими неврофизиологични проучвания, разкриващи механизмите на болката при мигрена. В България липсват проучвания, използващи ТМС за лечение на мигрена.

Предложената дисертация на д-р Тодоров е необходима и навременна, разглежда значим медико-социален проблем и предлага възможности за разрешаването му.

**Дисертационният труд** е се състои от 196 стандартни страници и е структуриран, съгласно изискванията за тази научно-образователна степен. Той обхваща 10 глави: използвани съкращения - 2 стр.; литературен обзор - 53 стр; цел и задачи на проучването - 2 стр.; методи – 5 стр.; контингент – 13 стр.; резултати – 48 стр.; обсъждане - 28 стр.; изводи и приноси - 2 стр.; книгопис - 37 стр., публикации във връзка с дисертационния труд – 2 стр. Цялостното онагледяване на работата е много добро - дисертацията съдържа 29 таблици, 147 фигури.

**Литературният обзор** обхваща 458 литературни източници, от които 10 са на кирилица и 448 на латиница. Повечето статии са от последните 5 или 10 години, което говори за актуалността на информацията. Цитиранията са съобразени със задачите на дисертацията, и показват добро боравене с литературата.

Авторът се спира подробно на етиологията, патогенезата, клиничната картина, методите на диагностика и лечението при мигрена. Особено внимание е отделено на патофизиологията и възможностите на клиничната неврофизиология при хронична мигрена. Особено внимание е отделено на ноцицептивно-специфични методи на стимулация на стволови рефлексии при епизодична и хронична мигрена. Разгледани са съвременните терапевтични възможности на невромодулацията, в частност на ТМС – единична и репетитивна. Репетитивната ТМС предотвратява и евентуално възстановява маладаптивната пластичност в корови и подкорови структури на болковия матрикс, и има терапевтичен потенциал да нормализира мозъчната функция при мигрена.

В обобщението на литературния обзор ясно е аргументирана необходимостта от провеждането на настоящето клинично проучване с използване на ноцицептивно-специфични диагностични неврофизиологични методи, както и проучване на невромодулираща терапия с високочестотна рТМС за профилактика при хронична мигрена.

Литературният обзор е достатъчен по обем и съдържание и аргументира целта, хипотезите и задачите, които авторът си поставя.

**Целите на дисертационния труд са две.** Те са съобразени с данните от литературния обзор – да се установи функционалното състояние на мозъчния ствол в периода между атаките и да се установи терапевтичната ефективност на рТМС при пациенти с хронична мигрена.

Авторът си поставя 7 задачи, които са добре формулирани и отговарят на поставените цели.

**Избрани са подходящи за проучването клинични и неврофизиологични методи:** клинично изследване, събиране на данни от дневник на главоболието, използване на клинични скали, изследване на ноцицептивни стволони рефлекс, терапевтично приложение на рТМС и Topiramate.

Проведена е комплексна клинична оценка на пациентите с мигрена чрез изследване на дните с мигрено, както и фоново главоболие, интензитета на главоболието измерено чрез 10 – степенна Визуална Аналогова Скала, средната сила на главоболието в месеца, честотата на прием на симптоматични медикаменти.

Използвани са българските версии на валидизирани клинични скали – Beck's Depression Inventory за изключване на пациентите с клинична депресия при провеждане на неврофизиологичните изследвания и Headache Impact Test – 6 (HIT – 6) за отчитане на влиянието на главоболието върху всекидневното функциониране на пациентите.

За изследване на **стволовата функция** е приложено изследване на мигателен и тригемино-цервикален рефлекс чрез ноцицептивно-специфичен електрод – метод, неизползван при мигрена в България до сега. Тази методика осигурява по-голяма специфичност при изследване на

структурите участващи в болковото предаване и модулация в сравнение с изследването на стандартните рефлексии.

**Терапевтичният ефект на рТМС** е изследван чрез сравняване на клиничните показатели на пациентите 1 месец преди и 1 и 2 месеца след проведеното лечение. Провеждана е активна стимулация над първичната моторна кора (M1) и лявата дорзо-латерална префронтална кора (лДЛПФК). Провежда се сравнение, както между активна стимулация над 2 таргетни зони, така и между активна стимулация, плацебо стимулация и утвърден медикамент за лечение на хронична мигрена – Topiramate. Параметрите на стимулация са строго съобразени с наличните в момента препоръки за безопасно приложение на рТМС.

Резултатите са обработени от автора със съвременни и адекватно подбрани **статистически методи**.

Д-р Тодоров работи в сътрудничество с екип от колеги невролози и физиотерапевти, но основната част от изследванията провежда самостоятелно - неврологично, неврофизиологично, рТМС.

**Изследваният контингент** е правилно подбран за нуждите на проучването и включва общо 184 пациенти - група с епизодична мигрена 32 пациенти, група с хронична мигрена - 152 пациенти. При неврофизиологичното изследване пациентите са разделени на 3 групи – 25 пациенти с епизодична мигрена, 30 пациенти с хронична мигрена и 20 здрави контроли. При изследване на терапевтичния ефект на рТМС пациентите са разделени на 4 групи – 38 (рТМС M1 групата), 37 (рТМС лДЛПФК групата), 28 (група с плацебо стимулация) и 34 (група с Topiramate).

Направена е подробна демографска и сравнителна характеристика на клиничните показатели на пациентите с епизодична и хронична мигрена.

Прави впечатление неравномерния брой на групите с епизодична и хронична мигрена – преобладават тези с хронична мигрена, което донякъде е оправдано, тъй като лечението с рТМС е прилагано само при хронична мигрена.

Осъществяването на проучването е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците. Преди включването си в проучванията, всеки участник е получил и попълнил информирано съгласие.

**Резултатите** от собствените проучвания са представени на 48 страници и са онагледени с 29 таблици и 147 фигури.

Детайлно са описани клиничните данни – брой дни с мигренозно главоболие, брой дни с фоново главоболие, интензитет на мигренозния и фоновото главоболие, средната сила на главоболието в месеца, брой дни с прием на симптоматични медикаменти, резултат на НТТ – 6 скалата, сетивни и болкови прагове, латенции и площи на ноцицептивния МР и ноцицептивния ГЦР, резултати за ефект и поносимост от приложението на рТМС и Topiramate.

Установява се сигнификантно по-изразена инвалидизация и по-тежка проява на всички изследвани клинични показатели при пациентите с хронична мигрена, с изключение на интензитета на болката при отделната мигренозна атака (при който няма различие). Честотата на пациентите с мигрена с аура и със строго унилатерално главоболие е по-висока в групата с епизодична мигрена, докато наличие на фоново главоболие между класическите мигренни атаки е характерна черта за групата с хронична мигрена.

Изследването на болковите и сетивните прагове показва че при пациентите с хронична мигрена има значима негативна корелация между броя дни с главоболие и болковия праг.

При прилагане на ноцицептивен мигателен рефлекс, се установява повишена стволова възбудимост - значимо скъсени латенции на рефлекса при пациентите с хронична мигрена, спрямо тези с епизодична форма на заболяването и здрави контроли.

Подобни резултати има и при ноцицептивния тригемино-цервикален рефлекс - показва повишена стволова възбудимост, която е по-изразена при хронична мигрена. Ноцицептивният тригемино-цервикален рефлекс е по-чувствителен метод за откриване на стволова увреда в сравнение с ноцицептивния мигателен рефлекс.

Не се установява значимо влияние на факторите страна, пол и възраст върху параметрите на рефлекса.

Данните от приложението на трите активни терапии (pTMS M1, pTMS лДЛПФК, Topiramate) показват сигнификантна редукция спрямо изходна позиция на дните с мигренозно главоболие, общия брой дни с главоболие, броя дни с прием на медикаменти, средната сила на главоболието в месеца и резултата на НТ 6, както при оценка на 1 месец, така и при оценка на 2 м.

Броя респондери на 1 месец е най-висок в двете групи с активна pTMS, докато на 2 м. броя респондери е най-висок в групата с Topiramate.

При статистически анализ не се установява значимо различие между трите активни терапии на 1 или 2 месец.

В никоя от групите не се установява значимо влияние на факторите „медикаментозна злоупотреба“, „пол“, „възраст“ и „давност на заболяването“ върху терапевтичния отговор.

В никоя от групите не се наблюдават сериозни нежелани реакции. Страничните реакции в pTMS са по-слабо изразени и бързопреходни, в

сравнение с медикаментозното лечение. Най-честите нежелани реакции по групи са: рТМС М1 - преходно засилване на главоболието и замаяност; рТМС лДЛПФК – замаяност и преходна парестезия в областта на челото; плацебо стимулация – замаяност и шум в ухото; Topiramate – парестезии и нарушена концентрация.

*Доколкото ми е известно, това е първото в неврологичната литература (изобщо) пряко сравнително проучване на приложението на рТМС над М1 и лДЛПФК при мигрена; първото в литературата изследване на ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс при мигрена; първото в българската неврологична литература изследване на ноцицептивен мигателен рефлекс при такива пациенти.*

В главата „**обсъждане**“ резултатите са добре обосновани, интелигентно интерпретирани, убедително обсъдени и позволяват да бъдат обобщени в представените изводи.

Обсъждането следва изложението на собствените резултати.

**Изводите** са 9, съответстват на получените резултати и обобщават основните им акценти.

**Приносите** са общо 7, разделени на научно-практически и научно-теоретични. Повечето от посочените приноси имат оригинален научен характер, както за България така и за световната литература.

**Публикации** - във връзка с дисертационния труд Д-р Тодоров е публикувал 3 статии (2 на български език и 1 на английски език в списание с импакт фактор), като и в трите е първи автор. Представил е 4 научни съобщения (2 у нас и 2 – на международен конгрес на EAN), на които е първи автор и е представил 3 орални презентации на български конференции на които е първи автор. С представената научна продукция д-р Тодоров отговаря на критериите на МУ-София.

## **Заключение:**

*Представеният ми за рецензия дисертационен труд е с конкретни приноси към неврологичната наука и в частност към развитието на неврологията в България. Проведени са голям обем изследвания, показващи самостоятелно владение на две основни неврофизиологични методики в неврологията – ЕМГ и ТМС, при голям и достатъчен брой пациент, с теоретично и практическо значение за основен и социално значим проблем в неврологията. До момента не са правени сравнителни проучвания на приложението на рТМС над тези две таргетни зони, както и сравнение между рТМС и медикаментозна профилактика при хронична мигрена.*

*Проучването е извършено самостоятелно, в интердисциплинарен екип, с широк набор изследвания. Отговаря на изисквания на МУ-София за образователна и научна степен „доктор“.*

Авторът изцяло се е съобразил с направените забележки в предварителната рецензия. В текста има някои правописни технически грешки, които са несъществени и по никакъв начин не променят изцяло положителното ми становище.

Предлагам на уважаемите членове на Научното жури при МУ – София, да гласуват **положително** за присъждане на научната и образователна степен „ДОКТОР“ на д-р Васил Петров Тодоров.

03.09.2018 г.

гр. София

.....  
/доц. Д-р Десислава Богданова, д.м./