

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Пламен Стоянов Божинов, дм, дмн
Научноизследователски институт, Медицински университет - Плевен,
Началник на Клиника по нервни болести,
МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

На основание на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ, чл. 2, ал. (2) и ал. (3) от Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Плевен и Решение на Академичния съвет (Протокол №33 от 25. 03. 2024 г.) и протокол №1 от първо неприсъствено заседание на Научно жури от 09. 04. 2024 г. във връзка със защита на дисертационен труд д-р Десислава Евлогиева Маринова, д.м. в професионално направление 7.1. Медицина, по научната специалност 03. 01. 19 Неврология. Темата на дисертационния труд е “Възрастово и полово обусловени различия на немоторните симптоми при пациенти с болест на Паркинсон”.

Докторантът е представил всички необходими документи във връзка с дисертационния труд, съответстващи на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав на МУ – Плевен.

Съгласно Правилника за развитието на академичния състав в Плевен, Заповед на Ректора №943/26. 04. 2024 г, и протокол №1 от 09. 04. 2024 г. от първото неприсъствено заседание на Научното жури съм определен да изготвя рецензия по текущата процедура.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта: Д-р Десислава Евлогиева Маринова, дм е родена през 1967 г. в гр. Берковица. През 1985 г. завършва средно образование в СУ „Анастасия Димитрова“ в гр. Плевен. Професионалният път на д-р Десислава Маринова е свързан с Медицински Университет – Плевен, и

УМБАЛ “Д-р Георги Странски”, гр. Плевен. Д-р Маринова завършва висшето си медицинско образование в МУ-Плевен през 1992 г. Специалност по неврология придобива през 1999 г. като лекар-ординатор и специализант към Неврологична клиника на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” – Плевен за времето от 1992 до 1999 г. От 2017 г. е асистент към Катедра “Неврология и неврохирургия” на Медицински Университет – Плевен. Специализира клинична невропсихология към МУ – София (сертификат за ВСД №4044/08. 03. 2018 г). Д-р Десислава Маринова е наградена двукратно с плакет в конкурса на МУ – Плевен за “Най-изявен преподавател за 2021 и 2022 г.” и има награда за участие с постер на тема “Проучване на немоторни симптоми на болестта на Паркинсон при български пациенти” от XII Национален конгрес по неврология от 2023 г.

Дисертационният труд на д-р Десислава Евлогиева Маринова е посветен на значим медицински и социален проблем, свързан с проучване на немоторните симптоми при пациенти с Паркинсонова болест (ПБ). В България досега не е провеждано задълбочено проучване на възрастово и пополово обусловените различия на немоторните симптоми при пациенти с болест на Паркинсон. Това прави настоящия дисертационен труд необходим и полезен от трудово-експертна, теоретична и практическа гледна точка.

Обем и структура на дисертационния труд: Дисертацията е структурирана съгласно възприетите у нас стандарти. Обемът и е 122 страници като съдържа: Заглавие, кратки сведения за дисертанта и списък на използваните съкращения – 2 стр., Съдържание – 2 стр., Въведение – 1 стр., Литературен обзор – 18 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материал и методи – 3 стр., Резултати – 50 стр., Обсъждане на резултатите – 9 стр., Изводи – 1 стр., Приноси – 1 стр., Библиография – 21 стр., Резюме – 1 стр., Приложение – 12 стр. Дисертационният труд съдържа 56 таблици и е онагледен е с 51 фигури. Цитирани са 221 литературни източника, от които

8 на кирилица български и 213 на английски език като над 60% от тях са от последните 10 години.

Литературен обзор: Той е структуриран в 16 точки, обхващащи известните немоторни симптоми, наблюдаващи се при пациентите с ПБ. В отделен, но твърде кратък раздел, са разгледани поотделно влиянието на пола и възрастта при ПБ, както и влиянието на пола и възрастта върху немоторните симптоми на заболяването. Не са разгледани обаче задълбочено всички възможни хипотези, а именно комбинираното влияние на пола и възрастта както върху самото заболяване ПБ, така и при спецификата на немоторните симптоми. Липсват описани известни 5 стадия на Паркинсонова болест, както и уточненията при кои от тях са характерни определени немоторни симптоми.

Заклученията и изводите от литературния обзор са представени твърде общо и представляват по-скоро потвърдителни констатации, а именно, че “Болестта на Паркинсон (БП) е второто по честота невродегенеративно заболяване след болестта на Алцхаймер. В България пациентите с БП са около 12 000. 2. Освен с обичайните моторни симптоми, БП се характеризира и с чести и многобройни немоторни симптоми (НМС); тяхната честота може да достига до 90%. НМС сериозно влошават качеството на живот на пациентите. 3. НМС често не се съобщават от пациентите и не се търсят активно от лекуващите лекари. За откриването им има създадени анкетни въпросници. 4. Няма данни за проведено изследване на НМС при ПБ пациенти в България”. Според мен, би трябвало заключенията и изводите от литературния обзор да са представени отделно, без да се преповтарят известните постулати за честотата на ПБ и други подобни, като се акцентира върху методите за активно търсене на немоторните симптоми на ПБ чрез определени въпросници и тежестта на всеки въпросник по отношение на неговата клинична значимост и приложение.

Целите на дисертационния труд са добре формулирани: да се изследва честотата на НМС и възрастово и полово обусловените различия при пациенти с Паркинсонова болест, консултирани в специализиран кабинет по Паркинсонова Болест на Клиниката по Неврология на Университетската болница „Д-р Г. Странски“ при МУ Плевен.

Задачите са 5 (пет), са структурирани съобразно целта и включват: да се определи общата честота на НМС при пациентите с ПБ в изследваната група; Да се определи средната честота на всеки един от НМС при ПБ пациентите и честотата им според пола и възрастта; Да се проследи корелацията между честотата на НМС и половата принадлежност, възрастта на пациентите и стадия на заболяването.

Контингент и методи: Клиничният контингент включва 132 пациенти с НМСПБ. Те са подбрани от общо 280 изследвани пациенти с Паркинсонова Болест в Кабинет по Паркинсонизъм на УМБАЛ “Д-р Георги Странски” – Плевен за периода от м. януари 2021 г. до м. май 2023 г.. Включените в проучването лица или упълномощени техни близки са подписали информирано съгласие за участие в него. Изследователският протокол е одобрен от локалната етична комисия при МУ – Плевен.

Методите на изследване съответстват на поставените цели и задачи и включват скали и анкетни материали. Проведен е точен и подробен статистически анализ на получените данни.

Резултати и обсъждане: Резултатите от изследването са онагледени с 56 таблици 51 фигури. Всяка таблица обаче се изобразява и на съответната фигура, която е поместена след таблицата. Считаю, че в повечето случаи това дублиране е излишно и не улеснява възприемането на обработените данни, а само увеличава изкуствено обема на дисертацията. Систематично са анализирани сходствата и различията в отделните популации. Докторантът разглежда всички статистически значими разлики между отделните параметри и анализира специфични

показатели, имащи отношение към проучваните фактори. Не правят добро впечатление в т. нар. “обсъждане на собствените резултати” многократните повторения на цели пасажии от литературния обзор, без да се прави връзка с данните от изследванията на докторанта. Задълбочено обсъждане на резултатите от дисертационния труд реално липса. В отделни пасажии се обсъждат основно данните от литературата като бегло се споменават собствените наблюдения. По отношение на т.нар. “невропсихични симптоми”, чиято честота е описана като 58,33%, липсва ясно разграничаване на отделните симптоми, като депресията е разгледана отделно и е посочено, че се наблюдава над 50% в 3 и 4-ти стадии на заболяването, без да се изгради научна хипотеза. По отношение на гастроинтестиналните нарушения след подробен преразказ на литературните данни следва само едно изречение: “При нашите пациенти честотата на ГИТ е по-ниска - 66,66%. Преобладава констипацията.” като отново липса авторско обсъждане на собствените наблюдения. На стр. 77 е направен един от най-важните изводи за настоящия дисертационен труд, а именно “Сигнификантно значимо различие според тежестта на стадия и честотата и броя на НМС се установява за следните симптоми: гастроинтестинални нарушения, нарушения на съня, апатия, кожни симптоми, психични симптоми, депресия и когнитивни нарушения”. Същият извод обаче не е посочен като съществен, и не е изнесен отделно при заключителните изводи от дисертационния труд.

Изводи: В съответствие с получените данни и анализиранияте резултати докторантът прави 9 (девет) изводи, без да бъдат номерирани, адекватно формулирани и подредени по степен на значимост. Най-важните от тях, според мен, са следните: установяват се сигнификантни различия в преобладаването на НМС според възрастта - пациентите с по-голяма средна възраст имат по-често сърдечно-съдови заболявания, а невропсихичните симптоми са по-чести при по-зряла възраст; за мъжете

най-чести НМС са болка, урогенитални симптоми, гастроинтестинални симптоми, когнитивни нарушения и смущения в съня; при жените на първо място също е болката, следвана от гастроинтестинални симптоми, когнитивни нарушения, сърдечносъдови симптоми, нарушения в съня и урогенитални симптоми (с равни процентни показатели); себореята и хиперхидрозата преобладават при мъжете, а жените имат по-често сърдечносъдови заболявания.

Приноси: Според мен, от изведените общо 5 приноси 3 приноса са с оригинален, научно-теоретичен характер и 2 с потвърдителен, научно-приложен характер. Мога да ги обобщя по следния начин:

Приноси с оригинален характер: Изследвана е общата честота на немоторните симптоми при Паркинсонова болест (НМСПБ) при Българска популация; изследвана е честотата на всеки един от НМСПБ; изследвана е половата и възрастовата характеристика в преобладаването на НМСПБ.

Приноси с научно-приложен характер: Въведен е български вариант на въпросник за изследване на НМСПБ, проведено е едно от първите изследвания в България на немоторните симптоми при пациенти с Паркинсонова болест.

Във връзка с дисертацията са публикувани 1 статия в българско реферирано издание и 2 в български, не реферирани списания, като дисертантът е първи автор на всички публикации.

Заключение: Представеният дисертационен труд на д-р Десислава Евлогиева Маринова е оригинален и актуален. Дисертантът показва добра литературна осведоменост, способност да формулира целта и постига задачите си, прилагайки съвременни анкетни и статистически методи. Чрез анализ на резултатите си, той прави обосновани изводи, а приносите имат съществено научно-теоретично и научно-практическо значение. Представени са общо три публикации, свързани с темата на дисертацията.

Приложената документация е пълна, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен.

С оглед на всичко гореизложено, въпреки критичните бележки, давам своята положителна оценка, и предлагам на д-р Десислава Евлогиева Маринова да бъде присъдена научната и образователна степен „доктор” по научната специалност „неврология”.

03. 05. 2024 г.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Проф. Д-р Пламен Божинов

R E V I E W

from prof. Plamen Stoyanov Bozhinov, PhD, MD

Scientific Research Institute, Medical University-Pleven,

Head of Neurology department,

MHAT “Heart and brain”, Pleven

On the grounds of DASRBA, the RIASDRBA, Article 2, Paragraph (2) and (3) of Rules for the development of academic staff at MU-Pleven, a decision of the Academic Council of MU-Pleven (Protocol № 33 from 25.03.2024) and Protocol №1 of the first remote meeting of the Scientific panel from 09.04.2024 concerning the defense of dissertation of Dr. Desislava Evlogieva Marinova in Professional field 7.1. Medicine, Scientific Specialty 03. 01. 19 Neurology. The topic of dissertation is “Age- and gender-related differences in non-motor symptoms in patients with Parkinson’s disease”.

The doctoral student has submitted all the necessary documents related to the dissertation work in accordance to the requirements of Development of academic staff in the Republic of Bulgaria Act, RIASDRBA and the Rules for the development of academic staff at MU-Pleven.

I was chosen on the grounds of the Rules for the development of academic staff at MU-Pleven, Order № 943/26.04.2024 of the Rector of MU-Pleven and Protocol №1 of the first remote meeting of the Scientific panel from 09.04.2024 to write a review following the current procedure.

Brief data on the professional development and qualification of the doctoral student: Dr. Desislava Evlogieva Marinova was born in 1967 in the city of Berkovitza. In 1985, she completed secondary education at Anastasia Dimitrova High School in Pleven. Her professional path is associated with the Medical University - Pleven, and the University Hospital "Dr. Georgi Stranski", Pleven. Dr. Marinova completed her medical education at the Medical University - Pleven in 1992. She acquired a specialty in Nervous diseases in 1999 as a medical resident and trainee at the Neurology Clinic of the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" - Pleven from 1992 to 1999. Since 2017, she has been an assistant at the Department of Neurology and Neurosurgery at the Medical University - Pleven. She specialized in clinical neuropsychology at MU - Sofia (Certificate № 4044/08). Dr. Desislava Marinova has two awards at the Medical University - Pleven for "Most Distinguished Teacher for 2021 and 2022" and has received an award for participation with a poster on the topic "Investigation of non-motor symptoms of Parkinson's disease in Bulgarian patients" from the XII National Congress of Neurology in 2023.

Dr. Desislava Evlogieva Marinova's dissertation work is dedicated to a significant medical and social problem related to the study of non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). There has not been an in-depth study of age and gender-related differences in non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease in Bulgaria. This makes the current dissertation work necessary and useful from an expert, theoretical, and practical standpoint.

Volume and structure of the dissertation work: The dissertation work is structured according to the regulations of our country. The volume is 122 pages and includes: Title, brief information about the author, and list of abbreviations - 2 pages; Table of contents - 2 pages; Introduction - 1 page; Review of literature - 18 pages; Aim and objectives - 1 page; Materials and methods - 3 pages; Results - 50 pages; Discussion of results - 9 pages; Conclusions - 1 page; Contributions - 1 page; Bibliography - 21 pages; Abstract - 1 page; Appendix - 12 pages. The dissertation contains 56 tables and is illustrated with 51 figures. 221 literary sources are cited, including 8 in Bulgarian Cyrillic and 213 in English, with over 60% of them from the last 10 years.

Review of literature: It is structured into 16 subsections covering the known non-motor symptoms in patients with PD. The influence of gender and age on PD, as well as the influence of gender and age on the non-motor symptoms of the disease are discussed in a separate, but very brief subsection. However, not all possible hypotheses are thoroughly examined, namely the combined influence of gender and age on both PD itself and on the specific non-motor symptoms. The description of the five known stages of Parkinson's disease is missing, as well as clarification on which of them certain non-motor symptoms are characteristic.

The conclusions and findings from the review of literature are presented too broadly and mainly consist of confirmatory statements, like the fact that "Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. In Bulgaria, there are around 12,000 PD patients. 2. Besides the usual motor symptoms, PD is also characterized by frequent and numerous non-motor symptoms (NMS); their frequency can reach up to 90%. NMS significantly worsen the quality of life of patients. 3. NMS are often not reported by patients and are not actively sought by treating physicians. Questionnaires have been developed for their detection. 4. There is no data on conducted research on NMS in PD patients in Bulgaria." In my opinion, the conclusions and findings from the literature review should be presented separately, without repeating well-known postulates about the frequency of PD and similar statements, focusing instead on methods for actively searching for non-motor symptoms of PD through specific questionnaires and the importance of each questionnaire in terms of its clinical significance and application.

The objective of the dissertation work is well formulated: to investigate the incidence of NMS and age and gender-related differences in patients with Parkinson's disease that presented in the specialized PD consulting office at the Clinic of Neurology in UMHAT "Dr. G. Stranski" – Pleven, affiliated with the Medical University – Pleven.

There are five **tasks** based on the objective that include: to determine the frequency of NMS in patients with PD in the studied group of patients from Bulgaria; to determine the mean incidence of each NMS in the PD patients and their frequency according to gender and age; to observe the correlation between the frequency of NMS and gender; to observe the correlation between the frequency of NMS and the age of patients; to observe the correlation between the incidence of NMS and the stage of disease.

Material and methods: There are 132 patients with NMS of PD included in the study that were chosen among a total of 280 patients with PD examined in the specialized PD consulting office at the Clinic of Neurology between January 2021 and May 2023. The individuals included in the study or their authorized relatives signed an informed consent for participation in the study. The study protocol was approved by the ethics committee at MU-Pleven.

Results and discussion: The results of the study are illustrated with 56 tables and 51 figures. However, each table is also depicted in the corresponding figure, which is placed after the table. In my opinion, this duplication is mostly unnecessary and does not facilitate the comprehension of the processed data; instead, it artificially increases the volume of the dissertation. The similarities and differences in the individual populations are systematically analyzed. The doctoral student explores all statistically significant differences between individual parameters and analyzes specific indicators related to the studied factors. However, the multiple repetitions of entire passages from the literature review in the so-called "discussion of own results" without linking them to the data from the student's studies do not make a good impression. In reality, a thorough discussion of the results of the dissertation work actually lacks. In separate passages, mainly the data from the literature are discussed, with the student's own observations being briefly mentioned. Regarding the so-called "neuropsychiatric symptoms," whose frequency is described as 58.33%, there is a lack of clear distinction among the individual symptoms. Depression is discussed separately, as well as being noted that it is observed in over 50% of patients in the 3rd and 4th stages of the disease without building a scientific hypothesis. In the subsection for gastrointestinal disorders, after giving a detailed recounting of the literature data, the author mentions in only one sentence that: "In our patients, the frequency of gastrointestinal disorders is lower - 66.66%. Constipation predominates." Once again, there is a lack of discussion of the author's own observations. One of the most important

conclusions for the current dissertation work is made on page 77, which is that “A statistically significant difference based on the stage and frequency and number of NMS is found for the following symptoms: gastrointestinal disorders, sleep disturbances, apathy, skin symptoms, psychiatric symptoms, depression, and cognitive decline”. The conclusion is not mentioned as important and is not added to the end conclusions of the dissertation work.

Conclusions: In accordance with the obtained data and analyzed results, the PhD student draws 9 (nine) conclusions, which are not adequately formulated, numbered, or arranged by significance. In my opinion, the most important among them are the following: Significant differences in the prevalence of NMS are observed according to age - patients with a higher average age more frequently experience cardiovascular diseases, neuropsychological symptoms are more common in older age; The most common NMS in men are: pain, urogenital symptoms, gastrointestinal symptoms, cognitive impairments, and sleep disturbances; For women, pain is also the most common, followed by gastrointestinal symptoms, cognitive impairments, cardiovascular symptoms, sleep and urogenital symptoms (equal percentage of patients for the last two symptoms); Seborrhea and hyperhidrosis prevail in men, while cardiovascular symptoms prevail in women.

Contributions: In my opinion, out of the total of 5 contributions, 3 contributions are of original, scientific-theoretical nature, and 2 are of confirmatory, scientific-applied nature. I can summarize them as follows:

Contributions of original nature: The overall frequency of non-motor symptoms in Parkinson's disease (NMS-PD) in the Bulgarian population has been investigated; the frequency of each of the NMS-PD has been studied; the gender and age characteristics in the predominance of NMS-PD have been investigated

Contributions of scientific-applied nature: A Bulgarian version of a questionnaire for the study of NMS-PD has been introduced, and one of the first studies in Bulgaria on non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease has been conducted.

In connection with the dissertation, 1 article has been published in a Bulgarian peer-reviewed journal and 2 in Bulgarian, non-peer-reviewed journals, with the doctoral student being the first author of all publications.

Conclusion: The dissertation work by Dr. Desislava Evlogieva Marinova is original and relevant. The doctoral student demonstrates good literary awareness, the ability to formulate the aim and achieve the objectives by applying modern questionnaire and statistical methods. Reasonable conclusions

are drawn based on the analysis of the results and the contributions are of significant scientific-theoretical and scientific-practical importance. A total of three publications related to the topic of the dissertation are presented. The attached documentation is complete, and all the requirements of DASRBA, the RIASDRBA and Rules for the development of academic staff at MU-Pleven have been met.

After considering all the points mentioned above, despite the critical remarks, I give my positive assessment and propose Dr. Desislava Evlogieva Marinova to be awarded the scientific and educational degree of “Doctor of Education and Science” in the scientific specialty of 'Neurology'.

03.05.2024

**На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Prof. Dr. Plamen Bozhinov**