



РЕЦЕНЗИЯ

От акад. Лъчезар Динчов Трайков, дмн
Професор по Неврология, Академик на Българска Академия на Науките,
Клиника по неврология, УМБАЛ “Александровска”.

На дисертационен труд на тема:
„ВЪЗРАСТОВО И ПОЛОВО ОБУСЛОВЕНИ РАЗЛИЧИЯ НА НЕМОТОРНИТЕ
СИМПТОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛЕСТ НА ПАРКИНСОН,,
за присъждане на научната и образователна степен „доктор“

Докторант: д-р Десислава Евлогиева Маринова,
Катедра Неврология и Неврохирургия, Медицински факултет, МУ Плевен
Научен ръководител Доц. д-р Мая Пенкова Дановска- Младенова, д.м.

Кратки данни от професионално творческата биография на кандидата.

Д-р Десислава Маринова е родена на 6 юни 1967 в гр. Берковица. Завършва специалност Медицина в МУ Плевен през 1992 год. Започва работа в Катедрата като ординатор от 1992 год., а като асистент от 2017г. Има придобита специалност по Неврология през 1999 год. Многократно е номинирана като изтъкнат преподавател в студентските анкети, за което е награждавана от ръководството на МУ. Д-р Маринова осъществява диагностична и експертна дейност в кабинета по Паркинсонизъм в Неврологична клиника от основаването на комисията по Паркинсонизъм. Зачислена е като докторант, самостоятелна форма на обучение за период от 3 години на 11.08.2020г. За срока от докторантурата д-р Маринова успешно е положила необходимите изпити и изпълнила задачите от одобрения индивидуален план. Дисертантката е отчислена с право на защита на 18.09.2023г.

Освен работата си по дисертацията, Д-р Маринова повишава квалификацията си с участие в квалификационни курсове по Невропсихология, Електрофизиология, участие в Национален конгрес по неврология, международни конгреси по неврология. По темата на дисертацията е публикувала 3 статии - 1 - в JBCR на МУ Плевен и 2 - в списание

„Неврология и Психиатрия“. Участвала е с 1 постер на XXII Национален конгрес по неврология 2023, награден, както и с постер в AD/PD 5-9 March 2024 Lisbon.

Данни за дисертацията

Дисертацията е написана на 122 стандартни машинописни страници и включва:

- Заглавна страница
- Използвани съкращения
- Съдържание
- Въведение
- Литературен обзор
- Цел
- Задачи
- Методи
- Собствени резултати
- Обсъждане
- Изводи
- Приноси
- Използвани литературни източници
- Апендикс

Съотношението между отделните части е оптимално. Обзорът съдържа 18 стр.; цел, задачи и методи - 3 стр.; собствени резултати- 52 стр.; обсъждане-8 стр, използвана литература – 20 стр.

Дисертацията включва 38 таблици и 52 фигури. В дисертационния труд са използвани 221 литературни източника на латиница; включени са и 7 източника на български автори в западни издания.

Темата на дисертацията „Възрастово и полово обусловени различия на немоторните симптоми при пациенти с Болест на Паркинсон“ е актуална и отразява съвременната необходимост непрекъснато подобряване на диагностиката и комплексното лечение на Паркинсоновата Болест (ПБ). Във връзка с нарастващо застаряване на населението в глобален мащаб, ПБ като невродегенеративно заболяване на зрялата и по-късна възраст, показва тенденция за увеличаване на честотата. В България няма

съвременно изследване на актуалната честота на пациентите с ПБ, не е създаден национален регистър на пациентите. От Националния Консенсус за лечение на ПБ се приема, че те са около 12 000, но според изследване на приема на някои средства за лечение на български пациенти с ПБ се установяват над 15 000. Методите за лечение и диагностика на ПБ са утвърдени от споменатия Национален Консенсус. От началото на настоящия век, актуален акцент в диагностиката и лечението на ПБ са т.н. „немоторни симптоми“ (НМС), отразени в многобройни публикации в научната литература. Установено е, че НМС имат съществено, в някои случаи доминиращо въздействие за влошаване качеството на живот на пациентите с ПБ. Познаването, диагностицирането и адекватното лечение на НМС са неотменна част от добрата медицинска практика и стратегия при лечение на ПБ. В България има само едно съобщение за обстойно изследване на болката като немоторен симптом при ПБ.

Въведението отразява актуалността на проблема във връзка с нарастващата честота на ПБ в световен мащаб и засиления интерес към една доскоро negliжирана болестна проява при ПБ –НМС. Отбелязва се, че в България няма системно проучване на НМС при ПБ.

Литературният обзор съдържа 18 стр., систематизиран в следните раздели:

Немоторни симптоми при ПБ. В този раздел е отбелязана заслугата на английски екип, оглавяван от изтъкнатия невролог Chaudhuri K от 2006 г. за значението на многобройните НМС при ПБ. Обстойно е описана както клиничната характеристика на над 30 НМС, така и методите за оценката им. Отбелязани са средната им честота и причините за различието в данните. Отражени са и обобщени данни от някои обширни изследвания на редица специализирани институции.

Възрастови и полови различия на НМС при ПБ

Влияние на възрастта. В тази част са разгледани проблемите, свързани с влиянието на възрастта върху честотата и преобладаването на определени групи НМС. Отделено е внимание на данни и становища за липса на такава връзка и /или за пряка корелация.

Влияние на пола. Информацията за влиянието на пола е разнопосочна не само при ПБ. И в този раздел са разгледани разнопосочните данни за влиянието на този фактор. Включени

са съобщения, които не само установяват такава зависимост, но посочват и групи НМС, характерни за мъжете или за жените.

Обобщението на литературните данни посочва, че:

- Честотата на НМС по литературни данни е висока и може да достигне и надвиши 90%
- НМС често не се съобщават от пациентите или не се търсят активно от лекуващите
- Няма данни за проведено системно изследване на НМС при пациентите с ПБ в България.

Цел. Целта на дисертацията, логично свързана с обобщението и изводите от литературния обзор е да се изследва честотата на НМС и възрастово и полово обусловените различия при ПБ, консултирани в специализиран кабинет по ПБ на Клиниката по Неврология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ при МУ Плевен.

За постигане на тази цел, са определени следните **задачи**:

1. Да се определи честотата на НМС при ПБ пациентите в изследваната група пациенти от България.
2. Да се определи средната честота на всеки един от НМС при ПБ пациентите и честотата им според пола и възрастта.
3. Да се проследи корелацията между честотата на НМС и половата принадлежност.
4. Да се проследи корелацията между честотата на НМС и възрастта на пациентите.
5. Да се проследи корелацията между честотата на НМС и стадия на заболяването.

Методиката на проучването позволява получаването на адекватни и достоверни резултати и включва:

Клиничен материал. Изследвани са 132 ПБ пациенти-58 жени и 74 мъже в различна възраст и различен стадий на заболяването, графично представени в 3 фигури. Стадиите са определяни независимо от двама невролози с опит

Анкетната карта, съставена от автора на български език и съдържа освен данни за пол, възрастта и стадия на ПБ и данни за НМС, групирани в 14 раздела: гастроинтестинални нарушения (**gastrointestinal disturbance**); болка (**pain**); сърдечносъдови симптоми (**cardio-vascular symptoms**); нарушения в съня (**sleep**

dysfunction); апатия (**apathy**); умора (**fatigue**); кожни симптоми (**skin symptoms**); невропсихиатрични симптоми (**neuropsychiatric symptoms**); респираторни дисфункции (**respiratory dysfunction**); сетивни нарушения (**sensory dysfunction**); сексуални дисфункции (**sexual dysfunction**); промяна в теглото (**weight change**), когнитивни нарушения.

Използваните **статистически методи** са подходящи за обработка на данните.

Собствени резултати и обсъждане

Разделът резултати представя получените собствени резултати и съдържа четири части.

Честота на НМС. Отчетена е висока честота на НМС -100%. Установено е, че преобладават пациентите с 9 и повече симптома. Тези данни са съпоставени с резултатите от повечето изследвания, които посочват честота около и над 90%.

Полова характеристика на НМС

Установени са най-честите симптоми при мъжете и жените. Прави впечатление приблизително еднакъв висок процент на болката и при двата пола (81,08% /84,48%). Интерес представлява и високата честота на когнитивните нарушения и при двата пола (71,62%/75,86%). Статистически значимо различие е установено само при някои симптоми. Сърдечно-съдовите симптоми преобладават при жените, а кожните при мъжете. Обсъдени са данните в наличната литература за категоричното влияние на половата принадлежност и доминирането на определени НМС. В повечето случаи се касае за обширни изследвания в сравнение с пилотния характер на настоящето проучване.

Възрастова характеристика на НМС

В настоящето изследване са установени някои сигнификантни различия в преобладаването на редица НМС според възрастта. Пациентите с по-голяма средна възраст 72 г. (48-86) имат по-често сърдечно-съдови нарушения: $K-W=11,5492$, $p=0.0007$. Такова различие, отново при средна възраст 72 г. (48-86) се наблюдава и за нервно-психичните симптоми - те са по-чести при по-зрялата възраст: $K-W=4.0993$ $p=0.0428$.

В литературата значението на фактора възраст при НМС не се интерпретира еднозначно, но преобладава становището за преобладаване на честотата и тежестта на НМС с напредване на възрастта.

Принос и значимост на разработката за науката и практиката

Научната разработка се отличава с ясна практическа насоченост за целите на диагностиката.

- За пръв път в България са изследвани НМС при ПБ. Проведеното изследване на НМС може да служи като модел за комплексна диагностика на ПБ.
- По аналогия на известни системни изследвания, за целите на диагностиката е създадена и изпробвана анкетна карта-въпросник и на български език. Въпросникът е удобен и лесен за употреба
- Установена е висока честота на НМС при ПБ пациентите, преобладават пациентите с голям брой симптоми- тревожен сигнал за качеството на живот.
- Изследвана е честотата на всеки един НМС.
- Изследвана е половата и възрастова характеристика в преобладаването на НМСПБ.

В заключение д-р р Десислава Евлогиева Маринова е съумяла да изработи задълбочен и изчерпателен научен труд. Изследването е много добре изпълнено. Тя е успяла да постигне това, поради великолепната литературна осведоменост и забележителното комбиниране на компетентни знания и умения с подходящ набор от съвременни методи. При дискутирането на данните прави впечатление лекотата и зрелостта, с която д-р Маринова комбинира данни от цялата палитра на неврологичния инструментариум, характерно по-скоро за изследователи с голям професионален стаж.

Всичко това ми дава основание да дам положителна рецензия и горещо да препоръчам на уважаемите членове на научното жури, да гласуват положително за присъждането на д-р Десислава Евлогиева Маринова на образователната и научна степен „доктор”.

07.05.2024 г.

София

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
акад. Лъчезар Трайков, д.м.н.

REVIEW

Of Acad. Prof. Lachezar Dinčov Traykov, MD, PhD, DSc,

Neurology Clinic, UMHAT "Alexandrovska", Sofia

Of dissertation work on the topic:

“AGE- AND GENDER-RELATED DIFFERENCES IN NON-MOTOR SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON’S DISEASE”

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

Doctoral student: Dr. Desislava Evlogieva Marinova,

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Maya Penkova Danovska-Mladenova PhD

Brief details of the candidate's professional biography.

Dr. Desislava Evlogieva Marinova was born in 1967 in the city of Berkovitz. She graduated in Medicine from Pleven Medical University in 1992. She started her residency in the Department of Neurology and Neurosurgery in 1992, since 2017 she is assistant. She obtained a specialization in Neurology in 1999. She has been repeatedly nominated as a distinguished teacher in student surveys, for which she has been awarded by the management of the Medical University. Dr. Marinova conducts diagnostic and expert activities in the specialized PD consulting office at the Clinic of Neurology in Dr. G. Stranski UMHAT – Pleven, affiliated with the Medical University – Pleven since its establishment. She was enrolled as a doctoral student, an independent form of education for a period of 3 years, on 11.08.2020. During her doctoral studies, Dr. Marinova successfully passed the required exams and completed the tasks from the approved individual plan. The doctoral student was expelled with the right to defend her thesis on September 18, 2023.

In addition to her work on her dissertation, Dr. Marinova enhances her qualifications by participating in qualification courses in Neuropsychology, Electrophysiology, participating in the National Congress of Neurology, and international congresses on neurology. On the topic of her dissertation, she has published 3 articles - 1 in JBCR at Pleven Medical University and 2 in the "Neurology and Psychiatry" journal. She has presented 1 poster at the XXII National Congress of Neurology 2023, which was awarded, as well as a poster at AD/PD 5-9 March 2024 in Lisbon.

Information about the dissertation work:

The dissertation comprises 122 pages and contains:

- Title Page
- List of abbreviations
- Contents
- Review of literature
- Objective
- Tasks
- Materials and methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Contributions
- Appendices

The ratio between the individual parts is optimal. The review of literature comprises 18 pages; the objectives, materials and methods - 3 pages; own results - 52 pages; discussion - 8 pages; used literature - 20 pages.

The dissertation includes 38 tables and 52 figures. The dissertation work draws its scientific base from 221 literature sources in English; as well as 7 sources by Bulgarian authors in Western publications.

The **dissertation topic** "Age and Gender-Related Differences in Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease" is relevant and reflects the present-day need for continuous improvement in the diagnosis and comprehensive treatment of Parkinson's Disease (PD). Given the increasing global aging population, PD as a neurodegenerative disease of older age shows a tendency towards an increased frequency. In Bulgaria, there is no contemporary study on the current frequency of PD patients, and a national patient registry has not been established. According to the National Consensus for the Treatment of PD, the estimated number of patients is around 12,000, but a study on the use of some treatments by Bulgarian PD patients has found over 15,000. The methods for treating and diagnosing PD are established by the above mentioned National Consensus. Since the beginning of this century, a current focus in the diagnosis and treatment of PD has been on the so-called "non-motor symptoms" (NMS), reflected in numerous publications in the scientific literature. It has been established that NMS have a significant, sometimes dominant impact on the deteriorating quality of life of PD patients. Understanding, diagnosing, and adequately treating NMS are essential components of good medical practice and treatment strategy for PD. In Bulgaria, there is only one report on a comprehensive study of pain as a non-motor symptom in PD.

The **introduction** reflects the relevance of the issue in light of the increasing frequency of PD globally and the heightened interest in a previously neglected aspect of the

disease manifestation in PD - NMS. It is noted that there is no systematic study of NMS in PD in Bulgaria.

The **review of literature** consists of 18 pages, organized into the following sections:

Non-Motor Symptoms in PD: This section acknowledges the contribution of an English team, led by prominent neurologist Chaudhuri K from 2006, which highlights the significance of the numerous NMS in PD. It extensively describes both the clinical characteristics of over 30 NMS and the methods for their assessment. The average frequency of these symptoms and the reasons for discrepancies in the data are noted. The review also incorporates and synthesizes data from several comprehensive studies conducted by various specialized institutions.

Age and Gender Differences in NMS in PD

Age influence: This section examines issues, related to the influence of age on the frequency and predominance of certain groups of NMS. Attention is given to data and opinions regarding the lack of such a connection and/or a direct correlation.

Gender influence: Information on the influence of gender is diverse, not only in PD. In this section, the varied data on the impact of this factor are discussed. Reports are included that not only establish such a dependency but also indicate groups of NMS characteristic of men or women.

The **overview** of the literature data indicates that:

- The frequency of NMS according to literature data is high and can reach or exceed 90%.
- NMS are often not reported by patients or actively sought by healthcare providers.
- There is no systematic study conducted on NMS in PD patients in Bulgaria.

Objective: The objective of the dissertation, logically following the overview and conclusions drawn from the literature review, is to investigate the frequency of NMS and age and gender-related differences in patients with PD that presented in the specialized PD consulting office at the Clinic of Neurology in Dr. G. Stranski UMHAT – Pleven, affiliated with the Medical University – Pleven.

The following **tasks** were determined:

1. To determine the frequency of NMS in patients with PD in the studied group of patients from Bulgaria.
- 2 To determine the mean incidence of each NMS in the PD patients and their frequency according to gender and age.
3. To observe the correlation between the frequency of NMS and gender.

4. To observe the correlation between the frequency of NMS and the age of patients.
5. To observe the correlation between the incidence of NMS and the stage of disease.

The **research methodology** allows for obtaining adequate and reliable results and includes:

Clinical material. 132 patients with PD were included in the study – 58 women and 74 men. The patients were from different age groups and in different stages of the disease. The data is shown in three figures. The stages of PD for each patient were determined independently by two qualified neurologists.

The survey **questionnaire**, composed by the author in Bulgarian, includes data on gender, age, PD stage, and information on NMS grouped into 14 sections: gastrointestinal disturbance; pain; cardio-vascular symptoms; sleep dysfunction; apathy; fatigue; skin symptoms; neuropsychiatric symptoms; respiratory dysfunction; sensory dysfunction; sexual dysfunction; weight change, cognitive decline.

The **statistical methods** that are used for data processing are suitable.

Results and discussion:

The section "Results" presents the obtained own results and consists of four parts.

Frequency of NMS. A high frequency of NMS was reported - 100%. It was found that patients with 9 or more symptoms predominate. These data are compared with the results of most studies, which indicate a frequency of around or above 90%.

Frequency of NMS by gender

The most common symptoms in men and women have been identified. It is worth noting that there is an approximately equal high percentage of pain in both sexes (81.08%/84.48%), as well as a high frequency of cognitive impairment in both sexes (71.62%/75.86%). Statistically significant differences were only found in some symptoms. Cardiovascular symptoms prevail in women, while skin symptoms prevail in men. The data are discussed in the available literature regarding the categorical influence of gender and the dominance of certain NMS. In most cases, extensive studies are discussed compared to the pilot nature of the current study.

Frequency of NMS by age

Some significant differences in the prevalence of various NMS according to age have been identified in the study. Patients with a higher average age of 72 years (range 48-86) more frequently exhibit cardiovascular disorders: K-W=11.5492, p=0.0007. Such a difference, again at an average age of 72 years (range 48-86), is observed for neuropsychiatric symptoms - they are more common in older age: K-W=4.0993, p=0.0428.

In the literature, the significance of the age factor in NMS is not interpreted unambiguously, but the prevailing view is for an increase in both the frequency and severity of NMS with advancing age.

Contribution and significance of the study for science and practice

The study has clear practical orientation towards diagnostic purposes.

- For the first time in Bulgaria, NMS in PD have been researched. The conducted study on NMS can serve as a model for comprehensive PD diagnostics.
- Following the example of well-known systemic studies, a questionnaire in Bulgarian has been created and tested for diagnostic purposes. The questionnaire is convenient and easy to use.
- A high frequency of NMS in PD patients has been established, with patients with a large number of symptoms predominating - a concerning sign for quality of life.
- The frequency of each NMS has been examined.
- The gender and age characteristics in the predominance of NMS in PD have been studied.

In **conclusion**, Dr. Desislava Evlogieva Marinova has succeeded in producing a thorough and comprehensive scientific work. The research is very well executed. She has achieved this due to her extensive literary overview and remarkable combination of competent knowledge and skills with an appropriate set of modern methods. In discussing the data, Dr. Marinova impresses with the ease and maturity with which she combines data from the entire spectrum of neurological tools, characteristic more of researchers with extensive professional experience. All of this gives me grounds to give a positive review and warmly recommend to the esteemed members of the scientific jury to vote positively to award Dr. Desislava Evlogieva Marinova with the degree of Doctor of Education and Science.

07.05.2024

Sofia

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Acad. Prof. Lachezar Dinchov Traykov, MD, PhD, DSc