

## СТАНОВИЩЕ

от асоцииран професор д-р Богдан Милков Драгански, ДМ,  
Факултет по Биология и Медицина, Университет Лозана, Швейцария  
(акад. дл., име, презиме, фамилия, н.ст. – научна организация)

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'  
професионално направление *Медицина*  
докторска програма *Психиатрия*

**Автор:** *Катрин Алексеева Арютова*

**Форма на докторантурата:** редовна/самостоятелна подготовка

**Катедра:** Психиатрия и медицинска психология

**Тема:** *Транслационно валидиране на психодиагностични тестове с помощта на функционално магнитно-резонансно изобразяване*

**Научен ръководител:** акад. професор д-р Дроздстой Стоянов, ДМН

(акад. дл., име, презиме, фамилия, н. ст. – научна организация)

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеното становище се основава на следните документи:

- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на забелязани цитирания

### 2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд на д-р Арютова търси отговор на клиничния проблем на „размиване“ на ясно определени граници между шизофренни и депресивни симптоми на фона на негативна симптоматика и когнитивна дисфункция при шизофрения и депресивно разстройство. Формулираната хипотеза е представена в контекста на липсата на обективни диагностични критерии в клиничната практика водещи до незадоволителни терапевтични резултати и оттам произлизащ спад на доверие сред

пациенти и техните близки. Проектът на д-р Арютова намира емпирично разрешение на съществуващия проблем прилагайки транслационен научен подход базиран на невроизобразителни техники – магнитно-резонансно изобразяване (МРИ). От особена стойност са не само оригиналният научен подход, но и значението за клиничната практика с ясно дефинирана стратегия за трансформиране на данните от научни изследвания в рутинно приложими практики с директен принос за диагностика, прогноза и мониторинг на терапевтичен ефект.

Авторката поставя гореописаната проблематика в центъра на своя дисертационен труд. Тя не само разграничава значимите недостатъци в научния ни подход към конкретния клиничен въпрос, но същевременно предлага елегантни решения. Аз съм особено впечатлен от широкия спектър на аналитични методи, които се отличават не само по себестойност, а са по-скоро взаимно допълващи се откъм интерпретационна гледна точка.

### **3. Познание на проблема**

Подробният литературен обзор, който по моя преценка, не пропуска нито един важен елемент от публикувания научен материал, доказва дълбоката степен на познание на авторката относно проблема за липсващи обективни методи за диференциална диагностика на застъпващи се клинични картини при шизофрения и депресивни заболявания.

Клиничната проблематика е представена в реалистичен план, анатомичните и функционални характеристики на мозъчните мрежи свързани с определен фенотип и психопатология за описани акуратно и в съответствие със съвременните познания и доказателства от научната литература.

Отличните методологични познания в областта на статистиката предразполагат сами по себе си и съответно познание на проблема и съществуващи решения в литературата. И тук, познанията са поставени в контекста на решаване на клиничния въпрос и произлизащи от него научни хипотези.

#### 4. Методика на изследването

Избраната методика на изследване играе решаваща роля за постигането на поставената цел и получаването на адекватен отговор на зададените въпроси в дисертационния труд. Едно от най-важните постижения на авторката е постигнатият баланс между новаторство и широко разпространени методи на изследване.

Емпиричните изследвания включват добре балансирани хомогенни от клинична и демографична гледна точка групи, които са представени с основни характеристики след адекватни статистически тестове гарантиращи липсата на други разлики освен клинични параметри. Броят на участници в групите е определен по-скоро в рамките на натуралистичния дизайн на изследването, отколкото със статистически тестове.

Двете използвани МРИ техники – структурно и функционално МРИ (фМРИ), етаблирани в невронауките неинвазивни методи, дават възможност за многократни изследвания при пациенти с депресия или шизофрения. От своя страна, двете приложения на фМРИ – в покой и по време на провеждане на параноидно-депресивната скала за самооценка на von Zerssen обогатяват портфолиото на изпълними техники и задачи приложими в клиничната рутинна дейност. По този начин се предлага прецедентен proof-of-concept, който да докаже по емпиричен начин дискриминативните възможности на всяка една от приложените МРИ техники поотделно, но и кумулативно за диференциална диагностика на частично припокриващи се индивидуални клинични картини при депресии и шизофрениии.

В своя научен труд д-р Арютова не само успява да събере достатъчно данни с високо качество, но и показва завидни имена на по-комплексните методи на статистически анализ. Мотивирана от желанието да обогати възможностите за интерпретация на постигнатите резултати, авторката прилага богата гама от широко използвани, но и малко достъпни мултивариатни статистически методи от областта на изкуствен интелект, които потвърждават отличните ѝ познания в областта.

Фокусирайки се върху клиничната значимост на поставения невро-биологичен въпрос относно възможността за акуратна диференциална диагноза, д-р Арютова

умело успява да анализира структурните и функционални МРИ данни, за да докаже емпирично поставените а priori хипотези. Представените научни експерименти се градят върху стабилните основи не само на теоретично добре формулирана хипотеза, но най-вече на дълбоко познаване на методиката – от генерирането на данни в оптимално контролирана среда през *lege artis* статистически анализ до интерпретацията на получените резултати.

## **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Литературният обзор поставя фокуса върху досегашните теории и изследвания за произхода на психични разстройства, за да постави риторичния въпрос относно валидността и надеждността на клиничната диагноза минавайки през обстойно представяне и критичен анализ на психометричния инструментариум и скали за самооценка използвани за рутинна диагностика и научни изследвания. На основата на систематичния обзор, д-р Арютова представя транслационните невронауки като възможност да се излезе от омагьосания кръг на циркулярна аргументация – търсене на т.нар. биомаркери за диагностика, които биват валидирани въз основата на клинична преценка, за да се върнем пак на мястото, откъдето тръгваме. Обзорът е организиран по достъпен за читателя принцип и покрива без пропуск необозримата гама от публикувани изследвания на тема анатомия, функция на мозъчните мрежи до методи за невроизобразяване и изследване на степента и посока на връзки между отделните мозъчни структури. Особено място е отделено на теоретичните модели на шизофрени и емпирични данни на ниво невротрансмитори, мозъчни мрежи и тяхната патофизиологична роля. Сам по себе си, уводът е с достатъчно високо качество, което би позволило самостоятелна обзорна публикация в значимо научно списание.

След дефиниция на целта и задачите на научния труд, д-р Арютова представя с нужното ниво на детайла пациентите включени в изследванията с техните демографични и клинични характеристики. Решението на авторката да проведе изследванията при пациенти представляващи натуралистична извадка, следва напълно основната работна теза с цел валидиране на научно издържани хипотези в

рутинната клинична практика. Изборът на участници в изследването, балансът на техните демографски и клинични данни играят важна роля при сравнителния анализ с публикувани резултати на подобна тематика. Проведените експерименти издържат всяко ниво на критика, особено по отношение на проведените статистически анализи. Представянето на резултатите във форма на таблици, графики и фигури е изпълнено професионално, без неточности или формални грешки. Частта от резултати, целящи да хвърлят мост към публикувани резултати и тяхната репликация, е достатъчна да ни увери във високото качество на извършената работа. Изследванията следват регулаторни и етични норми общоприети в България и ЕС.

Основният принос на новаторския анализ на функционални МРИ данни е в използването на изключително комплексните методи за каузален анализ на ефективната свързаност в състояние на покой основавайки се на методите на спектрално динамично каузално моделиране. За дефиниция на мозъчните мрежи, д-р Арютова използва мрежите и техните центрове познати от т.нар. resting-state литература.

Емпиричното валидиране на тази фундаментално нова концепция за изследване на мозъчна активност при пациенти с шизофрени, депресия и биполарно разстройство заслужава особено внимание. Идеята е основана върху принципни недостатъци на догматичния ни подход към използването на парадигми в контролираната, но изкуствена среда заобикаляща МРИ. Тук д-р Арютова генерира фМРИ данни паралелно с отговори на депресионно- или параноидно- специфични тестове по von Zerssen. МРИ данните са подготвени за статистически анализ в рамката на най-разпространения в света свободен софтуер за анализ на данни – Statistical Parametric Mapping, където авторката показва завидни умения. Главният принос на това изследване е емпиричното валидиране на клинично-психологични тестове в психиатрията с неинвазивен мониторинг на регионалната активност на мозъка чрез фМРИ.

Анализът на структурните МРИ данни следва каноните на т.нар. voxel-based morphometry, по-скоро с целта да извлече допълнителни характеристики за комплексния

мултивариатен анализ, който интегрира анатомичните и фМРИ данни в диагностичен и предиктивен континуум с висока чувствителност. Според мен, това е изключително и оригинално постижение, което би намерило реална реализация в клиничната рутина с научно-приложен потенциал да подпомогне вземането на диагностични и терапевтични решения от страна на лекуващите. Конкретният изследователски метод, вече етаблиран от докторантката, дава възможност за изследване на широка гама от терапевтични стратегии – фармакологични и не-фармакологични, не само в областта на шизофрени и депресии, но и за по-широк кръг психиатрични заболявания.

Като по-далечна цел, това изследване предоставя възможност за конвергентно крос-валидиране на етаблирани и не-етаблирани клинично-психологични тестове във виртуално всички области на клиничните невронауки с помощта на обективно измерване на мозъчната активност.

#### **6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Представеният списък с публикации отразява напълно резултатите на дисертацията и включва девет оригинални статии (първ автор) и една статия на български език. Имайки предвид, че публикациите са от последната година, цитирането в трудовете на други автори ще се увеличи в идните няколко години. Фактът, че в четири от статиите докторантката е на първо място в авторската листа, говори за нейната определяща роля от формулирането на клинично-биологичния въпрос през анализа на данни до подготвянето на тези статии за публикация.

Личното участие на докторантката в проведеното дисертационно изследване е определящо. За това свидетелстват както дисертационния труд, така и публикуваните статии и монографии, от които става ясно, че формулираните приноси и получени резултати са лична заслуга.

Нямам никакви критични забележки или препоръки към проведеното изследване и представените материали.

## 7. Автореферат

Авторефератът, пресъздаващ накратко основните щрихи на научния труд, отговаря напълно на регламентирания изисквания и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд **съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката** и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката *Катрин Алексеева Арютова* притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Психиатрия и медицинска психология, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на *Катрин Алексеева Арютова* в докторска програма по Психиатрия.

24.04.2022 г.

Изготвил                      становището:  
асоцииран професор  
Богдан Милков Драгански, ДМ

 Заличено на основание  
Чл.5 §1, б. "В" Регламент (ЕС)2016/679

inski  
ie  
ne