



DEPARTMENT OF PSYCHIATRY
QUEEN'S UNIVERSITY
c/o Providence Care Hospital
752 King Street West
Kingston, ON K7L 4X3

16 Август 2024

Рецензия



На дисертационния труд " ТРАНСЛАЦИОННО КРОС-ВАЛИДИРАНЕ НА НЕВРОИЗОБРАЗИТЕЛНИ И МОЛЕКУЛНИ БИОМАРКЕРИ ПРИ ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА УНИПОЛЯРНА И БИПОЛЯРНА ДЕПРЕСИЯ " на д-р Анна Александрова Тодева-Раднева, за придобиване на образователна и научна степен доктор по медицина (психиатрия).

От: Проф. д-р Румен Василев Милев дм

MD PhD FRCPsych FRCPC DFAPA DFAPA

Professor of Psychiatry and Psychology

Vice President, Medical and Academic Affairs, Providence Care, Kingston, On

Executive Chair, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

При подготовката на тази рецензия аз прегледах горната дисертация, написана на български език, и автореферата на дисертацията, предоставено на български и английски език. Дисертацията е написана на 122 страници и илюстрирана с 11 таблици и 16 фигури и са цитирани 246 литературни източника. Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра "Психиатрия и медицинска психология" в Медицински Университет – Пловдив.

Дипломната работа започва с въведение, като се фокусира върху важноста на специфични диагностични критерии за психични разстройства, които в момента се основават основно на феноменологията. Диагностицирането на психични разстройства въз основа на неспецифични клъстери от симптоми също допринася за високата степен на коморбидни заболявания, срещани в момента при използване на диагностичните класификации. Подчертава се липсата на биологични маркери за диагнозата въз основа на новите открития в невронауките. При липса на подходяща диагноза не е изненадващо, че използваните методи на лечение не са непременно ефективни при лечението на нарушенията и предотвратяването на бъдещи епизоди. Значението на диагностицирането и лечението на психичните заболявания остава висок приоритет, тъй като според Световната здравна организация се увеличават и честотата както на голямо депресивно разстройство, така и на биполарно разстройство и засягат над 300 милиона души по света.

Традиционно биполарното разстройство и голямото депресивно разстройство се разглеждат като различни категории психични разстройства, въпреки че напоследък те се концептуализират като континуум. Подчертава се значението на разработването на нови диагностични критерии за разграничаване на депресивните епизоди в контекста на биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство.

Кратък исторически преглед на психиатричната класификация, започвайки от идеята за унитарната психоза, разработена от Гризингер, и нозологичния подход на Е. Крепелин за психиатрична класификация, е използван като отправна точка за позициониране на целите и задачите на работата по-късно.

Предоставен е подробен преглед на съвременната литература за използване на МРИ и фМРИ и конкретният фокус е върху структурните и анатомичните находки в различни области на мозъка, включително намаляване на сивото вещество в кората и промени в по-дълбоките мозъчни структури като лимбична система, предна цингуларна кора, таламус, хипокампус и др. Прегледът на литературата се фокусира и върху ролята на генетичните и епигенетичните фактори в патофизиологията на афективните разстройства. Подновен е фокусът върху некодиращите и микро РНК и депресивните разстройства, по-специално използвани за измерване на терапевтичния отговор.

Подробният преглед на литературата позволява формулирането на конкретни цели и задачи, като основната цел на дипломната работа е изследването на потенциални биомаркери за диференциална диагностика както от невроизобразителен, така и от молекулярен аспект. Формулирани са следните задачи: оценка и сравнителен анализ на функционалната свързаност в покой както при пациенти, така и при здрави контроли; оценка на разликите във функционалния МРИ по време на когнитивна задача при пациенти с голямо депресивно разстройство или биполарно разстройство; оценка на диференциалната експресия на предварително подбрани некодиращи РНК и микро РНК, свързани с нарушения на съня при голямо депресивно разстройство и биполарно разстройство (в сътрудничество с Катедрата по патофизиология). Това изследване прилага нови статистически методи за анализ на вече събрани данни от изображения и прилагане на новата парадигма на фМРИ в независима кохорта.

Критериите за включване са възраст между 18 и 65 години с установена диагноза по DSM-5 за голямо депресивно разстройство или биполарно разстройство с умерен или тежък депресивен епизод с MADRS над 20 и YMRS под 3. Хората с висок риск от самоубийство са изключени, а за здравите контроли всяка анамнеза за минали психиатрични разстройства също е изключваща.

Проучването обхваща общо 115 участници, включително 45 здрави контроли; 35 пациенти с депресивни епизоди и голямо депресивно разстройство и 35 пациенти с голям депресивен епизод при биполарно разстройство. Дванадесет участници са изключени поради артефакти, което води до окончателна извадка от 103 участници (43 здрави контроли, 35 големи депресивни епизоди и депресия, 25 и биполарна депресия).

Вторият компонент набира 96 участници от 50 здрави контроли и 46 пациенти с депресивен епизод с голямо депресивно разстройство или биполарно разстройство, след като се изключат 18 участници по различни причини, крайната група се състои от 78 участници, 40 са здрави контроли, 23 са с голямо депресивно разстройство и 15 с биполарна депресия

Изследователският проект включва значими експерименти, оценка и анализ, които са добре описани в текста, а резултатите са представени ясно както в текст, така и във фигури и таблици. Има някои значими открития както в образната диагностика, така и при структурно-анатомичния, но и функционален МРИ. Използването на периферни РНК биомаркери също е добре документирано.

Дискусионната секция е много изчерпателна и сравнява констатациите с прегледа на литературата и резултатите от тази работа, свързвайки ги логично и смислено.

Изводите от представената работа са валидни и отразяват експерименталната и аналитична работа на проекта. Те са добре обобщени в дисертацията, но накратко, промените във функционалната свързаност, открити при пациенти с депресия, но не и при здрави контроли, са показатели за много от основните болестни процеси както при униполярна, така и при биполярна депресия. Освен това, някои специфични разлики могат да се използват в бъдеще за разграничаване на униполярни и биполярни депресии. Изследването и анализът на микро РНК също може да помогне за разбирането на някои неспецифични симптоми, често срещани и при двете разстройства, но също и при други психични разстройства.

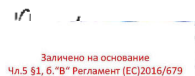
Този труд има значителни теоретични и методологични приноси, като разработване на нова парадигма за изследване на когнитивните функции с емоционални дистрактори и използване на интердисциплинарен транслационен подход за генериране на допълнителни данни, които да помогнат за изясняване на етиологията и патогенезата на афективните разстройства. Други приноси в областта включват демонстриране на възможността за използване на променената свързаност между предната цингуларна кора и малкомозъчните крачета като потенциален диференциращ маркер при униполярна и биполярна депресия. Някои от събраните пилотни данни могат да бъдат полезни за бъдещо изследване на мозъчната активност

по време на когнитивни задачи, за да се помогне за разграничаването на униполярното от биполярното разстройство. Освен това бяха генерирани някои пилотни данни от потенциално установяване на молекулярно-биологични биомаркери за диагностика и наблюдение на отговора на лечението при разстройства на настроението.

Д-р Тодева-Раднева е представила части от това изследване на няколко национални и международни срещи и е публикувала три рецензирани статии като първи автор.

В обобщение, представените дисертационна работа и автореферат отговарят на изискванията за присъждане на ОНС доктор по медицина и препоръчваме на почетното жури да подкрепи д-р Тодева-Раднева за образователна и научна степен "доктор" по медицина, докторска програма психиатрия.

С уважение:



Проф. д-р Румен Василев Милев дм
MD PhD FRCPsych FRCPC DFAPA DFAPA
Professor of Psychiatry and Psychology
Vice President, Medical and Academic Affairs, Providence Care, Kingston, On
Executive Chair, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)