

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Христо Цеков Цеков, д.м., Началник Клиника по неврохирургия към Аджибадем Сити Клиник – Токуда Болница ЕАД, София

Относно: Дисертационен труд на д-р Милко Димитров Милев, лекар в Аджибадем Сити Клиник – Токуда Болница ЕАД, София, на тема „Мултимодално интраоперативно електрофизиологично невромониторирание при неврохирургични оперативни интервенции“ за присъждане на Образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „неврохирургия“ с научен ръководител доц.д-р Владимир Стефанов Наков, д.м.

Неврохирургичната специалност претърпя революционни промени през последните десетилетия, като от етапа „структурно определяне на зоните с функционална значимост“ е вече на нов етап с регистриране на „функционално активните зони от нервната система“. От дългогодишния опит се знае, че интраоперативното съхраняване на точно определена нервна структура отговорна за дадена функция, не винаги означава съхраняването на тази функция за организма, поради наличието на феномени свързани с динамична промяна в местоположението и съотношението на структурите и изменения в нормалните съотношения и ход на нервните елементи в резултат на патологични формации и процеси. Целта на регистрацията на функционалната активност с електрофизиологичното мониториране е предотвратяване настъпването на траен или преходен неврологичен дефицит в хода на неврохирургичната интервенция. Това налага установяването и развитието на модалности в целия комплекс „неврохирургично лечение“ вкл. изграждането на алгоритми за оценка на риска от постоперативен дефицит въз основа на електрофизиологичните показатели. Това кратко експозе нагледно предава същността на работата на д-р Милев, подчертава нейната актуалност и социална значимост.

Д-р Милко Димитров Милев е роден през 1986 година в град Чирпан, а в гр. Сливен завършва средното си образование с отличен успех. Магистърска степен по медицина придобива в МУ гр. София през 2010, през 2011 година започва специализация по неврохирургия в УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“, а от 2015 год. е специализант в УМБАЛ „Токуда“, където завършва специализацията си през 2016 година. Завършва курс “EFIC – European Pain School 2007” в Сиена, Италия; “Pain Medicine” курс в МУ София; Research Course - EANS, Краков, Полша. Участвал е в няколко изследователски проекта през 2006, 2007, 2008, 2009 и 2010 години в изучаване на невропатната болка. Представен е списък от 22 пълнотекстови публикации в наши и чужди списания, 58 резюмета от участие в научни конгреси и други форуми. Член е на Българската и Европейската асоция по неврохирургия, ползва писмено и говоримо английски език, компютърната му грамотност е на висота.

С настоящата дисертация д-р Милев се стреми да анализира значението на различните електрофизиологични критерии при невромониторирането, да изследва взаимодействията им с

други клинични особености на индивидуалния случай и специфики на хода и естеството на конкретната хирургична интервенция и да филтрира комплекса от най-съществените показатели, които позволяват практическото приложение на моделите за оценка на риска от неврологична увреда.

Дисертацията е написана върху 177 страници на издържан български език, като литературният обзор е от 26 страници, обхващащ 189 литературни източници, като 12 публикации са на български автори. Литературните източници са актуални по време и тема на разработване. Дисертацията е богато онагледена с 91 графики, 4 фигури и 2 таблици. Към дисертацията е приложен автореферат изработен съгласно изискванията. Към дисертацията прилага 6 пълнотекстови стадии с Импакт фактор и 5 резюмета от участия в конгреси у нас и в чужбина. Изключително внимание е обърнато на някои биофизични процеси определящи реактивността и поведението на нервната тъкан в ЦНС при подлагането и на външна електрическа стимулация. Проведен е систематичен анализ на наличните литературни данни за достоверността на различните електрофизиологични критерии при интраоперативната диагностика и превенция на увреждането на първичния моторен кортекс и кортикоспинални пътища. Осъществен е преглед на методиките за мониториране на очедвигателните нерви, както и опциите за регистрация на активността на външните очни мускули. Направения обзор на литературата е пълен и обобщава наличната за момента информация за спецификите на електрофизиологичното невромониториране на соматомоторната система и очедвигателни нерви в неврохирургичната практика, при което се установяват проблемните аспекти и необходимостта от допълнителен анализ на електрофизиологичните критерии по отношение информативността им за диференциране на рисковите събития и действия в хода на оперативната намеса. Анализването на литературните данни води до поставянето на ясна и конкретна цел: Да се установи комплекс от електрофизиологични критерии с оглед осигуряване на навременна и достоверна идентификация на повишен риск от увреда на моторен кортекс и кортико – спинални пътища и очедвигателни нерви.

За постигането на тази цел авторът си поставя следните конкретни задачи:

1. Да се идентифицират факторите модифициращи постоперативния функционален статус.
2. Да се идентифицират факторите, модифициращи електрофизиологичните критерии.
3. Да се идентифицират взаимосвързаностите между електрофизиологичните критерии и постоперативния функционален статус.
4. Да се генерират мултифакторни предиктивни класификационни машинни модели.
5. Да се проведе оптимизация на мултифакторните модели посредством елиминиране на нискоинформативните фактори и редукция на информационния шум.
6. Да се генерира финален олигофакторен машинен модел и да се анализират критичните стойности на електрофизиологичните критерии за оценката на риска за настъпване на

неврологична увреда на системите, както и ефектите на модификаторите по задача 1-2 върху критериите и постоперативния резултат на модела.

Материалът, на който се базира дисертационния труд, обхваща 174 оперативни интервенции извършени с прякото участие на автора в болница Токуда за периода 2016 – 2021 година, разделени в две основни групи. В първата група са включени 130 клинични случая, при която група в хода на оперативната интервенция са обследвани електрофизиологично пространствените отношения на зоната на интервенцията към първичен моторен кортекс и кортикоспинални пътища или е извършвана електрофизиологична оценка на функционалния статус на горните структури. Втората група е съставена от 44 оперативни случая, при които интраоперативно е провеждана електрофизиологична локализация и оценка на функционалния интегритет на 61 очедвигателни нерва при операции на черепната база и мозъчния ствол. За провеждането на това проучване са използвани 3 апарата с различен обseg на програмируемите задания и наличните модалности – NIM Eclipse E3, NIM Eclipse E4 NIM Neuro 3.0., като подборът на апаратурата за всеки един случай е продиктувана от броя и вида на необходимите модалности и броя на необходимите отвеждания. Техническото обезпечаване на всички операции е направено почти като ръководство за употреба, което е особено важно за внедряването на такава апаратура. Разработени в този дух са и техниките за директна кортикална стимулация, картиране на кората, мониториране на соматомоторната система. Изключителен интерес представлява мониторирането на очедвигателните мускули /m.rectus inf.; m.obliquus sup.; m. rectus lateralis/, за които са отговорни съответни очедвигателни мускули и респективно структури от мозъчния ствол и черепната база /n.oculomotorius; n.trochlearis; n.abducens/. С оглед прецизното селективно поставяне на тези електроди е разработена техника за ултразвуков контрол.

Статистическият анализ предизвиква възхищение. Първичният анализ на данните в графична среда се провежда с помоща на Microsoft Excel 365, а последвалият статистически анализ се реализира през «скриптовите тетрадки» на разширението на интерактивната развойна среда JupyterLab . В хода на сложна обработка на данните , дискриптивен и статистически анализ и съответно генериране на илюстративни графики са използвани модули на програмния език Python и развойната среда на JupyterLab. Дяловото разпределение на случаите по номинални категории е провеждано чрез Fisher's exact test. За сравнение на средните стойности и разпределението на количествените променливи е провеждан t – тестът на Student. За сравнение на стойностите на рангови променливи или при отхвърлянето на нормално разпределение на количествените променливи и чрез теста на D'Agostino и Pearson е прилаган непараметричния U – тест на Mann-Whitney-Wilcoxon. Сравнението на количествените променливи между три или повече групи е осъществявано посредством анализ на дисперсията (ANOVA), който е провеждан в едно- и дву – факторния си подвид. За установяването на значими разлики между отделните двойки групи при значим ANOVA тест е прилаган post-hoc HSD(honestly significant difference) тест на Tukey. Сравнението на стойности на рангови променливи между три и повече групи, както и на количествени променливи при неприложимост на ANOVA според горните условия е осъществявано посредством H – теста на

Kruskal и Wallis, a post – hoc анализът за разлики между групите по двойки чрез теста на Dunn. За осъществяването на корелация между две количествени променливи е използван коефициентът на Pearson, а в случаите на рангови променливи – ранговите корелационни коефициенти на Spearman и Kendall. Като статистически значими са приемани стойности на p – коефициента по-малки или равни на 0,05.

При болните от първата група – 130 пациента със средната възраст е 55,7 години, 66 мъже и 64 жени. Основната диагноза е обемзаемащи процеси /118 болни, 90,9%/, а при по-малка част от тях – 12/9,23%/ се касае за мозъчно-съдова болест. В групата с туморни формации е провеждано основно картиране и мониториране на супратенториалните сензомоторни зони и пътища доминират тези, при които процесът ангажира Sulcus centralisq Sulci et Gira pre- et post – centralis – 35 /29,5%/ случая. При 75% от оперираните е отчетена радикална резекция, а при 23,3% – субтотална и в 1,7% – като частична. При 28 случая са отчетени промени в електрофизиологичните параметри категоризирани като рискови с оглед засягане функционално активна зона и е променен хода на оперативната интервенция. При 47 от случаите е провеждана директна кортикална стимулация на двигателната кора. Като цяло не се наблюдава съществена разлика във функционалния статус – пред и постоперативно, което потвърждава ефикасността на електрофизиологичния контрол. Проведени са 44 оперативни интервенции с локализиране и мониториране на черепно мозъчни нерви при оперативни намеси на черепната база – 9 /14,8%/ случая с н. окуломоториус, 12/19,7% н. трохлеарис и 40/65,6%/ на н. абдуценс. Средната възраст на пациентите е 50 години, като 65,9% от пациентите са от женски пол и 15 /34,1% / от мъжки пол. При повечето болни електродите са имплантирани под ехографски и електрофизиологичен контрол.

Изводите се дефинират логично от анализа на литературния обзор и статистическата обработка на постигнатите резултати, като са направени както по отношение електрофизиологичното обследване на моторна кора и кортикоспинален тракт, така и по отношение на очедвигателните нерви. Обобщени изводите изглеждат по този начин: 1. Монофакторният анализ на електрофизиологичните критерии не дава достатъчно достоверна оценка на риска от неврологична увреда, за разлика от мултифакторните модели от машинно самообучение, които могат да класифицират успешно случаите, при които ще настъпи увреда на соматомоторната система. 2. Мултифакторни класификационни модели могат да бъдат оптимизирани чрез селектиране на реално значимите за класификационния процес променливи, при което се опростява приложението им при запазване или повишаване на точността на прогнозата. 3. Анализът на модела за посоката на класификация на случаите в позитивната или негативната група при различни стойности на електрофизиологични критерии, в контекста на съпътстващи модификатори и рискови фактори, може да идентифицира прагови стойности на електрофизиологичните показатели по отношение риска от увреда на соматомоторната система. 4. Амплитудата на кортикални МЕР под 50% се свързва с неврологичен дефицит, а между 50 и 100 % са с повишен риск от дефицит, като крайният резултат се определя от допълнителни модулиращи фактори: предоперативен статус, интензитет на стимулация, възраст и невъзможност за провеждане на тотална резекция на солидния тумор. 5.

Комбинацията от регистрирането на надпрагов моторен отговор при субкортикална монополярна стимулация с интензитет под или равен на 5 mA със спад на процентната амплитуда на транскраниалния МЕР под 50% от началната е свързана с риск от настъпване на късен, умерено тежък или тежък постоперативен двигателен дефицит. По отношение приложението на електрофизиологичните изследвания на черепно-мозъчните нерви изводите са следните: 1. Ехографският контрол върху позицията на интраорбиталните електроди подпомага акуратното им позициониране и води до по-ниски импеданси при анатомично трудни локализации. 2. Импедансометричният контрол върху позиционирането на електродите се асоциира с по-често отвеждане на отговор при директна нервна стимулация. 3. Комбинацията от ехографски и импедансометричен контрол позволява отвеждането на висококачествени отговори на н. трохлеарис. 4. Класификационните модели от машинно самообучение успешно идентифицират рисковите за наличие на постоперативна увреда на очедвигателни нерви случаи, както и стойностите на електрофизиологични критерии, свързани с повишен риск от настъпване на дефицит. 5. Латенцията на отговора при директна нервна стимулация е стабилен показател, корелиращ със зоната на стимулация и може да служи за отдиференциране на неспецифични отговори и артефакти. 6. Установява се висок риск за увреда на очедвигателни нерви при операции на базални менингиоми с експониран цистернален сегмент на нерва. 7. Настъпване на постоперативен дефицит е свързано със спад на амплитудата на сумарните мускулни потенциали при директна стимулация на н. абдуценс под 100 мкВ.

Дисертацията се отличава с изключително прецизното документиране, точни анализи с помощта на великолепна статистическа обработка и приносите са съществени и правилно формулирани. Приносите са добре формулирани в три аспекта:

Научно теоретични

1. В литературен обзор са посочени настоящите концепции и практически резултати от електрофизиологичното интраоперативно мониториране на първичен мозъчен кортекс и кортикоспинални пътища и очедвигателни нерви.
2. Подробно анализирани методи за локализиране на първичен моторен кортекс и кортикоспинален тракт и електрофизиологичните критерии за преценка на риска позволяват да се предложат подходящи комплекси от електрофизиологични тестове за предотвратяване настъпването на тяхната увреда в хода на оперативната интервенция.

Методични

1. Установените взаимоотношения между постоперативния статус, особеностите на клиничния случай и електрофизиологичните находки от интраоперативно мониториране за случаи с интервенции в супратенториалното пространство, заплашващи соматичната двигателна функция и в близост до очедвигателните нерви и техните ядра, дават основата за провеждане на селективен анализ на комплексните взаимовръзки.

2. Модел от машинно самообучение чрез алгоритъм за gradient boosted decision trees в областите на невроонкологията, оперативната неврохирургия, интраоперативната неврофизиология.
3. За пръв път е направена оценка на точността на прогнозата на класификационните модели на база показатели, резистентни към пропускане значението на фалшиво позитивни и фалшивонегативни резултати, което позволява неутрализирането на ефекта на дисбаланса на групите по квалификационен белег.
4. Определените прагови стойности на обследваните електрофизиологични критерии, както и изменението на тези прагови стойности при промяна на съпътстващи модификатори, рискови фактори и други електрофизиологични показатели, позволяват оценка на риска за настъпване на увреда на първичен моторен кортекс и кортикоспинален тракт и на н. абдуценс.

Научно – приложни

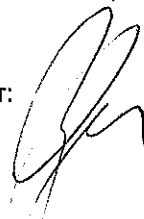
1. Създадените олигомодални класификационни модели за оценка на риска от настъпване на увреда на първична мозъчна кора и кортикоспинален тракт при операции на супратенториални тумори на база характеристики на пациента, тумора, оперативната интервенция и по електрофизиологични критерии са рутинно приложими в неврохирургичната оперативна практика.
2. Разработен е алгоритъм за генериране на индивидуализирано калибрирани криви на стойностите на електрофизиологични критерии спрямо риска от настъпване на увреда на първична моторна кора и кортикоспинален тракт за целите на динамична оценка на находките от интраоперативното невромониторирание.
3. Създадена и описана е техника за акуратно, ехографски – и импедансометрично контролирано позициониране на флексибилни интраорбитални електроди за целите на мониториране на очедвигателни нерви с общодостъпно оборудване.
4. За пръв път в литературата е даден протокол за ехографски асистирано позициониране на интраорбитални електроди за мониториране на м. obliquus sup..

В заключение : За провеждане на защитата на д-р Милко Милев са спазени всички законови срокове и изисквания. Дисертационният труд на д-р Милко Милев е напълно завършен, съдържа съществени приноси с които се подобрява значително качеството и сигурността на оперативното лечение на новообразования в двигателната зона на ЦНС и черепната основа. От личните ми впечатления и дейността на д-р Милев смятам, че той е изграден специалист - неврохирург, педантичен и последователен в научната и практическата си дейност. Дисертационният труд отговаря на всички условия и изисквания на Закона за развитие на Академичния състав на Република България и Правилника на Аджибадем Сити клиник УМБАЛ «Токуда болница» - София,

което ми позволява да гласувам с удоволствие за присъждането на образователната и научна степен «доктор» на д-р Милко Милев.

20.12.22 София

Рецензент:

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized, somewhat abstract representation of a name.

