

## СТАНОЗИЩЕ

ОТ ПРОФ. НИКОЛАЙ ДРАГАНОВ МЛАДЕНОВ дмн

НАЧАЛНИК КЛИНИКА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА ЕАД

ОТНОСНО: ПРОЦЕДУРА

По защита на дисертационен труд на тема **„Мултимодално интраоперативно електрофизиологично невромониториране при неврохирургични оперативни интервенции“** по докторска програма „Неврохирургия“, в областта на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1 Медицина, на докторанта д-р Милко Димитров Милев към Клиника по Неврохирургия, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда ЕАД.

Представените от д-р Милко Димитров Милев документи на основание чл.4 от закона за развитие на академичния състав на РБ, чл.31 от Правилника за прилагане Закона за развитие на академичния състав на РБ, чл.29 от правилника за развитие на академичния състав на Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда ЕАД, решението на Научния съвет (Протокол № 43/29.09.2022 г. и заповед №15.03.393#1 от 18.11.2022 дават необходимото правно основание за разкриване на процедура по публична защита на дисертационен труд на тема **„Мултимодално интраоперативно електрофизиологично невромониториране при неврохирургични оперативни интервенции“** на д-р Милко Димитров Милев.

### 1. БИОГРАФИЧНИ ДАННИ ЗА КАНДИДАТА

Д-р Милко Димитров Милев завършва Висше медицинско образование, магистърска степен в София, през 2010 година. За периода 2011 - 2016 придобива специалност по неврохирургия, като първоначално е зачислен като специализант в Неврохирургия с база УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, а в последствие Клиника по Неврохирургия на УМБАЛ Токуда ЕАД. В хода на своето образование по медицина завършва обучителни курсове по менажиране и лечение на болката: “EFIC – European Pain School 2007” в Сиена, Италия и “Pain Medicine” в Медицински Университет София.

### 2. НАУЧНО - ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

#### 2.1 КОЛИЧЕСТВЕНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА НАУЧНАТА ПРОДУКЦИЯ

Представените публикации на д-р Милко Димитров Милев са 22 на брой, обхващат периода 2005 -2022, публикувани в наши и чужди референтни списания - списание Българска Неврохирургия; J Bulg Cancer Soc; Mol Genet Genomics; Surg Neurol Int.; Asian Journal of

Neurosurgery; Journal of Biomedical and Clinical Research. Регистрирани са и 55 участия в научни форуми, както в страната, предимно Национални Конференции по Неврохирургия; International Congress of Medical Sciences, Sofia така и участия в международни прояви - EANS Virtual Congress, Belgrade; International Society of Intraoperative Neurophysiology Meeting, Madrid, Spain; Proceedings of the EANS congress, Brussels, Belgium. За периода от 2006 – 2010 година участва в серия от изследователски проекти, със съответно приложени публикации в областта на модулиране на невропатична болка, ефектите на нестероидни (фито-) и стероидни естрогени на ноцицепция/хипералгезия и възпалителна реакция.

Представени са 6 публикации свързани с дисертационния труд и 5 участия в конгреси, със съответните презентации.

## **2.2 ХАРАКТЕРИСТИКИ НА НАУЧНАТА ДЕЙНОСТ НА КАНДИДАТА**

Предоставеният за оценка научен труд на тема „**Мултимодално интраоперативно електрофизиологично невромониторирание при неврохирургични оперативни интервенции**“ е структуриран по следния начин:

- Обемно - съдържа 159 страници, 91 фигури, 3 глави, обобщение и изводи и списък на използваната литература от 189 заглавия. Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита пред научното жури, в състав от 5 хабилитирани лица, 2 вътрешни и 3 външни членове.

- Структурата е изпълнена в изискуемата по стандарт форма – използвани съкращения, въведение, литературна справка, цел, задачи, материал и методи, резултати, обсъждане на резултатите, изводи и приноси;

- В първата част касаеща **литературната справка**, дисертантът е съумял с необходимата клинична вещина да декларира възможността за редуциране на структурните увреди по време на неврохирургично лечение чрез използване на интраоперативния невромониторинг. Целта на ИОНМ е предотвратяване на настъпването на траен или преходен неврологичен дефицит в хода на подготовка и провеждане на оперативна неврохирургична интервенция. Постига се посредством две основни подразделения на методиката – локализация на функционално важни структури (кортикални зони, ядра или снопове нервни влакна) и постоянно или интермитиращо проследяване на функционалния интегритет и пълноценното функциониране на определени нервни зони, структури или мрежи. Интраоперативното невромониторирание е основен метод на определяне на разположението на функционално важни зони от нервната система в хода на неврохирургични оперативни процедури.

Направената литературна справка **обхваща 2 функционални зони на оценка: моторен кортекс, кортико-спинален тракт и зоната на очедвигателните нерви.** От горното изложение е видно, че картирането на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт и

мониторирането на соматомоторната система могат да спомогнат при ограничаване на риска за увредата им в хода на оперативната интервенция и на вероятността от развитие на стационаран постоперативен двигателен дефицит при супратенториални патологични процеси. Не на последно място е и възможността за функционална демаркация на резекционната граница при обемзаемащи лезии, позволяваща прецизирането ѝ и безопасния обем на резекция при нарушаване на нормалните анатомични взаимоотношения. Анализът на характеристиките на моторните евокирани потенциали от директна стимулация на първичен моторен кортекс се отличава като тест с висока чувствителност по отношение идентифицирането на постоперативни дефицити, но сравнително високия процент на фалшиво позитивните резултати изисква комбинирането му с други електрофизиологични критерии. Аналогични са предимствата и недостатъците и на рисковата оценка въз основа електрофизиологичното измерване на дистанцията до кортико-спинален тракт посредством субкортикална стимулация, което освен това е и метод с локализационни характеристики, позволяващ динамична оценка на взаимоотношенията на хирургичната граница с двигателните пътища. Освен това се установява и повишена точност на прогнозата за постоперативен дефицит и реално изразено намаление честотата на тези събития **при комбинирането на два или повече електрофизиологични теста.**

От направения литературен преглед по второто направление, мониторирането на очедвигателните нерви е видно, че то може да допринесе за **съхраняването на функционалния им интегритет** в условията на оперативни интервенции на черепната основа и мозъчния ствол. Също така обаче става ясно и че **липсва унифициран методологичен подход** към обезпечаването на интраоперативното локализиране и мониториране на очедвигателните нерви, като понякога предпочитанията на различни авторски колективи към едни или други методи за провеждането им се различават драстично. Подобно значима е и **липсата на достоверни електрофизиологични критерии** за установяване увредата на гореспоменатата група нерви. Необходимо е провеждането както на разширени, по големина на сериите, така и на задълбочени, по отношение клиничните, специфичните оперативни и електрофизиологичните модификатори, проучвания на естеството и предиктивните характеристики на електрофизиологични критерии за настъпване увреда на очедвигателните нерви, приложими при специфични особености на клиничния случай.

- Всичко това, на база какво е известно по проблема, полуизвестно и неизвестно е дало възможност на дисертанта да дефинира своята **цел и брой задачи**, а именно: **Да се установи комплекс от електрофизиологични критерии с оглед осигуряване навременна и достоверна идентификация на повишен риск от увреда на моторен кортекс и кортико-спинални пътища и очедвигателни нерви. Въз основа на целта са дефинирани и 6 задачи: първите 3 включват**

стратегии насочени към идентифициране факторите, модифициращи постоперативния функционален статус, модифициращи електрофизиологичните критерии и идентифициране на взаимовръзките между електрофизиологични критерии и постоперативния функционален статус. Втората тройка задачи създаване на мултифакторни предиктивни класификационни машинни модели, при тяхното оптимизиране и най накрая да се създаде олигофакторен машинен модел.

Настоящият преглед е базиран върху клиничен, образно-диагностичен и електрофизиологичен материал от 174 оперативни интервенции през периода 2016 – 2021 година, при които е провеждано интраоперативно електрофизиологично невромониторирание. Клиничните случаи в проучването са обособени в две независими групи в съответствие с двете направления на гореописаните цели и задачи.

Първата група е съставена от 130 клинични случая, при която в хода на оперативни неврохирургични интервенции са обследвани електрофизиологично пространствените отношения на зоната на хирургична намеса към първичен моторен кортекс и кортико-спинални пътища или е извършвана електрофизиологична оценка на функционалния статус на горните структури.

Втората група е съставена от 44 оперативни случая (за периода 2018–2021 г.), при които интраоперативно е провеждана електрофизиологична локализация и оценка функционалния интегритет на б1 очедвигателни нерва при операции на черепната основа и мозъчния ствол.

- **Приложени са следните методи (дизайн на проучването):**

- При групата на оперативни случаи с провеждани картиране и мониториране на първична двигателна кора и кортико-спинален път е осъществена оценка на двигателната функция на крайниците според скалата за мануално мускулно тестване (ММТ) със стойности от 0 до 5 точки за обследваната мускулна група.

- При провеждането на настоящото изследване са използвани 3 апарата с различен обсег на програмируемите задания и наличните модалности – NIM Eclipse E3, NIM Eclipse E4 и NIM Neuro 3.0. Подборът на апаратурата, използвана във всеки конкретен случай, е била продиктувана от броя и вида на необходимите модалности и броя на необходимите отвеждания. Стандартно към всеки апарат са включени модул за стимулация и предусилвателен модул за отвеждане на сигналите.

- При различните случаи на серията са приложени самостоятелно или в комбинация следните техники за директна кортикална стимулация, локализация на първичен моторен кортекс и мониториране на двигателен кортекс и кортико-спинален тракт:

1) Нискочестотна биполярна кортикална стимулация – техника на Penfield, използваща биполярен стимулатор с отстояние между електродите  $\sim 5$  мм и бифазни импулси с продължителност 0,5–1 мсек и честота 50-60 Hz.

2) Високочестотна монополярна кортикална стимулация – описана от Taniguchi, анодна монополярна стимулация с импулси в групи от 3 до 7 и честота 300-500 Hz.

3) Кортикални моторни евокирани потенциали – посредством продължителна стимулация на моторен кортекс по техника на Taniguchi през кортикални електроди, локализирани върху соматомоторен кортекс.

4) Транскраниални моторни евокирани потенциали.

5) Катодна монополярна субкортикална стимулация за локализация на влакна от кортико-спиналния тракт – параметрите на стимулация са приблизително еквивалентни на тези на техниката на Taniguchi (последователност от 5 импулса с продължителност на импулса от 0,5–1 мсек, с времево разстояние между импулсите от 4 мсек, с интензитети на стимулация между 2 и 15 mA.

6) Фазова инверсия на соматосензорните евокирани потенциали – осъществявана посредством диференциални отвеждания от съседни кортикални електроди, разположени в редица, перпендикулярна на Роландовата бразда. Соматосензорните потенциали са евокирани посредством периферна стимулация по стандартна методика на nn. medianus, ulnaris или tibialis в зависимост от поставените цели. При всяка от изброените техники са използвани стандартни точки на стимулация и отвеждане, дължини на запис, настройки на филтри и параметри на усредняване.

В хода на настоящото проучване за целите на подобряване постоперативните функционални резултати при неврохирургични оперативни интервенции в областта на черепната основа е разработен протокол за позициониране на интраорбитални електроди за интраоперативно електрофизиологично локализиране и мониториране на трите очедвигателни нерва. Отвеждани са сумарни мускулни акционни потенциали от три очедвигателни мускула: m. rectus inferior (за n. oculomotorius), m. obliquus superior (за n. trochlearis) и m. rectus lateralis (за n. abducens). Записите на активността са отвеждани посредством биполярен монтаж на двойка електроди, позиционирани посредством иглен апликатор с диаметър 25G и дължина 30 мм. Употребата на този тип е позволила, поради гибилността им след отстраняване на апликатора, безопасно разполагане в орбиталните тъкани и защита на орбиталното съдържимо при позициониране на пациента и в хода на оперативната интервенция. Също така тези електроди дават възможност за селективност при отвеждането на сигнали от целевите мускулни групи поради характеристиките на биполярния монтаж при малко разстояние между електродите и отхвърлянето на шума и паразитните сигнали, генерирани периферно от зоната



на обследване поради характеристиките на биполарния монтаж при малко разстояние между електродите и отхвърлянето на шума и паразитните сигнали, генерирани периферно от зоната на обследване.

С цел валидиране на резултатите са използвани и необходимите за целта статистически методи.

- **Резултати и обсъждане**

Дисертантът с необходимата вещина е анализирал електрофизиологични критерии за оценка риска от увреда на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт при супратенториални хирургични интервенции като е анализирал функционален резултат по отношение първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт.

Предоперативно в 48 случая не е регистрирал предоперативен соматомоторен дефицит (36,9%). При близо половината от случаите (46,9%) патологичният процес, индициращ интервенцията, е довел до предоперативни соматомоторни нарушения в лека степен (4 от 5 точки по скалата за мануално мускулно тестване, ММТ). Значимо по-редки са регистрираните случаи с умерено тежък или тежък предоперативен двигателен дефицит. Същото се отнася и за анализа касаещ електрофизиологични критерии за увреда на първичен моторен кортекс и кортико-спинален тракт. Анализът на данните серия установява значима зависимост между наличността и тежестта на предоперативен двигателен дефицит и наличието на постоперативни увреди в соматомоторната система. Не се намерит значими разлики в късния постоперативен резултат при пациентите, оперирани по повод супратенториални туморни формации (над 90% от случаите), при сравнение на подгрупите според инфилтративни характеристики или хистологичен тип. Невъзможността за постигане на тотална резекция на интраоперативно установената солидна туморна формация се асоциира с тенденция към по-лош късен постоперативен статус спрямо този в случаите с цялостно отстраняване на солидния тумор, която обаче не достига статистическа значимост. Този резултат може да бъде обяснен с факта, че преждевременното преустановяване на резекцията е обусловено от интраоперативни находки от анатомичен или електрофизиологичен характер за интимно ангажиране на първичен моторен кортекс или кортико-спинален тракт от туморна формация.

Тези обстоятелства се асоциират от една страна с висок риск за настъпване на увреда при евентуално продължаване на резекцията, довеждащ най-често до решението за оставяне на туморен резидуум, както и с известната първично по-лошата прогноза при тези пациенти по отношение на постоперативния двигателен статус. В подкрепа на тази интерпретация са и наблюдаваните статистически значими разлики в средната за групата стойност на минималния интензитет на субкортикална стимулация с надпрагов моторен отговор между случаите с тотална (7,43 mA) и със субтотална (5,39 mA) резекция. Последната стойност е близка до най-

често дискутираните в литературата стойности на показателя от  $\leq 5$  mA, асоциирани с повишен риск от развитие на двигателен дефицит, и отразява съответното участие на показателя при вземането на решението за прекратяване на резекцията при 11 от 27-те случая със субтотална резекция в серията.

На базата на тези съждения се генерират и следните изводи: 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 МЕП под 50% се свързва с настъпването на неврологичен дефицит ( $\leq 4/5$  т. по ММТ), амплитуди между 50 и 100% са с повишен риск за 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 от  $\leq 5$  mA със спад на процентната амплитуда на транскраниални МЕП  $< 30\%$  или на кортикални МЕП  $< 50\%$  от началната е свързана с риск от настъпване на късен умерено тежък или тежък постоперативен двигателен дефицит ( $\leq 3/5$  т. по ММТ).

От своя страна кръстосаното валидиране на моделите позволява те да се оценят неутрално, без риск от фалшиво завишаване на показателите за достоверност на модела. Това е възможно, тъй като в процеса на оценяване чрез кръстосано валидиране моделът в никакъв момент няма достъп до целия масив от данни, т.е. не може да се „приучи“ да дава абсолютно точна, но само за конкретната обследвана група, прогноза (избягва се феноменът *overfitting*). Генерираните при процеса на машинно самообучение класификационни модели позволяват създаването на индивидуализирани към конкретния клиничен случай симулационни номограми за оценка на риска от двигателен дефицит в зависимост от стойностите на конкретен електрофизиологичен показател, както и комплексния анализ на риска при комбиниране на два електрофизиологични метода. 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.

Значимо е ехографското навигиране на апликационната игла в намаляването на риска от неправилно позициониране и на двата електрода в мастната тъкан и далеч от мускулна тъкан при сравнително по-рядко поставяните в серията електроди за мониториране на трети и четвърти черепномозъчни нерви. При демонстрираното по-горе значение на стойностите на по-ниския за електродната двойка импеданс върху резултатите на класификационния машинен модел за оценка на риска от постоперативен дефицит може да се очаква и индиректен ефект на ехографски контролираното позициониране на електроди върху функционалния резултат поради очакваното повишаване на селективността на записите, стойностите на амплитудите на отвежданите записи и съотношението на сигнал към шум, който обаче не може да се демонстрира в настоящото проучване при неговия лимитиран брой случаи.

Следва да се отбележи и другият аспект на ехографския контрол върху електродното позициониране и това е предотвратяването на перипроцедурни усложнения под вида на увреда на орбиталното съдържимо. Тук дисертантът отново е извел правилно съответните изводи а те са: 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 от n. trochlearis/m. obliquus superior. Освен това е установен висок риск за увреда на очедвигателни нерви при операции на базални менингиоми с експониран цистернален сегмент на нерва.

На база анализите на стойностите за променливата латенция и на променливата амплитуда, както и на техните взаимодействия с другите предиктори са отдефинирани рискови за нов постоперативен дефицит на n. abducens при пациенти, при които интервенцията се осъществява по повод екстрааксиална туморна формация, като достъпът към туморната формация е включва експонирането на цистерналната част на n. abducens (настъпвана постоперативен дефицит е свързано със спад на амплитудата на сумарните мускулни потенциали при директна стимулация на n. abducens под 100 мкВ.). така че може да се наложи тезата, че латенцията на отговора при директна нервна стимулация е стабилен показател, корелиращ със зоната на стимулация.

И не на последно място искам да подчертая за приносите на дисертанта.

А. Научно-теоретични:



1. В литературен обзор са посочени настоящите концепции и практически резултати от електрофизиологичното интраоперативно мониториране на първичен моторен кортекс и кортико-спинални пътища и очедвигателни нерви.

2. Подробно анализираните методи за локализиране на първичен моторен кортекс и кортико-спинален 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.

#### Б. Методични:

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

2. За пръв път е приложен модел от машинно самообучение чрез алгоритъм за gradient boosted decision trees (XGBoost) в областите на невроонкологията, оперативната неврохирургия и 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 фалшиво негативни резултати, което позволява неутрализирането на ефекта на дисбаланса на групите по класификационен 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 кортико-спинален тракт и на n. abducens.

#### В. Научно-приложни:

1. Създадените олигомодални класификационни модели за оценка на риска от настъпване на увреда на първична мозъчна кора и кортико-спинален тракт при операции на супратенториални тумори на база характеристики на пациента, тумора, операцията и по електрофизиологични критерии са рутинно приложими в неврохирургична 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 кортико-спинален тракт за целите на динамична оценка на находките от интраоперативното невромониториране.

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 m. obliquus superior

След всичко казано до тук, считам че представените материали показват, че кандидатът покрива изискванията на процедурата по защита на дисертационен труд на тема „Мултимодално интраоперативно електрофизиологично невромониториране при неврохирургични оперативни интервенции“ както документално така и с тематичността, подредбата на изложения материал и приносите свързани с него.

Във връзка с всичко изложено по-горе давам своята положителна оценка на кандидата в конкурса и убедено препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да присъдят на докторанта д-р Милко Димитров Милев към Клиника по Неврохирургия, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда ЕАД академична длъжност „доктор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1 Медицина по научна специалност „Неврохирургия“ за нуждите на Клиника по неврохирургия – Аджибадем Сити клиник УМБАЛ „Токуда“ ЕАД.

АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА ЕАД

30.12.2022

Н-К КАИЛ проф. Н.Младенов, дмн 