

РЕЦЕНЗИЯ

на кандидата за академична длъжност **ПРОФЕСОР**
в *Института по Невробиология* на БАН *доцент* Юлиана Йорданова

Д-р Юлиана Йорданова завършва медицина през 1985 г. и веднага постъпва като редовен докторант в Института за изучаване на мозъка, БАН. Защитава дисертация върху електрофизиологията на вероятностното програмиране едва през 1991 г. Този късен старт в науката обаче може да се обясни с особеностите на тогавашния ѝ научен ръководител и вече несъществуващата институция ИИМ. (Имам лични впечатления от това).

За нейно щастие след това тя попада не само в елитен институт по физиологични науки, но и в група под напътствията на един изявен психофизиолог. Така тя съумява да развие своите високи научни дадености и да се представя днес пред нас като най-продуктивен и най-високо оценяван учен от европейска класа.

Наукометричните показатели, които представя д-р Йорданова за този конкурс, говорят сами по себе си: 80 статии (63 в международни списания), импакт фактор от 95 и 1300 цитирания. Научните трудове, предмет на настоящата рецензия, обхващат 23 статии, публикувани пред последните 15 години (всички в международни списания), като 20 от тях са с общо 385 цитирания.

Тези публикации произлизат от нейното – винаги водещо – участие в 10 международни и 10 национални проекта; общо в 10 от тях тя е и ръководител. Имам преки впечатления от нейните проекти в България пред НФНИ, които винаги са били оценявани по достойнство и класирани в челото на одобрените кандидатури.

Д-р Йорданова е била поканен лектор на 10 международни прояви (почти всички в Германия) и в различно време е била ръководител на 2 дипломанти и 3 докторанти.

Особено впечатление прави и един друг списък, предложен ми от кандидата: "научни трудове, извън свързаните с дисертацията и предходната хабилизация". Сами по себе си, тези 50 статии - всички в чуждестранни списания - представляват основания за още една кандидатура. През 2011

авторката е публикувала в четири знакови списания със сборен импактфактор от 28 (!) и така тоталният сбор достига до 220. Освен всичко това аз отдавна не бях срещал автор с Индекс по Хирш равен на 23... Накрая, макар това да не се прилага в повечето оценявания, името ѝ на международни конференции и конгреси присъства 110 пъти за 25 години.

Методите на изследване на д-р Йорданова са не само съвременни (както е прието да се говори) – те са толкова иновативни, че даже не влизат още във всички ръководства и учебници.

Математически процедури

Основна концепция е, че анализът на електроенцефалографския сигнал (който сам по себе си е стохастичен и дори хаотичен) трябва да се осъществява във времеви домейн не по усреднените – и поради това вече тенденциозно променени мозъчни предизвикани потенциали - а по промяната в честотния спектър на цялата гама от 0 до 60 Hz. Този диапазон е разделен на 7 честотни области и спонтанната активност се диференцира от "*фазовото скрепяване, зацепване*", което показва синхронизацията между отделните епохи и количествените промени на конкретната честота под влияние на външна стимулация. За да се постигне това се прилагат специални процедури, при които традиционният анализ по Фурие за мощността на спектъра се модифицира в анализа на единични много къси участъци и трансформираната *транзиторна вълна по Mortlet* (по същество - модулирана Гаусова функция) може да се опише с конкретни коефициенти. Следва реконструкция и получаване на единичния отговор, от който може да се получат усреднен отговор и спектрална мощност. Кодираните единични отговори пък могат да се представят като *SSWI* хистограма (идентификация на отделните вълни от единични реализации) и тя дава представа за *фазовото "зацепване"* – силата на сключване и поляриността на фазите. Количествен израз е *Факторът на зацепване*, добит след непрекъснатата трансформация на вълната по Морле.

Крайният резултат от *Честотната декомпозиция във времето* дава представа за подредеността на системата, или ентропията, както е формулирано още през 1948 от Shannon.

Психологически тестове и подбор

Опитните лица са предварително добре тествани, тренирани и правилно разпределени по групи. В случаите на *Дефицит на Вниманието и Хиперактивност* (ДВХА) сравняването на качеството на изпълнение (performance) на повече от 100 деца в 4 групи, категоризирани с психологични тестове (CGAS – global assessment, CBCL - behavior, CPQ – въпросник на Conners, MFFT – познати фигури, LOI – натрапчивост по Leyton) е вече само по себе си научно постижение. Прилагани са и Flanker тест, задача за откриване на числова поредица и пр.

Неврофизиологически анализ

Регистрацията с 51+ електроди позволява определянето на източника (current source density) и Лапласовите преобразувания спомагат за представяне на топографията на скалповото разпределение. Активните филтри спомагат за чистотата на сигнала. Аз лично съм насърчен от възможността да се прилага често филтър за 50 Hz – интерференцията. Използвани са и филтри с прозорец на Hanning, Greenhouse/Geeser и спленична интерполация. Прилагани са различни видове зрителна и слухова стимулация и са използвани задачи за време на реакция по избор и когнитивни задачи от типа Go-NoGo.

В резултат на поредицата експерименти се получават следните невро-психо-физиологични новости:

Съществува фазово куплиране в електроенцефалограмата след стимула

То е зависимо и от контекста на стимула и от двигателната задача

Топографско разпределение сочи за обособени източници на активността

Сетивно-двигателната настройка и подготовката за действие;

Интеграцията на информацията; Когнитивните Програми могат да бъдат верифицирани чрез количествено измерени промени в ЕЕГ- честотния диапазон

Време-честотен анализ:

Алфа активността е свързана с: първична сетивна преработка, двигателно поведение, памет и антиципация. Тя е максимално проявена париетално при спонтанна активност и централно при обработка на информацията; отбелязва се промяна на 11-та година. Фронталната алфа е свързана с перцептуална несигурност и трудно вземане на решение (когнитивен алфа отговор); Бавният

алфа диапазон (8-10 Hz) се отдава на внимание; бързият (10-12 Hz) – на семантична памет.

Тета доминантността е свързана с оценката на стимула. Интересно е, че в напреднала възраст тета компонентът на отговора изчезва, а делта компонентът се редуцира (!)

Тета-отговорите са разграничени на ранни и късни. Ранните се обясняват с: избирателно филтриране на вниманието (gating), избор на мишена съобразно физичните ѝ параметри, релевантност на двигателната задача, работна памет. Късните тета-отговори са белег за възвръщане към изходно ниво на тета-образа след ирелевантен стимул и – много интересно! – преход от активен към пасивен модус на обработка.

Гама активността се свързва със съзнателна перцепция, внимание и памет; променя се към 14-та година.

Промени в честотната област 40 Hz се свързват с: 1) индекс за фокусирано внимание при двигателното програмиране; 2) негативен емоционален контекст на стимула, повишаващ аразул; 3) преобладаващо ангажиране на горна слепоочна и дясна челна мозъчна кора. Семантичната обработка понижава гама-честотата.

Отговорът в гама-диапазона (31-63 Hz) е максимален при 40 Hz и фокусирано селективно внимание; промяната в хода на възрастовото съзряване след 12-та до 14-та година, обяснявано с преход в стратегиите за когнитивна преработка.

Описани са две функционални мозъчни системи, действащи независимо според намерените разлики в доминиращата честота от ЕЕГ: за *Откриване на грешки в изпълнението* – (1.5-3.5 Hz) и за *Извършване на двигателен отговор* – (4-8 Hz).

Един отдавнашна загадка в психофизиологията – P300 - се модулира от алфа-честоти, а се състои от фазово склучени и синхронизирани делта и тета. Латентността на P3b се корелира с максималния тета-отговор, който пък е възрастово зависим.

P300 и събитийно-свързаната десинхронизация (ERD) са различни по същество, следователно имат различна функционална роля.

В друго изследване са намерени доказателства за предположението на Ферлегер, че париеално проявения компонент на вълната P3b, препокриващ се с фронталната позитивност, представлява интегративен мост между перцепция и отговор.

Тук все пак не мога да се съдържа да не посоча, че в различните статии, цитиранията на различни автори и собствените предположения за същността на – вездесъщата – P300 се свързват с точно 29 (!) различни "психологични конструкта", както обичат да говорят психолозите...

Интересни данни са получени при изследване на съня:

- алфа активността нараства, а бета – намалява след дълбок (бавновълнов) сън;
- алфа активността е по-ниска над дясна хемисфера при лица с подчертани умения за откриване на числова поредица и преди и след сън;
- бавните мозъчни потенциали показват намаление след бавновълнов сън и повишение – след REM сън;
- общо взето дясната хемисферна асиметрия не се променя след REM сън, а се активира след бавновълнов сън.

Авторите заключават, че дясната хемисфера допринася за изграждане на трансформацията от имплицитно знание в експлицитно знание и това се подобрява след сън!

Клинична оценка на възрастови промени и патология с психофизиологични методи:

Анализът по SSWI разкрива снижение на тета-честотата преди стимула с напредване на възрастта и в същото време увеличаване на тета-отговора.

Показано е, че единичния тета-отговор може да бъде предсказан от мощността на тета активността преди стимула, а фазовото свързване зависи от възрастта, като настъпва промяна около 10-та година.

При деца с ДВХА е доказан дефицит на моторна инхибиция (може би тук би трябвало да се каже "двигателно потискане", но то би объркало още повече обясненията...), проявен чрез свръх-активационен отговор към външни стимули; Изказва се предположението, че двигателните програми модулират сетивния гама-отговор и променят когнитивния контекст на задачата.

По-нататък при изучаване на коморбидност между *ДВХА* и *Тикови Разстройства* (от които само една част е известната болест на Tourette) е била открита диференциация между ранен и късен тета-отговор: ранният отразява участие на вниманието при оценка релевантността на стимула (предлага се, че в работната памет остават такива следи), а късният е свързан с преход от активен към пасивен модус на обработка след приключване на задачата. Това е дало

основание и за предположението, че е налице интерактивен начин на взаимодействие между двете заболявания.

Най-ново предизвикателство към проблема с ДВХА се отправя през 2011 с откритието, че обичайно съществуват у деца ритмични флуктуации в качеството на изпълнение и генерирането на грешки, които се редуват през около 12 секунди. У деца с ДВХА към тях се добавят патологични осцилации с честота 20-30 секунди, предизвикващи поведенческите дефицити. Така обичайната модулация в качеството на перформанс варираща около .08 Hz при ДВХА се допълнително натоварва с още една модулация от .05 Hz.

Изследване на пациенти с болестта на Huntington е показало (чрез декомпозиция на честотния диапазон във времето) делта-съставка (1.5-3.5 Hz), отразяваща мониториране на грешки и тета-съставка (4-8 Hz), отразяваща мониторирането над двигателния отговор. Увеличението на спектъра на делта дава основания за поведенческо-когнитивни, а не двигателни проблеми. Предлага се революционна хипотеза за компенсаторно включване на A2A аденозинови рецептори в стриатума на ранните етапи от заболяването и за апоптична дегенерация с напредването му. Това е особено полезно с оглед на това, че след първоначалното схващане на болестта като чисто двигателно разстройство (хорея) клиниката вече отчита и наличието на когнитивни промени.

Трябва изрично да се подчертае, че двамата съавтори – В. Колев и Ю. Йорданова така умело са успели да разпределят своите водещи участия както през годините, така и при представянето на сегашните си кандидатури, че изобщо не стои въпроса за разпределяне на приносите помежду им; това се дължи и на изобилната продукция, от която има даже и да остане над изискваните норми.

Д-р Йорданова посочва 20 приноса, което е един добър атестат за професорска кандидатура. Те са групирани в 3 части:

осцилаторни системи при сензорна и когнитивна преработка;

неврофизиологични механизми на преработка при стареене;

и при психопатология и невродегенеративни процеси.

I В състава на многобройни колективи от различни институции в различни страни д-р Йорданова съумява винаги да заема достойно водещото

изследователско и интерпретаторско място. **Така са описани функционално-неспещифични невроелектрични осцилаторни системи, разграничени в целия честотен диапазон от 0 до 60 Hz. Смята се, че тяхната роля при преработката на сензорна и когнитивна информация е различна.** Например, представени са оригинални доказателства за връзка на синхронизираните тета осцилации (3-8 Hz) с активно поддържане на сетивни и двигателни представи в работната памет.

1. Синхронизираните тета осцилации играят роля при генерирането и мониторирането на релевантните движения;
2. Съществуват паралелни неврофизиологични системи за мониториране на поведението на различни нива;
3. Фронтно-централната осцилаторна мрежа, оперираща в делта-честотния обхват (0-4 Hz) участва в мониторирането и откриването на грешки в поведението;
4. Ранната синхронизация на предизвиканите тета-осцилации е свързана с поддържане на представите за целевите стимулни характеристики в работната памет при селективно внимание;
5. Транзиентното доминиране на синхронизирания тета-отговор при преработка на бимодална (зрително-соматосензорна) информация е доказано за пръв път.

По отношение на десинхронизацията на алфа активността (8-13 Hz) е намерено, че тя улеснява преработката на релевантните характеристики на стимулите от външната среда; алфа синхронизацията пък потиска преработката на нерелевантните характеристики на стимула.

6. Фронталната осцилаторна алфа-система, описана в редицата изследвания на д-р Йорданова, повишава синхронизацията си при преработка на трудно разпознаваеми сензорни стимули;
7. Оценката на стимулната значимост (отдавна измервана посредством промените в P300 компонента на събитийно-свързаните мозъчни предизвикани потенциали) предизвиква корова активация, която е пропорционална на тази значимост. Оценката става по десинхронизацията на алфа-активността;
8. Десинхронизацията на алфа- и бета- (12-18 Hz) активността, заедно с промените в бавните корови потенциали, е представена като доказателство за ролята на бавновълновия сън за креативността.

Намерени са и оригинални доказателства за роля на гама- (20-60 Hz) осцилации за взаимодействието между възходящи и низходящи корови мозъчни механизми при преработка на стимули от външната среда.

9. Синхронизираните гама-осцилации, свързани със събитието, предават ранните ефекти на вниманието върху сензомоторната интеграция;

10. Представени са оригинални доказателства за наличие на дясно-фронтална осцилаторна гама система. Нейната синхронизация усилва ориентировъчния отговор към непознати събития в условия на негативна емоционална активация.

II В редица изследвания (осем статии) вниманието е било насочено към изясняване на неврофизиологичните механизми на преработка на сензорна и когнитивна информация при процесите на съзряване и стареене.

11. Получени са оригинални данни за промени в синхронизационните свойства на осцилаторните системи тета- алфа- и гама- в мозъка на човек при развитие и стареене;

12. Честотно-специфичната възрастова динамика на мощността на *спонтанните EEG ритми* се различава от възрастовата динамика на мощността и синхронизацията на *предизвиканите EEG осцилации*. Това доказва, че възрастовите изменения на невробиологичния субстрат могат да протичат независимо от развитието на функционалните му свойства;

13. Синхронизираните характеристики на предизвиканите гама-осцилации отразяват развитието на механизмите на селективно внимание и когнитивните стратегии в детска и юношеска възраст;

14. Синхронизацията на бързите алфа-осцилации у деца е свързана с поддържането на модели таргетни стимули в работната памет;

15. Старееето предизвиква специфична блокада в синхронизацията на тета-осцилациите след грешки. Това демонстрира възрастово-зависим дефицит на системите за езекутивен контрол и мониториране на движенията;

16. Авторът предявява претенции за разкриване на механизмите, отговорни за забавянето на двигателните реакции при стареене (това е потвърдено поне в сензомоторни задачи за реакция по избор).

III Сравнително забележима част от изследванията са посветени на изясняването на неврофизиологичните механизма на преработка на сензорна и когнитивна информация в мозъка на човек при психопатологични и невродегенеративни заболявания.

17. Анализът на осцилаторните гама-отговори разкрива дефицит в механизмите на ранна селекция на стимулите при деца с разстройството *дефицит на вниманието и хиперактивност* (ДВХА);

18. Анализът на ранни и на късни тета-осцилации, свързани със събития, позволява да се идентифицират специфични маркери на заболяването ДВХА. Направени са сравнения между изолирано заболяване (тикови разстройства) - и коморбидност между тях и ДВХА в детско-юношеска възраст и се заключава, че съществува интерактивност, а не адитивност на проблемите;

19. Във връзка с горните находки е предложен е многостепенен неврофизиологичен модел за обяснение на коморбидност при детски психиатрични заболявания;

20. Представени са оригинални доказателства за наличието на ултра-бавна мултисекундна ритмика в поведенческите дефицити на деца с ДВХА. Това внася коренна промяна в разбиранията за психопатологичните механизми на това заболяване;

21. Описани са особености на предклиничната компенсация на процесите на поведенчески контрол при пациенти с болестта на Huntington.

Така пред нас се оформя образът на един идеален професор: 1) квалифициран в невробиологията, който използва математически и компютърни новости; 2) теоретик на фундаменталните науки, разкриващ механизми на живата природа; 3) ерудит в клиничните дисциплини неврология и психиатрия и в оценките за индивидуално съзряване и стареене на индивида.

И при най-задълбочен прочит не могат да се открият слабости и недоглеждания в никоя от представените статии. За да не бъде оценката ми напълно безкритична, смятам, че употребата на несъществуващи думи като *paradoxon*, *proceduralization*, *parametrization* е самоцелна. Непредставените медицински освидетелствания са вероятно поради несъзнателна несъобразителност.

Аз не съм изпитвал по-голяма удовлетвореност и убеденост в предложенията си за присъждане на академично звание през годините. Нека високопочитаемото научно жури оцени не само по достойнство, но и с възхвала качествата и постиженията на бъдещия професор – д-р Юлиана Йорданова.

12 април 2012, София

проф. Божидар Димитров, д.м.н.

Лаборатория по психофизиология и невропсихология
Секция по психология на развитието и здравето
Департамент по психология
Институт за изследване на населението и човека
Българска Академия на Науките