

РЕЗЮМЕТА

**на научните публикации на Д-р Димитър Георгиев Колев д.м.
участник в конкурс за академичната длъжност „Доцент” по
професионално направление**

7.1. Медицина,

по научната специалност 03. 01. 19 Неврология

I. Монографии

1. Колев. Д. (2018) Диагностична и прогностична стойност на обонятелната дисфункция при пациенти с леко когнитивно нарушение (ЛКН), 189 стр. ВМА

В монографичния хабилитационен труд „Диагностична и прогностична стойност на обонятелната дисфункция при пациенти с леко когнитивно нарушение (ЛКН)“ в първа глава е направен обзор на откритията в невронауките в последните години допринесли за разбирането на невроанатомичните и неврофизиологичните механизми на обонятелните нарушения. Акцентирано е значението на обонянето като едно от най-малко изследваните сетива при хората, независимо от участието му във всички поведенчески и когнитивни процеси. Изтъкнато е широкото разпространение на обонятелната дисфункция сред двете най-чести невродегенеративни заболявания Болест на Алцхаймер и Паркинсонова болест и възможността тези нарушения да бъдат използвани като ранен маркер за невродегенерация и създаването на невропротективна терапия още в предклиничната фаза на заболяването.

Цел на хабилитационния труд е да се установи диагностичната, диференциално-диагностичната и прогностична стойност на обонятелната дисфункция при пациенти с вероятна болест на Алцхаймер и леко когнитивно нарушение (БА-ЛКН), при пациенти с Мозъчно-съдова болест и леко когнитивно нарушение (МСБ и ЛКН), при пациенти с Паркинсонова Болест и леко когнитивно нарушение (ПБ-ЛКН), както и при пациенти с депресия.

В 4-годишното проучване прилага за първи път в България обонятелно тестване с най-използвания от Американската Неврологична Академия (ANA) обонятелен тест - **University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)**. Проследена е връзката на обонятелните нарушения с невропсихологичните нарушения чрез подходяща невропсихологична батерия.

Установява се, че обонятелната идентификация е сензорна модалност с висока когнитивна стойност. Нейните нарушения се проявяват рано в клиничния ход на невродегенеративните заболявания, понякога 5-6 години преди първите клинични симптоми. Данните сочат, че нарушенията на обонятелната идентификация вървят заедно с влошаване по всички когнитивни модалности, но са най-силно свързани с паметта и екзекутивните функции.

Статистическата обработка на резултатите от различните клинични групи с невродегенеративни заболявания сочат, че обонянето и неговото нарушение може да се използва като диагностичен маркер за БА или ПБ. Наличието на статистически значими доказателства показват, че чрез обонятелно тестване, могат да се разграничават случаите на БА-ЛКН и ПБ-ЛКН от нормалните контроли и пациентите с депресия. Установяват се статистически значими доказателства, че чрез обонятелно тестване могат да се разграничават и случаите на БА от МСБ.

Интересна особеност е, че освен количествени нарушения на обонянето, са открити и качествени промени. Първо изчезва усещането за хедонистично позитивни аромати: шоколад, роза, лимон. Интерес представлява екзистенциалният въпрос: защо мозъкът първо губи позитивното (негативните аромати се загубват последни).

Установява се, че обонятелните нарушения могат да се използват като прогностичен маркер за клиничната тежест и прогресия при пациенти с вероятна БА.

Нарушенията в обонятелната идентификация предхождат нарушенията на паметта, екзекутивните функции, речта и вниманието. Комбинирането на обонятелно тестване с конвенционални диагностични методи може да подобри чувствителността и специфичността в диагностиката и прогнозата на ранната БА, с което да улесни нейното ранно разпознаване.

Широкото разпространение на обонятелната дисфункция сред двете най-чести невродегенеративни заболявания (БА, ПБ) издига на преден план възможността тези нарушения да бъдат използвани като ранен маркер за невродегенерация и създаване на невропротективна терапия, още в предклиничната фаза на заболяването.

Научен ръководител на реабилитационния труд е проф.д-р Красимир Генов дмн, а научен консултант е академик д-р Лъчезар Трайков дмн.

2. Колев. Д. (2019) Атлас - Поведенческа и когнитивна невроанатомия, 273 стр., ISBN: 978-619-188-225-0

Технологичният прогрес в невронауките доведе до промяна в разбиранията ни за процесите, които стоят в основата на поведението и когницията. Множество клинични състояния, които бяха приоритет на психиатрията, намериха своята структурна и функционална неврологична аналогия. Клиницистите, занимаващи се с поведение и когниция, са изправени пред огромното предизвикателство да свързват натрупващите се открития в областта на съвременните невроизобразителни техники, с клиничния опит и традицията, които са ни завещани от класиците в неврологията и психиатрията.

Повечето от съществуващите монографии и учебници разглеждат тези феномени през призмата и перспективата или на неврологията, или на психиатрията. Представената, под формата на атлас, монография е първи опит в България да се създаде мост между тези две невронауки. Познаването на онези мозъчни региони, които са силно свързани с нормалното и абнормното поведение, ще помогне на клиницистите при изграждането на клинично мислене и избирането на подходящ терапевтичен подход. Бързо развиващите се през последните години немедикаментозни терапевтични методи **/транскраниална магнитна стимулация, транскраниална електростимулация, дълбока мозъчна стимулация, електроконвулсивна терапия, краниална електротерапевтична стимулация, неврофийдбек, транскраниална фотобиомодулация/** позволяват да се въздейства на строго дефинирани корови зони в мозъка. Предложеният атлас може да помогне за по-бързото и точно локализиране на подходящите зони за въздействие и отчитане на ефекта от прилаганата немедикаментозна терапия.

Появяването му е в съответствие с последните открития в областта на невроизобразителните техники в медицината, които дават възможност за ревизия в познанията ни за мозъка и за неговото функциониране. Локализационният модел, при който увреждането в дадена област води до увреждане в определена функция се ревизира. Той не може да обясни защо сериозни лезии в дадени мозъчни области не водят до функционални нарушения или водят до такива, но едва уловими с използваните досега невропсихологични изследвания.

Високата разделителна способност на съвременните невроизобразяващи методи и възможността за наблюдение на когнитивните процеси в реално време, дават шанс да се изследват вече процеси от поведенческата феноменология. Разширяването на познанията по отношение локализацията и асоциацията на когнитивните и поведенчески процеси, доведе до обособяването на нов клон в невронауките – ходология (конектомика).

В първата глава на монографията е направен синтетичен исторически преглед на представите в неврологията и психиатрията за функционирането на мозъчната кора. Изтъкнати са не само предимствата и слабостите на съществуващите и до **днес 3**

теоретични модела за мозъчно функциониране: локализационен, холистичен и асоциационен, но и последователността във възникването и прилагането им.

В следващата глава пространно са разгледани анатомичният субстрат на всяко Бродманово поле в мозъчната кора, връзките му с други структури, функционалните корелации и клиничната му значимост. Синтезирано са представени основните поведенчески и когнитивни феномени, с които е свързана всяка корова област. Описани са зони за локализация на неизвестни досега функции – за измама и лъжа, очакване за болка, визуална подготовка и кодиране на думи и лица. Възприемането на участието на бялото и на сивото мозъчно вещество в изграждането на клиничните синдроми, характерни за всеки мозъчен дял, е улеснено от приложените таблици.

Последната глава има изключително значение за развитие на нашите познания. Тя е посветена на **церебралната ходология /конектомика/**. В нея са разгледани видовете мозъчна свързаност, различните функционални невронни мрежи, тяхните елементи и участието им в поведението и когницията. Това представяне не е направено случайно, защото днес на все повече клинични синдроми в неврологията и психиатрията се гледа като на мрежопатии. Този труд е изключително важен за разбирането на структурните елементи на невронните мрежи, тяхната локализация и взаимодействие.

След всяка глава на монографията е представена богата библиографска справка, която включва имената на водещи научни колективи, работещи в областта на поведенческата и когнитивната неврология.

Атласът е богато илюстриран с изображения, представящи локализацията на всяка Бродманова област. Използвани са и множество fMRI и fMRI-DTI изображения, които внасят допълнителна яснота в разбирането на взаимодействията между невронните мрежи. Участие в илюстрацията на атласа има и екипа на проф. Джеф Литман, ръководител на лабораторията по мозъчна микроконектомика към Харвардския университет. Монографията е от полза за широк кръг специалисти и обучаващи се в областта на неврологията, психиатрията, невропсихологията, тъй като по един конспективен начин разкрива структурните и функционалните връзки, участващи в многообразните поведенчески и когнитивни феномени.

II. Статии в международни индексирани и реферирани списания

- 1. Kolev, D., Tsakova, D. Use of sw LORETA qEEG to studying the role of default mode network (DMN) in empathy processing, European Journal of Neurology, May. 2020, suppl. S1, 130-131, ISSN 1468-1331**

Abstract.

fMRI is the most common neuroimaging technique to study the functional state of the brain and its networks. The low temporal resolution, due to the delay in the fluctuations of cerebral blood flow, makes fMRI unsuitable for the study a brain processes lasting less than

one second. To overcome this problem, high-resolution EEG technology has been developed in recent years - swLORETA qEEG. This methodology shows unsurpassed temporal resolution (less than 1ms) and comparable fMRI spatial resolution. Default mode network (DMN) is the most extensive of the three major neural networks in the human brain – Executive network, Salience network, Default mode network. **DMN participating in a variety of behavioral and cognitive processes - Theory of mind, emotions of other, moral reasoning, social evaluations, remembering the past, imagining the future and many others.** The brain's default mode network (DMN) include the posterior cingulate cortex (PCC) and medial prefrontal cortex (MPFC) – Brodmann areas 2, 10, 11, 19, 29, 30 Empathy is one of the newest evolutionary behavioral states and means having a first-person understanding and emotional response to someone else's experience. This shared understanding can occur in various ways by employing different emotional and cognitive mechanisms. Researchers divide 2 subtypes of empathy: cognitive empathy and emotional empathy. Cognitive empathy refers to perspective taking, while emotional empathy refers to shared emotions and feelings. Human emotional expressions serve an important communicatory role allowing the rapid transmission of valence information among individuals. **Objective:** We aimed using swLORETA qEEG to explore how individual differences in recognizing of human facial expressions of emotion (the core components of cognitive empathy), are related to DMN effective connectivity (EC).

Methods: In order to study the possible neural mechanisms underlying empathy, we investigated the EC of the DMN in healthy 19 subjects from a general population. swLORETA qEEG imaging data were acquired from 10 man and 9 women during a resting state and while participant watching images with empathetic content. During the test, subjects viewed happy, sad and neutral face expressions in the following conditions. An independent component analysis was used to identify the DMN. Differences in EC strength were compared between the participants.

Results: The results obtained allow us to distinguish two groups. The low-empathy group showed lower EC of the MPFC (Brodmann areas 10, 11) and PCC (Brodmann areas 29, 31) within the DMN, compared to the high-empathy group. The results of the study suggest that empathy is related to EC of the MPFC/PCC within the DMN.

Conclusions: Functional decreases in EC among low-empathy subjects may reflect an impairment of self-referential mental simulation and cognitive empathy.

2. Kolev, D. Neuromarketing and application of swLORETA qEEG during decision making process., International Journal on Information Technologies and Security, 2019, № 1, Vol.11, 41-50, ISSN 1313-8251

Abstract:

In recent years, interest in studies using electrophysiological methods such as EEG in marketing research has grown. The interest for these methodologies relies in their high-temporal resolution as opposed to the investigation of such a problem with the functional

magnetic resonance imaging (fMRI) methodology, also largely used in the marketing research. High resolution EEG technology has greatly improved their spatial resolution in the last decades. By presenting data gathered through swLORETA qEEG we show what kind of information it is possible to gather with these methodologies while the persons are watching marketing relevant stimuli and make a decision. Such information will be related to pleasantness to such stimuli. We noted that temporal and frequency patterns of brain signals are able to provide possible descriptors conveying information about the decision making processes in subjects observing advertisements. This information could be unobtainable through other tools used in standard marketing research. Key words: **Neuromarketing, swLORETA qEEG, decision making process, Brodmann areas, human behavior.**

Conclusions: This pilot neuromarketing study showed that a spectral imbalance at frontal lobe is related to logos the subjects judged pleasant or unpleasant. We observed that such “like” and “dislike” datasets are characterized by different EEG power spectral maps in theta and low alpha bands. This imbalance in the activations was linearly correlated with the degree of pleasure expressed by the subjects and has an influence over decision making process. In the neural network information transfer, we observed a change in amplitude power for the different frequency bands, a change in coherence in the 5 frequency bands, and the magnitude of the **Phase Slope Index (PSI)**, an electrophysiological marker for the transmission of information in neural networks. The transfer of information was mainly between the visual cortex and the structures of the Salience network (a neural network dealing with the decimation of value from non-value). The most important were the functional changes in the left 10, 12, 41, 42 and 45 Brodmann fields (areas of the cortex that are related to the evaluation of language visual stimuli). In the assessment of the visual impact of different language visual stimuli cross frequency coupling was also taken into account. **Cross frequency coupling between theta and gamma frequencies occurs when processing cognitive information.** These changes were most pronounced in the occipital and frontal divisions of the brain. Results presented in this paper highlight that the left prefrontal cortex is activated while subjects are observing stimuli that will later be remembered and by the ones, which will be judged pleasant. In this way, the prefrontal cortex plays a key role in decision making processes since the neural activity in these areas seems to participate in encoding a new complex stimulus (logos) and reflecting the emotional state of the subject.

3. **Kolev, D, Hrincheva M. (2023), swLORETA qEEG assessment of the effects of conventional hemodialysis on cerebral functional connectivity in patients with chronic kidney disease, „Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (BSNCH)“, Volume 19, Number 1, 16-27, ISSN 1312-6431**

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) often leads to uremic encephalopathy with cognitive and behavioral symptoms. A number of studies have shown that conventional hemodialysis has an effect on cognition and behavior.

The aim of this study is to investigate the effect of single hemodialysis on functional connectivity in different brain regions and neural networks with standardized weighted low resolution electromagnetic tomography quantitative electroencephalography (swLORETA qEEG). This neuroimaging technique has the ability to visualize the functional and effective connectivity of brain regions in details available only for functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET).

For the study, three hemodialysis patients with CKD were preliminarily selected by age, sex, and duration of the disease. For the entire cerebral frequency range, Z-score standardized electrophysiological parameters for the direction and strength of the information flow, coherence and absolute power in each of 49 Brodmann areas in each hemisphere of the brain before and after hemodialysis were monitored. Statistical processing of the results was performed through the statistical processing program of **swLORETA qEEG images – Navistat**.

The results of the swLORETA qEEG studies, before and after the therapy, show the undeniable effect of the effect of hemodialysis on brain activity. This effect is expressed both in an increase in the power of bioelectrical activity and in improved cerebral connectivity, which is expressed by the increased coherence and Phase Slope Index (PSI) in the cerebral neural networks. Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, cerebral connectivity, swLORETA qEEG.

Discussion. The analysis of the results of the swLORETA qEEG studies conducted in the three patients before and after conventional hemodialysis show the undeniable effect of its impact on brain activity. This effect is expressed both in increase in the absolute bioelectrical power and improvement of the brain functional connectivity, characterized by increased normalized coherence in the three largest brain neural networks.

Conclusion The presented clinical study is a first-of-its-kind pilot study of the possibility to assess the impact of conventional hemodialysis on the cerebral connectivity using swLORETA qEEG. It proves statistically significant changes in the work of the main neural networks - Default mode network, Salience network and Executive network, immediately after the applied hemodialysis. These changes are characterized by accelerated brain absolute power and increased coherence and information flow (PSI). The question remains open whether this therapeutic effect enhances the positive, but also the negative aspects in the bioelectrical and cognitive activity of the brain. Future larger-scale, randomized clinical trials could confirm the effectiveness of swLORETA qEEG as a harmless and affordable neuroimaging technique for assessing the cognitive effects of applied conventional hemodialysis, as well as the prognostic and side-effect detection capabilities of its therapeutic application.

III. Статии в реферирани неиндексирани списания

1. Колев, Д., Генов, К., Дилков, Д., (2018) Диагностични перспективи при използването на swLORETA qEEG в неврологията и психиатрията. Неврология и Психиатрия, Медикарт, брой 8, 80-84, ISSN 1312-9384

Резюме

Последните открития в областта на невроизобразителните техники в медицината и в частност в невронауките дадоха възможност за сериозна ревизия в познанията ни за мозъка и неговото функциониране. В историята остава локализационният модел, при който увреда в дадена област води до увреда в определена функция. При този модел остава неизяснено защо сериозни увреди в определени мозъчни области не водят до функционални нарушения. Или водят до такива нарушения, но те са неуловими с използваните досега невропсихологични изследвания. Съвременните невроизобразяващи методи – fMRI, PET, DTI, благодарение на високата си разделителна способност и възможност за наблюдение на когнитивни процеси в реално време, дадоха шанс да се изследват обективно процеси от поведенческата феноменология. Откриха се нови невронни мрежи, имащи отношение към когницията и поведението. Разкри се в детайли функционалната мозъчна архитектура. В последното десетилетие благодарение на високоинформативните невроизобразяващи изследвания все по-уверено се развива нов клон в невронауките – психофизиология, в частност приложна психофизиология. До тях в последните години се нареди и ЕЕГ, и то най-вече с възможността в него да се приложат софтуерно съвременните математически модели на Графичната теория (Graph Theory). Това даде възможност ЕЕГ апаратите да се използват като невроизобразяващи устройства и да определяме метода като *tEEG, ЕЕГ-томография, или BET (Brain Electromagnetic Tomography)*. От направения литературен обзор, както и от собствен опит в използването на тази методика, можем да заявим, че се очертава swLORETA qEEG диагностиката да революционизира представите ни за мозъчната дейност. Безвредността на тази диагностика, ниската цена, високата темпорална и пространствена резолюция, възможността ѝ да се интегрира с други невроизобразяващи методи ще доведат до все по-честата ѝ употреба в диагностиката на поведенчески и когнитивни нарушения в неврологията и психиатрията.

2. Колев, Д., Генов, К. (2018) Когнитивни нарушения при мозъчно стареене, Медикарт, брой 6, 73-76, ISSN 1312-9384

Резюме

В последните години расте броя на проучванията в областта на когнитологията, изследващи непропорционалния ефект върху мозъчното функциониране на

увеличената продължителност на живота. Възрастта има различно въздействие спрямо мозъка и неговите когнитивни функции при различните индивиди. При някой от тях, въпреки напредналата възраст, мозъкът запазва своите когнитивни резерви, докато при други, настъпва бърз или бавен когнитивен упадък, водещ до тотална промяна в живота на индивида и неговите близки. Прогресирането на когнитивните и поведенчески нарушения води до постепенна загуба на самостоятелност и необходимост от постоянно обгрижване. Когнитивният упадък се превръща в тежък медицински и социален проблем, водещ до значимо понижаване на качеството на живот на пациентите и техните близки, изискващ и значителни финансови разходи. С увеличаване средната възраст на населението, все повече нараства интересът към разбиране на когнитивните промени, които съпътстват остаряването. Засега е ясно, че значителният когнитивен упадък не е неизбежна последица от напредването на възрастта. Този факт стимулира изследователите да проучат какво разделя по-възрастните индивиди с по-висока производителност и запазени когнитивни резерви от тези възрастни индивиди с по-ниска ефективност и влошени когнитивни ресурси. Ключови думи: мозъчно стареене, леко когнитивно нарушение, деменция, когнитивни резерви

3. Колев, Д., Генов, К., Дилков, Д., (2018) Съвременни аспекти в лечението на болестта на Паркинсон, Медикарт, брой 1, 46-49, ISSN 1312-9384

Резюме

Огромен напредък бе постигнат при лечението на болестта на Паркинсон (ПБ). В резултат на редица експериментални клинични изследвания се появиха много обещаващи терапии за ПБ. Леводопа препаратите остават най-широко използваното лекарство за контролиране на симптомите на ПБ, но свързаните с тях значими усложнения, доведе до търсенето на терапевтични алтернативи. Инхибиторите на катехол-о-метил-трансферазата, допаминови агонисти и терапите, неповлияващи допаминергичната медиация са алтернативни начини за лечение на ПД и могат да се използват едновременно с леводопа или един с друг. Неврохирургичното лечение, съсредоточено върху дълбоката мозъчна стимулация, се обсъжда все по-често в резистентните на консервативно лечение форми. Обещаващи са резултатите от използването на транскортикална магнитна стимулация при повлияването на двигателните нарушения и депресията при пациенти с ПБ. Независимо от многобройните алтернативи за повлияване на симптомите при, лечението при ПБ трябва да бъде индивидуализирано и съобразено с нуждите на всеки пациент.

4. Колев, Д., Генов, К. (2017) Ефективност на неврофийдбек терапията при пациенти с умерена степен на вероятна болест на Алцхаймер, Медикарт, брой 7, 9-12, ISSN 1312-9384

Резюме

Увеличената продължителност на живота води до увеличение на хроничните заболявания. Част от тях е дементния синдром, характерен за хората в напреднала възраст. Деменцията представлява форма на когнитивен упадък, дължаща се предимно на мозъчносъдова или невродегенеративна етиология. Електрофизиологичните особености при пациенти с деменция се характеризират с намаление в мощността на алфа и бета вълните и увеличение на процентното и амплитудно разпределение на делта вълните. Неврофийдбек е неврофизиологичен метод за кортикална QEEG саморегулация. Това е биофийдбек върху централната нервна система. При този метод, ЕЕГ усилвател регистрира мозъчните вълни, всяка от които е свързана с определено когнитивно състояние и поведение. Компютърна програма преобразува биоелектричната активност на мозъка в компютърна игра, играейки която, променяме мозъчните вълни, а по този начин и съответната когнитивна модалност. **Целта** на настоящото проучване е да изследваме терапевтичните възможности на неврофийдбек терапията при пациенти с умерена степен на вероятна болест на Алцхаймер (БА) Ключови думи: неврофийдбек, деменция, обратна връзка, невропластичност, болест на Алцхаймер.

Дискусия и резултати Доколкото ни е известно от литературната справка, само две изследвания, са прилагали неврофийдбек терапия но при възрастни хора, с цел подобряване на когнитивната дейност. В първото от тях на Весета et al., авторите оценяват ефективността на неврофийдбек терапията при здрави възрастни индивиди с висока тета активност. При нейното потискане са наблюдавани положителни промени в когнитивните функции, включително внимание, изпълнителни функции и памет. Във второто, на Angelakis et al. е установено, че усилването на алфа честотата корелира положително с когнитивните функции. Настоящото изследване установи стабилни когнитивни функции и подобрение в заучаването, епизодичната памет и екзекутивните функции, което е по-добре изразено в групата прилагала неврофийдбек терапия. Най-слаб е нейния ефект върху конструктивния праксис. Получените резултати са в съгласие с дискутираните по-горе изследвания. Разликите могат да бъдат обяснени с това, че в настоящото изследване са включени пациенти с умерен степен на вероятна БА, при които невроналната пластичност е значително по-малка. Резултатите от изследването ни дават увереност да твърдим, че неврофийдбек терапията има перспективно място в лечението на когнитивен дефицит при пациенти с невродегенеративни и мозъчносъдови заболявания. Направените по-горе изводи са предпоставка за бъдещи мултицентрови, двойнослепи, рандомизирани клинични проучвания, които биха затвърдили получените резултати.

- 5. Колев, Д. Генов, К. (2019) Приложение на транскраниалната електростимулация (tDCS) в регулацията на невронните мрежи, Pro Medic, брой 1, ISSN 2603-4727**

Резюме

Транскраниалната електрическа мозъчна стимулация (transcranial current stimulation, tCS) става все по-популярна като нефармакологичен неинвазивен невромодулаторен метод, който променя кортикалната възбудимост чрез прилагане на слаби електрически токове върху определени мозъчни зони. Повечето приложения на тази техника са насочени към подобряване на двигателните и лингвистични способности, както и към повлияване на редица неврологични и психиатрични разстройства. В този обзор, освен типичното приложение на тази методика на базата на причинно-следствената връзка между локализация и функция, се прави преглед на възможностите за комбиниране на tDCS с fMRI и qEEG с цел динамично модулиране на динамично променящите информационни потоци в мозъчната кора. Това познание е основа за по-доброто разбиране на пространствено-времевата динамика на моделите на функционална свързаност и отношението им към когницията и поведението. Ключови думи: tCS, конектомика, graph theory, функционална свързаност, структурна свързаност, tDCS, tACS

Заклучение. Досегашните клинични изследвания върху възможността за комбиниране на tCS с невроизобразителни методи и теорията на графите задълбочи познанията ни върху механизмите за невромодуляция на невронните мрежи. Тези познания за структурната и функционална свързаност могат да се използват за разработване на терапевтични алгоритми, въздействащи на невронни мрежи, а не на отделни мозъчни области. Бъдещите изследвания трябва да са насочени към специфични мрежи и да доведат до нови хипотези за възможни корелации в поведението и да доведат до отговори на въпроси като: Какво означава да се увеличи или намали свързаността в определени мозъчни мрежи? Дали тези промени могат да подобрят настроението, да повлияят депресията, да подобрят вниманието и други когнитивни модалности? Необходимостта от корелации с поведението при тези изследвания е от решаващо значение за разбирането на тяхното функционално значение.

6. Колев, Д., Генов, К., Трайков, Л. (2017) Роля на обонятелната дисфункция при невродегенеративни заболявания, Неврология и невропсихология, Том.1, Брой 2, стр.21-28, ISSN 2534-9783

Резюме

В последните няколко десетилетия все повече расте броят на проучванията върху обонятелната дисфункция при редица невродегенеративни заболявания. Досега най-голям обем от тях са съсредоточени в областта на Паркинсоновата болест (ПБ), болестта на Алцхаймер (БА) и в по-малка степен върху мултисистемната атрофия (МСА), кортикобазалната дегенерация (КБД), прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) и деменцията с телца на Леви (ДТЛ). Степента в засягането на обонятелни параметри (обонятелен праг, обонятелна идентификация и обонятелна дискриминация) и различните клинични характеристики при основните невродегенеративни заболявания, допринасят обонятелните нарушения да имат важна диференциално-

диагностична роля. Широкото разпространение на обонятелната дисфункция сред най-честите невродегенеративни заболявания, дава възможност тези нарушения да служат като ранен маркер за невродегенерация и за създаването на невропротективна терапия, още в предклиничната им фаза. Ключови думи: обонятелна дисфункция, диагностичен маркер, невродегенеративни заболявания

7. Стратиева, С., Колев, Д. (2023), Когнитивни нарушения при невродегенеративни заболявания, Pro Medic, брой 1, ISSN 2603-4727

Резюме

Безспорният напредък в медицинската наука доведе до увеличена продължителност на живота, съответно и до покачване честотата на дегенеративните заболявания, не само на нервната система. Невродегенеративните заболявания включват: болест на Алцхаймер, съдова деменция, деменция с телца на Lewy, фронто-темпорална деменция и подкорови дегенеративни деменции. Деменциите не са част от нормалното стареене на мозъка и следва да се разглеждат като болестна единица. Все още не са изяснени механизмите, които дефинират при кои пациенти се активират процесите на когнитивен и поведенчески спад и при кои остават съхранени. Пациентите с деменция се превръщат в сериозен медицински, социален и икономически проблем поради тяхната инвалидизация и необходимост от постоянен надзор и подкрепа в ежедневието, свързана със значителни финансови разходи. Ключови думи: деменция, когнитивно нарушение

8. Колев, Д. (2022) Диагностични възможности на swLORETA qEEG в изграждането на терапевтични алгоритми при приложението на tDCS., „Невросонология и мозъчна хемодинамика“, Том18, бр.2, 149-150, ISSN 1312-6431

Резюме

През последните 30 години екстензивните проучвания, използващи невроизобразяващи методи като PET, MEG, fMRI, DTI, swLORETA qEEG, подобриха представите ни за мозъчната невропластичност и създадоха възможност за наблюдение и оценка на ефекта на немедикаментозни и избирателно въздействащи терапевтични методи – tDCS, TMS, PBM, CES, NFB. Транскраниалната мозъчна стимулация (tDCS) е широко използван метод за невромодуляция със селективно, стимулиращо или инхибиращо действие върху конкретни мозъчни структури и невронни мрежи. Повечето приложения на тази методика са фокусирани върху подобряването на огнищна неврологична симптоматика – двигателни и речеви нарушения. Комбинираното приложение на tDCS с невроизобразяващо изследване, най-често fMRI, създава възможност както за откриването на причинно-следствени корелации при сложни когнитивни и поведенчески синдроми, така и за тяхното повлияване.

LORETA qEEG е абревиатура на „Low resolution brain electromagnetic tomography“ и представлява невроизобразителна методика описана за първи път от Pascual-Marqui, Michel and Lehmanin, 1994 г. С пространствена резолюция от 6 мм. тя съперничи на fMRI, а с времева резолюция от 50 мс., превъзхожда всички останали невроизобразяващи методи.

Цел. Да се изследва приложението на swLORETA qEEG при избор на индивидуални терапевтични tDCS протоколи и да се проследи ефекта от въздействието им върху работата на 12 невронни мрежи чрез стандартизирани swLORETA qEEG маркери.

Резултати. Резултатите от проведените 60 последователни tDCS сесии с 2 прекъсвания на всеки 20 показват различно повлияване във всяка от 12-те наблюдавани невронни мрежи.

Изводи. Високата темпорална и пространствена резолюция на swLORETA qEEG, съчетани с използването на нормативна база данни, я правят надежден невроизобразителен метод за функционална дигностика и проследяване на ефекта от tDCS терапията. Това дава възможност за създаване на персонализирани tDCS протоколи, съобразени както с клиничната картина, така и с обективните, електрофизиологични маркери.

- 9. Колев, Д. (2021) Диагностични и терапевтични възможности на swLORETA qEEG неврофийдбек терапията при лечението на резистентна на медикаментозна терапия епилепсия., Сборник от логопедична конференция с международно участие на тема „Предизвикателства пред общественото здраве“, 05 - 07 ноември, 2021г., Благоевград, стр.31-37, ISBN 978-954-00-0304-7**

Резюме

Гърчовата готовност е конституционално или придобито състояние, предразполагащо индивида към епилептични пристъпи. Някои от дълбоките структури на мозъка имат много нисък праг на възбудимост, т.е. те са много по-чувствителни на активация от епилептогенни огнища. Много автори разглеждат амигдалата, хипокампа и парахипокампалия гирус като мозъчни структури, които имат ключово значение за епилептогенезата. **swLORETA qEEG технологията** е неинвазивен невроизобразяващ метод, който се отличава с неотстъпваща на fMRI пространствена резолюция и превъзхождаща всички останали невроизобразяващи методи темпорална разделителна способност. Това дава шанс както за локализирането на патологични дисфункции в дълбоки подкоркови структури на мозъка, както и да се наблюдават изключително бързо протичащи невронални процеси в мозъчните мрежи.

Представяме клиничен случай на резистентна на прилаганата антиконвулсивна терапия епилепсия с вторично генерализирани ГТКП, при който е използвана swLORETA qEEG, за точна локализация на епилептичният фокус в

парахипокампаалния вирус (Бродманови полета 34, 35, 36). В терапевтичен план е използвана **Z score swLORETA qEEG** неврофийдбек терапия. Неврофийдбек е психофизиологична процедура, при която електрофизиологичен параметър от работата на невроните в мозъчните центрове (амплитуда, фаза, кохерентност) се подава на пациента в реално време под формата на визуален, слухов, тактилен или друг стимул с цел саморегулиране на когнитивни и поведенчески процеси. **Z score** методът позволява точно следене на ефекта от прилаганата терапия при постоянно сравняване на всеки параметър с нормите за възрастта на пациента.

Подобриенето в клиничният ход на заболяването и нормализирането на патологично променените електрофизиологични показатели са основа за бъдещо по-задълбочено и екстензивно използване на **swLORETA qEEG** неврофийдбек терапия в неврорехабилитацията. Ключови думи: епилепсия, **swLORETA qEEG**, **Z score**, неврофийдек, епилептична готовност

10. Колев, Д. (2021) Диагностична стойност на Z-score swLORETA qEEG и използване на неврофийдбек терапия при пациенти с дислексия., Сборник от логопедична конференция с международно участие на тема „Предизвикателства пред общественото здраве“, 05 - 07 ноември, 2021г., Благоевград, стр.37-43, ISBN 978-954-00-0304-7

Резюме

Дислексията е разстройство в обучението, което се характеризира със затруднения при четене поради проблеми с идентифицирането на звуците на речта и научаването на връзката им с букви и думи, т.е. тяхното декодиране. Наричана още увреждане при четене, дислексията засяга области от мозъка, които са свързани с речта и езика - парietoокципиталната област. **swLORETA qEEG** технологията е съвременен неинвазивен невроизобразяващ метод, който се отличава с неотстъпваща на **fMRI** пространствена резолюция и превъзхождаща всички останали невроизобразяващи методи темпорална разделителна способност. Екстензивните проучвания на National Institutes of Health-USA, започнали преди 30г. и използващи **PET, MEG, fMRI, LORETA qEEG**, предоставиха възможност да се намерят невроанатомични корелации при множество патологични състояния в поведенческата неврология и психиатрия. Локализираха се невронните им мрежи, които ги поддържат. В този аспект бяха идентифицирани зоните в мозъчната кора, стоящи в основата на феномена дислексия. Това са **Бродманови полета 7, 19, 39, 40** в двете полукълба и тяхната интеракция.

Представените два клинични случая, покриват клиничните критерии за дислексия, установени чрез DDE-2 тестване. Чрез **swLORETA qEEG**, се локализира работата на Бродманови полета 7, 19, 39, 40, както и тяхната свързаност (**lagged coherence**). На базата на отклоненията от нормите за възрастта в електрофизиологичните параметри в съответните Бродманови зони се създадоха протоколи за неврофийдбек терапия. И в двата случая се приложиха 20 сесии **Z-score swLORETA qEEG** неврофийдбек.

Резултатите при посттерапевтичното DDE-2 тестване и обективното подобрене на електрофизиологичните показатели в Бродмановите области, свързвани с дислексия, сочат, че Z score swLORETA qEEG неврофийдбек терапията може да бъде прилагана с успех при пациенти с дислексия. Ключови думи: дислексия, swLORETA qEEG, Z-score, неврофийдбек терапия, невронни мрежи

11. Колев, Д., Горанова, Е. (2022) „swLORETA qEEG мониторинг при провеждането на транскраниална електростимулация (tDCS) на деца с разстройство от аутистичния спектър (ASD)“ Юбилейна международна конференция 20 години катедра логопедия „Иновации в езиковата и говорната патология“ 28 – 29 октомври, Благоевград, 2022 г.

Резюме

През последните 30 години проучвания, използващи невроизобразяващи методи като **PET, MEG, fMRI, DTI, swLORETA qEEG**, подобриха представите ни за мозъчната невропластичност и създадоха възможност за наблюдение и оценка на ефекта на немедикаментозни и избирателно въздействащи терапевтични методи – **tDCS, TMS, PBM, NFB**. Транскраниалната мозъчна стимулация (tDCS) е широко използван метод за невромодуляция със селективно, стимулиращо или инхибиращо действие върху конкретни мозъчни структури и невронни мрежи. Повечето приложения на тази методика са фокусирани върху подобряването на огнищна неврологична симптоматика – двигателни и речеви нарушения. Използват се 3 вида електростимулация: транскраниална електростимулация с постоянен електрически ток (**tDCS**), транскраниална електростимулация с алтерниращ електрически ток (**tACS**) с осцилации с определена честота и амплитуда и транскраниална електростимулация с електрически ток с произволна честота и амплитуда (**tRNS**).

Цел на проучването е да се изследва приложението на **swLORETA qEEG** при избор на индивидуални терапевтични tDCS протоколи при деца с ASD и да се проследи ефекта от въздействието им върху работата на 12 невронни мрежи чрез стандартизирани swLORETA qEEG маркери. tDCS терапията са осъществени с апарата Go Flow 4mA. Използвана е сила на тока 1.5mA, по 20 мин. ежедневно в продължение на 3 сесии по 20 дни, разделени от 10 дни почивка. Функционална оценка на невронните мрежи е осъществена с модула **Brain Optimization Index**. Приложена е анодна стимулация на F3, едновременно с катодна стимулация на P3 при Д.К., и F3 анодна стимулация и F4 катодна стимулация при Д.Д., съобразно данните от swLORETA qEEG диагностиката. Резултатите от проведените 60 последователни tDCS сесии с 2 прекъсвания на всеки 20 показват различно повлияване във всяка от 12-те наблюдавани невронни мрежи. **Заключение.** Използваният модул Brain Optimization Index дава възможност да сравним обективно резултатите от всяка следваща tDCS терапия и да се коригира протокола, съобразно отклоненията във функционалните **swLORETA qEEG** маркери. **Високата темпорална и пространствена резолюция на swLORETA qEEG**, съчетани с използването на нормативна база данни, я правят надежден невроизобразителен

метод за функционална диагностика и проследяване на ефекта от tDCS терапията. Това открива възможности за създаване на персонализирани tDCS протоколи, съобразени както с клиничната картина, така и с обективните, електрофизиологични маркери.

ABSTRACTS
OF THE SCIENTIFIC PUBLICATIONS
of Dr Dimitar Georgiev Kolev MD, PhD

**for the academic position "Associate Professor" in the field of higher
education 7. "Health and Sports",
professional direction 7.1. "Medicine"
scientific specialty "Neurology" 03.01.19**

I. Monographs

1. Kolev. D. (2018) Diagnostic and prognostic value of olfactory dysfunction in patients with mild cognitive impairment (MCI), 189p. MMA

In the monograph habilitation thesis "Diagnostic and prognostic value of olfactory dysfunction in patients with mild cognitive impairment (MCI)" in the first chapter, an overview of the discoveries in neuroscience in recent years that contributed to the understanding of the neuroanatomical and neurophysiological mechanisms of olfactory disorders was made. The importance of olfaction as one of the least researched senses in humans is emphasized, regardless of its participation in all behavioral and cognitive processes. The widespread prevalence of olfactory dysfunction among the two most common neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and the possibility of using these disorders as an early marker for neurodegeneration and the creation of neuroprotective therapy already in the preclinical phase of the disease, are highlighted.

The aim of the habilitation work is to establish the diagnostic, differential-diagnostic and prognostic value of olfactory dysfunction in patients with probable Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (BA-MCI), in patients with Cerebrovascular disease and mild

cognitive impairment (CVD and MCI), in patients with Parkinson's Disease and mild cognitive impairment (PD-MCI), as well as in patients with depression.

In the 4-year study, for the first time in Bulgaria, olfactory testing was applied with the olfactory test most used by the American Academy of Neurology (ANA) - the **University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)**. The relationship of olfactory disorders with neuropsychological disorders was tracked using an appropriate neuropsychological battery.

Olfactory identification was found to be a sensory modality with high cognitive value. Its disorders appear early in the clinical course of neurodegenerative diseases, sometimes 5-6 years before the first clinical symptoms. Evidence suggests that impairments in olfactory identification go hand in hand with impairment across all cognitive modalities, but are most strongly associated with memory and executive functions.

Statistical processing of the results of the different clinical groups with neurodegenerative diseases indicate that the sense of smell and its disturbance can be used as a diagnostic marker for BA or PB. The presence of statistically significant evidence shows that by means of olfactory testing, cases of BA-MCI and PD-MCI can be distinguished from normal controls and patients with depression. Statistically significant evidence is found that by means of olfactory testing, cases of BA can be distinguished from CVD.

An interesting feature is that, in addition to quantitative violations of the sense of smell, qualitative changes were also found. First, the feeling of hedonistically positive aromas disappears: chocolate, rose, lemon. Of interest is the existential question: why does the brain lose the positive first (negative flavors are lost last).

It is established that olfactory disturbances can be used as a prognostic marker of clinical severity and progression in patients with probable BA.

Impairments in olfactory identification precede impairments in memory, executive functions, speech, and attention. Combining olfactory testing with conventional diagnostic methods may improve the sensitivity and specificity in the diagnosis and prognosis of early BA, thereby facilitating its early recognition.

The widespread prevalence of olfactory dysfunction among the two most common neurodegenerative diseases (BA, PB) brings to the fore the possibility that these disorders can be used as an early marker of neurodegeneration and create neuroprotective therapy, already in the preclinical phase of the disease.

The scientific supervisor of the habilitation work is Prof. Dr. Krasimir Genov, Ph.D., and the scientific consultant is Acad. Dr. Lachezar Traikov, Ph.D.

2. Kolev. D. (2019) Atlas - Behavioral and Cognitive Neuroanatomy, 273p., ISBN: 978-619-188-225-0

Technological advances in the neurosciences have led to a shift in our understanding of the processes that underlie behavior and cognition. Many clinical conditions that were the priority of psychiatry found their structural and functional neurological analogues. Behavioral and cognitive clinicians face the enormous challenge of connecting the accumulating findings of modern neuroimaging techniques with the clinical experience and tradition bequeathed to us by the classics of neurology and psychiatry.

Most of the existing monographs and textbooks examine these phenomena through the prism and perspective of either neuroscience or psychiatry. The presented monograph, in the form of an atlas, is the first attempt in Bulgaria to create a bridge between these two neurosciences. Knowing those brain regions that are strongly associated with normal and abnormal behavior will assist clinicians in building clinical reasoning and selecting an appropriate therapeutic approach. The rapidly developing non-drug therapeutic methods **/transcranial magnetic stimulation, transcranial electrostimulation, deep brain stimulation, electroconvulsive therapy, cranial electrotherapeutic stimulation, neurofeedback, transcranial photobiomodulation/** allow to influence strictly defined cortical areas in the brain. The proposed atlas can help to more quickly and accurately locate the appropriate areas of impact and account for the effect of the applied non-drug therapy.

Its appearance coincides with recent discoveries in the field of neuroimaging techniques in medicine, which allow for a revision in our knowledge of the brain and its functioning. The localization model, in which damage in a given area leads to damage in a particular function, is being revised. It cannot explain why serious lesions in certain brain regions do not lead to functional impairments, or lead to them, but barely detectable with the neuropsychological studies used so far.

The high resolution of modern neuroimaging methods and the possibility of monitoring cognitive processes in real time give a chance to study processes from behavioral phenomenology. The expansion of knowledge regarding the localization and association of cognitive and behavioral processes has led to the emergence of a new branch in neuroscience - **hodology (connectomics)**.

In the first chapter of the monograph, a synthetic historical review of the ideas in neurology and psychiatry about the functioning of the cerebral cortex is made. Not only the advantages and weaknesses of the 3 theoretical models of brain functioning that exist to this day are highlighted: localization, holistic and associational, but also the sequence in their emergence and application.

In the next chapter, the anatomical substrate of each Brodmann area in the cerebral cortex, its connections with other structures, its functional correlates, and its clinical significance are discussed at length. The main behavioral and cognitive phenomena with which each cortical area is associated are presented in a synthesis. Areas for the localization of previously unknown functions – for deception and lying, anticipation of pain, visual

preparation, and encoding of words and faces are described. Perception of the involvement of the white and gray matter of the brain in the construction of the clinical syndromes characteristic of each brain lobe is facilitated by the attached tables.

The last chapter is extremely important for the development of our knowledge. It is dedicated to cerebral hodology /connectomics/. It examines the types of brain connectivity, the different functional neural networks, their elements, and their involvement in behavior and cognition. This representation is not made by chance, because today more and more clinical syndromes in neurology and psychiatry are viewed as retinopathies. This work is extremely important for understanding the structural elements of neural networks, their localization and interaction.

After each chapter of the monograph, a rich bibliography is presented, which includes the names of leading scientific teams working in the field of behavioral and cognitive neuroscience.

The atlas is richly illustrated with images representing the localization of each Brodmann area. Multiple fMRI and fMRI-DTI images were also used, bringing further clarity to the understanding of interactions between neural networks. The team of Prof. Jeff Lithman, head of the Brain Microconnectomics Laboratory at Harvard University, also participated in the illustration of the atlas. The monograph is useful for a wide range of specialists and students in the field of neurology, psychiatry, neuropsychology, as it reveals in a concise way the structural and functional relationships involved in the diverse behavioral and cognitive phenomena.

II. Articles in international indexed and refereed journals

1. Kolev, D., Tsakova, D. Use of sw LORETA qEEG to studying the role of default mode network (DMN) in empathy processing, European Journal of Neurology, May, 2020, suppl. S1, 130-131, ISSN 1468-1331

Abstract.

fMRI is the most common neuroimaging technique to study the functional state of the brain and its networks. The low temporal resolution, due to the delay in the fluctuations of cerebral blood flow, makes fMRI unsuitable for the study a brain processes lasting less than one second. To overcome this problem, high-resolution EEG technology has been developed in recent years - **swLORETA qEEG**. This methodology shows unsurpassed temporal resolution (less than 1ms) and comparable fMRI spatial resolution. Default mode network (DMN) is the most extensive of the three major neural networks in the human brain – Executive network, Saliency network, Default mode network. **DMN participating in a variety of behavioral and cognitive processes - Theory of mind, emotions of other, moral reasoning, social evaluations, remembering the past, imagining the future and many**

others. The brain's default mode network (DMN) include the posterior cingulate cortex (PCC) and medial prefrontal cortex (MPFC) – Brodmann areas 2, 10, 11, 19, 29, 30 Empathy is one of the newest evolutionary behavioral states and means having a first-person understanding and emotional response to someone else's experience. This shared understanding can occur in various ways by employing different emotional and cognitive mechanisms. Researchers divide 2 subtypes of empathy: cognitive empathy and emotional empathy. Cognitive empathy refers to perspective taking, while emotional empathy refers to shared emotions and feelings. Human emotional expressions serve an important communicatory role allowing the rapid transmission of valence information among individuals. Objective: We aimed using swLORETA qEEG to explore how individual differences in recognizing of human facial expressions of emotion (the core components of cognitive empathy), are related to DMN effective connectivity (EC). Methods: In order to study the possible neural mechanisms underlying empathy, we investigated the EC of the DMN in healthy 19 subjects from a general population. swLORETA qEEG imaging data were acquired from 10 man and 9 women during a resting state and while participant watching images with empathetic content. During the test, subjects viewed happy, sad and neutral face expressions in the following conditions. An independent component analysis was used to identify the DMN. Differences in EC strength were compared between the participants. Results: The results obtained allow us to distinguish two groups. The **low-empathy group** showed lower EC of the MPFC (Brodmann areas 10, 11) and PCC (Brodmann areas 29, 31) within the DMN, compared to the **high-empathy group**. The results of the study suggest that empathy is related to EC of the MPFC/PCC within the DMN. Conclusions: Functional decreases in EC among low-empathy subjects may reflect an impairment of self-referential mental simulation and cognitive empathy.

2. Kolev, D. Neuromarketing and application of swLORETA qEEG during decision making process., International Journal on Information Technologies and Security, 2019, № 1, Vol.11, 41-50, ISSN 1313-8251

Abstract:

In recent years, interest in studies using electrophysiological methods such as EEG in marketing research has grown. The interest for these methodologies relies in their high-temporal resolution as opposed to the investigation of such a problem with the functional magnetic resonance imaging (fMRI) methodology, also largely used in the marketing research. High resolution EEG technology has greatly improved their spatial resolution in the last decades. By presenting data gathered through **swLORETA qEEG** we show what kind of information it is possible to gather with these methodologies while the persons are watching marketing relevant stimuli and make a decision. Such information will be related to pleasantness to such stimuli. We noted that temporal and frequency patterns of brain signals are able to provide possible descriptors conveying information about the **decision making processes** in subjects observing advertisements. This information could be unobtainable

through other tools used in standard marketing research. Key words: Neuromarketing, swLORETA qEEG, decision making process, Brodmann areas, human behavior.

Conclusions: This pilot **neuromarketing** study showed that a spectral imbalance at frontal lobe is related to logos the subjects judged pleasant or unpleasant. We observed that such “like” and “dislike” datasets are characterized by different EEG power spectral maps in theta and low alpha bands. This imbalance in the activations was linearly correlated with the degree of pleasure expressed by the subjects and has an influence over decision making process. In the neural network information transfer, we observed a change in amplitude power for the different frequency bands, a change in coherence in the 5 frequency bands, and the magnitude of the Phase Slope Index (PSI), an electrophysiological marker for the transmission of information in neural networks. The transfer of information was mainly between the visual cortex and the structures of the Salience network (a neural network dealing with the decimation of value from non-value). The most important were the functional changes in the left 10, 12, 41, 42 and 45 Brodman fields (areas of the cortex that are related to the evaluation of language visual stimuli). In the assessment of the visual impact of different language visual stimuli cross frequency coupling was also taken into account. **Cross frequency coupling between theta and gamma frequencies occurs when processing cognitive information.** These changes were most pronounced in the occipital and frontal divisions of the brain. Results presented in this paper highlight that the left prefrontal cortex is activated while subjects are observing stimuli that will later be remembered and by the ones, which will be judged pleasant. In this way, the prefrontal cortex plays a key role in decision making processes since the neural activity in these areas seems to participate in encoding a new complex stimulus (logos) and reflecting the emotional state of the subject.

3. Kolev, D, Hrincheva M. (2023), swLORETA qEEG assessment of the effects of conventional hemodialysis on cerebral functional connectivity in patients with chronic kidney disease, „Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (BSNCH)“, Volume 19, Number 1, 16-27, ISSN 1312-6431

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) often leads to uremic encephalopathy with cognitive and behavioral symptoms. A number of studies have shown that conventional hemodialysis has an effect on cognition and behavior.

The aim of this study is to investigate the effect of single hemodialysis on functional connectivity in different brain regions and neural networks with standardized weighted low resolution electromagnetic tomography quantitative electroencephalography (**swLORETA qEEG**). This neuroimaging technique has the ability to visualize the **functional and effective connectivity** of brain regions in details available only for functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET).

For the study, three hemodialysis patients with CKD were preliminarily selected by age, sex, and duration of the disease. For the entire cerebral frequency range, Z-score standardized electrophysiological parameters for the direction and strength of the information flow, coherence and absolute power in each of 49 Brodmann areas in each hemisphere of the brain before and after hemodialysis were monitored. Statistical processing of the results was performed through the statistical processing program of **swLORETA qEEG images – Navistat**.

The results of the swLORETA qEEG studies, before and after the therapy, show the undeniable effect of the effect of hemodialysis on brain activity. This effect is expressed both in an increase in the power of bioelectrical activity and in improved cerebral connectivity, which is expressed by the increased coherence and Phase Slope Index (PSI) in the cerebral neural networks. Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, cerebral connectivity, swLORETA qEEG.

Discussion. The analysis of the results of the swLORETA qEEG studies conducted in the three patients before and after conventional hemodialysis show the undeniable effect of its impact on brain activity. This effect is expressed both in increase in the absolute bioelectrical power and improvement of the brain functional connectivity, characterized by increased normalized coherence in the three largest brain neural networks.

Conclusion The presented clinical study is a first-of-its-kind pilot study of the possibility to assess the impact of conventional hemodialysis on the cerebral connectivity using swLORETA qEEG. It proves statistically significant changes in the work of the main neural networks - Default mode network, Salience network and Executive network, immediately after the applied hemodialysis. These changes are characterized by accelerated brain absolute power and increased coherence and information flow (PSI). The question remains open whether this therapeutic effect enhances the positive, but also the negative aspects in the bioelectrical and cognitive activity of the brain. Future larger-scale, randomized clinical trials could confirm the effectiveness of swLORETA qEEG as a harmless and affordable neuroimaging technique for assessing the cognitive effects of applied conventional hemodialysis, as well as the prognostic and side-effect detection capabilities of its therapeutic application.

III. Articles in refereed non-indexed journals

- 1. Kolev, D., Genov, K., Dilkov, D., (2018) Diagnostic perspectives in the use of swLORETA qEEG in neurology and psychiatry. Neurology and Psychiatry, Medicart, Issue 8, 80-84, ISSN 1312-9384**

Abstract

Recent discoveries in the field of neuroimaging techniques in medicine and in particular in the neurosciences have enabled a major revision in our knowledge of the brain and its functioning. History remains the localization model, where damage in a given area leads to

damage in a certain function. In this model, it remains unclear why severe damage to certain brain regions does not lead to functional impairment. Or they lead to such disorders, but they are elusive with the neuropsychological studies used so far. Modern neuroimaging methods - fMRI, PET, DTI, thanks to their high resolution and ability to monitor cognitive processes in real time, gave a chance to objectively study processes from behavioral phenomenology. New neural networks relevant to cognition and behavior have been discovered. Functional brain architectonics revealed in detail. In the last decade, thanks to highly informative neuroimaging studies, a new branch of neuroscience is increasingly confidently developing - psychophysiology, in particular applied psychophysiology. In recent years, EEG has joined them, especially with the possibility to apply modern mathematical models of Graph Theory in software. This made it possible to use EEG devices as neuroimaging devices and to define the method as **tEEG, EEG-tomography, or BET (Brain Electromagnetic Tomography)**. From the literature review, as well as from our own experience in using this methodology, we can state that **swLORETA qEEG** diagnostics is set to revolutionize our understanding of brain activity. The harmlessness of this diagnosis, the low cost, the high temporal and spatial resolution, its ability to be integrated with other neuroimaging methods will lead to its increasingly frequent use in the diagnosis of behavioral and cognitive disorders in neurology and psychiatry.

2. Kolev, D., Genov, K. (2018) Cognitive impairments in brain aging, Medicart, Issue 6, 73-76, ISSN 1312-9384

Abstract

In recent years, there has been a growing body of research in the field of cognitive science examining the disproportionate effect on brain function of increased life expectancy. Age has different effects on the brain and its cognitive functions in different individuals. In some of them, despite advanced age, the brain retains its cognitive reserves, while in others, a rapid or slow cognitive decline occurs, leading to a total change in the life of the individual and his loved ones. The progression of cognitive and behavioral disorders leads to a gradual loss of independence and the need for constant care. **Cognitive decline** becomes a serious medical and social problem, leading to a significant decrease in the quality of life of patients and their relatives, requiring significant financial costs. As the average age of the population increases, there is increasing interest in understanding the cognitive changes that accompany aging. It is now clear that significant cognitive decline is not an inevitable consequence of aging. This fact has stimulated researchers to investigate what separates older individuals with higher performance and preserved cognitive reserves from those older individuals with lower performance and impaired cognitive resources. Key words: brain aging, mild cognitive impairment, dementia, cognitive reserves

3. Kolev, D., Genov, K., Dilkov, D., (2018) Modern aspects in the treatment of Parkinson's disease, Medicart, Issue 1, 46-49, ISSN 1312-9384

Abstract

Tremendous progress has been made in the treatment of Parkinson's disease (PD). Many promising therapies for PD have emerged as a result of a number of experimental clinical studies. Levodopa preparations remain the most widely used drug to control the symptoms of PD, but the significant complications associated with them have led to the search for therapeutic alternatives. Catechol-o-methyl-transferase inhibitors, dopamine agonists, and therapies that do not affect dopaminergic mediation are alternative treatments for PD and can be used concurrently with levodopa or with each other. Neurosurgical treatment focused on deep brain stimulation is increasingly being discussed in conservative treatment-resistant forms. The results of the use of transcortical magnetic stimulation in influencing movement disorders and depression in patients with PD are promising. Regardless of the numerous alternatives for influencing the symptoms of PD, the treatment of PD must be individualized and tailored to the needs of each patient.

4. Kolev, D., Genov, K. (2017) Effectiveness of neurofeedback therapy in patients with moderate probable Alzheimer's disease, Medicart, Issue 7, 9-12, ISSN 1312-9384

Abstract

Increased life expectancy leads to an increase in chronic diseases. Part of them is the dementia syndrome, characteristic of people of advanced age. Dementia is a form of cognitive decline primarily due to a cerebrovascular or neurodegenerative etiology. Electrophysiological features in patients with dementia are characterized by a decrease in the power of alpha and beta waves and an increase in the percentage and amplitude distribution of delta waves. Neurofeedback is a neurophysiological method for cortical QEEG self-regulation. This is biofeedback on the central nervous system. In this method, an EEG amplifier records the brain waves, each of which is associated with a specific cognitive state and behavior. A computer program converts the bioelectrical activity of the brain into a computer game, playing which we change the brain waves and thus the corresponding cognitive modality. The aim of the present study is to investigate the therapeutic potential of neurofeedback therapy in patients with moderate probable Alzheimer's disease (AD)
Keywords: neurofeedback, dementia, feedback, neuroplasticity, Alzheimer's disease.

Discussion and results. From the literature review, only two studies have applied neurofeedback therapy but in the elderly to improve cognitive performance. In the first of these by Becerra et al., the authors evaluated the effectiveness of neurofeedback therapy in healthy adults with high theta activity. With its suppression, positive changes in cognitive functions, including attention, executive functions and memory, have been observed. In the second, Angelakis et al. alpha frequency enhancement has been found to correlate positively with cognitive functions. The present study found stable cognitive functions and improvement in learning, episodic memory, and executive functions, which was more pronounced in the neurofeedback therapy group. Its effect on constructive praxis is the weakest. The results

obtained are in agreement with the studies discussed above. The differences may be explained by the fact that the present study included patients with a moderate degree of probable BA, in whom neuronal plasticity was significantly less. The results of the study give us the confidence to assert that neurofeedback therapy has a promising place in the treatment of cognitive deficits in patients with neurodegenerative and cerebrovascular diseases. The above conclusions are a prerequisite for future multicenter, double-blind, randomized clinical trials that would confirm the obtained results.

5. Kolev, D. Genov, K. (2019) Application of Transcranial Electrical Stimulation (tDCS) in the Regulation of Brain Networks, Pro Medic, Issue 1, ISSN 2603-4727

Abstract

Transcranial electrical brain stimulation (tCS) is becoming increasingly popular as a non-pharmacological non-invasive neuromodulatory method that alters cortical excitability by applying weak electrical currents to specific brain areas. Most applications of this technique are aimed at improving motor and linguistic abilities, as well as influencing a number of neurological and psychiatric disorders. In this review, besides the typical application of this methodology based on the causal relationship between localization and function, the possibilities of **combining tDCS with fMRI and qEEG** to dynamically modulate the dynamically changing information flows in the cerebral cortex are reviewed. This knowledge is the basis for a better understanding of the spatiotemporal dynamics of functional connectivity patterns and their relation to cognition and behavior. Keywords: tCS, connectomics, graph theory, functional connectivity, structural connectivity, tDCS, tACS

Conclusion. Clinical research to date on the possibility of **combining tCS with neuroimaging methods** and graph theory has deepened our knowledge of neuromodulation mechanisms of neural networks. This knowledge of structural and functional connectivity can be used to develop therapeutic algorithms targeting neural networks rather than individual brain regions. Future research should target specific networks and lead to new hypotheses about possible correlates in behavior and lead to answers to questions such as: What does it mean to increase or decrease connectivity in certain brain networks? Could these changes improve mood, affect depression, improve attention and other cognitive modalities? The need for behavioral correlates in these studies is critical to understanding their functional significance.

6. Kolev, D., Genov, K., Traikov, L. (2017) Role of olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases, Neurology and Neuropsychology, Volume 1, Issue 2, pp. 21-28, ISSN 2534-9783

Abstract

In the last few decades, the number of studies on olfactory dysfunction in a number of neurodegenerative diseases has been increasing. So far, the largest volume of them has been concentrated in the field of Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD) and to a lesser extent on multisystem atrophy (MSA), corticobasal degeneration (CBD), progressive supranuclear palsy (PSP) and dementia with Lewy bodies (DTL). The degree of involvement of olfactory parameters (olfactory threshold, olfactory identification and olfactory discrimination) and the different clinical characteristics in the main neurodegenerative diseases contribute to olfactory disorders having an important differential-diagnostic role. The wide distribution of olfactory dysfunction among the most common neurodegenerative diseases makes it possible for these disorders to serve as an early marker of neurodegeneration and for the creation of neuroprotective therapy, already in their preclinical phase. Key words: olfactory dysfunction, diagnostic marker, neurodegenerative diseases

7. Stratieva, S., Kolev, D. (2023), Cognitive disorders in neurodegenerative diseases, Pro Medic, issue 1, ISSN 2603-4727

Abstract

Undeniable advances in medical science have led to increased life expectancy and, accordingly, to an increase in the incidence of degenerative diseases, not only of the nervous system. Neurodegenerative diseases include: Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia and subcortical degenerative dementias. Dementias are not part of normal brain aging and should be considered as a disease entity. The mechanisms that define in which patients the processes of cognitive and behavioral decline are activated and in which they remain preserved are not yet elucidated. Patients with dementia become a serious medical, social and economic problem due to their disability and need for constant supervision and support in daily life, associated with significant financial costs. Keywords: dementia, cognitive impairment

8. Kolev, D. (2022) Diagnostic possibilities of swLORETA qEEG in the construction of therapeutic algorithms in the application of tDCS., "Neurosonology and cerebral hemodynamics", Volume 18, issue 2, 149-150, ISSN 1312-6431

Abstract

Over the past 30 years, extensive studies using neuroimaging methods such as **PET, MEG, fMRI, DTI, swLORETA qEEG** have improved our understanding of brain neuroplasticity and created an opportunity to monitor and evaluate the effect of non-drug and selectively acting therapeutic methods - **tDCS, TMS, PBM, CES, NFB**. Transcranial brain stimulation (tDCS) is a widely used method of neuromodulation with selective, stimulating or inhibitory effects on specific brain structures and neural networks. Most applications of this methodology are focused on the improvement of focal neurological symptoms - movement and speech disorders. The combined application of tDCS with neuroimaging research, most

often fMRI, creates the possibility of both the discovery of cause-and-effect correlations in complex cognitive and behavioral syndromes, as well as their influence. LORETA qEEG is an abbreviation of "Low resolution brain electromagnetic tomography" and is a neuroimaging technique first described by Pascual-Marqui, Michel and Lehmanin, 1994. With a spatial resolution of 6 mm. it rivals fMRI, and with a temporal resolution of 50 ms, it outperforms all other neuroimaging methods.

Aim. To investigate the application of **swLORETA qEEG in selecting individual therapeutic tDCS protocols** and to track the effect of their impact on the performance of 12 neural networks using standardized swLORETA qEEG markers. Results. The results of the conducted 60 consecutive tDCS sessions with 2 interruptions every 20 showed a different influence in each of the 12 monitored neural networks.

Conclusions. The high temporal and spatial resolution of swLORETA qEEG, combined with the use of a normative database, make it a reliable neuroimaging method for functional diagnostics and monitoring the effect of tDCS therapy. This enables the creation of customized tDCS protocols tailored to both the clinical picture and objective, electrophysiological markers.

9. Kolev, D. (2021) Diagnostic and therapeutic possibilities of swLORETA qEEG neurofeedback therapy in the treatment of drug-resistant epilepsy. Proceedings of speech therapy conference with international participation on the topic "Challenges to public health", November 05 - 07, 2021 ., Blagoevgrad, p.31-37, ISBN 978-954-00-0304-7

Abstract

Seizure readiness is a constitutional or acquired condition predisposing an individual to epileptic seizures. Some of the deep structures of the brain have a very low excitability threshold, i.e. they are much more sensitive to activation than epileptogenic foci. Many authors consider the amygdala, hippocampus, and parahippocampal gyrus as brain structures that are key to epileptogenesis. **swLORETA qEEG technology** is a non-invasive neuroimaging method that is distinguished by spatial resolution comparable to fMRI and temporal resolution superior to all other neuroimaging methods. This gives a chance both to localize pathological dysfunctions in deep subcortical structures of the brain, as well as to observe extremely fast neuronal processes in brain networks.

We present a clinical case of epilepsy resistant to the applied anticonvulsant therapy with secondary generalized GTCPs, in which swLORETA qEEG was used to accurately localize the epileptic focus in the **parahippocampal gyrus (Brodmann fields 34, 35, 36)**. Z score swLORETA qEEG neurofeedback therapy was used therapeutically. **Neurofeedback** is a psychophysiological procedure in which an electrophysiological parameter of the work of neurons in the brain centers (amplitude, phase, coherence) is given to the patient in real time in the form of a visual, auditory, tactile or other stimulus for the purpose of self-regulation of

cognitive and behavioral processes. The Z score method allows accurate monitoring of the effect of the applied therapy while constantly comparing each parameter with the norms for the patient's age.

The improvement in the clinical course of the disease and the normalization of the pathologically changed electrophysiological indicators are the basis for a future deeper and more extensive use of **swLORETA qEEG neurofeedback therapy** in neurorehabilitation. Key words: epilepsy, swLORETA qEEG, Z score, neurofeedback, epileptic readiness

10. Kolev, D. (2021) Diagnostic value of Z-score swLORETA qEEG and use of neurofeedback therapy in patients with dyslexia., Proceedings of speech therapy conference with international participation on the topic "Challenges to public health", November 05 - 07, 2021 ., Blagoevgrad, p.37-43, ISBN 978-954-00-0304-7

Abstract

Dyslexia is a learning disorder characterized by reading difficulties due to problems identifying speech sounds and learning their relationship to letters and words, i.e. their decoding. Also called a reading disability, dyslexia affects areas of the brain that are associated with speech and language - the parieto-occipital region. swLORETA qEEG technology is a modern non-invasive neuroimaging method that is distinguished by a spatial resolution comparable to fMRI and a temporal resolution superior to all other neuroimaging methods. The extensive studies of the National Institutes of Health-USA, which began 30 years ago. and using **PET, MEG, fMRI, LORETA qEEG**, provided the opportunity to find neuroanatomical correlates in multiple pathological conditions in behavioral neurology and psychiatry. Localized their neural networks that support them. In this aspect, the areas in the cerebral cortex underlying the phenomenon of dyslexia were identified. These **are Brodmann fields 7, 19, 39, 40** in both hemispheres and their interaction.

The two clinical cases presented meet the clinical criteria for dyslexia established by DDE-2 testing. Through swLORETA qEEG, the work of **Brodmann fields 7, 19, 39, 40, as well as their connectivity (lagged coherence)** is localized. Based on the deviations from age norms in the electrophysiological parameters in the respective Brodmann zones, protocols for neurofeedback therapy were created. In both cases, 20 sessions of **Z-score swLORETA qEEG neurofeedback** were applied. Results in post-treatment DDE-2 testing and objective improvement of electrophysiological parameters in Brodmann areas associated with dyslexia suggest that Z score swLORETA qEEG neurofeedback therapy can be applied successfully in patients with dyslexia. Keywords: dyslexia, swLORETA qEEG, Z-score, neurofeedback therapy, neural networks

11. Kolev, D., Goranova, E. (2022) "swLORETA qEEG monitoring during transcranial electrostimulation (tDCS) of children with autism spectrum disorder (ASD)" Jubilee International Conference 20 years speech therapy department

"Innovations in language and speech pathology" October 28-29, Blagoevgrad, 2022.

Abstract

Over the past 30 years, studies using neuroimaging methods such as **PET, MEG, fMRI, DTI, swLORETA qEEG** have improved our understanding of **brain neuroplasticity** and created an opportunity to monitor and evaluate the effect of non-drug and selectively acting therapeutic methods - **tDCS, TMS, PBM, NFB**. Transcranial brain stimulation (tDCS) is a widely used method of neuromodulation with selective, stimulating or inhibitory effects on specific brain structures and neural networks. Most applications of this methodology are focused on the improvement of focal neurological symptoms - movement and speech disorders. 3 types of electrical stimulation are used: transcranial direct current electrical stimulation (**tDCS**), transcranial alternating current electrical stimulation (**tACS**) with oscillations of a certain frequency and amplitude, and transcranial electrical current electrical stimulation of arbitrary frequency and amplitude (**tRNS**).

The aim of the study is to investigate the application of **swLORETA qEEG** in the selection of individual therapeutic tDCS protocols in children with ASD and to track the effect of their impact on the performance of 12 neural networks through standardized **swLORETA qEEG markers**. tDCS therapies were performed with the Go Flow 4mA device. A current strength of 1.5mA was used, 20 min daily for 3 sessions of 20 days, separated by 10 days of rest. Functional evaluation of the neural networks was performed with the **Brain Optimization Index module**. Anodal stimulation of F3 was applied simultaneously with cathodal stimulation of P3 at D.K., and F3 anodal stimulation and F4 cathodal stimulation at D.D., according to data from swLORETA qEEG diagnostics. The results of the conducted 60 consecutive tDCS sessions with 2 interruptions every 20 showed a different influence in each of the 12 monitored neural networks.

Conclusion. The used **Brain Optimization Index** module enables us to objectively compare the results of each subsequent tDCS therapy and to adjust the protocol according to the deviations in the functional swLORETA qEEG markers. **The high temporal and spatial resolution of swLORETA qEEG**, combined with the use of a normative database, make it a reliable neuroimaging method for functional diagnostics and monitoring the effect of tDCS therapy. This opens up opportunities to create customized tDCS protocols tailored to both the clinical picture and objective, electrophysiological markers.