

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р Риналдо Савов Шишков, дмн

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно: представения дисертационен труд на тема:

„Клинико - епидемиологични аспекти на пременструален синдром и особености при коморбидност с депресивно и паническо разстройство”

от д-р Росица Кирилова Якимова - Ценова

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

по научна специалност 03.01.20 „Психиатрия”, професионално направление 7.1

„Медицина”, област висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Настоящата рецензия представям в качеството си на член на Научното жури, назначено със Заповед № 289/02.02.2021г. на Ректора на Медицински университет – Плевен и Решение на Академичен съвет (Протокол № 34 от 01.02.2021 г.), за оценяване на дисертационния труд на д-р Росица Кирилова Якимова-Ценова докторант на самостоятелна подготовка към Катедра по психиатрия и медицинска психология на МУ – Плевен.

За разработване на рецензията ми бяха предоставени по един екземпляр от дисертационния труд, автореферата и публикациите на докторанта.

Научен ръководител на докторанта е доц. д-р П. Чумпалова, д.м.

Д-р Росица Кирилова Якимова-Ценова е преминала успешно през необходимата процедура за придобиване на образователна и научна степен "Доктор", съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на научни длъжности в МУ – Плевен.

Биографични данни за докторанта:

Д-р Росица Якимова завършва висшето си образование като магистър-лекар в Медицински Университет – София през 1995 г. Започва професионалната си кариера като лекар-асистент и специализант по психиатрия през 1996г. в Клиника за гранични състояния, УМБАЛНП „Св. Наум” гр. София, понастоящем Втора психиатрична клиника на болницата. През 2001г. полага изпит за специалност по психиатрия, а от 12.06.2019 г. е докторант на самостоятелна подготовка към Катедра по психиатрия и медицинска психология на МУ – Плевен.

Научните интереси на д-р Якимова са в областта на психиатричните аспекти на женското здраве, афективните и тревожни разстройства.

Представеният за рецензиране дисертационен труд отговаря на изискванията, посочени в Закона за развитие на академичния състав и Правилника за неговото приложение. Съдържа списък на използваните съкращения, въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, обобщение, изводи, приноси, ограничения и възможности за бъдещи разработки, заключение, библиография, публикации, свързани с темата на дисертацията и приложение с използваните тестове и скали.

Работата е представена в 150 стр., онагледена е с 22 цветни фигури и 49 таблици, които допълнително са обяснени чрез текст и са представени конкретните статистически анализи за обработка на данните. В книгописа към дисертационната работа са цитирани 246 източника (6 на кирилица и 240 на латиница), от които 23%, публикувани след 2012г. Текстът е разбираем, логически свързан и добре структуриран.

Темата на дисертационния труд е иновативна предвид липсата на проучвания за разпространението на синдрома сред българките, както и малкия брой публикации в българската и международната литература, свързани с изследване на особеностите на пременструалното разстройство при коморбидно афективно и паническо разстройство, и особено актуална предвид необходимостта от прецизиране на диагностичните алгоритми при тази коморбидност.

Литературният обзор е представен в 11 отделни направления, като последователно са разгледани развитието на разбирането за ПМС и ПМДР, валидността на ретроспективните и проспективните оценки на симптомите, нормалните пременструални усещания, пременструалното влошаване и диференциална диагноза, разпространението и социалната значимост, биологичните основи на ПМС, генетичните основи и клиничната картина, коморбидността на ПМС с други психиатрични разстройства, методологичните проблеми при изследването му и терапията. Дисертантът поставя акцент върху актуалното схващане за ПМС, търсенето на субгрупи, представя водещите теории и анализира литературните данни за основните диагностични проблеми при ПМС и ПМДР, концепциите за уязвимост и менструално свързани групи при изява на синдрома. Обстойно са представени предимствата и слабостите на различните методики за изследване на ПМС и е подчертана необходимостта от използване на инструменти, обхващащи възможно най-голям брой симптоми за прецизно оценяване предвид многокомпонентната му структура. Направен е детайлен анализ на съществуващите до момента публикации относно разпространението и клиничната картина на ПМС, както и наличието му при коморбидност с афективно и паническо разстройство. Специално внимание е обърнато и на факторите, оказващи влияние върху клиничната картина на ПМС/ПМДР, а именно рецидивиращото депресивно и паническото разстройство, като най-често срещащи се по време на фертилната възраст на жената психиатрични заболявания.

Литературният обзор завършва с обобщение, в което е видно, че съществува вероятност уязвимостта към изява на ПМС/ПМДР да е свързана освен с хормонални промени на

женските полови хормони, ниво преживян стрес, преумора, житейски събития, така и със съпътстващи психични заболявания, имащи сходна патофизиология. Висока е вероятността това да е причина за оформяне на различни субгрупи на ПМС. Докторантката резюмира основните недостатъци на наличните до момента изследвания в тази област, както и липсата на данни за разпространението и клиничната картина на ПМС сред българките. Изтъква причините за необходимостта от провеждане на допълнителни проучвания, които да подпомогнат изясняването на диагностичните затруднения при коморбидност с тревожни и депресивни разстройства, което понякога усложнява лечението и забавя повлияването и на двете разстройства.

Литературният обзор показва задълбочените познания и уменията на д-р Якимова да представя в синтезиран вид специализирана литература в определена научна област.

Целта на дисертацията е ясно формулирана, като изследването е фокусирано върху разпространението и клиничната картина на ПМС/ПМДР сред българките, както и клиничните характеристики на ПМС при афективна и тревожна компонента, както и разбирането за ПМС и нагласите на българките за повлияването му.

Задачите са общо 3, свързани са пряко с поставената в изследването цел и представят стегнато отделните елементи на проучването.

Дизайнът на изследването, информираното съгласие и използваните скали са предварително одобрени от независимата Комисия по етика към УМБАЛНП „Св. Наум“. Дизайнът на проучването го дефинира като аналитично, наблюдателно проучване, включващо три срезови анализа с ретроспективно събиране на част от данните при жени с ПМС без психиатрична коморбидност, жени с ПМС и коморбидно депресивно разстройство и жени с ПМС и коморбидно паническо разстройство, както и качествено описателно изследване на данните за нагласите на жените с ПМС към наличието на синдрома и лечението му.

Ясно дефинираните критерии за включване и изключване помагат за формиране на добре дефинирана извадка. В проучването за разпространението и клиничната картина на ПМС са изследвани 305 българки, разделени в 2 групи: с и без разгърнат пременструален синдром, като жените с наличен синдром са разделени и по възрастов критерии – до и над 35г. При коморбидните пациентки са обособени 2 групи: коморбидни с депресивно разстройство (n=31) и с коморбидно паническо разстройство (n=30) жени.

Всички жени са оценени чрез един и същ набор от инструменти. Използваният за оценка на ПМС/ПМДР въпросник е модифициран Premenstrual Symptoms Screening Tool – PSST като телесните симптоми са разделени в отделни въпроси с цел прецизната им оценка. Депресивен епизод или епизод на паническо разстройство са диагностицирани чрез прилагане на кратко международно интервю M.I.N.I. 6.0, тъй като следва пряко и последователно диагностичните критерии на МКБ-10. Приложена е анкетна карта за нагласите на жените към ПМС и нуждата от лечение. Използваните в изследването инструменти са описани детайлно и ясно, и са приложени към дисертацията.

За статистическа обработка на данните е използван специализираният статистически пакет – Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версия 13.0.

Резултатите са представени в 8 основни точки. Първоначално е извършено изследване на разпространение на ПМС сред българките без психиатрична коморбидност, както и клиничните особености при жените с ПМС. Установено е, че една трета от изследваните жени покриват критериите за ПМС, като при преобладаващия брой от тях синдромът е леко изразен, а най-нисък относителен дял има тежкият ПМС (ПМДР). В клиничната картина най-честите симптоми са раздразнителност, промени в апетита, болезненост и напрежение в гърдите, подуване на корема. Психологичните и телесните симптоми са еднакво представени. Допълнително е изследван фактора възраст, който би могъл да повлияе изявата на симптоми при жени с ПМС. Регистрирано е, че с повишаване на възрастта се увеличават промените в съня, главоболието и сърцебиенето, които стават най-чести и най-тежки и като цяло синдромът увеличава тежестта си.

Направен е симптоматен анализ на пременструалните усещания при жените без разгърнат пременструален синдром. Най-чести оплаквания в пременструалния период са раздразнителност, умора, повишен апетит, напрежение и болезненост на гърдите, подуване на корема, главоболие и треперене. Преобладават телесните симптоми. Чрез сравнителен анализ на симптомите в групите с и без ПМС е регистрирано, че обогатяването на привичните пременструални усещания с психологични симптоми и утежняването както на психологичните, така и на телесните симптоми води до разгърнат ПМС.

Изследвана е клиничната картина на групата жени с ПМС коморбиден с ДР с детайлен анализ на съотношението на психологични и телесни симптоми и тежестта на синдрома. Намерено е, че най-чести симптоми са променливо настроение, умора, тревожност, болезненост и напрежение в гърдите и преобладават психологичните симптоми. Анализирана е клиничната картина на ПМС при актуален епизод на паническо разстройство. Аналогично на изследваните други две групи е оценена клиничната картина (най-чести симптоми са раздразнителност, болезненост и напрежение в гърдите), съотношението на психологични и телесни симптоми е в полза на телесните. За целите на търсенето на субгрупи в ПМС е направен междугрупов анализ на симптомите, съотношението на психологични и телесни симптоми и тежестта на синдрома при жени без психиатрична коморбидност и жени с коморбидно депресивно и паническо разстройство. Използвани са два метода за статистически анализ за прецизиране на търсените различия. Това дава възможност да се открият особености на трите групи, които показват, че коморбидността има ясно отношение към изявата и тежестта на ПМС, каквато е и една от целите на дисертационния труд. Очертани са три различаващи се субгрупи - ПМС без коморбидност е от смесен тип – с еднакво съотношение на психологични и телесни симптоми. При коморбидност с депресивно разстройство преобладават психологичните симптоми, а при коморбидност с паническо разстройство – телесните симптоми.

Анализирано е и отношението на психично здравите българки към ПМС като здравен проблем и търсенето на здравни грижи за разрешаването му. В този аспект резултатите показват, че голяма част от българките приемат синдрома като част от живота си, а не като здравословен проблем. Едва половината от тях изявяват склонност да потърсят помощ и да прилагат медикаментозно лечение. Изследвани са възрастовите промени, като

с увеличаване на възрастта и с утежняването на симптоматиката готовността за консултация с лекар и лечение нараства.

В обсъждането е направена обстойна съпоставка между получените резултати и публикуваните в литературата данни. Отчетени са възможните причина за липсата на припокриване на част от собствените резултати с получените от други авторски екипи. Изследването намира, че разпространението на ПМС сред българките не се отличава от данните съобщени в световната литература. Данните са сравнени по няколко показателя: 1) използваната методология [с и без проспективно проследяване]; 2) инструментите за оценка - PSST, PAF или други скали; 3) определение за ПМС, на което е базирано изследването – DSM, МКБ-10 или Американския колеж по акушерство и гинекология; 4) етнос. Търсена е съпоставка със съседните балкански страни, но единствено гръцки екип съобщава данни за разпространението на ПМС (25,7%) , които са близки до изложените в дисертацията. Обобщението на литературните данни показва, че независимо от използваните различни въпросници, получените резултати са съпоставими. Резултатите от българската извадка потвърждават докладваното в другите проучвания, че симптоми като раздразнителност, тревожност, главоболие и подуване на корема са най-честите пременструални преживявания, но напрежение и болезненост на гърдите излиза като сърцевинен телесен симптом. По отношение на съотношението на психологични и телесни симптоми се демонстрира разнопосочна информация, както е видно от направения преглед. Едни автори регистрират повече психологични, други телесни симптоми. Дисертантът намира почти еднаква представеност на психологични и телесни симптоми. Данните потвърждават известното до момента влошаване на тежестта на ПМС с възрастта, като обаче регистрираната честота на ПМДР в българската извадка е по-голяма. Изследвана е клиничната картина на ПМС със съпътстващ депресивен епизод в рамките на РДР или Паническо разстройство, като е направен и сравнителен анализ с жените без психиатрична коморбидност. От представените резултати става видно, че в клиничната картина на ПМС с коморбидно ПР доминират сигнификантно телесните симптоми, при коморбидност с депресивно разстройство – психологичните, а при липсваща психиатрична коморбидност са почти еднакво разпределени. Направен е анализ на данните от световната литература за сериозните социо-икономически ефекти на ПМС. Същевременно в литературата от последните години се твърди, че синдромът често остава неразпознат, не се възприема като медицински проблем и не се търси помощ за лечението му. Тези данни се потвърждават и при българките.

Изводите от изследването са 10, пряко свързани с работната хипотеза, поставената цел и задачи и вярно отразяват резултатите и обсъждането. Според направените изводи при преобладаващият брой жени, съобщаващи симптоми на ПМС, тези прояви не достигат синдромологично ниво, но предхождат менструалното кървене и се оценяват като естествена част от нормалния менструален цикъл. При жените без разгърнат ПМС най-чести симптоми са раздразнителност, умора, повишен апетит, напрежение и болезненост на гърдите, подуване на корема, главоболие и треперене. Преобладават телесните симптоми. Обогащането на привичните пременструални усещания с психологични симптоми и утежняването както на психологичните, така и на телесните симптоми води до разгърнат ПМС. Една трета от изследваните жени покриват критериите за ПМС, като

при преобладаващия брой от тях синдромът е леко изразен, а най-нисък относителен дял има тежкият ПМС (ПМДР). При разгърнат ПМС най-чести симптоми са раздразнителност, промени в апетита, болезненост и напрежение в гърдите, подуване на корема. Психологичните и телесните симптоми са еднакво представени. С повишаване на възрастта се увеличават промените в съня, главоболието и сърцебиенето, които стават най-чести и най-тежки, и като цяло синдромът увеличава тежестта си. При жените с ПМС и коморбидно депресивно разстройство най-чести симптоми са: променливо настроение, умора, тревожност, болезненост и напрежение в гърдите. В тази група значително преобладават психологичните симптоми. При жените с ПМС и коморбидно паническо разстройство най-чести симптоми са раздразнителност, болезненост и напрежение в гърдите. Телесните симптоми преобладават значимо. ПМС се утежнява както при коморбидност с паническо разстройство, така и при коморбидност с депресивно разстройство. Най-тежко изразен е ПМС при коморбидно паническо разстройство, а най-лек е в групата без изследваните коморбидни психични разстройства. Оформят се три различаващи се субгрупи – ПМС без коморбидност е от смесен тип, с еднакво съотношение на психологични и телесни симптоми; при коморбидност с депресивно разстройство преобладават психологични симптоми; при коморбидност с паническо разстройство – телесни симптоми. Разбирането на голяма част от българките е, че ПМС е част от живота им, а не здравословен проблем. Едва половината от тях изявяват склонност да потърсят помощ и да приемат медикаментозно лечение, като с увеличаване на възрастта и с утежняването на симптоматиката техният относителен дял нараства.

Приносите от дисертацията са 7, от които 5 с теоретична и 2 с практическа насоченост. Работата предоставя разгърнато описание на клиничната картина на ПМС и разпространението му в българската популация. Изграден е профил на синдрома в възрастта до 35г. и след 35г. с описание на специфичните възрастови промени. Направен е анализ на пременструалните усещания на жените в българската популация и сравнителен анализ на симптомите на жени с и без разгърнат ПМС, което дава възможност за оценка на предикторите за разгръщане на ПМС. Направен е анализ на ПМС при коморбидност с ПР и ДР. Намерена е сигнификантна разлика в клиничната картина на ПМС при тези коморбидности. Очертани са три субгрупи в зависимост от липсата или наличието на коморбидност. Проведено е проучване на нагласите на българките към ПМС като здравословен проблем и на нивото на търсене на помощ и лечение за преодоляването му. В практически аспект е предложена скала за оценка на ПМС, която позволява детайлно и бързо изследване и може да бъде използвана в ежедневната клинична практика. Направеният анализ за ниското ниво на търсене на помощ може да послужи като пилотно проучване за разгръщане на програма за разширяване на здравната култура на българките и подобряване на качеството на живот и социалното им функциониране.

Направена е критична оценка на недостатъците на дисертационния труд, като са открити няколко аспекта: броят на жените за скрининг на ПМС е недостатъчен за цялостно епидемиологично проучване, набраните групи с коморбидно паническо и депресивно разстройство са относително малки - по около 30 пациентки. Диагностицирането на ПР и ДР е осъществено на базата на критерии на МКБ-10, но не са използвани скали за оценка на тежестта им.

Авторефератът е представен на 66 стр., онагледен е с 27 фигури и 12 таблици и пълноценно отразява цялостната разработка.

Докторантът е автор на 2 публикации в национални реферирани списания, 1 публикация в списание с импакт фактор, има 4 участия в национални научни форуми и 6 участия в международни научни форуми.

Обща оценка

Авторефератът и публикациите по дисертацията отговарят на изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – Плевен. Дисертационният труд е много добре замислен и теоретично аргументиран, изследването е проведено самостоятелно и на високо академично ниво, изследвани са голям брой пациенти и здрави жени, резултатите са убедителни, използвани са адекватни статистически методи за обработката им, обсъждането е задълбочено и базирано на голям брой литературни източници. Приносите за психиатричната теория и обективните възможности за обогатяване на клиничната практика са значими, което ми позволява да дам положителна оценка на представения дисертационен труд.

Заключение: Представеният дисертационен труд на тема „Клинико-епидемиологични аспекти на пременструален синдром и особености при коморбидност с депресивно и паническо разстройство” отговаря на изискванията за получаване на образователната и научна степен „доктор”. Въз основа на гореизложеното с пълна убеденост препоръчвам на Научното жури да гласува с положителен вот за присъждане на образователна и научна степента „Доктор“ на д-р Росица Кирилова Якимова-Ценова по научна специалност „Психиатрия”, професионално направление 7.1 „Медицина”, област висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

17.03.2021г.

гр. Варна

Рецензент:

/Проф. д-р Р. Шишков, дмн/



REVIEW

of

Prof. dr. Rinaldo Shishkov, MD, PhD, DSc

Medical University "Prof. dr. Paraskev Stoyanov" - Varna

Regarding: the presented dissertation, named:

„Clinical and epidemiological aspects of premenstrual syndrom and characteristics in cases with comorbid depressive and panic disorders“

written by dr. Rossitza Kirilova Iakimova-Tzenova

for granting educational and scientific degree "Doctor"

**in the medical specialty 03.01.20 "Psychiatry", professional direction 7.1 "Medicine",
field of education 7. Healthcare and sport**

I present the following review in my capacity as a member of the Academic jury, appointed by Order № 289/02.02.2021 of the Rector of Medical University - Pleven and Decision of the Academic council (Protocol № 34 from 01.02.2021), for evaluating the dissertation of dr. Rossitza Kirilova Iakimova-Tzenova, a doctoral student on a non-formal programme at the Department of Psychiatry and medical psychiatry at MU - Pleven.

For the purposes of this review I was provided a single copies of the dissertation, the abstract, and the publications, authored by the doctoral student.

Supervisor of the doctoral student was assoc.prof. P. Chumpalova, PhD.

Dr. Rossitza Kirilova Iakimova-Tzenova has successfully passed the prerequisite procedure for acquiring educational and scientific degree "Doctor", according to the Act on the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria, Regulations for the application of the act for the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria, and the Regulation for acquisition of scientific degrees and acquiring academic positions at the Medical University - Pleven.

Biography of the doctoral student:

Dr. Rossitza Iakimova has graduated her master's degree in medicine from the Medical University – Sofia in 1995. She began her professional career as an assistant physician and a resident psychiatrist in 1996 at the Borderline conditions clinic of UHATNP "Sveti Naum"-Sofia, presently Second psychiatric clinic of the hospital. In 2001 she took her State exam in psychiatry and since 12.06.2019 she is a doctoral student on a non-formal programme at the Department of psychiatry and medical psychology at the MU-Pleven. The scientific interests of dr. Iakimova spread in the field of the psychiatric aspects of female health, the affective and anxiety disorders.

The dissertation under consideration meets the requirements of the Act on the development of the academic staff in the Republic of Bulgaria, Regulations for its application. It includes a list of the utilised abbreviations, introduction, review of the literature, aim and tasks, materials and methods, results, discussion, summary, conclusions, contributions, limitations, and possibilities for further research, final words, reference list, and a list of publications, related to the dissertation, supplements, containing the utilised tests and scales.

The work unfolds over 150 pages and is illustrated by 22 coloured figures and 49 tables, which are furthermore explained with text, the discrete statistical analyses are also provided. The reference list contains 246 references (6 in Cyrillic and 240 in Latin), 23% of which being published after 2012. The text is comprehensible, logical, well-structured.

The topic of the dissertation is novel in view of the lack of research on the prevalence of the syndrome among Bulgarian women, as well as the limited number of the publications in both Bulgarian and international literature, related to examining the characteristics of premenstrual syndrome in cases of comorbidity with affective or panic disorder, and especially recent ones, in view of the need for specification of the diagnostic algorithms in that comorbidity.

The review of the literature is presented in 11 distinct chapters, whereupon consecutively were discussed the development of the understanding of PMS and PMDD, the validity of the retrospective and prospective symptom evaluation, the usual premenstrual experiences, the premenstrual worsening and the differential diagnosis, the prevalence and social importance, the biological basis of PMS, its genetic underpinnings and clinical picture, the comorbidity with other psychiatric disorders, the methodological issues in its research and treatment. The doctoral student emphasises the current concept of PMS, the quest for subgroups, she provides the leading theories and analyses the literature data in search of the main diagnostic difficulties in PMS and PMDD, the concepts of vulnerability and menstrually related groups in the syndrome manifestation. A thorough presentation of the pros and cons of the available research methods has been provided and the need of instruments that encompass the greatest possible number of symptoms in order of acquiring a precise evaluation in view of its multi-faceted structure has been emphasised. A detailed analysis of the presently available publications, regarding the prevalence and the clinical picture of PMS, as well as manifestation simultaneously with affective and panic disorder has been conducted. Special consideration has also been given to the factors influencing the clinical picture of PMS/PMDD, namely major depressive disorder and panic disorder, being the most common psychiatric conditions in women's fertile age.

The review of the literature ends with a summary, which shows the possibility that the vulnerability to manifestation of PMS/PMDD is related to hormonal alterations in the female sex hormones, levels of experienced stress, exhaustion, life events, but also concomitant diseases with similar pathology and biochemistry. There is high probability that this is the reason behind the formation of discrete subgroups of PMS. The doctoral student has summarised the main limitations of the currently available studies in the field, as well as the lack of evidence on the prevalence and clinical picture of PMS among Bulgarian women. She states the reasons that necessitate conducting further studies, aimed at facilitating the clarification of the diagnostic issues in the cases of comorbidity with anxiety and depressive disorders, which sometimes complicates treatment and delays the alleviation of both disorders.

The review of the literature demonstrates the profound knowledge and capabilities of dr. Iakimova to present concisely the specialised literature in specific field of science.

The aim of the dissertation is clearly stated and the study is focused on the prevalence and clinical picture of PMS/PMDD among Bulgarian women, as well as on the clinical characteristics of PMS when comorbid with affective or anxiety disorder, and on the understanding of PMS and the attitudes towards its treatment.

The 3 tasks of the study are directly related to the pre-set aim and concisely represent the distinct elements of the study.

The study design, the informed consent form, and the utilised scales were all granted approval of the independent ethics committee at UHATNP "Sveti Naum" in advance. The study design defines it as analytical, observational study, encompassing three cross-cut analyses with partially retrospective data-gathering in women with PMS without psychiatric comorbidity, women with PMS and comorbid depressive disorder, and women with comorbid panic disorder, as well as qualitative descriptive examination of the evidence on the attitudes of women with PMS towards its presentation and treatment.

The neatly defined inclusion and exclusion criteria aid the formation of well-defined samples. In the study of the prevalence and clinical picture of PMS are examined 305 Bulgarian women, assigned to two groups: with and without manifested premenstrual syndrome, and those of the women with PMS are further divided according to age into group up to 35 years and a group over that age. The patients with comorbid conditions are also allocated to two groups: with comorbid depressive disorder (n=31) and with comorbid panic disorder (n=30).

All women were evaluated via one and the same set of instruments. The questionnaire that was used for the evaluation of PMS/PMDD represents a modified version of the Premenstrual Symptoms Screening Tool - PSST in which the somatic symptoms were separated as distinct items in order to get a precise evaluation. Both depressive and panic disorder episodes were diagnosed via the Mini international neuropsychiatric interview M.I.N.I. 6.0, which closely and consecutively follows the diagnostic criteria of ICD-10; A questionnaire card tapping on the attitudes of women towards PMS and the need for treatment has also been supplemented. The utilised instruments were meticulously and clearly described, and also provided in the form of supplements at the end of the dissertation.

The statistical analysis was performed via the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 13.0.

The results are unfolded over 8 main sub-chapters. Initially, an analysis of the distribution of PMS without psychiatric comorbidity among Bulgarian women was conducted and the clinical characteristics of PMS were studied. A third of the examined women were found to fulfil the criteria for PMS, furthermore in the majority of them the syndrome was mild, and the lowest relative share was taken by the severe PMS (PMDD). The most common symptoms in the clinical picture were irritability, changes in appetite, breast tension and tenderness, abdominal bloating. Both psychological and somatic symptoms were equally distributed. Additionally, age was examined as a factor, capable of influencing the symptom manifestation in women with PMS. It was registered that with advance of age the alterations in sleep pattern, the headache, and the palpitations increase and become both most common and severe symptoms and that the syndrome also gets more severe.

Symptom analysis of the premenstrual experiences of women without manifested PMS has also been performed. The most common complaints in the premenstrual period are irritability, fatigue, increased appetite, breast tension and tenderness, abdominal bloating, headache, and shivering. The somatic symptoms are the dominant type. By comparative analysis of the symptoms in the groups with and without PMS it was also found that the multiplication of the usual premenstrual experiences with psychological symptoms and the worsening of both psychological and somatic symptoms leads to manifested PMS.

The clinical picture of PMS in the group of women with comorbid depressive disorder was examined, whereby a detailed analysis of the ratio psychological to somatic symptoms was performed and the severity of the syndrome was examined. It was found that the most commonly encountered symptoms are mood swings, fatigue, anxiety, breast tension and tenderness and that the psychological symptoms prevail over the somatic ones. The clinical picture of PMS in the event of current panic episode was also examined. Similarly to the previously described groups, here also were explored the clinical picture (most common symptoms are irritability, breast tension and tenderness) and the ratio of psychological to somatic symptoms, which was in favour of the latter. For the purpose of searching subgroups of PMS a between group symptom analysis and analysis of the ratio psychological to somatic symptoms and of the syndrome severity in women with no psychiatric comorbidity and women with comorbid depressive and panic disorder were performed. Two methods of statistical analysis were used for specifying the tested differences. This gave opportunity the specific characteristics of the three groups, showing that comorbidity has clear relationship to the manifestation and severity of PMS to stand out and that was exactly one of the aims of the dissertation. Three differing from one another groups have been outlined - PMS without comorbidity of mixed type - with equal representation of psychological and somatic symptoms; PMS with comorbidity with depressive disorder, where psychological symptoms dominate; and PMS comorbid with panic disorder, in which case somatic symptoms prevail.

The attitudes of mentally healthy Bulgarian women towards PMS as health problem and the medical help seeking behaviour for its alleviation have been analysed. In this aspect the results point out that a substantial part of the women take PMS as part of their life and not as medical condition. Merely half of them declare willingness to seek help and take medications. The influence of age on these attitudes was also examined and it seems that with increasing age and worsening of the symptoms the willingness to get a professional consultation also rises.

The discussion contains a detailed comparison of the own results and the literature evidence. The possible reasons for differences between the own results and the results of other research groups were critically analysed. The study found that the prevalence of PMS among Bulgarian women is no different from the reported in the literature. The data is compared in line with several parameters: 1) the methodology, that was used [with vs without prospective follow-up]; 2) evaluation scales - PSST, PAF or else; 3) PMS-definition, on which the study is based - according to DSM, ICD-10, or the American college of obstetrics and gynaecology; 4) ethnicity. Comparison with the neighbouring Balkan countries have also been sought, but only a Greek team has been found reporting data on the prevalence of PMS (25,7%) and the results were close to those of the doctoral student. The summary of the literature data shows that regardless the use of different questionnaires the results are comparable. The results of the Bulgarian sample confirm that symptoms like irritability, anxiety, headache, and abdominal bloating are the most common premenstrual experiences but also show that breast tension and tenderness stands out as a core somatic symptom. In regard to

the ratio of psychological to somatic symptoms the literature review finds conflicting results. Some authors register more psychological and others, on the contrary - more somatic. The doctoral student found near equal distribution of both symptom types. The data confirms the already known worsening of the severity of PMS with ageing, but the detected prevalence of PMDD in the Bulgarian sample is greater. The clinical picture of PMS when comorbid with depressive or panic disorder was examined, furthermore a comparative analysis between the aforementioned and the women with no psychiatric comorbidity was performed. The results make evident that in the clinical picture of PMS with comorbid panic disorder the somatic symptoms dominate substantially, while in the case of comorbid depressive disorder the psychological symptoms prevail, and when no comorbidity is present both symptom types are equally distributed. The evidence of the international literature on the serious socio-economic effects of PMS has also been done. At the same time recent literature states that the syndrome often goes unrecognised, is not accepted as medical condition, and no help is being sought for its treatment. Our results confirm this data.

The study draws 10 **conclusions** directly related to the working hypothesis, the aims, and the tasks and correctly mirror the results and discussion. According to the conclusions in the majority of women reporting symptoms of PMS these symptoms do not reach syndromal level and are understood as natural part of the menstrual cycle. In women without manifested PMS the most common symptoms are irritability, fatigue, increased appetite, breast tension and tenderness, abdominal bloating, headache, and shivering. Somatic symptoms dominate. The multiplication of the symptoms at the expense of psychological ones and the worsening in the severity of both somatic and psychological symptoms leads to the manifestation of PMS. A third of the examined women fulfil the criteria for PMS and in the greater part of them the syndrome was mild, while the lowest relative share took the severe form of the syndrome (PMDD) in manifested PMS the most common symptoms are irritability, changes in appetite, breast tension and tenderness, abdominal bloating. Psychological and somatic symptoms are equally distributed. With the advance of age the changes in sleep, headache, and palpitations increase and become most common and more severe like the syndrome itself. In women with PMS and comorbid depressive disorder most common symptoms are: mood swings, fatigue, anxiety, breast tension and tenderness. In this group psychological symptoms dominate significantly. In women with comorbid panic disorder most commonly encountered are irritability and breast tension and tenderness. Somatic symptoms are significantly more common. PMS gets more severe in both cases of comorbidity. The syndrome is most severe when comorbid with panic disorder and least severe in the group with no comorbid disorders. This way three distinct subgroups form - PMS with no comorbidity of mixed type, with equal distribution of somatic and psychological symptoms; PMS with comorbid depressive disorder, with prevailing psychological symptoms; and PMS with comorbid panic disorder, with dominating somatic symptoms. The understanding of large portion of the Bulgarians is that PMS is normal part of their life and not a health issue. Merely half of them demonstrate readiness to seek help and take medications, moreover with increasing age and the severity of the symptoms, their relative share rises.

The contributions of the dissertation are 7, 5 of which are theoretical and 2 are practical. The work of the doctoral student grants detailed description of the clinical picture of PMS and its prevalence in the Bulgarian population. A profile of the syndrome before and after the age of 35 has been created, containing description of specific age-related alterations. Analysis of the premenstrual experiences of the women has been performed along with comparative analysis of the symptoms of women with and without manifested PMS, which gives opportunity for evaluation of the predictors for PMS manifestation. Analysis of the cases

with comorbidity with depressive and panic disorders has also been conducted. A significant difference in the clinical picture in these comorbidities was found. Three subgroups depending on the presence or absence of comorbidity were outlined. Exploration of the attitudes towards PMS as a medical problem and the levels of help-seeking for its alleviation was undertaken. In practical aspect, a scale for the evaluation of PMS was proposed, which allows a detailed and fast assessment and which is suitable for administration in the daily clinical practice. The conducted analysis of the low level of help-seeking can serve as a pilot study for the initiation of program for expanding the health knowledges of the Bulgarian women and for improving their quality of life and their social functioning.

A critical evaluation of the flaws of the dissertation has also been conducted, whereupon several aspects were outlined: the size of the screened sample of women is insufficient for a proper epidemiological study; the recruited groups with panic and depressive disorders are also relatively small - both consist of around 30 participants. The diagnoses of PD and MDD were based on ICD-10 but no severity evaluation was performed.

The abstract is unfolded on 66 pages and is illustrated with 27 figures and 12 tables and give a wholesome glimpse on the work.

The doctoral student has authored 2 publications in national reference journals, 1 publication in a journal with impact factor, and has participated in 4 national scientific forums and in 6 international ones.

Summarised evaluation

The abstract and publications, related to the dissertation fulfil the requirements of the Regulation for acquisition of scientific degrees and acquiring academic positions at the Medical University - Pleven. The dissertation is very well planed and theoretical backed up, the study was conducted by the author herself and at a very high academic level, great number of patients and healthy women were examined, the results are conclusive, adequate statistical methods were used for their analysis, the discussion is extensive and based on a large number of literature sources. The contributions for the theory of psychiatry and the objective possibilities for improving clinical practice are substantial and all that allows me to grant my positive vote for the presented doctoral work.

Conclusion: The presented dissertation, named: "Clinical and epidemiological aspects of premenstrual syndrome and characteristics in cases with comorbid depressive and panic disorders" fulfils the requirements for acquiring the educational and scientific degree "doctor". Based on the aforementioned with complete conviction I recommend the Academic jury to vote positively on the granting educational and scientific degree "Doctor" to dr. Rossitza Kirilova Iakimova-Tzenova in the medical specialty "Psychiatry", professional direction 7.1 "Medicine", field of education 7. Healthcare and sport.

17.03.2021

Varna

Reviewer:

/prof.dr.Rinaldo Shishkov, PhD/

(signature - illegible)