

Disturbo Affettivo Stagionale e Sindrome Premestruale

Seasonal Affective Disorder and Premenstrual Syndrome

F. PACITTI
D. RUSSO*
A. IANNITELLI*
G. BERSANI*
P. PANCHERI*

Dipartimento di Medicina Interna
e Sanità Pubblica,
Università dell'Aquila;
* III Clinica Psichiatrica,
Dipartimento di Scienze Psichiatriche
e Medicina Psicologica,
Università di Roma "La Sapienza"

Key words

Seasonal Affective Disorder • Premenstrual Syndrome • Chronobiology

Correspondence: Dr.ssa Francesca Pacitti, Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, via Vetoio, Blocco 11, 67010 Coppito di L'Aquila.

Summary

Objective

It has been accepted, since ancient times that seasonal environmental changes affect human behaviour and mood.

Modern psychiatric research has proved the existence of pathological chronobiological factors.

One of the main features in such disorders is the cyclical pattern, such as the well-known Seasonal Affective Disorder (SAD) first described by Rosenthal in the 80's. Of the cyclical disorders, the Premenstrual Syndrome (PMS) shows clinical analogies compared with Seasonal Affective Disorder.

Aim of the study is to: a. evaluate the prevalence either of the Seasonal Affective Disorder and of the Premenstrual Syndrome in a sample of women unaffected by psychiatric disturbances, and b. evaluate the statistical prevalence of the Premenstrual Syndrome in a sub-group of women with a diagnosis of Seasonal Affective Disorder and the probability of association between the two disturbances, if any.

Methods

A sample of 511 women in reproductive age and living in Central Italy (latitude of 41°-44°N) were studied.

The subjects filled in an Italian adapted version of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Added to the questionnaire was a section to investigate the mood and tendency in changing behaviour during the ovulatory cycle. To discriminate the subjects affected by SAD, Subsyndromal-SAD, Summer-SAD, PMS and healthy subjects, a SPAQ scores methodology was adopted, in accordance with "Kenes criteria".

The prevalence of SAD, Subsyndromal-SAD and PMS were calculated using the descriptive statistical tool.

The statistical relation between SAD and PMS was analysed using the Prevalence Odds Ratio.

Results

In the sample, the prevalence of SAD is 4.1%, Subsyndromal-SAD 13.9%, Summer-SAD 1.6% (Chart 2). The prevalence of PMS in the whole sample is 20.7% (Chart 2). The prevalence of PMS in the sub-sample of women affected by SAD is 42.9%, while in the sub-sample of women affected by Subsyndromal-SAD the prevalence is 32.4% (Chart 3). The Prevalence Odds Ratio for PMS and SAD is 3.03 (95% CI = 1.24-7.41); the Prevalence Odds Ratio for PMS and Subsyndromal-SAD/SAD is 2.48 (95% CI = 1.512-4.088).

Conclusions

The prevalence of the Seasonal Affective Disorder emerging from the study results is comparable to that of similar studies performed in areas at Central Italy latitudes. Likewise, the results related to the prevalence of PMS are not unlike those from similar studies.

Thus, the Premenstrual Syndrome and Seasonal Affective Disorder seem to be widespread in the female population of Central Italy.

In addition, at a glance, it is reasonable to hypothesize that Seasonal Affective Disorder and Premenstrual Syndrome are disturbances with a high grade of overlapping as far as concerns epidemiology.

Furthermore, the prevalence Odds Ratio value > 1 confirms the hypothesis of the vulnerability to the premenstrual mood and behavioural variations in women affected by Seasonal Affective Disorder.

Introduzione

È noto, fin dai tempi antichi, che le variazioni ambientali legate alle stagioni influenzano il comportamento e l'umore dell'uomo. Ippocrate, nel 400 a.C., descriveva una depressione legata alle stagioni e, nel II secolo a.C., i Medici greco-romani trattavano la depressione con l'esposizione alla luce solare direttamente negli occhi¹. Pinel e il suo allievo Esquirol (1845) furono i primi a distinguere i sottotipi di depressione invernale ed estiva, ma solo nel 1984 Rosenthal et al.² descrissero i criteri diagnostici del "Disturbo Affettivo Stagionale" (SAD), un disturbo caratterizzato da depressione in autunno e inverno e periodi di benessere in primavera ed estate.

Il SAD è una patologia cronica caratterizzata da episodi depressivi ciclici a periodicità circannuale. Benché il disturbo sia stato ampiamente riconosciuto, tuttavia nel DSM-IV non figura come categoria nosografica autonoma ma è riportato come modalità di decorso dei Disturbi dell'Umore. Da un punto di vista clinico, la sintomatologia che caratterizza i pazienti affetti da SAD rientra tra le manifestazioni depressive che il DSM-IV descrive come "atipiche". Nei pazienti con SAD, infatti, l'umore è sì depresso ma reattivo (ovvero coloro che ne sono colpiti sono capaci di rallegrarsi quando si trovano di fronte ad eventi positivi, Cfr. DSM-IV). La deflessione del tono dell'umore, inoltre, è tipicamente accentuata nelle ore serali. Altri sintomi depressivi "atipici" che si riscontrano in pazienti affetti da tale patologia sono l'iperfagia, l'aumento dell'assunzione dei carboidrati, l'incremento ponderale, l'ipersonnia, l'anergia e la letargia.

In base al decorso, si distinguono due forme di SAD: la "forma invernale" e la "forma estiva". Nella "forma invernale", che rappresenta la modalità di presentazione prevalente, la sintomatologia depressiva esordisce durante la stagione autunnale, raggiunge il massimo dell'intensità durante la stagione invernale e si risolve, parzialmente o totalmente, all'inizio della stagione primaverile. Nella "forma estiva", invece, gli episodi depressivi esordiscono all'inizio della stagione primaverile, raggiungono l'acme nel periodo estivo e si risolvono all'inizio della stagione autunnale. Sono stati elaborati diversi modelli teorici in grado di spiegare la fisiopatologia del SAD. Secondo l'"Ipotesi del fotoperiodo" di Rosenthal, la depressione invernale sarebbe indotta, in individui geneticamente predisposti, dall'accorciamento invernale del fotoperiodo. Il fattore che influenzerebbe maggiormente l'andamento del SAD, dunque, sembrerebbe essere la variazione stagionale del ciclo giorno/notte. L'ipotesi è sostenuta dall'osservazione che il SAD avrebbe una prevalenza maggiore nelle regioni ad elevata latitudine, dove il numero di ore di luce nel periodo invernale è ridotto³.

Secondo l'"Ipotesi dello spostamento di fase" di Lewy, invece, il SAD sarebbe determinato da un ritardo di fase del ritmo circadiano della melatonina, espressione di una desincronizzazione dei principali regolatori endogeni circadiani. Il modello trova conferma nell'osservazione che i pazienti con SAD rispondono maggiormente alla "*Light Therapy*" se sottoposti al trattamento nelle prime ore della giornata⁴. L'esposizione mattutina alla luce bianca artificiale, dunque, agirebbe sulla via retino-ipotalamica, inducendo un'anticipazione di fase del ritmo di secrezione della melatonina. La corretta sincronizzazione dei ritmi biologici con l'ambiente circostante, infatti, è controllata da strutture localizzate al livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (principalmente nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo ed epifisi)⁵.

Un numero crescente di dati, inoltre, ha evidenziato come nella patogenesi del SAD sarebbe primariamente interessato il sistema serotoninergico. La serotonina, infatti, è implicata in numerosi disturbi che si manifestano con alterazioni dell'umore, del sonno e dell'appetito. La serotonina, inoltre, è il principale substrato per la produzione dell'ormone epifisario: la melatonina è sintetizzata a partire dal triptofano, attraverso la biotrasformazione della serotonina ad opera dell'enzima 5-idrossindolo-O-metiltransferasi⁶. L'"Ipotesi serotoninergica" è rafforzata dalla dimostrazione che la concentrazione della serotonina a livello dell'ipotalamo presenta fisiologicamente una riduzione nei mesi invernali⁷ e che gli SSRI sono superiori al placebo nel ridurre l'intensità della sintomatologia in pazienti affetti da SAD^{8,9}.

Tra i disturbi che presentano un andamento tipicamente ciclico, quello che clinicamente presenta il maggior numero di analogie con il SAD è la Sindrome Premestruale (PMS).

La PMS è un concetto diagnostico proposto da Greene e Dalton nel 1953¹⁰, caratterizzato dalla presenza di sintomi ricorrenti che si presentano esclusivamente durante la fase premenstruale o nei primi giorni del ciclo. Studi epidemiologici indicano manifestazioni della PMS in una percentuale compresa tra il 20% e il 50% delle donne in età riproduttiva¹¹. La PMS è caratterizzata da sintomi fisici e psichici. I più frequenti sono: deflessione del tono dell'umore con peggioramento nelle ore serali, ansia, labilità affettiva, iperfagia, ipersonnia, *craving* per i carboidrati, aumento ponderale, anergia, difficoltà di concentrazione, mal di testa e tensione mammaria. Tipicamente i sintomi si manifestano durante la fase luteinica (che corrisponde alla seconda metà del ciclo e che segue l'ovulazione) e sono assenti nella fase follicolare (che corrisponde alla prima metà del ciclo e comincia con la mestruazione). La PMS, dunque, condivide con il SAD quei sintomi che sono definiti manifestazioni depressive "atipiche" (iperfagia, ipersonnia, *craving* per i carboidrati, aumento ponderale,

anergia, peggioramento dei sintomi affettivi nelle ore serali). È importante sottolineare che il DSM-IV, descrivendo il Disturbo Disforico Premestruale (PMDD), riconosce l'esistenza di un quadro clinico il cui andamento è influenzato dal ciclo ovarico. Alcuni Autori, tuttavia, sostengono che i criteri del PMDD sono troppo restrittivi e portano ad una sotto-stima della dimensione reale del problema^{12 13}.

Anche se non è stato individuato l'esatto meccanismo alla base della PMS, da diversi studi emerge che gli ormoni sessuali femminili hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi del disturbo: tipicamente, infatti, il disturbo non si manifesta nel corso della gravidanza e durante cicli anovulatori, si risolve con la menopausa e può essere indotto in postmenopausa somministrando la terapia sostitutiva sequenziale^{14 15}. Sperimentalmente, a conferma di tale ipotesi, sono state registrate alcune differenze nel profilo secretorio degli steroidi sessuali in donne affette dal disturbo rispetto a quelle sane: il *pattern* di secrezione dell'ormone LH e del progesterone, infatti, sembrerebbe caratterizzato da una maggiore frequenza e una ridotta ampiezza¹⁶. È stato osservato, inoltre, che la sintomatologia ha un'intensità maggiore nelle donne che presentano, nella fase luteinica del ciclo, più elevati livelli di progesterone e minori livelli di estrogeni¹⁷. Per contro, alcuni Autori sostengono che, più che da una modificazione della secrezione degli ormoni sessuali femminili, la PMS sarebbe determinata da un'aumentata suscettibilità alla fisiologica elevazione del rapporto LH/FSH, tipica della fase luteinica¹⁸. Per comprendere la patogenesi del disturbo è importante sottolineare che gli steroidi sessuali femminili presentano diversi effetti al livello del SNC. In particolare, gli estrogeni determinerebbero un'elevazione del tono dell'umore, facilitando la trasmissione serotoninergica^{19 20}. I progestinici, invece, determinerebbero un effetto complessivamente inibitorio sul SNC, aumentando l'attività delle monoamminossidasi e facilitando la trasmissione GABAergica²¹.

Nella PMS, tra i diversi fattori che concorrono alla patogenesi del disturbo, sembrerebbe coinvolto anche il sistema serotoninergico. È stata registrata, infatti, nella fase luteinica del ciclo ovarico, una riduzione complessiva dei livelli plasmatici di serotonina²² e una riduzione della captazione di questa ammina e dell'attività delle MAO al livello piastrinico²³.

Il coinvolgimento della serotonina, inoltre, è confermato indirettamente dall'evidenza che gli SSRI sono in grado di ridurre sia i sintomi fisici che quelli psicologici in circa il 60% delle donne con PMS, rappresentando la terapia farmacologica di scelta per tale disturbo^{24 25}.

Alla luce di queste osservazioni, obiettivi del presente studio sono stati due: la valutazione della prevalenza del SAD e della PMS in una popolazione di donne non affette da disturbi psichiatrici; la determi-

nazione della prevalenza della PMS in donne che presentano una diagnosi positiva per il SAD.

Materiali e metodi

CAMPIONE

Nel periodo compreso tra novembre 2005 e gennaio 2006, sono state arruolate 511 donne, (*range* di età: 18-45 aa; età media: 23,4 aa; D.S.: 5,4 aa) residenti nel centro Italia da almeno dieci anni (latitudine terrestre compresa tra 41° e 44° N), questo al fine di ridurre la variabilità geografica tra i soggetti in quanto è noto che la prevalenza del SAD varia con il variare della latitudine terrestre.

ASSESSMENT PSICOPATOLOGICO

Lo studio è stato realizzato somministrando ai soggetti arruolati, una versione italiana modificata del *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire* (SPAQ)²⁶. Il SPAQ è un questionario retrospettivo autosomministrato, utilizzato per valutare la suscettibilità al fenomeno della stagionalità. Realizzato da Rosenthal et al.² nel 1984, come strumento diagnostico per il SAD², presenta come punti di forza la semplicità, la brevità e l'elevata riproducibilità dei risultati. Attualmente, in ambito sperimentale, rappresenta il *gold standard* per individuare quei soggetti affetti da disturbi stagionali.

Il SPAQ è costituito da quattro sezioni:

- 1) la prima permette di calcolare il *Seasonality Score* (SS), un punteggio che esprime la tendenza dell'umore e del comportamento a variare nel corso delle stagioni. Negli studi epidemiologici è considerata la parte centrale del questionario, poiché è la più sensibile nel discriminare i soggetti sani da coloro che presentano un disturbo ad andamento stagionale. Nella formulazione classica dello SPAQ, tale sezione è costituita da 6 *items* che hanno rispettivamente lo scopo di valutare in che misura il sonno, i rapporti sociali, l'umore, il peso, l'appetito ed il livello di energia mutano nel corso dell'anno. Alla risposta di ciascun *item* viene attribuito un punteggio che può variare da 0 a 4 (0 = nessuna variazione stagionale, 1 = variazioni lievi, 2 = variazioni moderate, 3 = variazioni marcate, 4 = variazioni molto marcate). Il SS è dato dalla somma dei punteggi dei singoli *items* e può essere compreso tra 0 (nessuno degli elementi è soggetto a variazioni stagionali) e 24 (tutti gli elementi sono soggetti a cambiamenti molto marcati);
- 2) la seconda sezione permette di delineare il profilo stagionale individuale, chiedendo agli intervistati di indicare in quali mesi dell'anno avvertono le maggiori variazioni nell'umore e nel comportamento;

- 3) la terza sezione raccoglie informazioni riguardo la reattività dell'umore ai cambiamenti climatici;
- 4) la quarta, infine, indaga se il soggetto percepisce le eventuali variazioni stagionali come un problema lieve, moderato, marcato, grave o inabilitante.
- Nel nostro studio, allo scopo di individuare quelle donne in cui l'umore ed il comportamento sono soggetti a variazioni nel corso del ciclo ovarico, è stata aggiunta una quinta sezione, costituita da 9 *items*, che indaga sulle modificazioni di alcune variabili fisiologiche e comportamentali nei giorni che precedono il ciclo mestruale in accordo con i criteri per la diagnosi di PMDD proposti dal DSM IV-TR. Gli *items* chiedono di indicare, con le stesse modalità utilizzate nella prima sezione della SPAQ, se nei giorni che precedono la mestruazione sono avvertite variazioni nel sonno, nei rapporti sociali, nell'umore, nel peso, nell'appetito, nel livello di energia, nella capacità di concentrazione, nell'ansia e nella tensione, nell'irritabilità, nell'interesse nelle usuali attività, nella presenza di sintomi fisici (come gonfiore, tensione mammaria, cefalea, dolore muscolare o articolare).

CRITERI DIAGNOSTICI

Negli studi epidemiologici, che in modo analogo al presente utilizzano il SPAQ come strumento diagnostico, vengono abitualmente adottati i "criteri di Kasper". Kasper, infatti, per primo ha stabilito e validato i criteri per individuare, attraverso le risposte del questionario, i soggetti affetti da SAD e Subsyndromal-SAD (S-SAD) (una forma di aumentata suscettibilità ai cambiamenti stagionali che l'Autore identifica come non francamente patologica). I criteri permettono di distinguere gli individui con SAD e S-SAD combinando il punteggio del SS con le risposte ottenute nella seconda e nella quarta sezione del SPAQ²⁷.

- SAD: SS > 10. Cambiamenti stagionali percepiti come un problema almeno "moderato"; soggetti che riferiscono di sentirsi peggio nei mesi invernali;
- S-SAD: SS = 8 o 9. Percezione dei cambiamenti stagionali come un problema almeno "lieve" (con valori di SS > 9 diagnosi di S-SAD anche se i soggetti non percepiscono i cambiamenti stagionali come un problema); soggetti che riferiscono di sentirsi peggio nei mesi invernali;
- Summer-SAD: SS > 10. Percezione dei cambiamenti stagionali come un problema almeno "moderato"; i soggetti riferiscono di sentirsi peggio nei mesi estivi.

Per l'individuazione dei soggetti con Disturbi Premestruali sono stati utilizzati gli *items* della sezione che indaga i sintomi presenti nel periodo precedente il ciclo premenstruale secondo i criteri proposti dal DSM IV-TR:

- cambiamento almeno marcato di uno degli *items* che indagava le variazioni di umore (sensazione complessiva di benessere), ansia e tensione, irritabilità;
- cambiamento almeno marcato in 5 *items* della sezione.

Per la valutazione di eventuali differenze tra i soggetti che presentavano solo SAD e S-SAD, solo PMS, e SAD e PMS, il campione è stato suddiviso in 4 gruppi.

ANALISI DEI DATI

I dati, raccolti inizialmente su supporto cartaceo, sono stati inseriti in un foglio elettronico ed elaborati con il software SPSS.

L'analisi statistica è stata eseguita per:

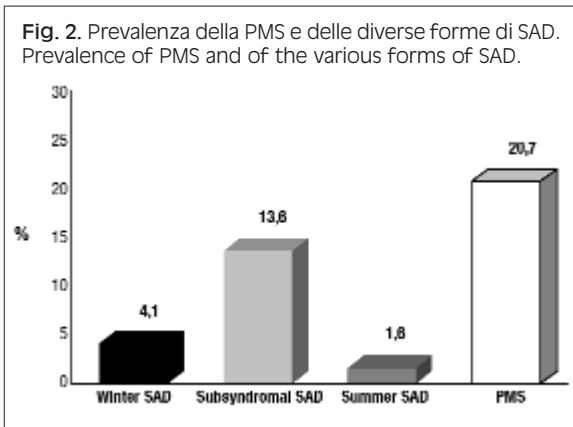
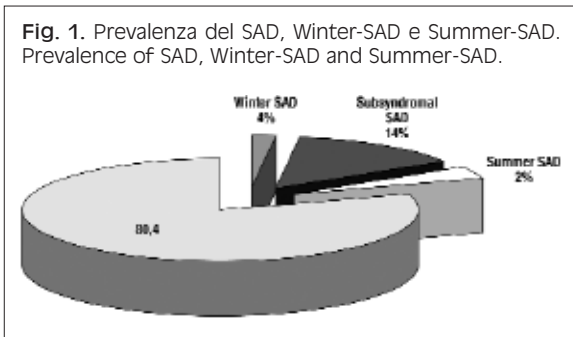
- a) calcolare il tasso di prevalenza della SAD, S-SAD, Summer-SAD e PMS nella popolazione femminile in età fertile attraverso l'analisi degli indici di tendenza centrale;
- b) valutare la probabilità di associazione tra PMS e SAD, attraverso il calcolo della *Prevalence Odds Ratio* (POR). La POR della PMS è stata calcolata considerando come gruppo degli "esposti" prima solo quello delle donne affette da SAD, successivamente il gruppo affetto da SAD insieme a quello affetto da S-SAD. In entrambi i casi è stato considerato come gruppo dei "non esposti" quello delle donne non affette da un disturbo ad andamento stagionale, come gruppo dei "casi" quello delle donne con PMS e come gruppo dei "controlli" quello delle donne non affette da PMS. Attraverso il calcolo dei limiti di confidenza è stato verificato se i risultati ottenuti dal calcolo della POR potevano essere considerati statisticamente significativi ($p < 0,05$) o se dovevano essere attribuiti a fluttuazioni casuali dei dati;
- c) confrontare statisticamente, attraverso l'analisi della varianza (ANOVA), le medie del SS dei gruppi SAD/S-SAD, PMS e SAD/PMS con quella ottenuta dai controlli sani.

Risultati

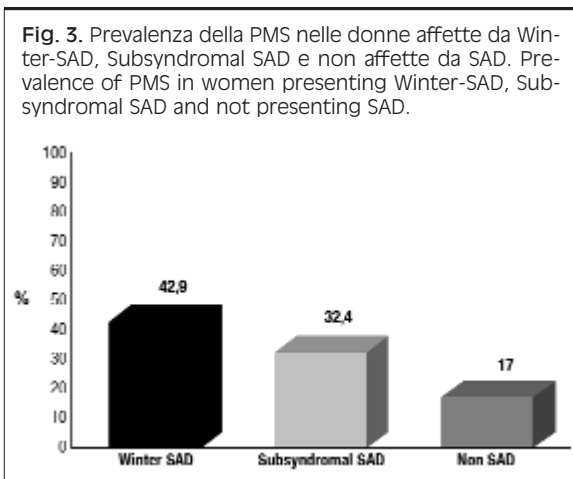
Dall'analisi descrittiva dei dati emerge che, tra le 511 donne del campione, 21 soddisfano i criteri per il SAD, 71 soddisfano i criteri per il S-SAD e 8 soddisfano quelli per il Summer-SAD (Fig. 1).

La stima della prevalenza del SAD nella popolazione femminile in età fertile, dunque, è risultata pari al 4,1%, del S-SAD pari al 13,9% e del Summer-SAD pari al 1,6%.

Dall'analisi del campione di 511 individui emerge che 106 donne soddisfano i criteri per la PMS. Il tasso di prevalenza della PMS, nella popolazione fem-



minile in età fertile, risulta essere complessivamente pari al 20,7% (Fig. 2). Delle 106 donne con PMS, 9 soddisfano anche i criteri per il SAD, 23 i criteri per il S-SAD e 4 per il Summer-SAD. Settanta donne, invece, non risultano affette da tali disturbi. Nel sottocampione delle donne non affette da SAD, dunque, la prevalenza della PMS è pari al 17%; in quello con SAD la prevalenza della PMS risulta essere del 42,9%; in quello con S-SAD la prevalenza è del 32,4% (Fig. 3).



PREVALENCE ODDS RATIO

POR di PMS in donne con SAD

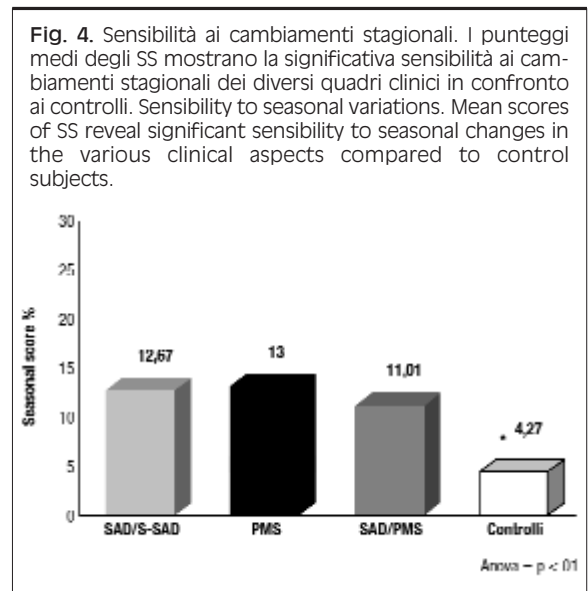
Il rapporto tra l'Odd dei "casi" (probabilità che l'evento si verifichi negli esposti) e l'Odd dei "controlli" (probabilità che l'evento si verifichi nei non esposti) è risultato essere pari a 3,03 (POR). L'intervallo di confidenza al 95% è compreso tra 1,24 e -7,41.

POR di PMS in donne con SAD/S-SAD

Il rapporto tra l'Odd dei "casi" e l'Odd dei "controlli" equivale a 2,48 (POR). L'intervallo di confidenza al 95% è compreso tra 1,512 e -4,088.

SEASONALITY SCORE (SS)

Dall'analisi dei punteggi medi riportati al SS nei tre gruppi, SAD, PMS e SAD/PMS emerge che non vi sono differenze, mentre i controlli presentano un punteggio significativamente inferiore rispetto ai 3 gruppi che presentano SAD, PMS ed entrambi i disturbi (ANOVA = $p < 0,001$) (Fig. 4).



Discussione e conclusioni

La prevalenza del SAD che emerge dal nostro studio (4,1%) risulta comparabile con quella riscontrata in analoghi lavori, condotti in regioni con una latitudine simile a quella del centro Italia (è importante ribadire che il SAD risente dell'influenza delle variabili geografiche ed in particolare della latitudine terrestre, che è il fattore da cui dipendono la durata e le variazioni stagionali del fotoperiodo). Rosen et al., infatti, in uno studio epidemiologico condotto in località degli Stati Uniti con latitudine compresa tra 41°-43° N, riportano un valore di prevalenza com-

preso tra 4,4 e 9,7%³. Imai et al., in un lavoro condotto in Giappone (latitudine 31,3°-43,5° N), stimano la prevalenza del SAD al 4,8%²⁸. Elbi et al. riferiscono di avere osservato, nella popolazione turca residente in località situate presso il 41° N parallelo, un valore di prevalenza pari al 3,76%²⁹.

Muscettola et al., nell'unico studio italiano presente nella letteratura internazionale, riportano un valore di prevalenza del SAD compreso tra il 5 e il 6%, e quindi lievemente superiore alla nostra stima²⁶. La lieve discrepanza tra i risultati, tuttavia, potrebbe essere giustificata dalle diverse modalità con cui sono stati selezionati i soggetti intervistati e da alcune differenze demografiche tra i due campioni. Lo studio citato, inoltre, risale al 1994 e fa quindi riferimento allo stato della popolazione italiana di dodici anni fa. Al momento non esistono in letteratura studi italiani più recenti con cui comparare i nostri dati.

Dai risultati del nostro studio emerge, dunque, che il SAD è una patologia con un'elevata diffusione nella popolazione femminile italiana.

Emerge, inoltre, che la sensibilità ai cambiamenti stagionali è un elemento di tratto comune anche nella popolazione che non soddisfa i criteri per il SAD. Infatti, più del 13% delle donne intervistate, anche se non soddisfa i criteri per risultare affetta da SAD, riferisce di sperimentare significative modificazioni comportamentali e affettive nel corso delle diverse stagioni, come dimostra un punteggio medio al SS superiore a quello necessario per rientrare nel gruppo di controllo. Il SS, è bene ricordare, è il punteggio che si ottiene dalla prima sezione della SPAQ e che rappresenta la più utilizzata misura dimensionale per quantificare la sensibilità individuale al fenomeno della stagionalità.

Anche la PMS, dato il valore di prevalenza superiore al 20%, sembrerebbe un disturbo piuttosto diffuso nella popolazione femminile italiana. Tuttavia, il dato deve essere inteso come preliminare: infatti è stato ottenuto utilizzando, su un campione della popolazione generale, un questionario non ancora validato su soggetti affetti dal disturbo. Inoltre, alcuni Autori ritengono più adeguato, per individuare le donne affette da PMS, l'utilizzo di metodi di indagine prospettici (sono stati proposti vari modelli di diari in cui annotare, giorno per giorno, l'andamento di eventuali sintomi nel corso del ciclo ovario), rispetto ai questionari retrospettivi o di stato^{12 30-32}.

I risultati dello studio, comunque, risultano in linea con quelli riportati in letteratura. Halbreich et al., infatti, in una revisione della letteratura internazionale, riportano che il valore della prevalenza della PMS è stimato, a seconda dei modelli di indagine adottati dai diversi studi, tra il 13 e il 18%¹³. Il DSM-IV riporta un valore compreso tra il 20 e il 50% se si considera la PMS variamente definita. Facendo, invece, riferimento al PMDD propriamente detto riporta va-

lori compresi tra il 3 e il 5%¹¹. La descrizione del PMDD del DSM-IV, come accennato in precedenza, rimane tuttavia controversa. La critica principale riguarda la scelta del *cut-off* richiesto per porre diagnosi del disturbo, che viene considerato troppo elevato e basato su criteri arbitrari (devono essere presenti almeno 5 sintomi gravi compresi tra: umore depresso; ansia; labilità affettiva; irritabilità; diminuzione dell'interesse per le attività consuete; difficoltà di concentrazione; mancanza di energia; mutamenti marcati nell'appetito; iper- o iposonnia; sensazione di essere sopraffatta e di avere perso il controllo; sintomi fisici come sensibilità o turgore dei seni, mal di testa, sensazione di gonfiore o di aumento di peso, dolori alle giunture). Inoltre, viene messa in discussione l'attenzione eccessiva nei confronti dei sintomi psichici rispetto a quelli fisici, che rappresentano, invece, una delle principali cause che spingono le donne a rivolgersi ad un medico e ad assumere una terapia farmacologica^{12 33}.

Valutando in modo complessivo i risultati, sembrerebbe possibile affermare che SAD e PMS sono disturbi che presentano un elevato grado di sovrapposizione epidemiologica. Dalla statistica descrittiva, infatti, emerge che il valore di prevalenza della PMS varia notevolmente tra i diversi gruppi diagnostici, presentando una frequenza maggiore nelle donne affette da SAD e S-SAD. Tale dato può essere interpretato come una conferma della presupposta vulnerabilità alle oscillazioni premenstruali dell'umore e del comportamento nelle donne affette da SAD. Tale ipotesi sembrerebbe confermata anche dai risultati emersi dalla stima della probabilità d'associazione tra SAD e PMS, ottenuta attraverso il calcolo della POR. In ambito statistico, infatti, valori di POR superiori all'unità (in questo caso: 3,03 e 2,48) sono fortemente indicativi di un'associazione positiva tra le variabili studiate.

Più in generale, l'idea di un substrato comune tra i due disturbi è supportato da numerose osservazioni realizzate in ambito clinico. Uno degli aspetti più suggestivi, a tal proposito, è l'andamento temporale che caratterizza SAD e PMS: entrambi i disturbi, infatti, presentano variazioni sintomatologiche ricorrenti ad andamento periodico. Sempre in una prospettiva temporale, i disturbi sono accomunati, inoltre, da sintomi di natura affettiva che, indipendentemente dall'andamento longitudinale delle due patologie, presentano variazioni a carattere tipicamente circadiano^{34 35}.

La presenza di uno spettro sintomatologico largamente condiviso è un ulteriore elemento indicativo dell'esistenza di una base comune tra SAD e PMS. In entrambi i disturbi è infatti presente una sensibilità ai cambiamenti stagionali come evidenziato dalla analisi dei punteggi del SS. Come riportato precedentemente, infatti, entrambi i disturbi si presentano

con manifestazioni depressive e vegetative definite "atipiche", come peggioramento dell'umore nelle ore serali, ipersonnia, iperfagia, aumento ponderale e *craving* per i carboidrati.

Altrettanto significativi sono i dati presenti in letteratura che evidenziano come frequentemente SAD e PMS rispondono ai medesimi interventi terapeutici. Per entrambi i disturbi, per esempio, è ampiamente riconosciuta l'efficacia degli SSRI nel ridurre l'intensità dei sintomi psichici e fisici^{8 36}. Studi controllati hanno dimostrato, inoltre, che la "Light Therapy", uno dei principali strumenti terapeutici utilizzati nel SAD, è in grado di migliorare la sintomatologia affettiva e fisica delle donne affette da PMS^{37 38}.

L'idea di una sovrapposizione tra PMS e SAD è sostenuta anche da risultati emersi da altri studi sperimentali. Maskall et al., a tal proposito, hanno osservato attraverso uno studio retrospettivo condotto su 155 pazienti, che le donne affette da Disturbo Disforico Mestruale presentano un'elevata sensibilità alle variazioni stagionali, con un peggioramento

della sintomatologia nei mesi invernali e un miglioramento in quelli estivi³⁹. Praszak-Rieder et al., inoltre, in un studio di citogenetica, hanno dimostrato che 2/3 degli individui affetti da SAD e PMDD sono portatori di un particolare polimorfismo localizzato nella regione del promotore del gene per il trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) e che tale polimorfismo tenderebbe a segregare in quelle famiglie in cui i due disturbi si presentano con un'elevata frequenza⁴⁰.

In conclusione: SAD e PMS sembrerebbero essere due disturbi strettamente correlati che, nella popolazione femminile italiana, si presentano con un'elevata frequenza di associazione. Allo stato attuale, comunque, non è noto quali elementi organici rappresentino la base comune dei due disturbi. Alla luce dei risultati esposti, tuttavia, sembrerebbe lecito supporre che SAD e PMS presentino una base neurobiologica comune e che potrebbero rappresentare, in un continuum psicopatologico, manifestazioni diverse di una stessa patologia.

Bibliografia

- 1 Wehr TA, Rosenthal NE. *Seasonality and affective illness*. Am J Psychiatry 1989;146:829-39.
- 2 Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. *Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:72-80.
- 3 Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, et al. *Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes*. Psychiatry Res 1990;31:131-44.
- 4 Lewy AJ, Sack RL. *The phase-shift hypothesis of seasonal affective disorder*. Am J Psychiatry 1988;145:1041-3.
- 5 Weaver DR. *The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective*. J Biol Rhythms 1998;13:100-12.
- 6 Albrecht U. *Circadian rhythms: a fine cocktail!* Curr Biol 2001;11:R517-9.
- 7 Neumeister A, Pirker W, Willeit M, Praszak-Rieder N, Asenbaum S, Brucke T, et al. *Seasonal variation of availability of serotonin transporter binding sites in healthy female subjects as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography*. Biol Psychiatry 2000;47:158-60.
- 8 Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, et al. *Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder*. Am J Psychiatry 1995;152:1765-70.
- 9 Thorell LH, Kjellman B, Arned M, Lindwall-Sundel K, Walinder J, Wetterberg L. *Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up*. Int Clin Psychopharmacol 1999;14(Suppl 2):S7-11.
- 10 Greene R, Dalton K. *The premenstrual syndrome*. Br Med J 1953;1007-14.
- 11 American Psychiatric Association W.D.C. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition (DSM-IV)*. 1994.
- 12 Freeman EW. *Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis*. Psychoneuroendocrinology 2003;28(Suppl):325-37.
- 13 Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. *The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD)*. Psychoneuroendocrinology 2003;28(Suppl 3):1-23.
- 14 Hammarback S, Ekholm UB, Backstrom T. *Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome*. Acta Endocrinol 1991;125:132-7.
- 15 N-Wihlback AC, Sundstrom-Poromaa I, Backstrom T. *Action by and sensitivity to neuroactive steroids in menstrual cycle related CNS disorders*. Psychopharmacology 2006;186:388-401.
- 16 Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR. *Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1123-7.
- 17 Redei E, Freeman EW. *Daily plasma estradiol and progesterone levels over the menstrual cycle and their relation to premenstrual symptoms*. Psychoneuroendocrinology 1995;20:259-67.
- 18 Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. *Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome*. N Engl J Med 1998;338:209-16.
- 19 McEwen BS, Woolley CS. *Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain*. Exp Gerontol 1994;29:431-6.
- 20 Halbreich U, Rojansky N, Palter S, Tworek H, Hissin P, Wang K. *Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women*. Biol Psychiatry 1995;37:434-41.

- ²¹ Britton KT, Koob GF. *Neuropharmacology. Premenstrual steroids?* Nature 1998;392:869-70.
- ²² Rojansky N, Halbreich U, Zander K, Barkai A, Goldstein S. *Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes.* Gynecol Obstet Invest 1991;31:146-52.
- ²³ Wihlback AC, Sundstrom Poromaa I, Bixo M, Allard P, Mjorndal T, Spigset O. *Influence of menstrual cycle on platelet serotonin uptake site and serotonin2A receptor binding.* Psychoneuroendocrinology 2004;29:757-66.
- ²⁴ Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, et al. *Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group.* N Engl J Med 1995;332:1529-34.
- ²⁵ Freeman EW. *Effects of antidepressants on quality of life in women with premenstrual dysphoric disorder.* Pharmacoeconomics 2005;23:433-44.
- ²⁶ Muscettola G, Barbato G, Ficca G, Beatrice M, Puca M, Aguglia E, et al. *Seasonality of mood in Italy: role of latitude and sociocultural factors.* J Affect Disord 1995;33:135-9.
- ²⁷ Kasper S. *Seasons and affective state in the general population. A multiphase study of epidemiology, biology and therapeutic response (phototherapy) of seasonal affective changes.* Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser 1991;6:61-140.
- ²⁸ Imai M, Kayukawa Y, Ohta T, Li L, Nakagawa T. *Cross-regional survey of seasonal affective disorders in adults and high-school students in Japan.* J Affect Disord 2003;77:127-33.
- ²⁹ Elbi H, Noyan A, Korukoglu S, Unal S, Bekaroglu M, Oguzhanoglu N, et al. *Seasonal affective disorder in eight groups in Turkey: a cross-national perspective.* J Affect Disord 2002;70:77-84.
- ³⁰ Wyatt KM, Dimmock PW, Hayes-Gill B, Crowe J, O'Brien PM. *Menstrual symptometrics: a simple computer-aided method to quantify menstrual cycle disorders.* Fertil Steril 2002;78:96-101.
- ³¹ Steiner M, Streiner DL, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, et al. *The measurement of premenstrual mood symptoms.* J Affect Disord 1999;53:269-73.
- ³² Steiner M, Macdougall M, Brown E. *The premenstrual symptoms screening tool (PSSST) for clinicians.* Arch Women Ment Health 2003;6:203-9.
- ³³ Smith MJ, Schmidt PJ, Rubinow DR. *Operationalizing DSM-IV criteria for PMDD: selecting symptomatic and asymptomatic cycles for research.* J Psychiatr Res 2003;37:75-83.
- ³⁴ Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, Hoban TM. *Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: history, theory, and experimental evidence.* J Biol Rhythms 1988;3:121-34.
- ³⁵ Parry BL, Newton RP. *Chronobiological basis of female-specific mood disorders.* Neuropsychopharmacology 2001;25(Suppl 5):S102-8.
- ³⁶ Steiner M. *Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management.* J Psychiatry Neurosci 2000;25:459-68.
- ³⁷ Lam RW, Carter D, Misri S, Kuan AJ, Yatham LN, Zis AP. *A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder.* Psychiatry Res 1999;86:185-92.
- ³⁸ Parry BL, Mahan AM, Mostofi N, Klauber MR, Lew GS, Gillin JC. *Light therapy of late luteal phase dysphoric disorder: an extended study.* Am J Psychiatry 1993;150:1417-9.
- ³⁹ Maskall DD, Lam RW, Misri S, Carter D, Kuan AJ, Yatham LN, et al. *Seasonality of symptoms in women with late luteal phase dysphoric disorder.* Am J Psychiatry 1997;154:1436-41.
- ⁴⁰ Praschak-Rieder N, Willeit M, Winkler D, Neumeister A, Hilger E, Zill P, et al. *Role of family history and 5-HTTLPR polymorphism in female seasonal affective disorder patients with and without premenstrual dysphoric disorder.* Eur Neuropsychopharmacol 2002;12:129-34.