

Sindrome disforica premenstruale: un aggiornamento

Premenstrual dysphoric disorder: an update

S. Banti¹, C. Borri¹, M.S. Montagnani¹, C. Cargioli¹, S. Belli¹, B. Cotugno¹, J. Endicott², A. Oppo¹, M. Mauri¹

¹ Clinica Psichiatrica, DPNFB, Università di Pisa, Italy; ² Dipartimento di Psichiatria, Istituto dei Medici e Chirurghi dell'Università di Columbia, New York, USA

Summary

Introduction

The vast majority of menstruating women experience uncomfortable symptoms during the premenstrual phase, in the luteal phase of their menses. Although many women do not require specific treatment of symptoms, approximately 20-40% report moderate to severe premenstrual symptoms, and about 3-9% meet diagnostic criteria for premenstrual dysphoric disorder (DDPM), the most severe manifestation of premenstrual symptoms.

Objective and Methods

We searched MEDLINE for all publications on premenstrual syndrome or DDPM. Databases were searched for clinical trials, meta-analyses, practice guidelines and reviews, up to July 2011, using the key words premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome combined with the terms diagnosis, epidemiology, aetiology, hormones, serotonin, treatment and antidepressants. Moreover, we searched reference lists from relevant publications to find additional articles.

Introduzione

Il termine "sindrome premenstruale" (SPM) è usato per descrivere una serie di sintomi fisici, cognitivi, affettivi e comportamentali che si possono manifestare ciclicamente nella fase luteale del ciclo mestruale e si risolvono rapidamente nella fase follicolare, pochi giorni dopo l'inizio delle mestruazioni¹. Alcuni dei sintomi fisici includono tensione mammaria, gonfiore addominale, cefalea, edemi delle estremità, senso di fatica, acne e craving/aumento dell'appetito. I sintomi affettivi più comuni sono irritabilità, ansia, tensione, labilità emotiva, pianto, rabbia, confusione, compromissione delle capacità mnesiche, disturbi del sonno, ritiro sociale^{1,2}.

Lievi sintomi premenstruali si manifestano in circa il 70-90% delle donne in età fertile³, con un 20-40% che li descrive tanto fastidiosi da interferire con il funzionamento quotidiano e li attribuisce alla così definita SPM⁴⁻⁶. Un sottogruppo di donne che manifestano sintomi riconduci-

Results

While the aetiology of premenstrual symptoms remains unclear, several theories have implicated sex steroids and neurotransmitters in their development and manifestation. DDPM has multiple determinants in the biological, psychological and socio-cultural domains; during menstruation it remits and disappears for up to one week from its termination (follicular phase).

Developing successful interventions for premenstrual symptoms has been challenging, with interventions focused on a particular aspect of premenstrual symptomatology. Treatments for premenstrual symptoms include lifestyle changes, cognitive-behavioural therapies, supplementation agents and drugs including ovulation suppression regimens, antidepressant medications and anxiolytics.

Conclusions

The current literature on this topic is still scarce. For this reason, further studies are necessary to better define the epidemiology, aetiopathogenesis and treatment of DDPM.

Key words

Premenstrual dysphoric disorder • Premenstrual syndrome • Hormones • Serotonin • Treatment • Antidepressants

bili alla SPM include il 3-9% di donne che hanno una grave sintomatologia, causa di un notevole disagio soggettivo o di un'importante compromissione funzionale, che soddisfa i criteri diagnostici del DSM-IV-TR (APA, 2000) per il disturbo disforico premenstruale (DDPM)^{7,8}, mentre un altro 19% ha un DDPM subsindromico⁹.

La variabilità dei dati presenti in letteratura sulla prevalenza di questo disturbo dell'umore correlato al ciclo mestruale dipende dalle definizioni dello stesso che vengono utilizzate: l'*American Psychiatric Association* (APA) esplicitamente si riconosce nel DSM-IV-TR, nel quale viene riportato che fino al 70% delle donne sono affette da qualche sintomo lieve di SPM; l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) riferisce che fino all'85% delle donne manifesta una SPM, definita dalla presenza di almeno un sintomo emotivo e almeno un sintomo fisico presenti in tre successivi cicli mestruali e abbastanza gravi da interferire con le attività della routine

Correspondence

Susanna Banti, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italia • Tel. +39 050 2219772, +39 050 992659 • Fax +39 050 2219787 • E-mail: bantis@libero.it

quotidiana. L'APA ha definito, e l'ACOG ha riconosciuto, il DDPM come una forma più grave e pervasiva di disturbo dell'umore che interessa una percentuale minore, anche se significativa, di donne.

È difficile definire la prevalenza del DDPM nei campioni di popolazione a causa dei rigidi criteri diagnostici proposti dal DSM, che includono la registrazione prospettica dei sintomi, l'esclusione di altri disturbi psichiatrici e fisici e la valutazione della compromissione funzionale. La prevalenza del DDPM risulta del 3-9% negli Stati Uniti e in Europa, mentre i dati provenienti da paesi non occidentali ci forniscono percentuali variabili dal 2 al 50,2%, probabilmente in rapporto alle variabili culturali, ai più o meno rigidi criteri diagnostici utilizzati, alla valutazione retrospettiva dei sintomi e alla definizione di gravità dei sintomi utilizzata.

Sebbene i sintomi del DDPM siano di breve durata rispetto a quelli di altri disturbi depressivi, il loro impatto sulla qualità della vita nella fase luteale è equivalente a quello riscontrato nel disturbo depressivo maggiore, nel disturbo post-traumatico da stress e nel disturbo di panico¹⁰; il carico del DDPM risente della gravità dei sintomi nella fase luteale, della sua cronicità e della conseguente compromissione socio-lavorativa: le donne con sintomi premenstruali hanno percentuali significativamente maggiori di assenteismo dal lavoro e peggiore produttività¹¹⁻¹³. Ai costi derivanti dalle assenze dal lavoro vanno sommati i costi derivanti dalle visite ambulatoriali, dai test di laboratorio e dagli esami radiologici effettuati.

Sebbene i sintomi si possano manifestare in qualunque momento dopo il menarca, l'età media di esordio è intorno ai 20 anni; il primo contatto specialistico avviene di solito intorno ai 30 anni e viene riferito un peggioramento graduale della sintomatologia con l'età fino all'inizio della menopausa¹⁴.

Inquadramento nosografico

Nelle ultime decadi, nella ricerca clinica è stato utilizzato un ampio concetto diagnostico di SPM e di DDPM che ha portato allo sviluppo di criteri diagnostici diversi tra loro e, conseguentemente, all'inclusione di popolazioni eterogenee.

Il disturbo è attualmente collocato nell'Appendice del DSM-IV-TR tra i suggerimenti di nuove categorie diagnostiche, ma gli estensori del DSM-V hanno proposto di inserirlo nella sezione relativa ai disturbi dell'umore¹⁵. Non si tratta certo di un concetto nuovo: già Ippocrate descriveva una serie di sintomi che si manifestavano prima delle mestruazioni in quelle donne che potevano manifestare ideazione suicidaria e altri gravi sintomi¹⁶.

Frank nel 1931 utilizzò il termine di "tensione premenstruale" per descrivere un gruppo di 15 donne che manifestavano una sintomatologia premenstruale¹⁷, e successivamente Green e Dalton (1953) coniarono il termine "sindrome premenstruale"¹⁸. Nella revisione del DSM-III (1987) il quadro è stato definito come "disturbo disforico della tarda fase luteale"^{19,20} e collocato in Appendice A, tra le categorie diagnostiche proposte che necessitavano di ulteriori studi. Nel DSM-IV (1994) il nome è stato modificato in "disturbo disforico premenstruale" e collocato in Appendice B, tra i disturbi depressivi non altrimenti specificati.

Nell'ottobre 1998 alcuni esperti valutarono i dati e le evidenze disponibili, arrivando a concludere che il DDPM era un'entità clinica distinta con profili clinici e biologici differenti da quelli osservati in altri disturbi dell'umore²¹ (Tab. I). Nel novembre 1999 l'*FDA Neuropharmacology Advisory Committee* sostenne questo concetto e successivamente approvò gli antidepressivi serotoninergici fluoxetina (2000), sertralina (2002), paroxetina (2003) e il contraccettivo orale drospirenone/etinil-estradiolo (2006)

TABELLA I.

DDPM: un'entità clinica distinta? (da Endicott, 2000, mod.)¹⁴³. *DDPM: a distinct clinical entity? (modified from Endicott, 2000)*¹⁴³.

Disturbi dell'umore ciclici, strettamente legati alle fasi del ciclo mestruale con esordio e termine prevedibili
La terapia ormonale sostitutiva può provocare ciclici cambiamenti di umore disforico in donne con storia di DDPM
I sintomi sono stabili da un ciclo all'altro
Sospensione della sintomatologia durante la gravidanza e la menopausa
La terapia ormonale previene e allevia i sintomi
La più comune lamentela è l'irritabilità
I sintomi fisici di DDPM sono peculiari (es. tensione mammaria e gonfiore sono i più comuni)
I fattori di rischio genetici e ambientali per i sintomi premenstruali e per la depressione maggiore non sono strettamente collegati
DDPM risponde più favorevolmente agli antidepressivi serotoninergici rispetto agli altri antidepressivi
Sotto trattamento, il miglioramento dei sintomi è rapido (entro il primo ciclo di trattamento) e la somministrazione intermittente è efficace
Cessato il trattamento, la ricomparsa dei sintomi è prevedibile

per il trattamento del DDPM. È evidente, quindi, che vi sono dei farmaci specifici per il trattamento di un disturbo che, però, a tutt'oggi non ha una sua dignità nosografica nella Classificazione Statistica Internazionale delle malattie (ICD): nella decima edizione dell'ICD (1996), la definizione di sindrome da tensione premenstruale è inclusa nella sezione di ginecologia e richiede che sia presente solo un sintomo fisico o emotivo sui sette riportati²². La definizione della sindrome è, peraltro, piuttosto vaga e non specifica l'aspetto cruciale della "gravità" del sintomo o il livello di compromissione del funzionamento.

Nel DSM-IV-TR (2000) il DDPM è ancora collocato in Appendice B, tra le categorie diagnostiche che richiedono ulteriori studi, ma i criteri lo definiscono con maggiore precisione: nell'anno precedente durante la maggior parte dei cicli mestruali, 5 o più dei seguenti sintomi sono stati presenti per la maggior parte del tempo nell'ultima settimana della fase luteale, con remissione entro pochi giorni dall'inizio della fase follicolare, ed erano assenti nella settimana successiva alle mestruazioni, con almeno uno dei sintomi che era 1), 2), 3) o 4) (Criterio A):

1. umore marcatamente depresso, mancanza di speranza, pensieri autolesionistici;
2. ansia marcata, sentimenti di tensione e irritabilità;
3. marcata labilità affettiva (tristezza o paura improvvisa, aumentata sensibilità al rifiuto);
4. persistente e marcata rabbia o irritabilità o aumento dei conflitti interpersonali;
5. ridotto interesse per le attività abituali;
6. difficoltà di concentrazione;
7. marcata perdita di energia;
8. marcato cambiamento di appetito;
9. ipersonnia o insonnia;
10. sensazione di essere oppresso;
11. altri sintomi fisici, ad esempio, tensione mammaria, senso di gonfiore.

I sintomi si riducono entro pochi giorni dall'inizio delle mestruazioni, sono presenti nell'ultima settimana della fase luteale e sono assenti nella settimana successiva all'inizio delle mestruazioni (fase follicolare) e si sono ripresentati nella maggior parte dei cicli dell'ultimo anno. Il disturbo interferisce notevolmente col lavoro, con lo studio o con le abituali attività sociali e di relazione con gli altri. Vengono evitate le comuni attività sociali, è presente una ridotta produttività al lavoro o a scuola (Criterio B).

Il disturbo non è un'esacerbazione dei sintomi di altri disturbi quali ad esempio la depressione maggiore, il disturbo di panico, il disturbo distimico, o i disturbi di personalità (per quanto possa essere sovrapposto a ognuno di questi) (Criterio C).

I criteri A, B e C devono essere confermati da registrazioni quotidiane durante almeno due cicli sintomatici consecutivi (criterio D). I sintomi non sono dovuti agli effetti diretti di una sostanza (es. sostanza d'abuso, farmaci) o a

una condizione medica generale (es. ipertiroidismo) (Criterio E). Nelle pazienti che utilizzano contraccettivi orali, la diagnosi di DDPM non dovrebbe essere fatta a meno che i sintomi premenstruali riportati non siano presenti e severi quando le pazienti non stanno assumendo contraccettivi orali (Criterio F).

L'aver collocato il DDPM in Appendice ha suscitato molte critiche, così come il fatto che molte donne con sintomi premenstruali clinicamente significativi non soddisfano i criteri diagnostici del DSM-IV-TR, ponendo notevoli limitazioni di azione sia in ambito di ricerca che nella pratica clinica. Secondo Halbreich (2003) esiste una percentuale di donne in età fertile variabile dal 13 al 18%, che potrebbe beneficiare di un trattamento efficace a causa della gravità dei sintomi, ma che non soddisfacendo il numero minimo di sintomi richiesti dal DSM-IV-TR, rimane esclusa dalla diagnosi.

DDPM: comorbidità e diagnosi differenziale

Il DDPM deve essere distinto da quelle patologie psichiche (Tab. II) o mediche (quali epilessia, asma, o disturbi endocrini) (Tab. III) che possono presentare un'esacerbazione in fase premenstruale.

La comorbidità psichiatrica è piuttosto frequente sia con disturbi di Asse I²³⁻³², in particolare con la depressione maggiore o con la depressione post-partum^{18 20 21 33}, sia con disturbi di Asse II, storicamente con il disturbo di personalità evitante^{20 21 34}, anche se recentemente Sassoon et al.³⁵ hanno evidenziato come i tratti dei tre cluster siano distribuiti senza differenze statisticamente significative nel DDPM e come prevalga il disturbo di personalità ossessivo-compulsivo, comportando un ulteriore aggravamento della compromissione funzionale di queste donne.

I vari studi che sono stati condotti negli anni sullo spettro dei disturbi dell'umore associati alla disforia premenstruale (*Columbia University College of Physicians and Surgeons and the New York Psychiatric Institute*³⁶, *Heathsourc Premenstrual Syndrome Program, Magee-Women's Hospital and the University of Pittsburgh, New York State Psychiatric Institute and Columbia University*,

TABELLA II.

Disturbi psichiatrici da considerare nella diagnosi differenziale e aggravati durante il ciclo mestruale. *Differential diagnosis of psychiatric disorders worsed during menstrual cycle.*

Ansia
Disturbo bipolare
Disturbi della condotta alimentare
Depressione durante il climaterio
DDPM

TABELLA III.

Comuni condizioni mediche da tenere in considerazione nella diagnosi differenziale (da Pinkerton et al., 2010 mod.)¹⁴⁴.
*Differential diagnosis of common medical conditions worsened during menstrual cycle (modified from Pinkerton et al., 2010)*¹⁴⁴.

Acne
Appendicite acuta
Porfiria acuta intermittente
Afte
Asma
Diabete
Allergia ed anafilassi
Epilessia
Eritema multiforme
Glaucoma
Angioedema
Sindrome dell'intestino irritabile
Emicrania
Sclerosi multipla
Tachicardia parossistica sopraventricolare
Artrite reumatoide
Orticaria

New York³⁷, Massachusetts General Hospital, Boston³⁸, University of British Columbia, Vancouver³⁹, University of Vienna, Austria⁴⁰, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center and Rush Medical College in Chicago⁴¹) hanno concluso che le pazienti con SPM moderata o grave non hanno un disturbo dell'umore in atto. Studi prospettici condotti negli ultimi anni hanno confermato che le donne con SPM hanno storia familiare per disturbo affettivo stagionale o depressione maggiore e che la presenza di una disforia grave predice un'elevata frequenza di successivi episodi depressivi⁴².

Eziopatogenesi

L'esatta patofisiologia del DDPM non è stata ancora chiaramente compresa. La mancanza di un consenso sulle basi biologiche del DDPM e l'inefficacia degli antidepressivi serotoninergici nel 40% delle donne affette dal disturbo, testimoniano l'eterogeneità del DDPM e suggeriscono che possano esistere dei sottogruppi clinicamente distinti di donne con DDPM con diversa patogenesi. Gli attuali orientamenti eziopatogenetici indicano che la sintomatologia sia il risultato di un'interazione tra steroidi sessuali e neurotrasmettitori⁴³.

Benché i livelli di steroidi sessuali come estrogeni, progesterone e testosterone siano normali, gli studi suggeriscono

che le donne con DDPM siano più sensibili alle fisiologiche fluttuazioni ormonali e presentino un'alterata risposta ai normali cambiamenti ormonali⁴⁴. Alcuni Autori sostengono che questa vulnerabilità sia in parte legata alla serotonina⁴⁵.

A completamento di queste teorie ormonali e neurotrasmettitoriali, ci sono recenti studi che suggeriscono il possibile coinvolgimento funzionale di specifiche regioni cerebrali, come il cervelletto e le aree prefrontali, che sembrerebbero in qualche modo coinvolte nella patogenesi della sintomatologia^{46,47}.

Ormoni

Il timing dei sintomi premenstruali indica un ruolo importante dell'attività ciclica ovarica nell'inizio e nella remissione dei sintomi stessi. L'assenza dei sintomi premenstruali prima della pubertà, in gravidanza e nel postmenopausa e il beneficio delle sostanze che inducono uno stato simil-menopausa (ad esempio, leuprolide) sostengono tale ipotesi. Tuttavia, il ruolo esatto dell'attività ovarica nella comparsa, nell'espressione e nella risoluzione dei sintomi del DDPM non è stato ancora ben definito. Si ritiene che le donne con DDPM siano in qualche modo più vulnerabili alle normali variazioni fisiologiche associate con il ciclo mestruale^{29,34,48,49}. Questa ipotesi è stata supportata in un elegante studio dove le donne con DDPM, a differenza di quelle senza DDPM, sviluppavano sintomi depressivi in risposta a uno stimolo con livelli fisiologici di estrogeni e progesterone.

Oltre agli estrogeni e al progesterone, è stato valutato il ruolo dell'allopregnalone (metabolita del progesterone, attivo a livello centrale), ma i risultati sono stati contraddittori, soprattutto perché le concentrazioni periferiche di tale metabolita possono non essere un indice attendibile della funzione centrale⁵⁰⁻⁵².

Sono stati presi in considerazione anche gli androgeni, soprattutto per l'aspetto preminente della irritabilità nel profilo sintomatologico del DDPM: alcuni Autori hanno infatti rilevato elevati livelli di testosterone nelle donne con grave irritabilità premenstruale e altri hanno riscontrato esiti positivi trattando il DDPM con antagonisti androgeni^{53,54}.

È stato infine ipotizzato che altri fattori endocrini (cortisolo, ormoni della tiroide, prolattina, aldosterone ed endorfine) possano in vario modo contribuire allo sviluppo della SPM/DDPM³³, ma al momento non vi sono ancora prove consistenti al riguardo.

Serotonina e altri neurotrasmettitori

La ricerca ha evidenziato un ruolo importante della serotonina nella patofisiologia del DDPM: le pazienti con DDPM sembrano avere livelli ematici più bassi di serotonina⁵⁵ e minore uptake plastrinico⁵⁶ nella fase preme-

struale rispetto ai controlli; recentemente Melke et al.⁵⁷ hanno rilevato che le donne con disforia premenstruale hanno minori siti piastrinici di legame per la paroxetina rispetto ai controlli.

Alcuni studi condotti con l'utilizzo di agenti serotoninergici, quali L-triptofano, fenfluramina e buspirone⁵⁸⁻⁶¹, hanno evidenziato una disfunzione della serotonina nelle pazienti con DDPM; infine, il dato che gli agenti serotoninergici, e in particolare gli antidepressivi serotoninergici⁶², risultino efficaci rapidamente e a basse dosi nel trattamento del DDPM, sostiene fortemente l'ipotesi che la serotonina sia coinvolta nell'eziopatogenesi di questo disturbo^{60 63-67}. Tuttavia il fatto che solo il 60% delle pazienti risponda al trattamento con antidepressivi serotoninergici, suggerisce che la serotonina non possa essere considerata la variabile eziologica primaria del DDPM. A sostegno di quest'ultima ipotesi, e a completamento della teoria serotoninergica, ci sono alcune recenti ricerche che chiamano in causa anche i sistemi gabaergico e noradrenergico. Tali dati necessitano tuttavia di ulteriori conferme⁶⁸⁻⁷⁰.

Genetica

Una storia familiare positiva per DDPM aumenta il rischio di ammalarsi dello stesso disturbo: studi condotti su gemelli suggeriscono che esista un'ereditarietà variabile tra il 44 e il 56%⁷¹. Queste evidenze hanno stimolato la ricerca relativa ai geni implicati nella patofisiologia del DDPM. La maggior parte dell'attenzione si è focalizzata su quei fattori genetici correlati con la serotonina e con gli estrogeni, poiché considerati di primaria importanza nel DDPM. È stata riscontrata un'associazione tra il DDPM e l'eterozigosi del genotipo 5HTLLPR nelle donne con disturbo affettivo stagionale⁷². Steiner et al.⁵⁴ hanno identificato una relazione tra il polimorfismo nel gene trasportatore della serotonina e la gravità dei sintomi del DDPM; più recentemente è stato identificata la variazione allelica del gene del recettore estrogenico 1 (ESR1) nelle donne con DDPM⁷³.

Fattori demografici

Attualmente sono scarse le evidenze circa il ruolo delle variabili demografiche associate al rischio di DDPM. Sebbene uno studio riporti che l'età giovane sia più associata a una maggiore gravità dei sintomi premenstruali⁷⁴, l'esperienza clinica suggerisce che un'età più matura, e in particolare la multiparità, possano associarsi a una maggiore gravità dei sintomi premenstruali. È probabile, però, che questa osservazione risenta della maggiore probabilità con cui le donne più giovani utilizzino i contraccettivi orali, che riducono la gravità dei sintomi premenstruali. I dati relativi alla relazione fra la scolarità e il DDPM sono contrastanti, e per quanto le donne

più scolarizzate tendano a riportare sintomi premenstruali più gravi^{70 75-77}, uno studio condotto su donne in età premenopausale ha rilevato un'associazione tra il disturbo e livelli inferiori di scolarità^{78 79}.

Fattori socioculturali

È stato supposto che il DDPM sia una sindrome le cui manifestazioni si modificano in relazione ad aspetti culturali: le donne non statunitensi lamentano soprattutto sintomi somatici, mentre quelle occidentali prevalentemente sintomi affettivi. Sembra che i media stessi tendano a perpetuare l'idea che il periodo premenstruale sia associato a una affettività negativa e a un'instabilità dell'umore col risultato che molte donne finiscono con l'interpretare negativamente i normali cambiamenti fisiologici legati al ciclo mestruale⁸⁰⁻⁸². Le donne occidentali, dunque, sarebbero state "educate" ad avere aspettative negative relativamente alle mestruazioni^{83 84}, tuttavia è chiaro che i fattori socio-culturali non possono giustificare completamente il quadro clinico della SPM né tanto meno del DDPM.

Life-stress

Eventi di vita stressanti sembrerebbero coinvolti nella patogenesi del DDPM, in modo particolare lo stress correlato alla quotidianità⁸⁵⁻⁸⁸. Le donne con SPM manifestano elevati livelli di ansia^{89 90} e mostrano strategie di coping meno efficaci per affrontare lo stress, ad esempio l'evitamento, piuttosto che altre strategie più attive, come l'azione diretta, il *problem-focused coping*. Inoltre, sembra che le lamentele premenstruali siano associate all'ipercontrollo e alla mancata espressione dei sintomi di rabbia⁹¹.

Abuso sessuale

Scarsa è la letteratura a disposizione che riguarda la relazione tra variabili biologiche e socioculturali e lo sviluppo di una SPM grave o di un DDPM. Considerando che il tasso di prevalenza dell'abuso sessuale nella popolazione generale delle donne è del 12,4%⁹², elevata (40%)⁷⁷ risulta la percentuale delle donne in trattamento per SPM presso centri specialistici e delle pazienti psichiatriche (32%)⁹³ con SPM che lo denunciano. L'abuso sessuale, e in modo particolare l'abuso sessuale in età infantile, ha effetti durevoli sulle risposte psicologiche e fisiologiche allo stress. Attraverso gli effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, l'abuso sessuale potrebbe predisporre le donne a disturbi psichiatrici, incluso il DDPM.

Trattamento

Nelle ultime due decadi la SPM e il DDPM hanno ricevuto un'attenzione sempre maggiore e varie sono state

le opzioni di trattamento testate. Nel marzo 2001 è stato pubblicato un report speciale sul "Trattamento della depressione nella donna" in cui era inclusa una sezione dedicata al DDPM⁹⁴. Nel 2006 Steiner et al. hanno pubblicato un aggiornamento sul ruolo degli SSRI nel trattamento della SPM grave e del DDPM⁹⁵, e più recentemente Yonkers et al.⁹⁶ e Rapkin & Winer⁹⁷ hanno fornito revisioni sul trattamento del DDPM.

Occorre tuttavia considerare che per poter sviluppare un adeguato intervento terapeutico sarebbe necessaria una diagnosi accurata di SPM e di DDPM, ma le limitazioni imposte dalla codifica della diagnosi rendono difficile determinare quali sostanze vengano attualmente utilizzate nel trattamento del DDPM.

Attualmente i metodi principali di trattamento farmacologico di tale disturbo sono due: da un lato, vi sono i farmaci che hanno come target l'asse ipotalamo-ipofisi-ovarico attraverso l'abolizione delle fluttuazioni dei livelli di ormoni gonadici (es. GnRH analoghi, estradiolo, contraccettivi orali combinati); dall'altro, vi sono i trattamenti che agiscono sulle sinapsi serotoninergiche centrali, attraverso l'incremento della trasmissione serotoninergica centrale (SSRI, SNRI)⁹⁸.

Altri approcci includono il trattamento non farmacologico, quali la terapia cognitivo-comportamentale, le tecniche di rilassamento, l'esercizio fisico aerobico, e varie integrazioni vitaminiche⁹⁹, ma al momento non esistono evidenze sufficienti per raccomandare definitivamente uno di questi trattamenti, soprattutto nelle forme più gravi di SPM¹⁰⁰⁻¹⁰¹.

Relativamente alle opzioni farmacologiche, gli SSRI vengono considerati farmaci di prima scelta: la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina sono gli unici che hanno l'indicazione dell'FDA per il trattamento del DDPM, mentre gli SNRI (desvenlafaxina) sono studiati nel trattamento delle vampate. I dati della letteratura confermano il ruolo di fluoxetina (a un dosaggio compreso tra 20 e 60 mg), sertralina (a un dosaggio medio di 110 mg) e paroxetina (a un dosaggio medio di 25 mg) nel ridurre l'entità dei sintomi fisici e psicologici del DDPM, con secondario miglioramento del funzionamento globale¹⁰². Non ci sono studi clinici che chiariscano se esistono aspetti sintomatologici maggiormente responsivi a ognuno di questi SSRI. Tuttavia, in base all'esperienza clinica è possibile ipotizzare che fluoxetina sia maggiormente indicata in presenza di uno spettro dei disturbi della condotta alimentare, mentre paroxetina e sertralina trovano indicazione in caso di preminente sintomatologia ansiosa.

Numerosi studi controllati hanno dimostrato l'efficacia degli SSRI, rispetto al placebo, sia sui sintomi fisici che psichici del DDPM⁵⁸⁻¹⁰³⁻¹⁰⁶, e una recente metanalisi di Stahl¹⁰⁷ ne ha confermato l'efficacia, sia nella somministrazione continuativa che intermittente durante la fase luteale.

Poiché il DDPM è un disturbo interdisciplinare, per ca-

pire il suo approccio terapeutico è interessante valutare l'utilizzo degli antidepressivi prescritti per il suo trattamento da parte dei ginecologi, rispetto a quelli utilizzati dagli psichiatri e dai medici di medicina generale (MMG). Solo il 3% degli antidepressivi viene prescritto dai ginecologi, il 51% dai MMG e il 20% dagli psichiatri; i ginecologi prescrivono più frequentemente SSRI (69%) rispetto ai MMG (58%) e agli psichiatri (48%). Rispetto ai singoli SSRI, i ginecologi sono più portati a prescrivere gli antidepressivi che hanno l'indicazione per il trattamento del DDPM: 66 vs. 59% sia dei MMG che degli psichiatri. L'uso della desvenlafaxina è lievemente più elevato tra i ginecologi rispetto ai MMG (0,3 vs. 0,1% del totale degli antidepressivi prescritti). Inoltre, gli psichiatri prescrivono più desvenlafaxina (lo 0,4%) di tutti antidepressivi prescritti dai ginecologi e dai MMG.

Mentre psichiatri e MMG prescrivono probabilmente un antidepressivo come farmaco di prima linea nel trattamento del DDPM, i ginecologi raramente prescrivono un antidepressivo, prediligendo probabilmente i trattamenti ormonali, in particolare i contraccettivi orali, che sono ampiamente utilizzati; ricordiamo che il contraccettivo orale combinato drospirone/etinyl estradiolo (YAZ®) negli USA ha l'indicazione per il trattamento del DDPM¹⁰⁸.

In relazione a un eventuale trattamento per il DDPM e la SPM viene suggerito un approccio progressivo alla SPM, con interventi basati sul tipo e sulla gravità dei sintomi¹⁰⁹. Di fronte a qualunque forma, più o meno grave, di SPM e di DDPM non si può prescindere dal fornire indicazioni sulla natura del disturbo e su quelle misure generali di stile di vita che dovrebbero essere adottate, e sul rendere disponibile un counseling di sostegno.

Nelle forme lievi-moderate di SPM sono consigliati:

- Attività fisica con periodi di 20-30' di esercizio aerobico ripetuto 3-4 volte alla settimana¹¹⁰: l'efficacia dell'esercizio aerobico potrebbe essere dovuta all'incremento dei livelli di endorfine¹¹.
- In particolare, per le donne che hanno elevati livelli di stress quotidiano è indicata la terapia del rilassamento: la risposta al rilassamento è una risposta fisiologica che esita in una riduzione del metabolismo basale, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, della frequenza respiratoria¹¹².
- Poiché in molte donne con DDPM è presente un'altezzazione del pattern ipnico, è opportuno fornire informazioni su una buona igiene del sonno¹¹³. Le donne possono essere incoraggiate ad adottare un regolare schema di ritmo sonno-veglia rispettando regolari orari di addormentamento e di risveglio durante tutto il loro ciclo mestruale.
- La dieta rappresenta un aspetto importante nel trat-

tamento non farmacologico del DDPM: è opportuno incoraggiare l'incremento del consumo di frutta, vegetali, legumi, cereali e acqua, mentre è consigliabile ridurre/eliminare i cibi salati per ridurre il gonfiore. Conviene inoltre ridurre i carboidrati semplici a favore di quelli complessi, che possono migliorare sintomi quali la tensione e la depressione¹¹⁴, diminuendo la caffeina per minimizzarne i potenziali effetti avversi, il consumo della carne rossa e dell'alcool^{99 100 107 115}.

- In letteratura vi sono dati sull'efficacia della psicoterapia, in particolare della psicoterapia cognitivo-comportamentale¹¹⁶, anche se una recente review¹¹⁷ ha indicato che l'importanza dell'effetto della terapia cognitivo-comportamentale è probabilmente inferiore a quello della farmacoterapia e persino a quello della terapia di rilassamento. La terapia cognitivo-comportamentale rimane, comunque, una valida opzione per le donne che non vogliono assumere farmaci.
- Tra le sostanze non prescrittibili, nel trattamento della fenomenica premenstruale spesso vengono utilizzati gli integratori alimentari: il calcio al dosaggio di 1.000-1.200 mg/die somministrato nella fase luteale per 3 cicli consecutivi sembra avere un effetto positivo sul gonfiore, il dolore, i sintomi affettivi e il craving per il cibo; non sono stati osservati effetti avversi fino a 1.500 mg/die, ponendo attenzione all'urolitiasi. Il magnesio, al dosaggio di 400 mg/die, somministrato nella fase luteale appare utile sia sui sintomi psichici che sui sintomi fisici. L'uso di vitamina B6 (piridossina), al dosaggio di 50-100 mg/die è utile per ridurre l'intensità sia dei sintomi fisici che emotivi, ma dosaggi maggiori di vitamina B6 sono stati associati a neuropatia periferica¹¹⁸⁻¹²⁰. Nel complesso, i dati relativi all'efficacia degli integratori alimentari sono però insufficienti per poter raccomandare definitivamente l'utilizzo di tali sostanze nel trattamento dei disturbi dell'umore correlati con il ciclo mestruale.
- In letteratura vi sono dati sull'efficacia dei fitoterapici come l'agnocasto e l'uso dell'erba di San Giovanni (o iperico). L'azione fitoterapica dell'agnocasto, somministrato in modo continuativo al dosaggio di 30-40 mg/die, si espleta a livello dell'ipofisi, dove rallenta il rilascio della prolattina da parte del lobo anteriore grazie al suo effetto dopaminergico. L'agnocasto sembra inoltre agire positivamente sul riequilibrio del rapporto estrogeni/progesterone a favore di quest'ultimo¹²¹. L'erba di San Giovanni inibisce la ricaptazione di serotonina, noradrenalina e dopamina, del GABA a livello presinaptico e aumenta l'espressione dei recettori postsinaptici per la serotonina¹²². L'utilizzo di entrambi i prodotti non è consigliato in gravidanza ed entrambi non sono privi di possibili effetti collaterali: l'agnocasto può provocare reazioni cutanee di tipo orticarioide e l'iperico può essere fotosensibilizzante,

con numerose e potenzialmente gravi interazioni farmacologiche mediante l'inibizione di molti isoenzimi del citocromo P450 (CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4).

Nelle forme di SPM con sintomi somatici predominanti sono indicati:

- Tutti gli inibitori delle prostaglandine sono utili per il trattamento dei sintomi dolorosi, la bromocriptina o la vitamina E per la mastopatia, mentre lo spironolattone (al dosaggio di 25 mg/die) sembra efficace sui sintomi secondari alla ritenzione idrica (tensione mammaria, gonfiore): lo spironolattone è un diuretico risparmiatore di potassio che compete con l'aldosterone a livello dei tubuli distali renali aumentando l'escrezione di acqua mentre risparmia potassio e ioni idrogeno^{123 124}.
- I contraccettivi orali sono utili nel trattamento della tensione mammaria e del dolore addominale^{1 108 125 126}, e consigliabili alle donne che vogliono utilizzare tali composti anche a scopo contraccettivo, ma non sono privi di effetti collaterali, quali la trombosi venosa. L'efficacia dei contraccettivi orali non è stata ancora ben stabilita nel trattamento del DDPM; una recente review sostiene, tuttavia, l'efficacia di un contraccettivo combinato (ethinyl-estradiolo e drospirenone, un derivato dello spironolattone) sia sui sintomi fisici che psichici¹²⁷⁻¹³⁰. Tale farmaco (Yaz®) è stato approvato dall'FDA nel 2006 per il trattamento del DDPM nelle donne che desiderano anche l'effetto anticoncezionale, in quanto il potenziale dei suoi effetti collaterali è superiore a quello degli antidepressivi serotoninergici.
- Gli androgeni trovano un impiego nel trattamento della SPM. Ad esempio il danazolo, uno steroide sintetico analogo del testosterone con forte attività antigonadotropica (inibisce LH e FSH) e debole azione androgenica, sopprime il ciclo ovarico nella maggior parte delle donne. Diversi trial randomizzati ne hanno evidenziato l'efficacia sui sintomi premenstruali¹¹⁵. A bassi dosaggi (200 mg/die) l'ovulazione e il concepimento sono ancora possibili e il danazolo può causare virilizzazione del feto; a dosaggi maggiori (600-800 mg/die), necessari per inibire l'ovulazione, è necessario considerare il rischio di incremento ponderale, di vampate, di secchezza vaginale, di variazioni del tono dell'umore, di acne e l'effetto mascolinizzante che ne possono limitare notevolmente l'uso.
- Gli antinfiammatori non steroidei, somministrati nella fase luteale, sono utili nel trattamento dei sintomi fisici premenstruali: l'acido mefenamico è efficace sui sintomi fisici tranne che nel dolore al seno; il naprossene è efficace sui cambiamenti del tono dell'umore e sulla cefalea¹¹⁵. Possibili effetti collaterali di questa classe di farmaci sono nausea, vomito, gastralgia, rash cutaneo e sanguinamento gastrico.

Nelle forme di SPM o DDPM con sintomi psichici predominanti sono indicati:

- Gli antidepressivi serotoninergici sono i farmaci di prima scelta, efficaci nel trattamento della SPM e del DDPM (OR 0,40, 95% IC 0,31-0,51)¹³¹. Risultano efficaci sia se somministrati in modo intermittente, nella fase luteale del ciclo mestruale, sia in modo continuativo¹³², anche se i regimi di dosaggio intermittente (OR 0,55, 95% IC 0,45-0,68) risultano meno efficaci (OR 0,28, 95% IC 0,18-0,42) rispetto a quelli continuativi¹³¹. La somministrazione intermittente presenta alcuni vantaggi rispetto alla continuativa: una minore incidenza di sintomi da sospensione e di effetti collaterali, la migliore accettazione da parte della donna per la presentazione on-off del disturbo. L'FDA ha approvato l'uso della fluoxetina, della sertralina e della paroxetina per il trattamento del DDPM¹³³: la fluoxetina al dosaggio giornaliero di 10-60 mg, la sertralina a 50-100 mg e la paroxetina a 12,5-25 mg risultano efficaci nel trattamento del DDPM. Una meta-analisi¹³⁴ ha evidenziato una buona efficacia anche per la fluvoxamina, il citalopram e gli antidepressivi triciclici ad azione serotoninergica (clomipramina), e utili sembrano essere anche gli SNRI (venlafaxina, duloxetina). La somministrazione sia intermittente che continuativa di buspirone, un 5HT1-agonista, al dosaggio di 15 mg per due volte al giorno, è risultata efficace nel trattamento della SPM e del DDPM^{115 135}.
- Attualmente in letteratura vi sono alcune evidenze sull'utilità del levetiracetam, un nuovo antiepilettico con importante attività anti-kindling nei modelli animali di epilessia. La notevole somiglianza fra i criteri diagnostici del DSM per il DDPM e quelli proposti per il disturbo disforico interictale, hanno fatto supporre che il DDPM potrebbe essere associato a un anomalo circuito, congenito o acquisito, temporo-limbico. Anche l'efficacia del trattamento della SPM e del DDPM con farmaci antiepilettici può sostenere questa ipotesi; in un recente studio in aperto¹³⁶ levetiracetam è risultato efficace nel trattamento del DDPM.
- Nelle donne che non rispondono ai precedenti trattamenti possono essere utilizzati la terapia ormonale, i contraccettivi orali e gli agonisti del *gonadotrophin-releasing hormone* (GnRH), che hanno l'obiettivo di sopprimere l'ovulazione, i cambiamenti del ciclo e le variazioni ormonali^{125 137 138}. Mentre i dati della letteratura indicano la mancanza di benefici terapeutici utilizzando solo progesterone o progestinici^{139 140}, il contraccettivo orale combinato drospirenone/etinil-estradiolo¹²⁸⁻¹³⁰, e gli agonisti del GnRH (es. leuprolide) sono risultati efficaci nel trattamento della SPM/DDPM, soprattutto sui sintomi fisici ed emotivi¹⁴¹; il loro uso prolungato,

oltre 6 mesi, è stato associato a effetti collaterali quali l'ipoestrogenismo e l'osteoporosi.

- Nelle forme di SPM particolarmente gravi, che hanno risposto positivamente agli agonisti del GnRH, ma che hanno presentato gravi riacutizzazioni sintomatologiche con altri trattamenti, come ultima opzione può essere preso in considerazione l'intervento chirurgico. Alcuni trial clinici randomizzati hanno dimostrato che l'isterectomia associata all'ovariectomia bilaterale è altamente efficace nell'eliminare definitivamente i sintomi della SPM/DDPM; tuttavia questo intervento, per la sua invasività e irreversibilità, è poco raccomandabile, anche nelle forme più gravi di DDPM¹⁴².

Bibliografia

- 1 American College of Obstetrics and Gynecology. *Premenstrual syndrome*. ACOG practice bulletin No. 15. Washington: The College 2000, pp. 1-9.
- 2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR Fourth Edition (Text Revision)* – 2000.
- 3 Hylan TR, Sundell K, Judge R. *The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: experience from the United States, United Kingdom, and France*. J Womens Health Gen Based Med 1999;8:1043-52.
- 4 Mishell DR Jr. *Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden*. Am J Manag Care 2005;11(Suppl):S473-9.
- 5 Dean BB, Borenstein JE, Knight K, et al. *Evaluating the criteria used for identification of PMS*. J Womens Health (Larchmt) 2006;15:546-55.
- 6 NIH. *NIH Press Release-Hormones Trigger PMS Symptoms*. NIH Press 1998.
- 7 Grady-Weliky TA. *Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder*. N Engl J Med 2003;348:433-8.
- 8 Halbreich U. *Women's reproductive related disorders (RRDs)*. J Affect Disord 2010;122:10-3.
- 9 Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. *The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women*. J Clin Psychiatry 2002;63:284-7.
- 10 Freeman EW, Sondheimer SJ. *Premenstrual dysphoric disorder: recognition and treatment. Prim care companion*. J Clin Psychiatry 2003;5:30-9.
- 11 Borenstein J, Chiou CF, Dean B, et al. *Estimating direct and indirect costs of premenstrual syndrome*. J Occup Environ Med 2005;47:26-33.
- 12 Borenstein JE, Dean BB, Leifke E, et al. *Differences in symptom scores and health outcomes in premenstrual syndrome*. J Womens Health (Larchmt) 2007;16:1139-44.
- 13 Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, et al. *Health and economic impact of the premenstrual syndrome*. J Reprod Med 2003;48:515-24.
- 14 Steiner M, Streiner DL. *Validation of a revised visual analog*

- scale for premenstrual mood symptoms: results from prospective and retrospective trials. *Can J Psychiatry* 2005;50:327-32.
- 15 <http://www.dsm5.org/proposedrevision/pages/proposedrevision.aspx>.
 - 16 Simon B. *Mind and madness in ancient Greece: the classical roots of modern psychiatry*. Ithaca, NY: Cornell University Press 1978.
 - 17 Frank RT. *The hormonal basis of premenstrual syndrome*. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;26:1053-7.
 - 18 Greene R, Dalton K. *The premenstrual syndrome*. *BMJ* 1953;1007-14.
 - 19 Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, et al. *Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria*. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:771-4.
 - 20 Scharfberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of psychopharmacology*. Arlington, VA: The American Psychiatric Publishing 2004.
 - 21 Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E, et al. *Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity?* *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:663-79.
 - 22 World Health Organization. *International Classification of Diseases, Tenth Revision*. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1996.
 - 23 Yonkers KA. *The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders*. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 15):19-25.
 - 24 Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, et al. *The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD)*. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl 3):1-23.
 - 25 Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, et al. *Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder*. *J Affect Disord* 1990;20:129-34.
 - 26 Critchlow DG, Bond AJ, Wingrove J. *Mood disorder history and personality assessment in premenstrual dysphoric disorder*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:688-93.
 - 27 Başıoğlu C, Cetin M, Semiz UB, et al. *Premenstrual exacerbation and suicidal behavior in patients with panic disorder*. *Compr Psychiatry* 2000;41:103-5.
 - 28 Fornaro M, Perugi G, Gabrielli F, et al. *Lifetime comorbidity with different subtypes of eating disorders in 148 females with bipolar disorders*. *J Affect Disord* 2010;121:147-51.
 - 29 Leon GR, Phelan PW, Kelly JT, et al. *The symptoms of bulimia and the menstrual cycle*. *Psychosom Med* 1986;48:415-22.
 - 30 Jacobsen FM. *Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome*. *J Clin Psychiatry* 1993;54:229-34.
 - 31 Steiner M, Haskett RF, Osmun JN, et al. *Treatment of premenstrual tension with lithium carbonate. A pilot study*. *Acta Psychiatr Scand* 1980;61:96-102.
 - 32 Fornaro M, Perugi G. *The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients*. *Eur Psychiatry* 2010;25:450-4.
 - 33 Halbreich U, Kahn LS. *Treatment of premenstrual dysphoric disorder with luteal phase dosing of sertraline*. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2065-78.
 - 34 De Ronchi D, Muro A, Marziani A, et al. *Personality disorders and depressive symptoms in late luteal phase dysphoric disorder*. *Psychother Psychosom* 2000;69:27-34.
 - 35 Sassoon SA, Colrain IM, Baker FC. *Personality disorders in women with severe premenstrual syndrome*. *Arch Womens Ment Health* 2011;14:257-64.
 - 36 Harrison WM, Endicott J, Nee J, et al. *Characteristics of women seeking treatment for premenstrual syndrome*. *Psychosomatics* 1989;30:405-11.
 - 37 Graze KK, Nee J, Endicott J. *Premenstrual depression predicts future major depressive disorder*. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:201-5.
 - 38 Bailey JW, Cohen LS. *Prevalence of mood and anxiety disorders in women who seek treatment for premenstrual syndrome*. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:1181-4.
 - 39 Maskall DD, Lam RW, Misri S, 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, Neumeister A, et al. *Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder*. *J Affect Disord* 2001;63:239-42.
 - 41 Hartlage SA, Arduino KE, Gehlert S. *Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: a preliminary study*. *J Clin Psychol* 2001;57:1571-8.
 - 42 Patarca-Montero R, Manu P. *The psychopathology of functional somatic syndromes: neurobiology and illness behavior in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, Gulf War illness, irritable bowel, and premenstrual dysphoria*. New York-London-Oxford: Haworth Medical Press 2004.
 - 43 Mortola JF. *Premenstrual syndrome – pathophysiologic considerations*. *N Engl J Med* 1998;338:256-7.
 - 44 Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. *Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome*. *N Engl J Med* 1998;338:209-16.
 - 45 Steiner M, Pearlstein T. *Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment*. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 12):17-21.
 - 46 Rapkin AJ, Berman SM, Mandelkern MA, et al. *Neuroimaging evidence of cerebellar involvement in premenstrual dysphoric disorder*. *Biol Psychiatry* 2011;69:374-80.
 - 47 Accortt EE, Stewart JL, Coan JA, et al. *Prefrontal brain asymmetry and pre-menstrual dysphoric disorder symptomatology*. *J Affect Disord* 2011;128:178-83.
 - 48 Roca CA, Schmidt PJ, Altemus M, et al. *Differential menstrual cycle regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with premenstrual syndrome and controls*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3057-63.
 - 49 Rubinow DR, Schmidt PJ. *The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders*. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:648-59.

- 50 Wang M, Seippel L, Purdy RH, et al. *Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3,20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one*. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1076-82.
- 51 Monteleone P, Luisi S, Tonetti A, et al. *Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome*. *Eur J Endocrinol* 2000;142:269-73.
- 52 Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, et al. *Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome*. *Obstet Gynecol* 1997;90:709-14.
- 53 Eriksson E, Sundblad C, Landen M, et al. *Behavioural effects of androgens in women*. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, editors. *Mood disorders in women*. London: Martin Dunitz 2000, pp. 233-46.
- 54 Steiner M, Dunn EJ, MacDougall M, et al. *Serotonin transporter gene polymorphism, free testosterone, and symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder*. *Biol Psychiatry* 2002;51:91S.
- 55 Rapkin AJ, Edelmuth E, Chang LC, et al. *Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome*. *Obstet Gynecol* 1987;70:533-7.
- 56 Taylor DL, Mathew RJ, Ho BT, et al. *Serotonin levels and platelet uptake during premenstrual tension*. *Neuropsychobiology* 1984;12:16-8.
- 57 Melke J, Westberg L, Landén M, et al. *Serotonin transporter gene polymorphisms and platelet [3H] paroxetine binding in premenstrual dysphoria*. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:446-58.
- 58 Bancroft J, Cook A, Davidson D, et al. *Blunting of neuroendocrine responses to infusion of L-tryptophan in women with perimenstrual mood change*. *Psychol Med* 1991;21:305-12.
- 59 Yatham LN. *Is 5HT1A receptor subsensitivity a trait marker for late luteal phase dysphoric disorder? A pilot study*. *Can J Psychiatry* 1993;38:662-4.
- 60 Steiner M, Yatham LN, Coote M, et al. *Serotonergic dysfunction in women with pure premenstrual dysphoric disorder: is the fenfluramine challenge test still relevant?* *Psychiatry Res* 1999;87:107-15.
- 61 Rasgon N, Serra M, Biggio G, et al. *Neuroactive steroid-serotonergic interaction: responses to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome*. *Eur J Endocrinol* 2001;145:25-33.
- 62 FitzGerald M, Malone KM, Li S, et al. *Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder*. *Am J Psychiatry* 1997;154:556-8.
- 63 Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, et al. *Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder*. *Obstet Gynecol* 2002;100:1219-29.
- 64 Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. *Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001396. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD001396.
- 65 Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, et al. *Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:195-202.
- 66 Ravindran LN, Woods SA, Steiner M, et al. *Symptom-onset dosing with citalopram in the treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD): a case series*. *Arch Womens Ment Health* 2007;10:125-7.
- 67 Steiner M, Ravindran AV, LeMelledo JM, et al. *Luteal phase administration of paroxetine for the treatment of premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Canadian women*. *J Clin Psychiatry* 2008;69:991-8.
- 68 Bäckström T, Haage D, Löfgren M, et al. *Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons*. *Neuroscience* 2011;191:46-54.
- 69 Kim BG, Cho JH, Choi IS, et al. *Modulation of presynaptic GABA(A) receptors by endogenous neurosteroids*. *Br J Pharmacol* 2011;164:1698-710.
- 70 Ramos MG, Hara C, Rocha FL, et al. *Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1081-8.
- 71 Treloar SA, Heath AC, Martin NG. *Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample*. *Psychol Med* 2002;32:25-38.
- 72 Praschak-Rieder N, Willeit M, Winkler D, 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.
- 73 Huo L, Straub RE, Roca C, et al. *Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene*. *Biol Psychiatry* 2007;62:925-33.
- 74 Freeman EW, Rickels K, Schweizer E, et al. *Relationships between age and symptom severity among women seeking medical treatment for premenstrual symptoms*. *Psychol Med* 1995;25:309-15.
- 75 Marván ML, Díaz-Erosa M, Montesinos A. *Premenstrual symptoms in Mexican women with different educational levels*. *J Psychol* 1998;132:517-26.
- 76 Adewuya AO, Loto OM, Adewumi TA. *Premenstrual dysphoric disorder amongst Nigerian university students: prevalence, comorbid conditions, and correlates*. *Arch Womens Ment Health* 2008;11:13-8.
- 77 Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et al. *Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community*. *Psychol Med* 2002;32:119-32.
- 78 Ross LE, Steiner M. *A biopsychosocial approach to premenstrual dysphoric disorder*. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:529-46.
- 79 Skrzypulec-Plinta V, Drosdzol A, Nowosielski K, et al. *The complexity of premenstrual dysphoric disorder—risk factors in the population of Polish women*. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:141.
- 80 Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J; The Zurich Study. XIX. *Patterns of menstrual disturbances in the community:*

- results of the Zurich Cohort Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243:23-32.
- 81 Chang AM, Holroyd E, Chau JP. *Premenstrual syndrome in employed Chinese women in Hong Kong*. *Health Care Women Int* 1995;16:551-61.
- 82 Chrisler JC, Johnston-Robledo I. *Raging hormones? Feminist perspectives on premenstrual syndrome and postpartum depression*. In: Ballou M, Brown LS, editors. *Rethinking mental health and disorder*. New York: Guilford 2002, pp. 174-97.
- 83 Sveinsdóttir H. *Prospective assessment of menstrual and premenstrual experiences of Icelandic women*. *Health Care Women Int* 1998;19:71-82.
- 84 Johnson TM. *Premenstrual syndrome as a western culture-specific disorder*. *Cult Med Psychiatry* 1987;11:337-56.
- 85 Beck LE, Gevirtz R, Mortola JF. *The predictive role of psychosocial stress on symptom severity in premenstrual syndrome*. *Psychosom Med* 1990;52:536-43.
- 86 Warner P, Bancroft J. *Factors related to self-reporting of the pre-menstrual syndrome*. *Br J Psychiatry* 1990;157:249-60.
- 87 Fontana AM, Palfai TG. *Psychosocial factors in premenstrual dysphoria: stressors, appraisal, and coping processes*. *J Psychosom Res* 1994;38:557-67.
- 88 Woods NF, Most A, Longenecker GD. *Major life events, daily stressors, and perimenstrual symptoms*. *Nurs Res* 1985;34:263-7.
- 89 Picone L, Kirkby RJ. *Relationship between anxiety and premenstrual syndrome*. *Psychol Rep* 1990;67:43-8.
- 90 Christensen AP, Board BJ, Oei TP. *A psychosocial profile of women with premenstrual dysphoria*. *J Affect Disord* 1992;25:251-9.
- 91 Stout AL, Steege JF. *Psychological assessment of women seeking treatment for premenstrual syndrome*. *J Psychosom Res* 1985;29:621-9.
- 92 MacMillan HL, Fleming JE, Streiner DL, et al. *Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample*. *Am J Psychiatry* 2001;158:1878-83.
- 93 Friedman RC, Hurt SW, Clarkin J, et al. *Sexual histories and premenstrual affective syndrome in psychiatric inpatients*. *Am J Psychiatry* 1982;139:1484-6.
- 94 Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, et al.; Expert Consensus Panel for Depression in Women. *The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women*. *Postgrad Med* 2001;(Spec No):1-107.
- 95 Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, et al. *Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs*. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:57-69.
- 96 Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. *Premenstrual syndrome*. *Lancet* 2008 5;371:1200-10.
- 97 Rapkin AJ, Winer SA. *The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder*. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:429-45.
- 98 Borenstein JE, Dean BB, Leifke E, et al. *Differences in symptom scores and health outcomes in premenstrual syndrome*. *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:1139-44.
- 99 Rapkin A. *A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(Suppl 3):39-53.
- 100 Lustyk MK, Chawla N, Nolan RS, et al. *Mindfulness meditation research: issues of participant screening, safety procedures, and researcher training*. *Adv Mind Body Med* 2009;24:20-30.
- 101 Braverman PK. *Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:3-12.
- 102 Pearlstein T, Steiner M. *Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update*. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:291-301.
- 103 Eriksson E. *Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of premenstrual dysphoria*. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(Suppl 2):S27-33.
- 104 Pearlstein TB, Bellew KM, Endicott J, et al. *Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: remission analysis following a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:53-60.
- 105 Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, et al. *Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Psychosom Med* 2004;66:707-13.
- 106 Landén M, Nissbrandt H, Allgulander C et al. *Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder*. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:153-61.
- 107 Stahl CH, Lei X, Larson B. *Introduction to the symposium: Appropriate animal models for nutritional research in health and disease*. *J Nutr* 2008;138:389-90.
- 108 Rapkin AJ. *YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder*. *J Reprod Med* 2008;53(9 Suppl):729-41.
- 109 Johnson SR. *Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners*. *Obstet Gynecol* 2004;104:845-59.
- 110 Frackiewicz EJ, Shiovitz TM. *Evaluation and management of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder*. *J Am Pharm Assoc* 2001;41:437-47.
- 111 Prior JC, Vigna Y, Alojada N. *Conditioning exercise decreases premenstrual symptoms. A prospective controlled three month trial*. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986;55:349-55.
- 112 Goodale IL, Domar AD, Benson H. *Alleviation of premenstrual syndrome symptoms with the relaxation response*. *Obstet Gynecol* 1990;75:649-55.
- 113 Baker FC, Kahan TL, Trinder J, et al. *Sleep quality and sleep electroencephalogram in women with severe premenstrual syndrome*. *Sleep* 2007;30:1283-91.
- 114 Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK. *Management strategies for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder*. *Ann Pharmacother* 2008;42:967-78.
- 115 Daley A. *The role of exercise in the treatment of menstrual disorders: the evidence*. *Br J Gen Pract* 2009;59:241-2.

- ¹¹⁶ Blake F, Salkovskis P, Gath D, et al. *Cognitive therapy for premenstrual syndrome: a controlled trial.* J Psychosom Res 1998;45:307-18.
- ¹¹⁷ Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S, et al. *Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review.* Arch Womens Ment Health 2009;12:85-96.
- ¹¹⁸ Freeman EW, DeRubeis RJ, Rickels K. *Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome.* Psychiatry Res 1996;65:97-106.
- ¹¹⁹ Ghanbari Z, Haghollahi F, Shariat M, et al. *Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome.* Taiwan J Obstet Gynecol 2009;48:124-9.
- ¹²⁰ Wyatt K, Dimmock PW, O'Brien PMS. *Premenstrual syndrome.* Clin Evid 2000;4:1121-33.
- ¹²¹ He Z, Chen R, Zhou Y, et al. *Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: a prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China.* Maturitas 2009;63:99-103.
- ¹²² Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. *Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review.* Can J Clin Pharmacol 2009;16:e407-29.
- ¹²³ Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, et al. *Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder.* Harv Rev Psychiatry 2009;17:120-37.
- ¹²⁴ Georgantopoulou C, Field S. *Treatment of premenstrual syndrome with the desogestrel-only pill (Cerazette) in an adolescent girl.* J Pediatr Adolesc Gynecol 2009;22:e1-3.
- ¹²⁵ Rapkin AJ. *New treatment approaches for premenstrual disorders.* Am J Manag Care 2005;11(Suppl):S480-91.
- ¹²⁶ Joffe H, Cohen LS, Harlow BL. *Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration.* Am J Obstet Gynecol 2003;189:1523-30.
- ¹²⁷ Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, et al.; PMS/PMDD Research Group. *Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder.* J Womens Health Gend Based Med 2001;10:561-9.
- ¹²⁸ Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. *Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation.* Contraception 2005;72:414-21.
- ¹²⁹ Yonkers Ka, Brown C, Pearlstein TB, et al. *Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder.* Obstet Gynecol 2005;106:492-501.
- ¹³⁰ Breech LL, Braverman PK. *Safety, efficacy, actions, and patient acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder.* Int J Womens Health 2010;1:85-95.
- ¹³¹ Shah NR, Jones JB, Aperi J, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. A meta-analysis.* Obstet Gynecol 2008;111:1175-82.
- ¹³² Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, et al. *Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review.* Lancet 2000;356:1131-6.
- ¹³³ *Which SSRI?* Med Lett Drugs Ther 2003;45:93-5.
- ¹³⁴ Brown J, O'Brien PM, Marjoribanks J, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome.* Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD001396.
- ¹³⁵ Rickels K, Freeman E, Sondheimer S. *Buspirone in treatment of premenstrual syndrome.* Lancet 1989;1:777.
- ¹³⁶ Kayatekin ZE, Sabo AN, Halbreich U. *Levetiracetam for treatment of premenstrual dysphoric disorder: a pilot, open-label study.* Arch Womens Ment Health 2008;11:207-11.
- ¹³⁷ Speroff L, Fritz M. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 7th ed. Lippincot Williams Wilkins 2005.
- ¹³⁸ Freeman EW, Sondheimer SJ, Rickels K. *Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study.* Psychopharm Bull 1997;33:303-9.
- ¹³⁹ Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, et al. *Efficacy of progesterone and progestogens in the management of premenstrual syndrome: a systematic review.* BMJ 2001;323:1-8.
- ¹⁴⁰ Ford O, Lethaby A, Roberts H, et al. *Progesterone for premenstrual syndrome.* Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD003415.
- ¹⁴¹ Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, et al. *The effectiveness of GnRH with and without "add-back" therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis.* Br J Obstet Gynecol 2004;111:585-93.
- ¹⁴² Cronje WH, Vashisht A, Studd JWW. *Hysterectomy an Bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome.* Humanit Rep 2004;19:2152-5.
- ¹⁴³ Endicott J. *History, evolution, and diagnosis of premenstrual dysphoric disorder.* J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 12):5-8.
- ¹⁴⁴ Pinkerton JV, Guico-Pabia CJ, Taylor HS. *Menstrual cycle-related exacerbation of disease.* Am J Obstet Gynecol 2010;202:221-31.