

Kristina Janežič¹, Mojca Z. Dernovšek²

Predmenstruacijski sindrom in predmenstruacijska disforična motnja

Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: predmenstruacijski sindrom, predmenstruacijska disforična motnja, diagnostika, etiologija, zdravljenje

Večina žensk v rodnem obdobju ima določene fizične in psihične simptome v dneh pred menstruacijo. Med drugim navajajo slabo razpoloženje, anksioznost, razdražljivost, pomanjkanje energije, težave s koncentracijo, bolečine v prsih, občutek napihjenosti. Ko so simptomi moteči, jih označimo za predmenstruacijski sindrom oziroma predmenstruacijsko disforično motnjo, ko so zelo hudi in izrazito zmotijo normalno vsakodnevno delovanje posameznice. Točen mehanizem nastanka predmenstruacijskih motenj ni poznan. V članku bova predstavili različne teorije o patofiziologiji (vpletenost steroidnih hormonov, serotonergičnega sistema itd.), ki se pojavljajo v literaturi vse do danes. Sledi pregled možnih načinov zdravljenja, predvsem preko serotonergičnega sistema in preko osi hipotalamus–hipofiza–ovariji. V Evropi se predmenstruacijski sindrom in predmenstruacijska disforična motnja ne zdravita z zdravili, v Združenih državah Amerike, Kanadi in Avstraliji pa imajo obetavne rezultate z inhibitorji ponovnega privzema serotonina. Obstaja še veliko drugih načinov samopomoči, za katere pa ne obstaja vedno znanstvena podlaga. S člankom želimo tudi spodbuditi razpravo v slovenskem prostoru, da bi motnja v prihodnje manjkrat ostala spregledana ali njen pomen neupravičeno zmanjšan.

ABSTRACT

KEY WORDS: premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, diagnosis, aetiology, treatment

Most women of reproductive age experience some psychological and physical symptoms during the final premenstrual and the initial days of the menstrual cycle. Common complaints include depressed mood, anxiety, irritability, lack of energy, difficulties with concentration, breast tenderness, and bloating. When the symptoms are mild, this is called premenstrual syndrome, while a more severe form of this condition which causes a substantial degree of functional impairment is called premenstrual dysphoric disorder. The paper presents various theories on the etiology and pathophysiology of these entities, along with different treatment options. Current treatments target the serotonergic system or the hypothalamus-pituitary-ovary axis. In Europe, premenstrual syndrome is not treated with drugs. However, doctors in the United States of America, Canada and Australia have reported good results in treating premenstrual disorders with serotonin reuptake inhibitors. Other treatment options are available as well, but evidence of their effectiveness is lacking. With this article, the authors wish to stimulate a debate in Slovene medical circles, so that in the future premenstrual disorders would get the attention they deserve.

¹ Kristina Janežič, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; dr.janezic@gmail.com

² Prof. dr. Mojca Z. Dernovšek, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana

UVOD

Večina žensk v rodni dobi ima enega ali več čustvenih ali fizičnih simptomov v predmenstruacijskem delu mesečnega ciklusa. V jakosti simptomov obstaja velika variabilnost. Ponavadi so blagi, pri 5–8% žensk pa so simptomi srednje močno ali zelo izraženi, tako da motijo normalno življenje, službene obveznosti in medosebne odnose. Te ženske imajo hujšo obliko predmenstruacijskega sindroma (PMS). Veliko žensk v tej skupini ima dovolj kriterijev za diagnozo predmenstruacijske disforične motnje (PMDM), ki je hujša oblika predmenstruacijskega sindroma. PMS in PMDM sta relativno pogosta pri ženskah v rodnem obdobju in izrazito vplivata na kvaliteto življenja, vendar se ju velikokrat ne jemlje resno, kaj šele, da bi ju zdravili.

V Mednarodni klasifikaciji boleznih 10 (MKB-10), ki jo uporabljamo pri nas, je navedena diagnoza predmenstruacijskega sindroma. V ameriškem Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj IV (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV*, DSM-IV) pa hujših predmenstruacijskih motenj sploh ni. Diagnostični kriteriji obstajajo le za raziskovalne namene in samo za predmenstruacijsko disforično motnjo. Glede na prevalenco in močan vpliv na življenje velikega števila žensk bi bilo na mestu razmisliti o vključitvi teh dveh entitet

v klasifikacijo boleznih in resno pozornost nameniti njenemu zdravljenju.

DIAGNOZA

Šele sredi 80. let prejšnjega stoletja so na interdisciplinarni konferenci o PMS predlagali diagnostične kriterije za hujše oblike, ki jih je sprejel tudi Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj različice III (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III*, DSM III) (1). V začetku so stanje poimenovali »motnja pozne lutealne faze« (angl. *late luteal phase dysphoric disorder*), kar se je potem spremenilo v predmenstruacijsko disforično motnjo (angl. *premenstrual dysphoric disorder*, PMDD).

Za diagnozo PMDM je potrebno vse naslednje (tabela 1) (2):

- Prisotnost vsaj petih simptomov lutealne faze (glej tabelo 1), od katerih je vsaj en simptom motnja čustvovanja (simptomi 1–4).
- Bolnica mora vsaj dva ciklusa zaporedoma vsakodnevno beležiti svoje simptome, da se tako potrdi korelacija s ciklusom.
- Imeti mora težave pri vsakodnevnih opravilih/dejavnostih, na družbenem, službenem in čustvenem področju.
- Simptomi ne smejo biti poslabšanje druge psihiatrične bolezni.

Tabela 1. Kriteriji za diagnozo predmenstruacijske disforične motnje (2).

A) Simptomi se pojavijo v tednu pred menstruacijo in izvenijo v nekaj dneh po menstruaciji. Prisotnih mora biti vsaj pet od naslednjih simptomov, od tega vsaj eden od simptomov 1–4: <ol style="list-style-type: none"> 1. izrazito depresivno razpoloženje ali disforija 2. izrazita anksioznost ali napetost 3. izrazita čustvena labilnost 4. izrazita razdražljivost, jeza ali konfliktnost v odnosih 5. zmanjšano zanimanje za običajne aktivnosti 6. motnje koncentracije 7. izrazito pomanjkanje energije, utrujenost 8. izrazite spremembe apetita, prekomerno hranjenje ali povečana želja po določeni hrani 9. hipersomnija ali insomnija 10. občutek nemoči ali izgube nadzora 11. telesni simptomi (npr. napetost in bolečina v prsih, glavoboli, bolečine v sklepih in mišicah, občutek napihnjenosti)
B) Simptomi morajo očitno vplivati na delo, šolo, običajne aktivnosti ali medosebne odnose
C) Simptomi ne smejo biti poslabšanje kake druge motnje
Č) Kriteriji A, B in C morajo biti potrjeni s prospektivnim vsakodnevnim samoocenjevanjem vsaj skozi dva zaporedna ciklusa

Naštetih kriterijev so povzeti po DMS-IV, in sicer so zaenkrat raziskovalni kriteriji. To pomeni, da so strožji, da se izognemo lažno pozitivnim rezultatom. Zato veliko žensk omenjenim kriterijem ne zadosti, kljub temu da imajo pomembne simptome med ciklusom. Pričakujemo lahko, da bo odstotek žensk, ki bodo upravičene do diagnoze PMDM, zagotovo porasel, ko bodo kriteriji prirejani za klinično rabo.

Na *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) so srednje ali močno izražen PMS definirali kot prisotnost vsaj enega psihološkega ali fizičnega simptoma, ki povzroči izrazite težave v vsakodnevem življenju in je potrjen z beleženjem simptomov v določenem času (3).

Za postavitev diagnoze je ključna anamneza. Pomembno je, da bolnici povemo, da za postavitev diagnoze ni potreben fizični pregled, niti ne obstajajo laboratorijski testi, ki bi nam bili v pomoč. Zato je njeno sodelovanje še toliko pomembnejše. Ključna je dobra anamneza, včasih je potreben ginekološki pregled in v nekaterih primerih psihiatrična obravnava.

V anamnezi moramo razjasniti, kateri so vodilni simptomi, kako se simptomi pojavljajo glede na ciklus (in če obstajajo kakšni simptomi, ki se pojavljajo neodvisno od ciklusa), ter kateri simptomi so moteči. Bolnici lahko damo posebne samoocenjevalne obrazce, v katere vpisuje simptome, čas pojavljanja in njihovo intenziteto. To omogoči zdravniku, da določi jakost simptomov ter hkrati, da izloči kot možen vzrok poslabšanje druge duševne motnje. Spremljanje simptomov je pomembno tudi za oceno učinkovitosti zdravljenja.

Zaradi močne povezave med PMS/PMDM in raznimi travmatičnimi dogodki ter spolno zlorabo moramo povprašati po socialnem stanju bolnice in njeni osebni anamnezi (4-9). Ker so motnje razpoloženja in anksioznost povezane z uporabo nelegalnih drog, je treba povprašati tudi po tem (10). Da lahko postavimo diagnozo PMS/PMDM, moramo najprej izključiti druge bolezni, kot so depresija, distimija, generalizirana anksiozna motnja in hipotiroidizem.

KLINIČNA SLIKA

Paleta simptomov PMS/PMDM je široka. Delimo jih lahko na (11):

- afektivne simptome (npr. depresija, žalost, vznemirjenost, napetost, razdražljivost, zaskrbljenost, jokavost, nemir, jeza, osamljenost, spremembe v apetitu in spolnem življenju, nihanje v počutju, zapiranje vase, čustveni izlivi itd.);
- kognitivne motnje (npr. težave s koncentracijo, zmanjšana uspešnost, zmedenost, pozabljenost, nagnjenost k nesrečam itd.);
- zadrževanje tekočin (npr. občutljivost in povečanje dojk, pridobivanje telesne teže, napihnjenost in otekanje trebuha, otekanje okončin itd.);
- drugi somatski simptomi (npr. utrujenost, vrtoglavica, slabost, nespečnost, bolečine, glavobol ali migrena, bolečine v križu, bolečine v prsih, krči v trebuhu, bolečine v mišicah, pojavljanje labialnega herpesa itd.).

V veliki študiji, ki je zajela 4.085 žensk v rodnem obdobju iz različnih evropskih držav, so preverjali pogostnost 23 različnih predmenstruacijskih simptomov. Najpogostejši so bili napet trebuh, trebušni krči in bolečina v trebuhu, boleče prsi, razdražljivost in nihanja razpoloženja (12).

Simptomi lahko trajajo od nekaj dni do dveh tednov. Tipično je, da se znatno poslabšajo ali nastopijo 6 dni pred nastopom menstruacije, najbolj izraziti pa so dva dni pred menstruacijo. Kažejo se predvsem kot jeza in razdražljivost, ki obe nastopita nekoliko prej kot ostali simptomi (13). Čeprav se simptomi lahko nadaljujejo v naslednji cikel, pa je za diagnozo PMDM potrebno, da v predovulatornem obdobju ženske nimajo simptomov. Pojavljanje simptomov se iz meseca v mesec ponavlja.

PMDM se pojavlja pri ženskah vsega sveta, ne glede na socialni status, stopnjo izobrazbe, prehrabene navade, fizično aktivnost, kulturne ali rasne značilnosti, stališče o menstruaciji ali osebnostne lastnosti. Psihološki in socialni dejavniki pa vplivajo na izraženost in doživljanje simptomov. Evropejke in Američanke pogosteje navajajo psihične simptome, pripadnice drugih narodov, na katerih so bile narejene študije (npr. Kitajke in Nigerijke),

pa tožijo predvsem zaradi telesnih simptomov (17). Zadovoljnost s spolnim življenjem je pri ženskah s PMS nekoliko zmanjšana, pri ženskah s PMDM pa niso našli bistvenih razlik z zdravo populacijo, vendar je bil vzorec majhen (18).

Na voljo so različne ocenjevalne lestvice, vse pa sledijo raziskovalnim kriterijem po DSM-IV.

POGOSTNOST PREDMENSTRUACIJSKIH SIMPTOMOV

Populacijska pogostnost predmenstruacijskih simptomov je bila ocenjena predvsem v retrospektivnih študijah. Na te rezultate seveda lahko vpliva nenatančno navajanje težav iz preteklosti, vendar so skladni z rezultati epidemioloških študij, ki so uporabljale prospektivni pristop. Te študije so pokazale, da ima 2–8 % žensk v Združenih državah Amerike (ZDA) in Evropi srednje do zelo močne simptome.

Študija, ki je zajela japonske ženske, je pokazala, da ima 95 % žensk predmenstruacijske simptome; srednje do močno izraženi so bili pri 5,3 %, PMDM pa je bil prisoten pri 1,2 % (27). Prospektivna longitudinalna študija je pri Nemkah ugotovila 5,8 % prevalenco PMDM ter 18,6 % prevalenco simptomov, ki pa niso zadostili kriterijem in zato niso dobile diagnoze PMDM večinoma zato, ker niso navajale motenj v vsakodnevnem funkcioniranju. Pogostnost se med 24-mesečnim sledenjem ni bistveno spremenila. Incidenca v življenju je bila 7,4 % (22). Nekatere študije navajajo, da naj bi do 20 % žensk v rodni dobi imelo klinično pomembne simptome (22).

Motnja se lahko pojavi kadarkoli v rodnem obdobju ženske. Bolnice, ki poiščejo pomoč, so najpogosteje stare okrog 30 let. Težko je reči, ali je v tem obdobju incidenca največja, težje prenašajo simptome ali pa si lažje priznajo, da potrebujejo pomoč. Pomoč poišče 5–8 % žensk, 2 % jih potrebuje bolniški stalež (28).

DIFERENCIALNA DIAGNOSTIKA

Za potrditev diagnoze je torej treba spremljati simptome in njihovo intenziteto vsaj skozi

dva mesečna ciklusa. Po dvomesečnem samoocenjevanju se lahko izkaže, da gre v resnici za kakšno drugo psihiatrično motnjo, saj se številne bolezni v predmenstruacijskem obdobju pogosto poslabšajo (depresija, nevrotiske in somatoformne motnje, bulimija, bolezninessni odvisnosti, osebnostne motnje). Tudi pri nekaterih organskih boleznih se lahko disfuri in utrujenost poslabšata v predmenstruacijskem obdobju (endokrine motnje, sistemski lupus, anemije, različne okužbe) (2).

KOMORBIDNOST IN POVEČANO TVEGANJE ZA DRUGE MOTNJE RAZPOLOŽENJA

Obstajajo različni vzorci komorbidnosti. Bolnica ima lahko neko drugo psihiatrično motnjo v nekem drugem življenjskem obdobju (pridružene motnje v celotnem življenju) ali pa ima drugo psihiatrično ali drugo zdravstveno stanje, ki se kaže istočasno, a neodvisno od predmenstruacijskih simptomov (istočasno prisotno pridruženo motnjo). In nena zadnje: lahko ima spremljajočo psihiatrično ali drugo bolezen, ki se pred menstruacijo poslabša.

Ocene pogostosti pridruženih motenj v celotnem življenju za PMS in druge razpoloženske motnje variirajo med 30 in 70 %. Četudi vzamemo v zakup, da je prevalenca razpoloženskih motenj v populaciji zelo visoka (vsaj 30 % žensk doživi v življenju vsaj eno blago, zmerno ali hudo depresivno epizodo), je ta korelacija s PMS zelo visoka. Možno je, da so te ocene previsoke, saj se simptomi deloma tudi prekrivajo. Tveganje za perimenopavzno in poporodno depresijo je večje pri ženskah, ki imajo PMS. Vzrok za to bi lahko bil v povečani občutljivosti na spremembe koncentracij spolnih hormonov. Tudi anksioznost je pogostejša, tveganje za veliko depresivno epizodo kdajkoli v življenju pa povečano pri ženskah, ki imajo PMS. Ženske s PMS imajo podobno kot ženske s panično motnjo povečano nagnjenost k paničnemu odgovoru, ko jih izpostavimo sredstvom, ki sprožijo panični odgovor (npr. laktat ali ogljikov dioksid). To nakazuje, da imata motnji vsaj deloma iste patofiziološke mehanizme.

ETIOLOGIJA

Etiologija zaenkrat ni znana; obstajajo različne teorije in možno je, da se vzroki prepletajo. Glede na to, da se vsaj blagi predmenstruacijski simptomi pojavljajo pri večini žensk v rodnem obdobju, gre bolj za fiziološki kot patološki pojav in bi lahko imel korenine v evoluciji (40). Pri nižje razvitih vrstah sta v predovulatornem obdobju, ko je estrogen visok, seksualna dovzetnost povečana in agresivnost zmanjšana; tovrstna nihanja estrogena naj bi služila spodbujanju parjenja. Razi-skava na samičkah glodavcev je pokazala, da je agresija vezana na cikel v povezavi z večjo občutljivostjo na spremembe v ravni estrogena in progesterona.

Iz sociokulturnih in zgodovinskih razlogov so ženske v preteklosti rodile večkrat, večkrat in dlje so dojile, poleg tega so bile pogosto podhranjene. Vse to je privedlo do daljših obdobij amenoreje, kar je ženske varovalo pred ciklusi nihajočih ravni estrogena in progesterona ter s tem povezanih simptomov PMS/PMDM (45).

Steroidi in njihovi metaboliti

Simptomatika PMS je vezana na faze ciklusa in to je napeljalo raziskovalce, da so začeli razmišljati o vlogi gonadnih hormonov v patofiziologiji PMS. To hipotezo potrjujeta dejstva, da v anovulatornih ciklusih ženske nimajo simptomov in da simptomi popolnoma izginejo po ovariektomiji ali ob uporabi inhibitorjev ovulacije in da se ponovno pojavijo ob dodajanju nadomestnih hormonov.

Natančni mehanizmi, kako spremembe v proizvodnji gonadnih hormonov vplivajo na izražanje simptomatike PMS/PMDM, niso poznani. Obstajajo teorije, po katerih naj bi bila vpletena tako genomska kot tudi ne-genomska vpliv steroidnih hormonov (60).

Za pozno lutealno fazo je značilen padec koncentracije progesterona. Številni raziskovalci zato menijo, da je ravno padec v koncentraciji progesterona tisti, ki sproži predmenstruacijske simptome. To povezujejo s spremembami gamaaminobutirčne kisline (GABA) in progesteronskih metabolitov v osrednjem živčevju, ki vplivajo na GABA-A receptorski kompleks. Proti tej teoriji govori dejstvo, da nastopijo simptomi pri mnogih

ženskah ob začetku ovulacije in v zgodnji lutealni fazi, torej preden se padec v koncentraciji progesterona sploh zgodi (66). Poleg tega je dnevna doza progesterona pri ženskah, pri katerih so z agonisti gonadoliberina (angl. *gonadotrophin releasing hormone*, GnRH) prekinili endogeno hormonsko aktivnost, sprožila simptome (sicer z manjšo zamudo) (59). Če bi bil padec v koncentraciji progesterona v lutealni fazi sprožilni dejavnik za PMS, bi bilo dodajanje progesterona v tej fazi ciklusa učinkovito zdravljenje, kar pa ne drži (67).

Tako je videti bolj obetavna druga teorija, po kateri je sprožilni dejavnik predovulatorni vrh estradiola ali postovulatorno povišanje koncentracije progesterona ali oboje. Ta teorija pa še vedno ne pojasni, zakaj se začnejo simptomi pri nekaterih ženskah z nastopom ovulacije, pri drugih pa šele v pozni lutealni fazi (66).

Pomen progesterona v primerjavi z estrogenom za sprožitve simptomov ostaja nepojasnjeno. Rezultati pri postmenopavzalnih ženskah, ki jemljejo hormonsko nadomestno terapijo, nakazujejo na to, da je progesteron tisti, ki sproži disforijo. Pri ženskah s perimenopavzno depresijo ima estrogen antidepressivni učinek (69). Dnevi ciklusa, v katerih se simptomi pojavijo, so tisti, ko je koncentracija progesterona višja od koncentracije estrogena. Po drugi strani pa estradiol enako učinkovito kot progesteron sproži simptome podobne PMS (59) in estrogenska komponenta hormonske nadomestne terapije lahko okrepi disforijo, ki jo povzroči progesteron (70). Poleg tega naj bi dodajanje estrogena v lutealni fazi poslabšalo predmenstruacijske simptome; dodajanje antagonista estrogena v lutealni fazi pa naj bi zmanjšalo predmenstruacijsko bolečost dojk (71-72).

Pomemben je podatek, da med simptomatskimi in asimptomatskimi ženskami ni razlik v produkciji gonadnih steroidov (73). To nakazuje na to, da je PMS bolj verjetno odraz povečane odzivnosti na normalne nihajoče koncentracije teh hormonov. Eksogeni gonadni steroidi so tako sprožili simptome, podobne simptomom PMS, pri ženskah, ki so imele tudi sicer PMS, ne pa pri kontrolni skupini (ženskah brez PMS). Obe skupini sta predhodno prejemali inhibitor ovulacije (59).

Alopregnanolon

V patofiziologijo PMS/PMDM naj bi bile vpletene tudi spremembe koncentracije pregnanolona, ki je metabolit progesterona. Gre za nevroativni steroid z inhibitorno funkcijo. Veže se na receptor GABA-A in ima anksiolitični, sedativni in antiepileptični učinek. Tako kot pri progesteronu tudi raven alopregnanolona niha med ciklusom (74). Nekatere študije so pri simptomatskih ženskah našle nižje vrednosti kot pri zdravi populaciji, spet druge niso našle razlik (74–76). Študija, kjer so želeli preveriti, ali ima intravenski odmelek alopregnanolona anksiolitični učinek na ženske s PMS/PMDM, ni dala pozitivnih rezultatov (77).

Druge hormonske razlike

Poleg spolnih hormonov naj bi vlogo igrali tudi ščitnični hormoni, saj je pri ženskah s PMS večja razlika v njihovih koncentracijah. Tako kot pri anksioznosti in razpoloženskih motnjah so opazovali spremembe v cirkadianem ritmu. Nekatere študije kažejo na to, da absolutne vrednosti hormonov, kot so melatonin, kortizol, tiotropin (TSH) in prolaktin, niso spremenjene, čas njihovega izločanja pa je lahko spremenjen pri ženskah s PMS (80).

Vloga neurotransmiterjev

Osnovni znaki PMS so povezani s počutjem in obnašanjem in to pomeni vpletenost možganov. Spolni hormoni prehajajo krvno-možgansko pregrado. V številnih regijah možganov, ki nadzorujejo čustva in obnašanje, vključno s hipotalamusom in amigdalama, je veliko receptorjev zanje (66).

Serotonergični sistem

Serotonin je neurotransmitter, ki vpliva na razpoloženje in obnašanje. Zdravila, ki povečujejo delovanje serotonergičnega sistema, pri ljudeh delujejo antidepresivno, zmanjšajo pa tudi anksioznost. Njegovo vpletenost v regulacijo razpoloženja in obnašanja potrjujejo tudi genetske študije in študija, ki je z uporabo pozitronske emisijske tomografije (PET) dokazala manjšo vezavno sposobnost za serotonin med hudo depresivno epizodo. Pri žen-

skah s PMS je nižja koncentracija serotonina povezana s hujšimi simptomi.

Serotonin naj bi moduliral ali zmanjšal učinek spolnih hormonov na obnašanje. Tako se zmanjšanje serotonina pri glodavcih kaže s povečanjem agresivnosti in spolne aktivnosti. Zmanjšan libido je najverjetneje najpogostejši stranski učinek dolgotrajnega jemanja inhibitorjev ponovnega privzema serotonina (SSRI). Gonadni hormoni bi lahko vplivali na razpoloženje preko njihovega učinkovanja na serotonergični sistem, kot je bilo pokazano v študijah na glodavcih in nečloveških primatih.

Zgoraj našeta dognanja kažejo na to, da bi serotonin lahko imel pomembno vlogo v patofiziologiji PMS. To potrjujejo tri dejstva (93–107):

- Predmenstruacijske simptome učinkovito zmanjšujejo tako SSRI kot druga zdravila, ki povečujejo delovanje serotonergičnega sistema, in sicer snovi, ki sproščajo serotonin, prekursor serotonina in agonist serotoninskega receptorja.
- Motnja v serotonergičnem prenosu, ki jo povzroči dieta brez triptofana ali antagonist serotoninskega receptorja, sproži nastanek simptomov.
- Pri ženskah s PMS najdemo motnje v serotonergičnem prenosu termanjšo gostoto receptorskih kompleksov za ponovni privzem serotonina kot pri zdravih ženskah.

GABA, glutamat, beta-endorfini

Nevrotransmitter GABA, ki je inhibitorna aminokislina, naj bi bil povezan s PMS. Nekateri metaboliti progesterona namreč interagirajo z GABA-A-receptorjem; odzivnost tega receptorskega kompleksa naj bi bila pri ženskah s PMS spremenjena v primerjavi s kontrolno skupino (62, 63, 108).

Ni znano, ali lahko modulacija GABA-A aktivnosti zmanjša simptome in ali imajo ženske s PMS abnormalno produkcijo progesteronskih metabolitov, ki vplivajo na GABA-A. Večina raziskovanj o vlogi GABA v patofiziologiji PMS temelji na predpostavki, da predmenstruacijski simptomi nastopijo zaradi padca progesterona, predpostavki, v katero sedaj mnogi dvomijo.

Zaradi interakcij med GABA in serotonergičnimi nevroni se teoriji o vplivu GABA in serotonina v patofiziologiji PMS ne izključujeta. Številni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SRI), ki so učinkoviti v PMS, vplivajo tudi na proizvodnjo encimov, ki sodelujejo v proizvodnji progesteronskih metabolitov, ki modilirajo GABA-A receptorje.

Med ciklusom koncentracija ekscitatornega nevrotransmiterja glutamata niha tako pri simptomatskih kot asimptomatskih ženskah, vendar naj bi bile simptomatske ženske bolj občutljive na te ciklične spremembe (117).

Pri ženskah s PMDM so našli nižje koncentracije kortizola in beta-endorfinov v različnih fazah ciklusa (118).

GENETIKA, DEJAVNIKI TVEGANJA

Študije na dvojčicah nakazujejo dedno nagnjenost za PMS in PMDM. Asociacijske raziskave kažejo na možnost vpliva gena, ki kodira serotoninski 5-HT1A receptor, polimorfizma v genu za serotoninski prenašalec ter ravno tako potencialni vpliv alelnih variant alfa gena za estrogenski receptor (ESR1) (35, 122, 123).

Visok indeks telesne mase, stres in travmatični dogodki naj bi bili dejavniki tveganja za PMS in PMDM (6, 7, 19, 124–126). Zaradi doživetja ali doživljanja travmatičnih ali stresnih dogodkov naj bi se ženske slabše neustrezno odzivale na stres in so tudi bolj nagnjene k odvisnostim (7, 127).

PATOFIZIOLOGIJA SOMATSKIH SIMPTOMOV

V sklopu PMS govorimo tudi o številnih somatskih simptomih – napetost in občutljivost v prsih, napetost in napihnjenost v trebuhu, otekanje ter bolečine v mišicah in sklepih. Ni znano, ali so ti simptomi posledica zmanjšane tolerance za fizično slabo počutje ali pa jih povzročijo spremembe v tkivih na periferiji, ki se odzovejo na hormonske spremembe.

Rezultati nekaterih zgodnjih študij o patofiziologiji predmenstruacijskega otekanja so nakazovali na vlogo aldosterona in deoksikortikosterona, ki je prekurzor aldosterona. Novejše študije kažejo na motnje v mehanizmih urav-

navanja tekočinskega ravnovesja v lutealni fazi pri simptomatskih ženskah (129). S študijami niso dokazali, da bi pri ženskah, ki navajajo te simptome, prišlo do zadrževanja vode ali povečanja prsi.

ZDRAVLJENJE

Ženske pogosto niti ne poiščejo pomoči, saj menijo, da težave niso ozdravljive. Napačna je tudi drža javnosti in zdravnikov, ki menijo, da so te težave normalne in se z njimi ni treba posebej ukvarjati. Osredotočili se bomo na zdravljenje hudega PMS in PMDM. Predlaganih in preizkušenih je bilo že veliko različnih snovi, vendar je bila do sedaj s študijami dokazana učinkovitost le nekaterih. Pomembno je, da tudi zdravila, ki so učinkovita, niso enako učinkovita pri vseh simptomih.

Zdraviti začnemo šele potem, ko smo opredelili, da gre res za PMDM, in izključili druge telesne in duševne motnje. Z vsakodnevnim beleženjem intenzivnosti simptomov spremljamo uspešnost zdravljenja.

Inhibitorji ponovnega privzema serotonina

Številne klinične študije so dokazale učinkovitost SRI pri zdravljenju PMS/PMDM. Izboljšanje je bilo zaznati pri 60–90% prejemnic zdravil in pri 30–40% žensk, ki so prejemale placebo (134). SRI izboljšajo tako razpoloženjske kot somatske simptome ter tudi kvaliteto življenja in delovanje v vsakodnevnem življenju. Raziskovalci menijo, da bi morali biti SRI prvo zdravilo izbora pri zdravljenju PMDM s hudimi razpoloženskimi motnjami (145).

Naslednji SRI so bili dokazano učinkoviti (136–142, 146–163):

- serotonergični triciklični antidepresiv klomipramin;
- selektivni SRI citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin in sertralin;
- inhibitor privzema serotonina in noradrenalina venlafaksin.

Manjša študija je potrdila tudi učinkovitost duloksetina, ki je inhibitor privzema serotonina in noradrenalina (164). SRI so bolj učinkoviti za zdravljenje PMS kot pa antidepresivi, ki delujejo pretežno na noradrenergični

prenos, kar govori za to, da vpliv SRI ni samo antidepresivni. To potrjuje tudi dejstvo, da začnejo delovati SRI pri običajni depresivni motnji v nekaj tednih po začetku jemanja, v primeru PMS pa začnejo SRI delovati že prej. Zaradi tega tudi ni potrebno stalno jemanje, temveč zadostuje intermitentna shema jemanja od sredine ciklusa do menstruacije, tj. v lutealni fazi. To je za ženske manj obremenjujoče in hkrati cenejše. Sertralin, fluoksetin, citalopram, paroksetin in klomipramin so se vsi izkazali kot učinkovite v intermitentnem doziranju (144, 147, 148, 154, 155, 157, 158, 159–161). Podatki kažejo, da so že kratka obdobja jemanja učinkovitejša od placeba. Po novi obetavni strategiji jemanja, ki se preizkuša, začnejo ženske jemati SRI ob nastopu simptomov in nehajo jemati ob začetku menstruacije ali znotraj treh dni po začetku menstruacije. Klinične izkušnje kažejo, da ima večina žensk raje intermitentno kot stalno shemo jemanja. Intermitentno zdravljenje s SRI pa je videti manj učinkovito za somatske kot pa razpoloženske simptome in manj učinkovito za somatske simptome, kot je kontinuirano zdravljenje.

Stranski učinki SRI so večinoma blagi. V prvih dneh zdravljenja je pogosta slabost, ki pa izgine v nekaj dneh. Večinoma se ne pojavi, čeprav bolnica jemlje zdravila intervalno (157). Tudi zmanjšan libido in anorgazmija sta pogosta, pogosto vztrajata v času jemanja zdravila, nista pa prisotna v času brez zdravljenj v intermitentni shemi (87). Na SRI bolnice ne razvijejo odvisnosti, vendar občutijo nekatere posameznice prekinitvene simptome, če prenehajo jemati zdravila kar naenkrat. Če se SRI jemljejo intermitentno, se prekinitveni simptomi pojavijo zelo redko, kar govori za to, da sta dva tedna zaporednega jemanja prekratka doba, da bi se lahko razvila odtegnitvena reakcija.

SRI so odobreni za zdravljenje PMDM v ZDA, Kanadi in Avstraliji, vendar ne v Evropi. Fluoksetin je sicer bil odobren v štirih evropskih državah, vendar so ga potem prepovedali. Razlog naj bi bil, da ne obstajajo jasna meja med srednje močnim PMS in PMDM in da bi odobritev SRI za zdravljenje PMDM lahko vodila v nepotrebno medikalizacijo blagih primerov. Poleg tega je PMDM kronično stanje, ki lahko traja dolga leta in zaenkrat še ni

bilo dolgoročnih študij. Isti argumenti bi se lahko uporabili za druge kronične motnje, za katere pa so SRI vseeno bili odobreni in se množično uporabljajo (npr. generalizirana anksiozna motnja, socialna fobija, distimija) (66).

Druga psihoaktivna zdravila

Druga do sedaj testirana psihoaktivna zdravila se niso izkazala za učinkovita pri zdravljenju PMS. Litij in neserotonergični antidepresivi so se izkazali za popolnoma neučinkovite; serotonergični 5-HT1A agonist buspiron pa se je izkazal za malo učinkovitega (96, 139, 151, 165, 175, 176). Za alprazolam obstajajo mešani rezultati, vendar pa je to zdravilo lahko dober dodatek pri ženskah, ki tržijo zaradi predmenstruacijske nespečnosti ali hude anksioznosti. Zdravljenje z alprazolamom mora biti strogo nadzorovano zaradi nevarnosti razvoja odvisnosti, še posebej, če ima ženska že zgodovino odvisnosti.

Hormonske intervencije

Glede na to, da so nihanja spolnih hormonov tista, ki sprožijo predmenstruacijske simptome, bi bil najbolj logičen pristop k zdravljenju ta, da se vpliva nanje. Ponovno poudarjamo, da ni dokazov, ki bi potrdili dolgoletne domneve, da je padec koncentracije progesterona tisti, ki sproži PMS. Poskusi, da bi zdravili PMS s progesteronom v lutealni fazi, niso bili uspešni (67).

Pri zdravljenju PMS torej ni treba samo popraviti nihanja hormonov, temveč je treba prekiniti normalno hipotalamus-hipofizno-gonadno cikličnost, ki simptome sproža. To lahko dosežemo z dolgo delujočimi agonisti GnRH, ki so zelo učinkoviti. Njihovo uporabo zelo omejuje dejstvo, da sprožijo iatrogeno menopavzo, ki jo spremljajo tipični menopavzalni simptomi, kot so vročinski oblivi in nevarnost za osteoporozo pri dolgotrajnem zdravljenju. Vse te stranske učinke lahko preprečimo z nadomeščanjem estrogena. Treba je dodati tudi progestogen, da preprečimo hiperplazijo endometrija, ki jo estrogen povzroči. Nekatere ženske sicer poročajo, da so se simptomi vrnili, potem ko so začele prejemati progestogene (58). Alternativa, ki veliko obeta, je tudi kombinacija GnRH s stalnim dodajanjem tibolona (sintetski estrogen),

progestogena in agonista androgenih receptorjev. Da bi se izognili ponovnemu pojavu simptomov, podobnih PMS, ki jih sproži dodajanje progestogena, bi lahko uporabili tudi lokalne progestogene v obliki intrauterinih vložkov z levonorgestrelom, vendar za to še ni bilo narejenih prepričljivih študij.

Bilateralna ovariectomija se odrazi v prenehanju simptomov PMS, vendar je tako kot pri uporabi dolgo delujočih agonistov GnRH treba dodajati estrogen in progestogene. Če je bila poleg ovariectomije opravljena tudi histerektomija, potem ni treba dodajati progestogenov. PMS seveda ni indikacija za ovariectomijo.

Estrogen v dozah, ki preprečijo ovulacijo, je ena bolj preprostih metod za ukinitvev simptomov PMS (182). Priporoča se transdermalni obliž ali subkutani implantat. Doze so ponavadi nižje kot v tabletkah za peroralno kontracepcijo in višje, kot se uporabljajo pri hormonskem nadomestnem zdravljenju. Če pri pacientki ni bila opravljena histerektomija, je treba dodajati progestogene, kar lahko, kot rečeno, ponovno sproži simptome pri nekaterih ženskah.

Številni kliniki uporabljajo oralne kontraceptive (OK) za lajšanje PMS, vendar so bile placebo kontrolirane študije redke in večina niso dale pozitivnih rezultatov. Bolnice poročajo, da imajo več simptomov v sedmih dneh, ko jemljejo placebo tabletko, zato bi bilo zdravljenje z manj dnevi brez hormonskih tabletok koristno (187). Obetavni so rezultati študij na novih OK, ki so kombinacija drospirenona in etinil estradiola, ter OK z drospirenonom in samo štirimi dnevi brez hormonov. Vsaj deloma lahko terapevtski učinek teh zdravil pripišemo drospirenonu (progestogenska komponenta), ki ima antiandrogeni in antiandrogeni učinek (194).

Ko ga dajemo v dozah, da zaustavi ovulacijo, je učinkovit tudi danazol, ki je sintetični inhibitor androgenov in gonadotropinov. Stranska učinka danazola sta prekomerna poraščenost in teratogenost. Če dajemo danazol v majhnih količinah v lutealni fazi ciklusa, je učinkovit za zdravljenje mastalgije, ne pa drugih simptomov PMS (198). Tudi antagonist estrogenskih receptorjev v lutealni fazi zmanjšajo mastalgijo (72).

Drugo

Zaradi morebitnih sprememb v cirkadianem ritmu bi lahko bilo koristno tudi zdravljenje s svetlobo (80, 199). Čeprav je povezava med zadrževanjem vode in predmenstruacijskimi somatskimi simptomi vprašljiva, je antagonist aldosterona, spironolakton, učinkovit pri napihnjenosti in bolečini v dojkah (200).

Dodatek kalcija naj bi bil koristen za ženske s PMS, ravno tako kažejo rezultati za vitamin D (182, 201, 202). Navadna konopljika (lat. *Vitex agnus castus*) je učinkovita pri zdravljenju PMS. Zniža nivo prolaktina in je tako zelo učinkovita pri mastalgiji. Uporaba olja iz semen rastlin iz družine *Oenothera* je sicer popularna, vendar ni učinkovita (206). Po nekaterih študijah naj bi bil magnezij koristen, po drugih pa naj ne bi imel nobenega terapevtskega učinka (207, 208). Ti študiji sta bili majhni, poleg tega se magnezij slabo prenaša.

V številnih poljudnih knjigah in revijah so predlagali zmanjšan vnos sladkorja in več malih obrokov dnevno. V študijah, kjer so povečali vnos ogljikovih hidratov, so dobili obetavne rezultate; razlog mogoče tiči v izboljššanem transportu triptofana, ki je prekurzor serotonina, v možgane in posledično prehodno zvišani koncentraciji serotonina. Tudi fizična aktivnost in kognitivna vedenjska terapija sta učinkoviti. S psihoterapijo skušamo ublažiti simptome, zmanjšati občutke krivde, naučiti ženske obvladovati stres in kontrolirati svoje vedenje. Obvladovanje stresa je pomembno, saj veliko žensk pove, da se simptomi poslabšajo, ko so preobremenjene. Pomembno je, da so v predmenstruacijskem obdobju do sebe manj kritične in da si znajo načrtovati aktivnosti ter poiskati prednostne naloge in pomoč (214).

Številne druge oblike zdravljenja so bile preizkušane, vendar ni dovolj dokazov o njihovi učinkovitosti. Med njimi sta nesteroidna antirevmatika mefenaminska kislina in naproksen ter blokator opioidnih receptorjev naltrekson (215–217).

Zdravljenje somatskih simptomov

SRI vsaj deloma vplivajo tudi na izboljšanje somatske simptomatike (134). Bromokriptin, ki je agonist dopamin D2 receptorja, je učinkovit

pri zdravljenju predmenstruacijske mastalgije, nima pa vpliva na razpoloženjsko simptomatiko. Zniža koncentracijo prolaktina. Novejša študija je pokazala, da je kabergolin enako učinkovit, ima pa še manj stranskih učinkov (220). Mastalgijo učinkovito zmanjšata tudi dodatek danazola ali antagonist estrogenskih receptorjev v lutealni fazi (72, 198). SRI nimajo vpliva na predmenstruacijski glavobol.

ZAKLJUČEK

Hujše predmenstruacijske motnje so pogoste in izrazito lahko vplivajo na kakovost življenja, vendar se jim zaenkrat tudi v slovenskem prostoru ne namenja ustrezne pozornosti. Zato je pisanje na to temo še toliko pomembnejše. Objava najnovejših spoznanj in osveščanje zdravnikov mogoče podre kakšen tabu ali predsodek. Vse pa se začne s postavitvijo pravilne diagnoze. Z boljšim prepoznavanjem simptomov in opredelitvijo tako PMS kot PMDM bomo naredili korak k boljši obravnavi bolnic.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-III. 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. ACOG. ACOG practice bulletin: premenstrual syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2001; 73: 183-91.
4. Ross LE, Steiner M. A biopsychosocial approach to premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2003; 26 (3): 529-46.
5. Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, et al. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65 (10): 1314-22.
6. Girdler SS, Thompson KS, Light KC, et al. Historical sexual abuse and current thyroid axis profiles in women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychosom Med.* 2004; 66 (3): 403-10.
7. Girdler SS, Klatzkin R. Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders. *Pharmacol Ther.* 2007; 116 (1): 125-39.
8. Bunevicius R, Hinderliter AL, Light KC, et al. Histories of sexual abuse are associated with differential effects of clonidine on autonomic function in women with premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychol.* 2005; 69 (3): 281-96.
9. Koci A, Strickland O. Relationship of adolescent physical and sexual abuse to perimenstrual symptoms (PMS) in adulthood. *Issues Ment Health Nurs.* 2007; 28 (1): 75-87.
10. Cunningham J, Yonkers KA, O'Brien S, et al. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2009; 17 (2): 120-37.
11. Halbreich U. Premenstrual dysphoric disorders: a diversified cluster of vulnerability traits to depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1997; 95 (3): 169-76.
12. Dennerstein L, Lehert P, Backstrom TC, et al. Premenstrual symptoms - severity, duration and typology: an international cross-sectional study. *Menopause Int.* 2009; 15 (3): 120-6.
13. Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, et al. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J of Affect Disord.* 2005; 85 (3): 275-82.
14. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, et al. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gyn.* 2002; 99 (6): 1014-24.
15. Bloch M, Schmidt PJ, Rubinow DR. Premenstrual syndrome: evidence for symptom stability across cycles. *Am J Psychiatry.* 1997; 154 (12): 1741-6.
16. Borenstein JE, Dean BB, Endicott J, et al. Health and economic impact of the premenstrual syndrome. *J Reprod Med.* 2003; 48 (7): 515-24.

17. Endicott J, Amsterdam J, Eriksson E, et al. Is premenstrual dysphoric disorder a distinct clinical entity? *J Womens Health Gend Based Med.* 1999; 8 (5): 663-79.
18. Nowosielski K, Drosdzol A, Skrzypulec V, et al. Sexual satisfaction in females with premenstrual symptoms. *J Sex Med.* 2010; 7 (11): 3589-97.
19. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med.* 1999; 8 (2): 122-8.
20. Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med.* 1988; 33 (4): 340-6.
21. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104 (2): 110-6.
22. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med.* 2002; 32 (1): 119-32.
23. Woods NF, Most A, Dery GK. Prevalence of perimenstrual symptoms. *Am J Pub Health.* 1982; 72 (11): 1257-64.
24. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, et al. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45 (4): 377-92.
25. Soares CN, Cohen LS, Otto MW, et al. Characteristics of women with premenstrual dysphoric disorder (PMDD) who did or did not report history of depression: a preliminary report from the Harvard Study of Moods and Cycles. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001; 10 (9): 873-8.
26. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry.* 1990; 147 (12): 1634-6.
27. Takeda T, Tasaka K, Sakata M, et al. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Womens Ment Health.* 2006; 9 (4): 209-12.
28. Parry B, Rausch JL. Premenstrual dysphoric syndrome. In: Kaplan HI SB, ed. *Comprehensive textbook of psychiatry.* Philadelphia: Williams&Wilkins; 1995. p. 1707-13.
29. Steiner M, Born L. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder: an update. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000; 15 Suppl 3: S5-17.
30. Halbreich U, Endicott J. Relationship of dysphoric premenstrual changes to depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1985; 71 (4): 331-8.
31. 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 (2): 129-34.
32. Mackenzie TB, Wilcox K, Baron H. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in women with perimenstrual difficulties. *J Affect Disord.* 1986; 10 (1): 15-9.
33. Garcia-Esteve L, Navarro P, Ascaso C, et al. Family caregiver role and premenstrual syndrome as associated factors for postnatal depression. *Arch Womens Ment Health.* 2008; 11 (3): 193-200.
34. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* 2000; 157 (6): 924-30.
35. Gingnell M, Comasco E, Orelund L, et al. Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTLPR. *Arch Womens Ment Health.* 2010; 13 (5): 417-23.
36. Landen M, Eriksson E. How does premenstrual dysphoric disorder relate to depression and anxiety disorders? *DepressAnxiety.* 2003; 17 (3): 122-9.
37. Yonkers KA. Anxiety symptoms and anxiety disorders: how are they related to premenstrual disorders? *J Clin Psychiatry.* 1997; 58 Suppl 3: 62-7; 8-9.
38. Graze KK, Nee J, Endicott J. Premenstrual depression predicts future major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1990; 81 (2): 201-5.
39. Hartlage SA, Arduino KE, Gehlert S. Premenstrual dysphoric disorder and risk for major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychol.* 2001; 57 (12): 1571-8.
40. Rosseinsky DR, Hall PG. Letter: An evolutionary theory of premenstrual tension. *Lancet.* 1974; 2 (7887): 1024.
41. Hyde J, Sawyer TF. Estrous cycle fluctuations in aggressiveness of house mice. *Horm Behav.* 1977; 9 (3): 290-5.
42. Ho HP, Olsson M, Westberg L, et al. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: an animal model of premenstrual irritability? *Neuropsychopharmacol.* 2001; 24 (5): 502-10.
43. Rapkin AJ, Pollack DB, Raleigh MJ, et al. Menstrual cycle and social behavior in vervet monkeys. *Psychoneuroendocrinol.* 1995; 20 (3): 289-97.
44. Schneider T, Popik P. Increased depressive-like traits in an animal model of premenstrual irritability. *Horm Behav.* 2007; 51 (1): 142-8.
45. MacDonald PC, Dombroski RA, Casey ML. Recurrent secretion of progesterone in large amounts: an endocrine/metabolic disorder unique to young women? *Endocr Rev.* 1991; 12 (4): 372-401.
46. Hammarback S, Ekholm UB, Backstrom T. Spontaneous anovulation causing disappearance of cyclical symptoms in women with the premenstrual syndrome. *Acta Endocrinol.* 1991; 125 (2): 132-7.

47. Casper RF, Hearn MT. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy in women with severe premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gyn.* 1990; 162 (1): 105–9.
48. Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, et al. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gyn.* 1990; 162 (1): 99–105.
49. Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric.* 2004; 7 (4): 338–46.
50. Cronje WH, Vashisht A, Studd JW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Human Reproduction.* 2004; 19 (9): 2152–5.
51. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, et al. The premenstrual syndrome. Effects of »medical ovariectomy«. *N Engl J Med.* 1984; 311 (21): 1345–9.
52. Bancroft J, Boyle H, Warner P, et al. The use of an LHRH agonist, buserelin, in the long-term management of premenstrual syndromes. *Clin Endocrinol.* 1987; 27 (2): 171–82.
53. Hammarback S, Backstrom T. Induced anovulation as treatment of premenstrual tension syndrome. A double-blind cross-over study with GnRH-agonist versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 1988; 67 (2): 159–66.
54. Sundstrom I, Nyberg S, Bixo M, et al. Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in a low dose regimen. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 1999; 78 (10): 891–9.
55. Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, et al. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG.* 2004; 111 (6): 585–93.
56. Magos AL, Brewster E, Singh R, et al. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986; 93 (12): 1290–6.
57. Henshaw C, Foreman D, Belcher J, et al. Can one induce premenstrual symptomatology in women with prior hysterectomy and bilateral oophorectomy? *J Psychosom Obstet Gynecol.* 1996; 17 (1): 21–8.
58. Leather AT, Studd JW, Watson NR, et al. The treatment of severe premenstrual syndrome with goserelin with and without 'add-back' estrogen therapy: a placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13 (1): 48–55.
59. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New Engl J Med.* 1998; 338 (4): 209–16.
60. Birzniece V, Backstrom T, Johansson IM, et al. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev.* 2006; 51 (2): 212–39.
61. Smith SS, Gong QH, Hsu FC, et al. GABA(A) receptor alpha4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature.* 1998; 392 (6679): 926–30.
62. Smith SS, Ruderman Y, Frye C, et al. Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3alpha, 5beta-THP: a possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacol.* 2006; 186 (3): 323–33.
63. Sundstrom Poromaa I, Smith S, Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health.* 2003; 6 (1): 23–41.
64. Griffiths J, Lovick T. Withdrawal from progesterone increases expression of alpha4, beta1, and delta GABA(A) receptor subunits in neurons in the periaqueductal gray matter in female Wistar rats. *J Comp Neurol.* 2005; 486 (1): 89–97.
65. Backstrom T, Andersson A, Andree L, et al. Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1007: 42–53.
66. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet.* 2008; 371 (9619): 1200–10.
67. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ.* 2001; 323 (7316): 776–80.
68. Hammarback S, Backstrom T, Holst J, et al. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scan.* 1985; 64 (5): 393–7.
69. Schmidt PJ. Depression, the perimenopause, and estrogen therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1052: 27–40.
70. Bjorn I, Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, et al. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (5): 2026–30.
71. Dhar V, Murphy BE. The premenstrual syndrome and its treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1991; 39 (2): 275–81.
72. Oksa S, Luukkaala T, Maenpaa J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised, placebo-controlled crossover study. *BJOG.* 2006; 113 (6): 713–8.
73. Rubinow DR, Schmidt PJ. The neuroendocrinology of menstrual cycle mood disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 771: 648–59.
74. Genazzani AR, Petraglia F, Bernardi F, et al. Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (6): 2099–103.
75. Bicikova M, Dibbelt L, Hill M, et al. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Horm Metab Res.* 1998; 30 (4): 227–30.
76. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, et al. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997; 90 (5): 709–14.

77. Kask K, Backstrom T, Lundgren P, et al. Allopregnanolone has no effect on startle response and prepulse inhibition of startle response in patients with premenstrual dysphoric disorder or healthy controls. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 2009; 92 (4): 608–13.
78. Girdler SS, Pedersen CA, Light KC. Thyroid axis function during the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinol.* 1995; 20 (4): 395–403.
79. Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Byrne PP, et al. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76 (3): 671–4.
80. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2001; 25 (5 Suppl): S102-8.
81. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274 (5292): 1527–31.
82. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genotype variation and the response of the human amygdala. *Science.* 2002; 297 (5580): 400–3.
83. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003; 301 (5631): 386–9.
84. Parsey RV, Hastings RS, Oquendo MA, et al. Lower serotonin transporter binding potential in the human brain during major depressive episodes. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (1): 52–8.
85. Eriksson E, Andersch B, Ho HP, et al. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 Suppl 7: 16–23.
86. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, et al. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (10): 1577–89.
87. Sundblad C, Wikander I, Andersch B, et al. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side-effects during ten cycles of treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1997; 7 (3): 201–6.
88. Carlsson M, Carlsson A. A regional study of sex differences in rat brain serotonin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988; 12 (1): 53–61.
89. Hiroi R, McDevitt RA, Neumaier JF. Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol Psychiatry.* 2006; 60 (3): 288–95.
90. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry.* 1998; 44 (9): 839–50.
91. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, et al. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol.* 2002; 23 (1): 41–100.
92. Qiao M, Zhao Q, Zhang H, et al. Isolating with physical restraint low status female monkeys during luteal phase might make an appropriate premenstrual depression syndrome model. *J Affect Disord.* 2007; 102 (1–3): 81–91.
93. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau M, et al. Effect of menstrual cycle phase on neuroendocrine and behavioral responses to the serotonin agonist m-chlorophenylpiperazine in women with premenstrual syndrome and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82 (4): 1220–8.
94. Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, et al. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol.* 1990; 76 (2): 296–301.
95. Steinberg S, Annable L, Young SN, et al. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry.* 1999; 45 (3): 313–20.
96. Landen M, Eriksson O, Sundblad C, et al. Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone and placebo. *Psychopharmacology.* 2001; 155 (3): 292–8.
97. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord.* 1994; 32 (1): 37–44.
98. Roca CA, Schmidt PJ, Smith MJ, et al. Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (11): 1876–81.
99. Inoue Y, Terao T, Iwata N, et al. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology.* 2007; 190 (2): 213–9.
100. 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 (2): 305–12.
101. Eriksson O, Wall A, Marteinsdottir I, et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res.* 2006; 146 (2): 107–16.
102. FitzGerald M, Malone KM, Li S, et al. Blunted serotonin response to fenfluramine challenge in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry.* 1997; 154 (4): 556–8.
103. Halbreich U, Tworek H. Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Int J Psychiatry Med.* 1993; 23 (1): 1–27.

104. Melke J, Westberg L, Landen M, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms and platelet [3H] paroxetine binding in premenstrual dysphoria. *Psychoneuroendocrinol.* 2003; 28 (3): 446–58.
105. Rasgon N, McGuire M, Tanavoli S, et al. Neuroendocrine response to an intravenous L-tryptophan challenge in women with premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 2000; 73 (1): 144–9.
106. Rojansky N, Halbreich U, Zander K, et al. Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest.* 1991; 31 (3): 146–52.
107. Steege JF, Stout AL, Knight DL, et al. Reduced platelet tritium-labeled imipramine binding sites in women with premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167 (1): 168–72.
108. Sundstrom I, Ashbrook D, Backstrom T. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with premenstrual syndrome: a pilot study. *Psychoneuroendocrinol.* 1997; 22 (1): 25–38.
109. Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50 (6): 467–73.
110. Schmidt PJ, Purdy RH, Moore PH, Jr., et al. Circulating levels of anxiolytic steroids in the luteal phase in women with premenstrual syndrome and in control subjects. *J ClinEndocrinol Metab.* 1994; 79 (5): 1256–60.
111. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, et al. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry.* 2001; 49 (9): 788–97.
112. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, et al. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (2): 368–70.
113. Soderpalm B, Engel JA. Involvement of the GABAA/benzodiazepine chloride ionophore receptor complex in the 5,7-DHT Induced anticonflict effect. *Life Sci.* 1991; 49 (2): 139–53.
114. Sundstrom I, Backstrom T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: an open trial. *Psychoneuroendocrinol.* 1998; 23 (1): 73–88.
115. Pinna G, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Psychopharmacol.* 2006; 186 (3): 362–72.
116. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96 (23): 13512–7.
117. Batra NA, Seres-Mailo J, Hanstock C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy measurement of brain glutamate levels in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry.* 2008; 63 (12): 1178–84.
118. Straneva PA, Maixner W, Light KC, et al. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol.* 2002; 21 (4): 358–67.
119. Condon JT. The premenstrual syndrome: a twin study. *Br J Psychiatry.* 1993; 162: 481–6.
120. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, et al. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *Am J Psychiatry.* 1998; 155 (9): 1234–40.
121. Treloar SA, Heath AC, Martin NG. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. *Psychol Med.* 2002; 32 (1): 25–38.
122. Dhingra V, Magnay JL, O'Brien PM, et al. Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol.* 2007; 110 (4): 788–92.
123. 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 (8): 925–33.
124. Masho SW, Adera T, South-Paul J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2005; 26 (1): 33–9.
125. Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Willett WC, et al. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J Womens Health.* 2010; 19 (11): 1955–62.
126. Tschudin S, Berteza PC, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. *Arch Womens Ment Health.* 2010; 13 (6): 485–94.
127. Girdler SS, Leserman J, Bunevicius R, et al. Persistent alterations in biological profiles in women with abuse histories: influence of premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol.* 2007; 26 (2): 201–13.
128. O'Brien PM, Craven D, Selby C, et al. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979; 86 (2): 142–7.
129. Rosenfeld R, Livne D, Nevo O, et al. Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension.* 2008; 51 (4): 1225–30.
130. Faratian B, Gaspar A, O'Brien PM, et al. Premenstrual syndrome: weight, abdominal swelling, and perceived body image. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150 (2): 200–4.
131. Andersch B, Hahn L, Andersson M, et al. Body water and weight in patients with premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978; 85 (7): 546–50.
132. 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 (5): 1175–82.
133. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD001396.

134. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. *JAMA*. 1997; 278 (12): 983-8.
135. Pearlstein TB, Halbreich U, Batarz ED, et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with sertraline or placebo. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (2): 101-9.
136. Steiner M, Brown E, Trzepacz P, et al. Fluoxetine improves functional work capacity in women with premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2003; 6 (1): 71-7.
137. 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 (5): 707-13.
138. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Continuous or intermittent dosing with sertraline for patients with severe premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (2): 343-51.
139. Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, et al. The serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacol*. 1995; 12 (2): 167-76.
140. Ozeren S, Corakci A, Yucesoy I, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 73 (2): 167-70.
141. Menkes DB, Taghavi E, Mason PA, et al. Fluoxetine treatment of severe premenstrual syndrome. *BMJ*. 1992; 305 (6849): 346-7.
142. Su TP, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *Neuropsychopharmacol*. 1997; 16 (5): 346-56.
143. Wood SH, Mortola JF, Chan YF, et al. Treatment of premenstrual syndrome with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Obstet Gynecol*. 1992; 80 (3 Pt 1): 339-44.
144. Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, et al. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol Bull*. 1997; 33 (4): 771-4.
145. 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*. 2006; 15 (1): 57-69.
146. Sundblad C, Modigh K, Andersch B, et al. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr Scand*. 1992; 85 (1): 39-47.
147. Sundblad C, Hedberg MA, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol*. 1993; 9 (2): 133-45.
148. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18 (5): 390-8.
149. 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 (3): 125-7.
150. 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 (2): 195-202.
151. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA, et al. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17 (4): 261-6.
152. Stone AB, Pearlstein TB, Brown WA. Fluoxetine in the treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52 (7): 290-3.
153. Cohen LS, Miner C, Brown EW, et al. Premenstrual daily fluoxetine for premenstrual dysphoric disorder: a placebo-controlled, clinical trial using computerized diaries. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (3): 435-44.
154. Miner C, Brown E, McCray S, et al. Weekly luteal-phase dosing with enteric-coated fluoxetine 90 mg in premenstrual dysphoric disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2002; 24 (3): 417-33.
155. Steiner M, Hirschberg AL, Bergeron R, et al. Luteal phase dosing with paroxetine controlled release (CR) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193 (2): 352-60.
156. Yonkers KA, Holthausen GA, Poschman K, et al. Symptom-onset treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26 (2): 198-202.
157. Landen M, Nissbrandt H, Allgulander C, et al. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacol*. 2007; 32 (1): 153-61.
158. 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 (6): 991-8.
159. Halbreich U, Smoller JW. Intermittent luteal phase sertraline treatment of dysphoric premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 (9): 399-402.
160. Jermain DM, Preece CK, Sykes RL, et al. Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder. Results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Fam Med*. 1999; 8 (4): 328-32.

161. Young SA, Hurt PH, Benedek DM, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with sertraline during the luteal phase: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (2): 76–80.
162. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, et al. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2001; 98 (5 Pt 1): 737–44.
163. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, et al. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24 (5): 540–3.
164. Ramos MG, Hara C, Rocha FL. Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12 (8): 1081–8.
165. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56 (10): 932–9.
166. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, et al. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*. 2002; 100 (6): 1219–29.
167. Landen M, Erlandsson H, Bengtsson F, et al. Short onset of action of a serotonin reuptake inhibitor when used to reduce premenstrual irritability. *Neuropsychopharmacol*. 2009; 34 (3): 585–92.
168. Halbreich U, Kahn LS. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with luteal phase dosing of sertraline. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4 (11): 2065–78.
169. Freeman EW, Sondheimer SJ, Sammel MD, et al. A preliminary study of luteal phase versus symptom-onset dosing with escitalopram for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (6): 769–73.
170. Kornstein SG, Pearlstein TB, Fayyad R, et al. Low-dose sertraline in the treatment of moderate-to-severe premenstrual syndrome: efficacy of 3 dosing strategies. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 (10): 1624–32.
171. Steiner M, Romano SJ, Babcock S, et al. The efficacy of fluoxetine in improving physical symptoms associated with premenstrual dysphoric disorder. *BJOG*. 2001; 108 (5): 462–8.
172. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2000; 176: 363–8.
173. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998; 44 (2): 77–87.
174. Judge R, Parry MG, Quail D, et al. Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17 (5): 217–25.
175. Steiner M, Haskett RF, Osmun JN, et al. Treatment of premenstrual tension with lithium carbonate. A pilot study. *Acta Psychiatr Scand*. 1980; 61 (2): 96–102.
176. Rickels K, Freeman E, Sondheimer S. Buspirone in treatment of premenstrual syndrome. *Lancet*. 1989; 1 (8641): 777.
177. Smith S, Rinehart JS, Ruddock VE, et al. Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol*. 1987; 70 (1): 37–43.
178. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47 (3): 270–5.
179. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, et al. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam, and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA*. 1995; 274 (1): 51–7.
180. Di Carlo C, Palomba S, Tommaselli GA, et al. Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil Steril*. 2001; 75 (2): 380–4.
181. Cronje WH, Studd JW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Prim Care*. 2002; 29 (1): 1–12.
182. Watson NR, Studd JW, Savvas M, et al. Treatment of severe premenstrual syndrome with oestradiol patches and cyclical oral norethisterone. *Lancet*. 1989; 2 (8665): 730–2.
183. Watson NR, Studd JW, Savvas M, et al. The long-term effects of estradiol implant therapy for the treatment of premenstrual syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1990; 4 (2): 99–107.
184. Magos AL, Brincat M, Studd JW. Treatment of the premenstrual syndrome by subcutaneous estradiol implants and cyclical oral norethisterone: placebo controlled study. *BrMedJ (Clin Res Ed)*. 1986; 292 (6536): 1629–33.
185. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res*. 1993; 37 (2): 195–202.
186. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res*. 1992; 36 (3): 257–66.
187. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2000; 95 (2): 261–6.
188. Freeman EW. Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder. *Eur J Contracep Reprod Health Care*. 2002; 7 Suppl 3: 27–43.
189. Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. *Expert Opin on Pharmacotherapy* 2007; 8 (7): 989–99.
190. Lopez L KA, Helmerhorst F. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1.
191. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med*. 2008; 53 (9 Suppl): 729–41.

192. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *ObstetGynecol.* 2005; 106 (3): 492–501.
193. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception.* 2005; 72 (6): 414–21.
194. Rubig A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. *Climacteric.* 2003; 6 Suppl 3: 49–54.
195. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Elimination of ovulation and menstrual cyclicity (with danazol) improves dysphoric premenstrual syndromes. *Fertil Steril.* 1991; 56 (6): 1066–9.
196. Watts JF, Butt WR, Logan Edwards R. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987; 94 (1): 30–4.
197. Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of danazol for the treatment of premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinol.* 1995; 20 (2): 193–209.
198. O'Brien PM, Abukhalil IE. Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180 (1 Pt 1): 18–23.
199. Lam RW, Carter D, Misri S, et al. A controlled study of light therapy in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Psychiatry Res.* 1999; 86 (3): 185–92.
200. Vellacott ID, Shroff NE, Pearce MY, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of spironolactone in the premenstrual syndrome. *Curr Med Res Opin.* 1987; 10 (7): 450–6.
201. Ghanbari Z, Haghollahi F, Shariat M, et al. Effects of calcium supplement therapy in women with premenstrual syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009; 48 (2): 124–9.
202. Bertone-Johnson ER, Chocano-Bedoya PO, Zagarins SE, et al. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010; 121 (1–2): 434–7.
203. Ma L, Lin S, Chen R, et al. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with Vitex agnus castus (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010; 50 (2): 189–93.
204. 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 (1): 99–103.
205. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001; 322 (7279): 134–7.
206. Budeiri D, Li Wan Po A, Dornan JC. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Control Clin Trials.* 1996; 17 (1): 60–8.
207. Walker AF, De Souza MC, Marakis G, et al. Unexpected benefit of sorbitol placebo in Mg intervention study of premenstrual symptoms: implications for choice of placebo in RCTs. *Med Hypotheses.* 2002; 58 (3): 213–20.
208. Khine K, Rosenstein DL, Elin RJ, et al. Magnesium (mg) retention and mood effects after intravenous mg infusion in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry.* 2006; 59 (4): 327–33.
209. Sayegh R, Schiff I, Wurtman J, et al. The effect of a carbohydrate-rich beverage on mood, appetite, and cognitive function in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 (4 Pt 1): 520–8.
210. Freeman EW, Stout AL, Endicott J, et al. Treatment of premenstrual syndrome with a carbohydrate-rich beverage. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 77 (3): 253–4.
211. Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review. *J Womens Health.* 2009; 18 (6): 895–9.
212. Lusty 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 (2): 85–96.
213. Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, et al. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynecol.* 2002; 23 (3): 193–9.
214. Resman D. Predmenstrualna disforična motnja. Dosegljivo na: URL: <http://www.pb-begunje.si/Osнова/stran.php?tid=270>.
215. Mira M, McNeil D, Fraser IS, et al. Mefenamic acid in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1986; 68 (3): 395–8.
216. Facchinetti F, Fioroni L, Sances G, et al. Naproxen sodium in the treatment of premenstrual symptoms. A placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Invest.* 1989; 28 (4): 205–8.
217. Chuong CJ, Hsi BP. Effect of naloxone on luteinizing hormone secretion in premenstrual syndrome. *Fertil Steril.* 1994; 61 (6): 1039–44.
218. Andersch B. Bromocriptine and premenstrual symptoms: a survey of double blind trials. *Obstet Gynecol Surv.* 1983; 38 (11): 643–6.
219. Ylostalo P, Kauppila A, Puolakka J, et al. Bromocriptine and norethisterone in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1982; 59 (3): 292–8.
220. Aydin Y, Atis A, Kaleli S, et al. Cabergoline versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150 (2): 203–6.