

ITA-PMS: Iniziativa Italiana sulla Sindrome Premestruale

La sindrome premenstruale (PMS) è una patologia determinata dall'influenza degli ormoni sessuali a livello cerebrale e di altri organi durante la fase luteinica del ciclo mestruale. Nella forma più grave affligge il 5% delle donne con un impatto devastante sulla qualità della vita.

1. La Sindrome Premestruale

La Sindrome Premestruale (PMS) è una condizione patologica correlata alla funzione endocrina caratterizzata da sintomi cognitivo-comportamentali, fisici e psicologici, non dovuti ad altre patologie organiche o psichiatriche, che si manifestano generalmente nelle due settimane che precedono le mestruazioni e che interessa milioni di donne nel mondo. Nella forma più severa ha un impatto devastante sulla qualità della vita con conseguente deterioramento dei rapporti interpersonali sia in ambito lavorativo che familiare (Greene and Dalton, 1953; Yonkers, 2008; Dennerstein et al., 2011; 2012).

Sintomi e cause:

La PMS rappresenta una variante estrema della influenza fisiologica degli ormoni sessuali sull'encefalo e altri organi periferici.

Sintomi fisici quali seno gonfio e sensibile, crampi, senso di pesantezza, letargia, mal di testa, dolori muscolari, ritenzione idrica negli arti superiori ed in altre parti del corpo (Nevatte et al., 2013), variazioni dell'appetito e desiderio di cibi particolari, variazioni del sonno

Irritabilità, collera, ira, cambiamenti d'umore, sensazione di disperazione, abbassamento del tono dell'umore, tensione, sensazione di essere al limite e senza speranza, riduzione dell'autostima e conseguente depressione sono i sintomi psicologici più frequenti che accompagnano la PMS.

Questi sintomi cognitivi-affettivi sono spesso accompagnati da sintomi comportamentali quali: la perdita di interesse nelle attività usuali, mancanza di energia, dimenticanze, sensazione di offuscamento mentale, diminuzione delle facoltà di scelta ecc.

I sintomi premenstruali usualmente iniziano al momento dell'ovulazione ed aumentano in parallelo con le variazioni dei livelli di progesterone ed estradiolo durante la fase luteinica del ciclo ma in diversi casi continuano a rimanere severi anche nelle fasi successive. L'assenza di PMS prima della pubertà, durante la menopausa e dopo asportazione bilaterale ovarica supporta l'ipotesi che le variazioni cicliche ormonali siano determinanti nel generare la PMS (Casper and Hearn, 1990; Cronje et al., 2004).

La eziologia della PMS rimane oggetto di dibattito fra gli scienziati anche se diverse evidenze indicano che il progesterone ed i suoi metaboliti, pregnenolone e allopregnanolone, svolgono un ruolo principe nella genesi della sindrome (Panay and Studd, 1997). Il progesterone ed i suoi metaboliti, ad esempio l'allopregnanolone, modulano l'attività di diversi neurotrasmettitori quali l'acido gamma-amino butirrico (GABA), un importante regolatore dello stress, ansietà e irritabilità, la serotonina, la dopamina e il glutammato (Barth et al., 2015). La PMS sembra correlata ad una maggiore sensibilità delle donne alle variazioni degli ormoni sessuali, in particolare del progesterone, e ad una alterata risposta a normali livelli degli ormoni (Sundstrom et al., 1998; Timby et al., 2016). E' stato suggerito che anche i recettori del progesterone potrebbero avere un ruolo nella eziologia della PMS (Dalton K., 1990). A supporto del coinvolgimento del progesterone e dei suoi recettori nella PMS è stato dimostrato che donne in età fertile, che non presentano alcuna sintomatologia, e donne in menopausa trattate con questo ormone, sviluppano sintomi simili o identici a quelli della PMS (Henshaw et al., 1996; Andréen et al., 2003). Un precedente studio tuttavia riporta che la somministrazione di un antagonista del progesterone (RU486), durante la fase luteinica, non diminuisce i disturbi della PMS (Chan et al., 1994). Il progesterone rimane comunque il principale indiziato nella genesi della PMS anche se alcune ricerche suggeriscono che non si può escludere che l'estradiolo possa concorrere ad accrescere la sintomatologia progesterone-dipendente (Bjor et al., 2003; Segebladh et al., 2009) o indurre di per sé alcuni sintomi propri della PMS (Schmidt et al., 1998). L'estradiolo esercita potenti effetti sui neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione dell'umore, del sonno, assunzione di cibo e altri aspetti cognitivi e comportamentali, soprattutto attraverso meccanismi di regolazione del sistema serotoninergico (Bethea et al., 2002; Kugaya et al., 2003).

Il ruolo degli ormoni sessuali su diverse funzioni neuropsichiche, incluse ansietà, alterazioni del tono dell'umore, depressione, è ormai ben documentato da una vasta letteratura (Amin et al., 2005; Studd JW, 2011; Albert et al., 2015; Barth et al., 2015; Herrera et al., 2016) anche su modelli animali (Hyde et al., 1977; Sandweiss et al., 2017). E' anche accertato che l'estradiolo agendo su recettori di membrana del tipo ER α è in grado di interferire con i recettori per il glutammato, il neurotrasmettitore più abbondante nel sistema nervoso centrale, coinvolto nei processi della memoria ed apprendimento ma anche in diverse patologie del sistema nervoso centrale (Boulware et al., 2005; Mermelstein e Micevych 2008; MacLusky, 2013; Tonn Eisinger et al., 2018).

E' anche noto che gli ormoni ovarici hanno effetti importanti durante lo sviluppo dell'encefalo a livello della sinaptogenesi e crescita neuronale (Haraguchi et al., 2012), ramificazione dendritica (Cook and Wolley, 2005) e mielinizzazione (Garcia-Segura and Melcangi, 2006), e sono in grado di modificare molte funzioni cerebrali anche nell'adulto (Gillies and McArthur, 2010; Rossetti et al., 2016, rev.). Diversi studi sulla PMS hanno evidenziato che le fluttuazioni ormonali durante il ciclo sono correlate a variazioni funzionali in aree cerebrali quali la corteccia pre-frontale mediale, il cingolo, l'amigdala e i

lobi posteriori VI e VII del neocerebello, aree che regolano stati di ansietà, depressione, irritabilità e tristezza, tipici sintomi della PMS (Rapkin et al., 2014; Berman et al., 2013).

Diverse ricerche hanno dimostrato inoltre che nella eziologia della PMS riveste un ruolo importante l'ereditarietà (Hantsoo and Epperson, 2015). E' stato descritto che il disordine disforico è associato a variazioni genetiche codificanti il recettore ER α per gli estrogeni che conferisce una differente sensibilità agli ormoni (Huo et al., 2007) e ad un polimorfismo del gene 5HT1A che comporta una riduzione della neurotrasmissione 5-HT con conseguente influenze sul tono dell'umore (Dhingra et al., 2007).

2. Osservazioni su Diagnosi

Nel congresso della International Society for Premenstrual Disorder (IAPMD), tenutosi in Montreal nel settembre del 2008 con il contributo interdisciplinare di studiosi provenienti da diversi Paesi, sono stati individuati e per la prima volta unificati i criteri diagnostici della PMS, la loro quantificazione e sono state condivise le prime linee guida (O'Brien et al., 2011).

In esse si raccomanda che prima di iniziare qualsiasi trattamento della PMS deve essere fatta una corretta diagnosi che consiste in una accurata indagine dei sintomi del paziente condotta su almeno due cicli ovarici (Green et al., 2017). Si utilizzano questionari, interviste strutturali, analisi di laboratorio, parametri fisici e tecniche di brain imaging (Endicott et al., 2006; O'Brien et al., 2007).

Non vi sono test ematologici o biochimici per la diagnosi della PMS. Il paziente deve compilare un questionario, che in UK è messo a disposizione dalla National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS) (www.pms.org.uk) ed utilizzato dai principali presidi ambulatoriali presso i vari ospedali.

Nel questionario occorre segnalare la tipologia sintomatica e la relativa gravità e deve essere compilato anche durante e dopo un eventuale trattamento. NAPS ha identificato 150 sintomi utili per la diagnosi, suddivisi in sintomi psicologici-comportamentali (cambiamenti d'umore, depressione, stanchezza, affaticamento e letargia, irritabilità, ansia, sensazione di perdita di controllo, abilità cognitive ridotte, aggressività, rabbia, disordini del sonno, voglia di cibi particolari) e sintomi fisici (seno sensibile, rash cutanei, gonfiore, aumento di peso, mal di testa, mal di schiena) (NAPS Guidelines on Guidelines on Premenstrual Syndrome, Dr. N. Panay Chairman of the NAPS). La loro persistenza durante la fase mestruale non inficia la diagnosi. L'impiego clinico diagnostico di brain imaging, utilizzando la tomografia ad emissione di positroni, spettroscopia protonica e risonanza magnetica funzionale, sebbene inizi a fornire indicazioni utili per la PMS, rimane al momento ancora dibattuto (Epperson et al., 2007). Inoltre, sono stati individuati

protocolli idonei per distinguere la PMS dal disordine premestruale disforico (PMDD), una variante più grave della PMS (Janda et al., 2017).

3. Osservazioni su Terapie consigliate già pubblicate

Le più recenti terapie per la PMS sono indicate nelle linee guida pubblicate sulla rivista BJOG Journal of Obstetrics and Gynaecologists nel 2017 (Green et al., 2017), ma come si evince dalla numerosa letteratura terapie per la PMS sono in atto in diversi Paesi da decenni (Lauersen, 1985; Massil and O'Brien, 1987; Mortola et al., 1991; Su et al., 1997; Cronje, et al., 2004; Panay, 2009; Panay 2012; Whelan, 2009; Dante and Facchinetti, 2011; Baker and O'Brien, 2012).

L'approccio terapeutico dipende dalla gravità dei sintomi e si attua in diverse fasi. La PMS viene distinta in lieve, moderata e grave. Nel primo caso si suggerisce un miglioramento dello stile di vita e della alimentazione, esercizio fisico regolare: gestione dello stress, supporto psicologico, terapie complementari, somministrazione di vitamine e minerali. Nelle forme di PMS moderate sono invece indicate oltre ad una terapia di tipo cognitivo-compartamentale, terapie farmacologiche con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e la soppressione del ciclo ovarico con pillola anticoncezionale dedicata.

Nelle forme gravi di PMS, la persistenza della sintomatologia viene trattata sopprimendo il ciclo con analoghi del GnRH ed eventuale isterectomia e rimozione bilaterale dell'ovario seguita da adeguato sostegno ormonale (NAPS Guidelines on Guidelines on Premenstrual Syndrome, Dr. N. Panay Chairman of the NAPS; Casper and Hearn, 1990; Cronje et al., 2004; Panay and Studd, 2007; Yonkers and Simoni, 2018). Quest'ultimo intervento rimuove totalmente i sintomi in modo definitivo (Casper and Hearn, 1990; Panay, 2009).

4. ITA-PMS: Iniziativa sulla Sindrome Premestruale

PMS ITALIA nasce dall'esigenza di sviluppare anche in Italia una consapevolezza sulla PMS da parte degli operatori nel settore, delle Istituzioni, delle donne e degli uomini.

Nei reparti di Ginecologia ed Ostetricia del nostro Paese non vi sono specialisti o centri dedicati alla PMS: l'interesse e la ricerca scientifica su queste tematiche è limitata ad alcuni laboratori (Facchinetti et al., 1987; 1988; 1989; 1990; 1991; 1992; 1993a; 1993b; 1994; Fioroni et al., 1995; Cubeddu et a., 2011; Dante e Facchinetti, 2011; Sepede et al., 2016; Tartagni et al., 2016).

Le Istituzioni nel nostro Paese non hanno considerato fino ad oggi questo tipo di patologia e non sono intervenute con direttive specifiche alle strutture sanitarie, ignorando il severo impatto della PMS sulla popolazione femminile. In Italia, la PMS è ignorata dalla medicina

ufficiale e le donne che per questa patologia si rivolgono ai medici curanti o a ginecologi non ricevono diagnosi e terapie adeguate, la sintomatologia viene spesso minimizzata, liquidata con sufficienza, o attribuita ad altre cause di esclusiva natura psicologica.

Le donne, pur avvertendone i sintomi e alcune di esse pur vivendo il dramma della forma grave di PMS, spesso non sono al corrente della loro stessa patologia e delle possibili terapie.

E' necessaria una mobilitazione perché vengano istituiti ambulatori dedicati presso le strutture sanitarie. L'istituzione di ambulatori dedicati sarebbe di grande rilevanza non solo per le donne che sono affette dalla sindrome ma anche per la società in genere, considerando quanto spesso la PMS è causa di disagio per i familiari e le persone che vivono vicino a donne con PMS. Infatti, la PMS è spesso causa di divorzi e separazioni.

ITA-PMS: Finalità

PMS Italia si propone di sviluppare iniziative tese a far conoscere le problematiche relative ad una patologia, la Sindrome Premestruale, che affligge in modo severo il 2-5% delle donne, sia nei Paesi occidentali che in quelli asiatici (Angst et al., 2001). In Italia il SSN non prevede centri specializzati per la diagnosi e la cura o postazioni di sostegno ed assistenza. A differenza di altri Paesi, in Italia anche gli studi sulla PMS sono sporadici e l'attenzione delle Istituzioni, come ricordato prima, è totalmente assente. Alle donne la PMS spesso non viene diagnosticata e quindi non ricevono cure adeguate.

Gli eventuali strumenti farmacologici in grado di confermare la diagnosi (es. analoghi del GnRH) non sono attualmente contemplati dal SSN.

PMS Italia si rivolge alle Istituzioni affinché si dia avvio al riconoscimento, da parte delle Organizzazioni Sanitarie, della PMS come una vera e propria malattia, si attivi e la registrazione di farmaci specifici per la terapia della sindrome, vengano istituiti nei centri di Ostetricia e Ginecologia ambulatori dedicati, si promuovano iniziative di formazione e sensibilizzazione rivolte ai medici ed agli operatori sanitari, si attivino campagne di sensibilizzazione per le donne.

Fino ad oggi l'idea della sindrome è stata spesso correlata alla "normale" irritabilità delle donne nella fase premestruale e ai "normali" cambiamenti di umore. Spesso errori diagnostici deviano le possibili terapie verso l'ambito della psichiatria ignorando le linee guida e le indicazioni previste dalla ginecologia internazionale. L'informazione che sporadicamente si trova sui giornali, nelle rubriche sulla salute, o sui siti on line di salute e benessere, è spesso trattata da non specialisti e non aiuta le donne in difficoltà.

II-PMS avvia iniziative tese a favorire e sostenere la costituzione anche in Italia di una Associazione Nazionale sulla Sindrome Premestruale.

5. La Sindrome Premestruale negli altri Paesi

La PMS, come risulta dalla estesa letteratura, è studiata da decenni in molti Paesi europei ed extraeuropei ed in tanti di essi le Istituzioni sanitarie hanno attivato protocolli di cura dedicati. UK e USA sono i Paesi che per primi hanno dato impulso alle ricerche e alle terapie della PMS.

In UK è presente da decenni l'associazione inglese NAPS, National Association for Premenstrual Syndrome (<http://www.pms.org.uk>), e molti studiosi di questo Paese sono stati promotori per la costituzione della International Society for Premenstrual Disorder (ISPMD), che con il contributo di ginecologi, psichiatri, psicologi, endocrinologi, farmacologi e epidemiologi, ha da tempo indicato le strategie da seguire per la diagnosi e le terapie della PMS (Nevatte et al., 2013) e concorso a fornire le prime linee guida pubblicate nel 2007 (RCOG Green Top Guidelines) ed il loro aggiornamento nel 2016 (Green et al., 2017).

In UK al Queen Charlotte's and Chelsea and Westminster Hospitals, Imperial College di Londra è presente una importante unità di ricerca e cura della PMS diretta dal dottor Nicholas Panay che da molti anni assiste centinaia di donne. Negli ambulatori ed ospedali inglesi vengono accolte le iniziali richieste di sostegno e cura della PMS (Sammon et al. 2016).

Negli USA, la PMS è stata studiata estesamente e distinta dalla forma disforica più grave, la PMDD. La diagnosi e la terapia della PMS in passato sono state spesso oggetto di controversie e pur riconoscendone l'origine endocrina veniva ascritta tra le patologie mentali. Le cure sono comunque in atto da decenni. A metà degli anni '80 una conferenza multidisciplinare US National Institutes of Health Consensus Conference sulla PMS propose i criteri che furono adottati nella Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III (DSM III)³ per definire la forma più severa di questa condizione. Le forme più severe della PMS, inizialmente considerate come disordini disforici della fase luteinica, sono state successivamente rinominate disordini disforici premenstruali (PMDD) (American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-III).

Più recentemente anche negli USA sono state condivise le linee guida proposte dalla International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD) (O'Brien et al., 2011; Green et al., 2017) e Già Allemands Foundations (www.iapmd.org)

In diversi altri Paesi la PMS viene riconosciuta dai sistemi sanitari, curata e monitorata. Qui di seguito viene riportata una piccola parte della bibliografia relativa alla PMS in Paesi

diversi per cultura ed economia dove la sindrome è oggetto di specifica attenzione. Per una più comprensiva bibliografia si rimanda al sito www.ncbi.nlm.gov/pubmed.

Cina: Mao K., et al., 1985; Chang A.M., et al., 1995; Jing Z., et al., 2009; Ma L., et al., 2010; Dennerstein L., et al., 2010; Schatz B.D., et al., 2012; Zhang Y., et al., 2014; Liu et al., ; Deng D. et al., 2017; Liao H., et al., 2017; Qiao M., et al., 2017; Duan G., et al., 2018.

Giappone: Takeda T., et al., 2006; Sakai H., et al., 2011; Otsuka-Ono et al., 2015; Takeda T., et al., 2016, 2017; Tadakawa M., et al., 2016.

Corea: Kim S.Y., et al., 2011; Lee Y., et al., 2017; Yang J., et al., 2014; Jang S.-H, et al., 2014.

Australia: Condon J.T., et al., 1993; Campbell E.M., et al., 1997; Treloar S.A., et al., 2002; Ju H., et al., 2014.

Germania: Dennerstein L., et al., 2011; Schmelzer K., et al., 2015; Kues J.N., et al., 2016; Kaiser G., et al., 2017; Janda C., et al., 2017.

Svezia: Sundblad C., et al., 1993; Andréen et a., 2003; Landén M., et al., 2007; Gingnell M., et al., 2010; Eeiksson O., et al., 2016.

Svizzera: Angst J., et al., 2001; Forrester-Knauss C., et al., 2011; Heinemann L.A., et al., 2012; Stute P. et al., 2017.

Francia: Potterr J., et al., 2012.

Spagna: Lete I. and Lapuente ,2016.

Ucraina: Crow EM, et al., 2017.

Iran: Farrokh-Eslamlou H., 2015; Ranjbaran M. et al., 2017.

Alcuni Paesi come l'Olanda e Francia pur non avendo registrato farmaci specifici per la PMS hanno attivato cure dedicate con molecole che inibiscono la ricaptazione della serotonina o con terapie contraccettive (Van der Leij F., 2010; Weisz and Naapen, 2009), mentre nelle forme lievi la sindrome è trattata con terapie alternative che prevedono raccomandazioni alimentari e comportamentali, utilizzo di erbe medicinali (Germania), tecniche di agopuntura (Paesi asiatici) e supporto psicologico. In Spagna l'attenzione verso questa patologia è documentata da una inchiesta Nazionale sulla PMS effettuata nel 2010 da un gruppo di esperti ginecologi di Equipe Daphne, con la collaborazione di Bayer HealthCare. I risultati di questa indagine dimostrano che in Spagna la PMS è diffusa come

nei Paesi del nord Europa e che nel 5% delle donne si manifesta in modo disabilitante (Bayer HealthCare and Bayer Schering Pharma, 2010).

6. ITA-PMS: le esperienze delle donne e dei loro familiari

Di seguito sono riportati alcuni dei numerosi link dove si possono trovare testimonianze di donne affette da PMS, i loro percorsi terapeutici, i drammi personali, familiari ed umani che questa patologia comporta.

http://www.pms.org.uk/home/personal_stories

<https://msjekyllhyde.wordpress.com/>

<https://viciouscyclepmdd.wordpress.com/>

<https://livingonaprayerwithpmdd.blogspot.it/>

<https://www.womenshealthmag.com/health/a19972132/premenstrual-dysphoric-disorder/>

<http://1dad1kid.com/living-in-darkness-with-pmdd/>

<https://www.telegraph.co.uk/men/thinking-man/men-heres-a-guide-on-how-to-behave-around-your-partner-when-shes/>

<http://www.menshealth.com.sg/sex-women/pms-survival-guide/>

https://www.bayer.es/medios/noticias/pharmaceuticals/140610el_sxndrome_premenstrual_es_una_realidad_que_impacta_en_el_dxa_a_dxa_de_miles_de_mujeres_en_espaxa.php

<http://miriamginecologia.com/blog-mujer-al-dia/primera-encuesta-nacional-sobre-spm-en-espana>

https://www.researchgate.net/publication/321746999_Revista_Oficial_de_la_Sociedad_Espanola_de_Ginecologia_y_Obstetricia_Trabajo_Original_Correspondencia

<https://www.onmeda.de/krankheiten/pms.html>

<http://www.latribuna.hn/2016/09/22/licencia-trabajadores-sindrome-premestrua/>

7. Letteratura scientifica

Sul sito PubMed alla voce PMS sono censite migliaia di pubblicazioni scientifiche (5.498 articoli). Gli ambiti su cui si è sviluppata la ricerca riguardano principalmente aspetti endocrini, epidemiologici, ormoni e sistema nervoso centrale, diagnosi e terapie (www.ncbi.nlm.gov/pubmed).

8. Referenze

Greene R., Dalton K. The premenstrual syndrome. *BMJ*. 1953;1:1007–14.

Yonkers K.A. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008;371:1200-1210.

Dennerstein L., Lehert P., Heinemann K. Global study of women's experiences of premenstrual symptoms and their effects on daily life. *Menopause Int*. 2011;17:88-95.

Dennerstein L., Lehert P., Heinemann K. Epidemiology of premenstrual symptoms and disorders. *Menopause Int*. 2012;18:48-51.

Nevatte T, O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, Eriksson E, Freeman EW, Halbreich U, Ismail K, Panay N, Pearlstein T, Rapkin A, Reid R, Rubinow D, Schmidt P, Steiner M, Studd J, Sundström-Poromaa I, Yonkers K; Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. ISPMDC consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch. Womens Ment Health* 2013;16:279-291.

Casper R.F., Hearn M.T. The effect of hysterectomy and bilateral oophorectomy on women with severe premenstrual syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1990;162:105-109.

Cronje W.H., Vashisht A., Studd J.W. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Human. Reproduct*. 2004;19:2152-2155.

Panay N. and Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Human Reproduction Update* 1997;3:159–171.

Barth C., Villringer A., Sacher J. Sex hormone affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front. Neurosci*. 2015;9:1-20.

Sundstrom I., Andersson A., Nyberg S., Ashbrook D, Purdy R.H., Backstrom T. Patients with premenstrual syndrome have a different sensitivity to a neuroactive steroid during the menstrual cycle compared to control subjects. *Neuroendocrinology* 1998;67:126-138.

Timby E., Backstrom T., Nyberg S., Stenlund H., Wihlback A.C., Bixio M. Women with premenstrual dysphoric disorder have altered sensitivity to allopregnanolone over the menstrual cycle compared to controls-a pilot study. *Psychopharmacology* 2016;233:2109-2117.

Dalton K. The aetiology of premenstrual syndrome is with the progesterone receptors. *Med. Hypotheses* 1990;31:323-327.

Henshaw C., Foreman D., Belcher J. et al. Can one induce premenstrual symptomatology in women with prior hysterectomy and bilateral oophorectomy? *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 1996;17:21-28.

Andréen L., Bixio M., Nyberg S., Sundstrom-Poromaa I., Backstrom T. Progesterone effects during sequential hormone replacement therapy. *Europ. J. Endocrinol.* 2003;148:571-577.

Chan A.F., Mortola J.F., Wood S.H., Yen S.S. Persistence of premenstrual syndrome during low-dose administration of the progesterone antagonist RU 486. *Obstet. Gynecol.* 1994;84:1001-1005.

Bjorn I., Sundstrom-Poromaa I., Bixio M., Nyberg S., Backstrom G., Backstrom T. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. *I. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:2026-2030.

Segebladh B., Borgstrom A., Nyberg S., Bixio M., Sundstrom-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;201:139

Schmidt P.J., Nieman L.K., Danaceau M.A., Adams L.F., Rubinow D.R. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N. Engl. Med.* 1998;338:209-216.

Bethea C.L., Lu N.Z., Gundlah C., Streicher J.M. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front. Neuroendocrinol.* 2002;23:41-100.

Kugaya A., Epperson C.N., Zoghbi S., van Dyck C.H., Hou Y., Fujita M. et al. Increase of prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am. J. Psychiatry.* 2003;160:1522-1524.

Amin Z., Canli T., Epperson C.N. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2005;4:43-58.

Studd J.W. A guide to the treatment of depression in women by estrogens *Climateric*. 2011;14:637-642.

Albert K., Pruessner J., Newhouse P. Estradiol levels modulate brain activity and negative responses to psychosocial stress across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology* 2015;59: 14–24.

Herrera A. Y., Nielsen S.E., Mather M. Stress-induced increases in progesterone and cortisol in naturally cycling women. *Neurobiology of Stress* 2016;3:96-104.

Hyde J., Sawyer T.F. Estrous cycle fluctuations in aggressiveness of house mice. *Horm Behav.* 1977;9:290–95.

Sandweiss A.J., Cottier K.E., McIntosh M.I., Dussor G., Davis T.P., Todd W. Vanderah T.W. Largent-Milnes T.M. 17- β -Estradiol induces spreading depression and pain behavior in alert female rats. *Oncotarget* 2017;8:114109-114122.

Boulware MI, Weick JP, Becklund BR, Kuo SP, Groth RD, Mermelstein PG. Estradiol activates group I and II metabotropic glutamate receptor signaling, leading to opposing influences on cAMP response element-binding protein. *J Neurosci* 2005; 25:5066-5078.

MacLusky NJ. Understanding the direct synaptic effects of estradiol *Endocrinology* 2013; 154:581–583.

Mermelstein PG, Micevych PE. Nervous system physiology regulated by membrane estrogen receptors. *Rev Neurosci.* 2008;19:413-424.

Tonn Eisinger KR, Gross KS, Head BP, Mermelstein PG. Interactions between estrogen receptors and metabotropic glutamate receptors and their impact on drug addiction in females. *Horm Behav.* 2018 Mar 10. doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.03.001.

Haraguchi S., Sasahara K., Shikimi H., Honda S., Harada N., TsuTsui K. Estradiol promotes purkinje dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis during neonatal life by inducing the expression of BDNF. *Cerebellum* 2012;11:416-417.

Cooke B.M., Woolley C.S. Gonadal hormone modulation of dendrites in the mammalian CNS. *J. Neurobiol.* 2005;64:34-46.

Garcia-Segura L.M., Melcangi R. Steroid and glial cell function. *Glia* 2006;54:485-498.

Gillies G.E., Mc Arthur S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in man and women: a case for sex-specific medicines. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62:155-198.

Rossetti M.F., Cambiasso M.J., Holschbach M.A., Cabrera R. Oestrogens and progestagens: synthesis and action in the brain. *J. Neuroendocrinol.* 2016;28:1-11.

Rapkin A.J., Berman S., London E.D. The cerebellum and premenstrual dysphoric disorder. *AIMS Neurosci.* 2014;1:120-141.

Berman S.M., Edythe D. London E.D., Morgan M., Rapkin A.J. Elevated Gray Matter Volume of the Emotional Cerebellum in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *J. Affect Disord.* 2013; 146:266–271.

Hantsoo L., Epperson C.N. Premenstrual dysphoric disorder: epidemiology and treatment. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015;17:87-103.

Huo L., Straub R.E., Roca C., Schmidt P.J., Vakkalanka R. et al. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol. Psychiatry.* 2007;62:925-933.

Dhingra V., Magnay J.L., O'Brien P.M.S., Chapman G., Fryer A.A., Ismail K.M.K. Serotonin receptor 1A(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.* 2007;110:788-792.

O'Brien P.M.S., Bäckström T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J., Epperson C.N., Eriksson E., Freeman E., Halbreich U., Ismail K.M.K., Panay N., Pearlstein T., Rapkin A., Reid R., Schmidt P., Steiner M., Studd J., Yonkers K. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health.* 2011;14(1): 13–21.

Green L.J., O'Brien P.M.S., Panay N., Craig M. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of the premenstrual syndrome. *BJOG* 2017; 124:73-105.

Endicott J., Nee J., Harrison W. Daily record of severity of problems (DRSP): reliability and validity. *Arch. Women's Ment. Health.* 2006;9:41-49.

O'Brien, P.M.S.; Ismail K.M.K. History of premenstrual disorders. In: O'Brien, P.M.S.; Rapkin A., Schmidt P. editors. *The premenstrual syndrome: PMS and PMDD.* Informa Healthcare. London: 2007:1-8.

Epperson C.N., Amin Z., Mason G.F. Pathophysiology II: neuroimaging, GABA and the menstrual cycle. In: O'Brien, P.M.S.; Rapkin A., Schmidt P., editors. *The premenstrual syndromes: PMS and PMDD.* Informa Healthcare; London, 2007;99-107.

Janda C., Kues J.N., Andersson G., Kleinstaubler M., Weise C. A symptom diary to assess severe premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Women's Health* 2017;57:837-854.

Lauersen N.H. Recognition and treatment of premenstrual syndrome. *Nurse Pract.* 1985;10:11-20.

Massil H.Y., O'Brien P.M. Approach to the management of the premenstrual syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1987;30:443-452.

Mortola Jf., Girton L., Fiscer U. Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;72:252A-252F.

Su T.P., Schmidt P.J., Danaceau M.A., Tobin M.B., Rosenstein D.L., Murphy D.L., Rubinow D.R. Fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:346-356.

Panay N. Management of premenstrual syndrome. *J. Fam. Plann.Reprod. Health Care* 2009; 35:187-194.

Panay N. Treatment of the premenstrual syndrome: a decision-making algorithm. *Menopause Int.* 2012;18:90-92.

Whelan A.M., Jurgens T.M.; Naylor H. Herbes, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2009;16:407-429.

Dante G., Facchinetti F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2011;32(1):42-51.

Baker L.J., O'Brien P.M.S. Potential strategies to avoid progestogen-induced premenstrual disorders. *Menopause Int.* 2012;18:73-76.

RCOG Green Top Guideline No 48 The management of premenstrual syndrome Ed. Panay N. 2007 www.rcog.org.uk.

Panay N. and Studd J.W.W. The management of PMS/PMDD through ovarian cycle suppression. In: O'Brien P.M.S., Rapkin A., Schmidt P. editors. *The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD*. Informa Healthcare; London: 2007: 121-129.

Yonkers K.A., Simoni M.K. Premenstrual disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218:68-74.

Facchinetti F., Martignoni E., Petraglia F., Sances G., Nappi G., Genazzani A.R. Premenstrual fall of plasma beta-endorphin in patients with premenstrual syndrome. *Fertil. Steril.* 1987;47:570-573.

Facchinetti F., Martignoni E., Sola D., Petraglia F., Nappi G., Genazzani A.R. Transient failure of central opioid tone and premenstrual symptoms. *J. Reprod. Med.* 1988; 33(7):633-638.

Facchinetti F., Fioroni L., Sances G., Romano G., Nappi G., Genazzani A.R. Naproxen sodium in the treatment of premenstrual symptoms: a placebo-controlled study. *Gynecol Obstet Investig.* 1989;28:205–208.

Facchinetti F., Genazzani A.D., Martignoni E., Fioroni L., Sances G., Genazzani A.R. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. *Psychoneuroendocrinology.* 1990;15(4):269-277.

Facchinetti F., Borella P., Sances G., Fioroni L., Nappi R.E., Genazzani A.R. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet. Gynecol.* 1991;78(2):177-181.

Facchinetti F., Romano G., Fava M., Genazzani A.R. Lactate infusion induces panic attacks in patients with premenstrual syndrome. *Psychosom. Med.* 1992;54(3):288-296.

Facchinetti F., Neri I., Martignoni E., Fioroni L., Nappi G., Genazzani A.R. The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome. *Cephalgia.* 1993a;13(6):422-255.

Facchinetti F., Genazzani A.D., Martignoni E., Fioroni L., Nappi G., Genazzani A.R. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993b;76(5):1123-1127.

Facchinetti F., Fioroni L., Martignoni E., Sances G., Costa A., Genazzani A.R. Changes of opioid modulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with severe premenstrual syndrome. *Psychosom. Med.* 1994;56(5):418-422.

Fioroni L., Martignoni E., Facchinetti F. Changes of neuroendocrine axes in patients with menstrual migraine. *Cephalgia* 1995;15:297-300.

Cubeddu A., Bucci F., Giannini A., Russo M., Daino D., Russo N., Merlini S., Pluchino N., Valentino V., Luisi S., Genazzani A.R. Brain-derived neurotrophic factor plasma variation during the different phase of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:523-530.

Sepede G., Sarchione F., Matarazzo I., Di Giannantonio M., Salerno M.R. Premenstrual dysphoric disorder without comorbid psychiatric conditions: a systematic review of therapeutic options. *Clin. Neuropharmacol.* 2016;39:241-261.

Tartagni M., Cicinelli M.V., Tartagni M.V., Alrasheed H., Matteo M., Baldini D., De Salvia M., Loverro G., Montagnani M. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related Mood Disorders in Adolescents with Severe Hypovitaminosis D. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2016;29:357-361.

Sammon C.J., Nazareth I., Petron I. Recording and treatment of premenstrual syndrome in UK general practice: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:1-7.

Van der Leij L., Schultz W.C., van de Wiel H., van Leeuwen J.H. The premenstrual syndrome. *Ned. Tijdschr. Geneesk* 2010;154:A1341.

Weisz G., Naapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations. *Soc. Sci. Med.* 2009;68:1498-1505.