

La sindrome premenstruale - un modello clinico di compromesso psiconeuroendocrino ciclico

R.E. NAPPI, A. SOMMACAL, S. DETADDEI, G. SANCES¹, A. ORNATI, B. BRUNDU,
P. BALLARIO, F. ALBANI, F. POLATTI

RIASSUNTO: La sindrome premenstruale - un modello clinico di compromesso psiconeuroendocrino ciclico.

R.E. NAPPI, A. SOMMACAL, S. DETADDEI, G. SANCES, A. ORNATI, B. BRUNDU, P. BALLARIO, F. ALBANI, F. POLATTI

La PMS comprende una ampia varietà di sintomi ciclici e ricorrenti di natura fisica, emozionale, comportamentale e cognitiva che si verificano durante la fase luteale del ciclo mestruale e che vanno in remissione rapidamente con l'inizio della mestruazione. L'assenza di criteri diagnostici universalmente riconosciuti pone ancora numerosi problemi sia nella pratica clinica che nella ricerca. La PMS rappresenta un modello del compromesso psiconeuroendocrino ciclico che i sistemi adattativi femminili mettono in atto mensilmente in risposta alle fisiologiche fluttuazioni degli steroidi gonadici. La sua complessità sembra ricondursi alla peculiare soglia di vulnerabilità di ciascuna donna, modulata nell'arco della vita fertile da numerosi fattori non soltanto di natura biologica, ma anche di origine psico-sociale. Stante le caratteristiche distintive della sindrome stessa: la ciclicità, l'eterogeneità, ma soprattutto la soggettività, l'approccio terapeutico alla sintomatologia premenstruale è piuttosto complesso e necessita di essere individualizzato.

SUMMARY: Premenstrual syndrome - a clinical model of a cyclic psychoneuroendocrine compromise.

R.E. NAPPI, A. SOMMACAL, S. DETADDEI, G. SANCES, A. ORNATI, B. BRUNDU, P. BALLARIO, F. ALBANI, F. POLATTI

PMS encompasses a variety of cyclic recurrent symptoms (physical, emotional, behavioural and cognitive) occurring during the luteal phase of the menstrual cycle and remitting shortly following the beginning of menses. The lack of world-wide recognized diagnostic criteria still gives origin to several problems in design of research studies and in clinical practice. PMS represents a clinical model of a cyclic psychoneuroendocrine compromise which female adaptive system plays every month in response to physiologic fluctuations of ovarian steroids. The complexity of the syndrome is related to the peculiar threshold of vulnerability proper to every woman which is modulated during the fertile life by several biological and psychosocial factors. Given the distinctive characteristics of such syndrome, cyclicality, heterogeneity but mainly subjectivity, the therapeutic approach to premenstrual symptomatology is quite complex and requires an individualized management.

KEY WORDS: Sindrome premenstruale, disturbo disforico della fase luteale, soglia neuroendocrina, neurosteroidi, contraccettivi orali.
Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, neuroendocrine threshold, neurosteroids, oral contraception.

Introduzione

La sindrome "della luna" è nota da millenni e ha incarnato nel tempo l'idea della mutevolezza dell'universo femminile, fragile e un po' misterioso. Nell'ultimo secolo, la sindrome premenstruale (PMS) è stata riconosciuta come un'entità patologica vera e propria e numerosi ricercatori hanno identificato i sintomi peculiari che la caratterizzano, definendo via via gli ipotetici fattori causali, i criteri diagnostici e le possibili opzioni terapeutiche (25,34). Da un'accurata analisi della letteratura emerge però che la PMS è ancora un

"work in progress", soprattutto a causa della non univocità degli strumenti diagnostici che porta a conclusioni differenti sul piano epidemiologico, eziopatogenetico e clinico. È indubbio che la PMS rappresenti un modello del compromesso psiconeuroendocrino ciclico che i sistemi adattativi femminili mettono in atto mensilmente in risposta alle fisiologiche fluttuazioni degli steroidi gonadici. La sua complessità sembra ricondursi alla peculiare soglia di vulnerabilità di ciascuna donna, modulata nell'arco della vita fertile da numerosi fattori non soltanto di natura biologica, ma anche di origine psico-sociale. Da ciò derivano, pertanto, la poliedricità sintomatologica, la mancanza di marcatori biochimici e il non sempre agevole approccio terapeutico. Nella pratica clinica, infatti, a fini diagnostici ci si può basare esclusivamente sull'osservazione e sui dati anamnestici riportati dalla donna.

Università degli Studi di Pavia
Clinica Ostetrica e Ginecologica, IRCCS Policlinico San Matteo
¹U.O. Centro Regionale Diagnosi e Cura delle Cefalee, IRCCS Fondazione
Istituto Neurologico "C. Mondino", Pavia

Sindrome Premestruale (PMS) e Disturbo Disforico della Fase Luteale (PMDD)

La PMS comprende un'ampia varietà di sintomi ciclici e ricorrenti di natura fisica, emozionale, comportamentale e cognitiva che si verificano durante la fase luteale del ciclo mestruale e che vanno in remissione rapidamente con l'inizio della mestruazione. La maggior parte delle donne in età fertile sperimenta generalmente uno o più sintomi che possono variare di frequenza e intensità durante cicli mestruali successivi, ma la cui natura è più o meno stabile nel tempo. I sintomi più frequenti sono di natura disforica (irritabilità, labilità emotiva, depressione, ansia), comportamentale (impulsività, conflitto sociale, senso di perdita di controllo e affaticamento) e fisica (gonfiore, tensione mammaria e sintomi dolorosi come cefalea, dolori muscolari e articolari, ecc.) (21, 41). Seppure fino al 75% delle donne sperimentino regolarmente in fase premenstruale alcuni sintomi, essi meritano di essere trattati, in quanto causano distress e interferiscono con la vita della donna, in circa il 20% dei casi (3). Il PMDD è una forma più severa e debilitante di disordine premenstruale che si verifica nel 3-8% dei casi e che comprende sempre almeno un sintomo della serie disforica (30, 37, 62).

La rilevanza clinica della PMS/PMDD deriva dal fatto che i sintomi possono essere così severi da avere un impatto negativo sostanziale nella vita quotidiana della donna e nelle sue relazioni con il partner e i familiari. Anche le funzioni e il ruolo sociale possono risentire della severità della sintomatologia premenstruale, interferendo con la *performance* lavorativa, le attività familiari e sociali, la relazione sessuale (36). Fino all'80% delle donne che soffrono di PMS presenta una riduzione della produttività lavorativa nella settimana che precede la mestruazione, con una maggior perdita di giorni di lavoro e un numero più elevato di accessi al sistema sanitario rispetto a donne che non lamentano sintomi premenstruali (19). I costi socio-sanitari stimati negli USA e in Europa sono elevatissimi anche quando si considerano soltanto le donne con PMDD, la forma più severa di PMS (12, 14, 50).

Criteri diagnostici di PMS/PMDD

L'Organizzazione Mondiale della Salute (WHO) (63) e l'*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* (1) hanno entrambi pubblicato delle linee guida diagnostiche della PMS. La WHO ha prodotto la ICD-10 in cui la definizione di sindrome da tensione premenstruale è inclusa nella sezione ginecologica e richiede la presenza di almeno un sintomo,

la cui severità non è specificata, tra un ampio numero di sintomi sia fisici che emotivi. La ACOG ha proposto dei criteri più stretti di definizione che richiedono la presenza di almeno un sintomo della serie fisica ed emotiva, nei 5 giorni che precedono la mestruazione, che si risolva entro i primi 4 giorni dall'inizio della stessa e che non si ripresenti almeno fino al 13° giorno di 3 cicli mestruali consecutivi. Inoltre, una documentabile disfunzione nella *performance* sociale ed economica deve essere presente e confermata prospetticamente per 2 cicli mestruali successivi. Il PMDD è stato descritto in ambito psichiatrico come una entità clinica separata e codificata dal DSM-IV (2). I criteri diagnostici prevedono che i sintomi premenstruali si verifichino la settimana precedente la mestruazione, siano di intensità tale da interferire con la vita familiare/lavorativa e con le relazioni sociali e scompaiano nei primi giorni della fase follicolare. Almeno 5 sintomi (di cui uno rilevante della serie disforica) a partire da un elenco di 11 sintomi (irritabilità, labilità emotiva, umore depresso, tensione/ansia, ridotto interesse, scarsa concentrazione, mancanza di energia, modificazioni dell'appetito, cambiamenti del sonno, perdita di controllo, altri sintomi fisici) devono essere stati presenti nella maggior parte dei cicli mestruali dell'ultimo anno e devono essere documentati in modo prospettico mediante diario giornaliero per almeno 2 cicli mestruali consecutivi. Inoltre, i sintomi non devono rappresentare una esacerbazione di un disturbo preesistente, presente anche in altre fasi del ciclo mestruale.

L'assenza di criteri universalmente riconosciuti e le limitazioni delle attuali linee guida in termini soprattutto di severità e durata dei sintomi, oltre che di individuazione dei sintomi maggiormente rilevanti sul versante della qualità di vita della donna, pone numerosi problemi sia nella pratica clinica che nella ricerca. È difficile, infatti, disegnare degli studi sul versante eziopatogenetico e terapeutico e prescrivere farmaci per la cura di PMS/PMDD in assenza di criteri diagnostici certi, internazionalmente accettati. Gli studi clinici usano differenti strumenti di rilevazione e quantificazione dei sintomi (fino a 65 scale o questionari per misurare anche 300 sintomi diversi!) e, pertanto, la maggior parte dei dati della letteratura non sono chiaramente comparabili e non permettono di trarre conclusioni univoche (17).

PMS/PMDD e soglia neuroendocrina ciclica

La PMS è un disturbo ad eziologia multifattoriale che si associa ad una ipersensibilità del sistema nervoso centrale (SNC), alle fluttuazioni cicliche degli steroidi gonadici e dei loro metaboliti neuroattivi, in assenza di

alterazioni quantitative (59, 60). La soglia neuroendocrina individuale è modulata da fattori di ordine genetico ed epigenetico e determina le caratteristiche della risposta adattativa dei principali sistemi neurotrasmettitoriali ed ormonali durante la fase luteale (54). Donne maggiormente vulnerabili in termini di neuroattività cerebrale sviluppano sintomi, soprattutto sul versante emotivo, comportamentale e cognitivo in presenza di progesterone ed, in modo significativamente superiore rispetto alle donne che non dimostrano una vulnerabilità premestruale, quando assumono preparati ormonali, quali gli estro-progestinici, la terapia ormonale sostitutiva, ecc. Il progesterone e i suoi due potenti metaboliti – allopregnanolone e pregnanolone – sono particolarmente attivi nel SNC e modulano l'attività di numerosi neurotrasmettitori e neuromodulatori (GABA, serotonina, noradrenalina, endorfine e acetilcolina) coinvolti nella risposta adattativa premestruale delle donne con PMS, influenzando anche l'espressione e la sensibilità recettoriale (16). Le donne con PMS/PMDD sembrano dimostrare una ridotta sensibilità GABAergica che potrebbe ricondursi ad una minor azione ansiolitica dell'allopregnanolone mediata dalla sua interazione con il recettore GABA_A. È possibile che le donne con PMS abbiano un metabolismo del progesterone tale da portare ad una produzione ridotta di allopregnanolone in fase luteale (28, 48, 53, 56, 57). Una peculiare funzionalità del sistema serotoninergico, la cui azione è fortemente interconnessa con quella del GABA, può inoltre predisporre alcune donne alla PMS/PMDD (11, 22). Nella fase sintomatica del ciclo mestruale, i livelli plasmatici di serotonina e il contenuto e l'uptake piastrinico sono significativamente più bassi rispetto alle donne che non riportano sintomi premestruali e risultati analoghi possono essere osservati anche nella fase asintomatica del ciclo mestruale (38, 51). I più bassi livelli di serotonina possono essere attribuiti, almeno in parte, all'aumento mediato dal progesterone dell'attività della monoamino-ossidasi, enzima responsabile della degradazione della serotonina (31). Inoltre, il progesterone modula i meccanismi di trasporto della serotonina e l'attività recettoriale 5-HT_{2A} fortemente implicate nella depressione (46, 47). Anche alterazioni della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) possono giocare un ruolo di rilievo nell'espressione clinica della PMS/PMDD, stante l'azione deprimente sull'entità della risposta di stress da parte del progesterone e dei suoi metaboliti neuroattivi (9).

Complessità dell'approccio terapeutico alla PMS/PMDD

L'approccio terapeutico alla sintomatologia premestruale è piuttosto variegato, stante la complessità dei fattori eziopatogenetici potenzialmente coinvolti

e le caratteristiche distintive della sindrome stessa: la ciclicità, l'eterogeneità, ma soprattutto la soggettività (35). Lo spettro di espressione clinica della sindrome è estremamente ampio e abbraccia dal semplice *discomfort* nei giorni precedenti il flusso mestruale, che potremmo definire parafisiologico, fino ad un vero e proprio quadro di patologia. In ogni caso, si tratta di un disturbo cronico, spesso misconosciuto e non sempre trattato in modo adeguato, in quanto la donna, e talora il medico, lo interpreta come un destino biologico di femminilità che ha però le potenzialità di compromettere notevolmente la qualità di vita della donna e di chi le vive accanto (10). Inoltre, è opportuno ricordare che la PMS è spesso una condizione comorbida che può costituire il terreno di vulnerabilità per varie patologie cicliche quali per esempio la cefalea mestruale, soprattutto di tipo emicranico, un disturbo altrettanto invalidante e, spesso, resistente alla terapia sintomatica (24). In ogni caso, l'obiettivo terapeutico deve essere quello di ridurre il numero dei giorni in fase luteale in cui i sintomi sono presenti e/o di ridurre l'intensità della sindrome.

Tralasciando in questa sede il ricco armamentario terapeutico, dall'approccio dietetico-nutrizionale (alto apporto di carboidrati e più basso consumo di substrati proteici, supplementazione con sali di magnesio e di calcio, ecc.) a quello fito-farmacologico (*Vitex agnus castus*, ecc.) fino a quello cognitivo-comportamentale (almeno 1 volta alla settimana per 3 mesi) e all'uso di farmaci specifici per i differenti sintomi, dalla mastodinia (bromocriptina) alla ritenzione idrica (spironolattone), dalla depressione (SSRIs) all'ansia (benzodiazepine), ecc. è interessante puntualizzare il ruolo attuale delle terapie ormonali, in particolare della contraccezione, nella gestione clinica della sindrome (49). Il razionale della terapia ormonale della PMS/PMDD si basa sul principio che la soppressione dell'ovulazione possa eliminare la sintomatologia premestruale (6). Il blocco dell'attività ovulatoria con analoghi del GnRH comporta, infatti, una remissione del PMDD e l'aggiunta di estradiolo o progesterone può indurre una ricorrenza dei sintomi. Gli analoghi del GnRH hanno importanti effetti collaterali e conseguenze a lungo termine e, pertanto, allo stato attuale non devono essere considerati il trattamento di prima scelta, anche quando per mitigarne parzialmente l'azione negativa si associano schemi differenti di "add-back therapy", cioè di terapia ormonale sostitutiva e anche di tibolone (42, 43, 52, 55).

Gli studi sull'impiego della contraccezione ormonale hanno dato risultati non univoci e disturbi del tono dell'umore possono essere addirittura correlabili all'uso di contraccettivi orali (CO), almeno con le formulazioni del passato (7, 20, 32, 33, 39, 40, 58, 61). Una recente revisione della letteratura sugli effetti dei CO sul tono dell'umore ha concluso che i risultati de-

gli studi sono difficili da interpretare per la molteplicità delle formulazioni e la necessità di un follow-up di maggior durata (44). Sembra evidente, però, che la maggior parte delle donne che assumono CO presenta una minor variabilità del tono dell'umore durante il ciclo mestruale e nel corso della mestruazione (26). Le donne con fluttuazioni del tono dell'umore correlabili all'uso di CO sembrano essere quelle con disturbi affettivi preesistenti. Inoltre, donne con PMS dimostrano un più alto numero di sintomi quando CO ha un rapporto progestinici/etinilestradiolo più elevato, mentre in donne che non hanno PMS è vero il contrario e i sintomi si manifestano più frequentemente in presenza di un alto contenuto estrogenico. CO dominate dal progestinico sembrano influenzare maggiormente l'umore depresso, mentre CO dominate dall'etinilestradiolo sembrano causare una maggior irritabilità premenstruale. Uno studio ben controllato verso placebo ha dimostrato che l'utilizzo della pillola trifasica migliora significativamente la tensione mammaria e il gonfiore, ma non è di alcuna utilità per quanto riguarda i sintomi affettivi, mentre associazioni monofasiche hanno maggior effetto stabilizzante sull'umore rispetto alle bifasiche e alle trifasiche (5, 8). Il ruolo della pausa di assunzione del CO nell'insorgenza di sintomatologia simil-premenstruale non è stato sufficientemente esplorato, ma i dati relativi alla cosiddetta cefalea da sospensione di CO sembrano suggerire che la riduzione o addirittura l'assenza della pausa esercitano un'azione positiva sull'espressione clinica dei sintomi dolorosi. Anche la minimizzazione delle fluttuazioni dei livelli circolanti di estroprogestinici ottenibili con vie di somministrazione alternative

a quella orale (transdermica, vaginale) potrebbe essere di interesse, ma non è ancora stata valutata. Infine, la natura del progestinico, derivato dal progesterone o dal 19-nortestosterone, potrebbe giocare un ruolo, stante la possibile correlazione tra un elevato tono androgenico premenstruale ed aumentati livelli di ansia e di aggressività (23).

La recente introduzione di un'associazione estroprogestinica con drospirenone, un progestinico ad attività antimineralcorticoida e antiandrogenica, si è dimostrata utile nel controllo dei sintomi premenstruali di natura fisica ed emotiva (ritenzione idrica, aumento dell'appetito, umore depresso) in studi prospettici randomizzati ed in aperto (4, 13, 15, 27, 29, 45, 64). Allo stato attuale delle conoscenze, in donne con sintomi severi correlati alla ciclicità mestruale è necessario individualizzare il tipo di CO in termini di tipo di molecole, dosaggio e modalità di assunzione sulla base dell'esperienza clinica e delle caratteristiche della donna.

Conclusioni

Sulla base di queste considerazioni, un consenso internazionale e multidisciplinare sembra opportuno per una adeguata definizione di criteri diagnostici uniformi della PMS/PMDD al fine di disegnare protocolli di ricerca neuroendocrina e clinica che chiariscano ulteriormente l'eziopatogenesi della sintomatologia premenstruale e identifichino gli strumenti terapeutici più efficaci per il benessere e la qualità di vita della donna.

Bibliografia

1. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG) (2000). *Premenstrual syndrome*. Washington, National Guideline Clearinghouse. 2005.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. Washington, DC. American Psychiatric Association 714-718, 1994.
3. ANGST J., SELLARO R., MERIKANGAS K.R., ENDICOTT J.: *The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms*. Acta Psychiatr Scand, 104: 110-16, 2001.
4. APTER D., BORSOS A., BAUMGARTNER W., et al.: *Effect of an oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on general well-being and fluid-related symptoms*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 8:37-51, 2003.
5. BACKSTROM T., HANSSON-MALMSTROM Y., LINDHE B.A., et al.: *Oral contraceptives in premenstrual syndrome: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations*. Contraception, 46:253-68, 1992.
6. BACKSTROM T., ANDREEN L., BIRZNIECE V., et al.: *The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome*. CNS Drugs, 17:325-42, 2003.
7. BANCROFT J., RENNIE D.: *The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms*. J Psychosom Res, 37:195-202, 1993.
8. BANCROFT J., SANDERS D., WARNER P., et al.: *The effects of oral contraceptives on mood and sexuality: a comparison of triphasic and combined preparations*. J Psychosom Obstet and Gynaecol, 7:1-8, 1987.
9. BARBACCIA M.L., SERRA M., PURDY R.H., et al.: *Stress and neuroactive steroids*. Int Rev Neurobiol, 46:243-72, 2001.
10. BARNHART K.T., FREEMAN E.W., SONDEHEIMER S.J.: *A clinician's guide to the premenstrual syndrome*. Med Clin North Am, 79:1457-72, 1995.
11. BETHEA C.L., LU N.Z., GUNDLAH C., et al.: *Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system*. Front Neuroendocrinol, 23:41-100, 2002.
12. BORENSTEIN J., DEAN B.B., ENDICOTT J., WONG J., BROWN C., DICKERSON V., YONKERS K.A.: *Health and economic impact of the premenstrual syndrome*. J Reprod Med, 48: 515-24, 2003.
13. BORENSTEIN J., YU H.T., WADE S, CHIOU C.H., RAPKIN A.: *Effect of an oral contraceptive containing ethinylestra-*

- diol and drospirenone in premenstrual symptomatology and health-related quality of life.* J Reprod Med, 48: 79-85, 2003.
14. BORENSTEIN J., CHIOU C.F., DEAN B., WONG J., WADE S.: *Estimating direct and indirect costs of premenstrual syndrome.* J Occup Environ Med, 47: 26-33, 2005.
 15. BOSCHITSCH E., SKARABIS H., WUTTKE W., et al.: *The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being.* Eur J Contracept Reprod Health Care, 5 (S3):34-40, 2000.
 16. BRITTON K.T., KOOB G.F.: *Neuropharmacology. Premenstrual steroids?* Nature, 392(6679):869-70, 1998.
 17. BUDEIRI D.J., LI WAN PO A., DORNAN J.C.: *Clinical trials of treatments of premenstrual syndrome: entry criteria and scales for measuring treatment outcomes.* Br J Obstet Gynecol, 101: 689-95, 1994.
 18. CAMPBELL E.M., PETERKIN D., O'GRADY K., SANSON-FISHER R.: *Premenstrual symptoms in general practice patients. Prevalence and treatment.* J Reprod Med, 42: 637-46, 1997.
 19. CHAWLA A., SWINDLE R., LONG S., KENNEDY S., STERNFELD B.: *Premenstrual dysphoric disorder: is there an economic burden of illness?* Medical Care, 40: 1101-12, 2002.
 20. CULLBERG J.: *Mood changes and menstrual symptoms with different gestagen/estrogen combinations: a double blind comparison with a placebo.* Acta Psychiatr Scand, 236:1-86, 1972.
 21. DEUSTER P.A., ADERA T., SOUTH-PAUL J.: *Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome.* Arch Fam Med, 8: 122-28, 1999.
 22. DIMMOCK P.W., WYATT K.M., JONES P.W., et al.: *Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review.* Lancet, 356(9236):1131-6, 2000.
 23. ERIKSSON E., SUNDBLAD C., LISJO P., et al.: *Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls.* Psychoneuroendocrinology, 17:195-204, 1992.
 24. FACCHINETTI F., NERI I., MARTIGNONI E., FIORONI L., NAPPI G., GENAZZANI A.R.: *The association of menstrual migraine with the premenstrual syndrome.* Cephalalgia, 13:422-5, 1993.
 25. FRANK R.T.: *The hormonal cause of premenstrual tension.* Arch Neurol Psychiatry, 26: 61-6, 1931.
 26. FRASER I.S., KOVACS G.T.: *The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives.* Med J Aust, 178(12):621-3, 2003.
 27. FREEMAN E.W., KRALL R., RAPKIN A., et al.: *Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder.* J Women Health Gend Based Med, 10:561-9, 2001.
 28. FREEMAN E.W., FRYE C.A., RICKELS K., et al.: *Allopregnanolone levels and symptom improvement in severe premenstrual syndrome.* J Clin Psychopharmacol, 22:516-20, 2002.
 29. FREEMAN E.W.: *Evaluation of a unique oral contraceptive (Yasmin) in the management of premenstrual dysphoric disorder.* Eur J Contracept Reprod Health Care, 7:27-34, 2002.
 30. FREEMAN E.W.: *Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: definitions and diagnosis.* Psychoneuroendocrinology, 28(S3): 25-37, 2003.
 31. GENAZZANI A.R., MONTELEONE P., GAMBACCIANI M.: *Hormonal influence on the central nervous system.* Maturitas, 43 (S1):S11-7, 2002.
 32. GRAHAM C.A., SHERWIN B.B.: *A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive.* J Psychosom Res, 36:257-66, 1992.
 33. GRAHAM C.A., SHERWIN B.B.: *The relationship between retrospective premenstrual symptom reporting and present oral contraceptive use.* J Psychosom Res, 31:45-53, 1987.
 34. GREEN R., DALTON K.: *The premenstrual syndrome.* BMJ, 1: 1007-14, 1953.
 35. HALBREICH U.: *Algorithm for treatment of premenstrual syndromes (PMS): experts' recommendations and limitations.* Gynecol Endocrinol, 20:48-56, 2005.
 36. HALBREICH U., BORENSTEIN J., PEARLSTEIN T., KAHN L.S.: *The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD).* Psychoneuroendocrinology 28 (S3): 1-23, 2003.
 37. HALBREICH U.: *The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder - clinical procedures and research perspectives.* Gynecol Endocrinol, 19: 320-34, 2004.
 38. HALBREICH U., TWOREK H.: *Altered serotonergic activity in women with dysphoric premenstrual syndromes.* Int J Psychiatry Med, 23:1-27, 1993.
 39. 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 Scand, 64:393-7, 1985.
 40. JOFFE H., COHEN L.S., HARLOW B.L.: *Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration.* Am J Obstet Gynecol, 189:1523-30, 2003.
 41. JOHNSON S.R.: *Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners.* Obstet Gynecol, 104: 845-59, 2004.
 42. MORTOLA J.F., GIRTON L., FISHER U.: *Successful treatment for severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin.* J Clin Endocrinol Metab, 72:252A-F, 1991.
 43. MUSE K.N., CETEL N.S., FUTTERMAN L.A., YEN S.C.: *The premenstrual syndrome. Effects of "medical ovariectomy".* N Engl J Med, 311:1345-9, 1984.
 44. OINONEN K.A., MAZMANIAN D.: *To what extent do oral contraceptives influence mood and affect?* J Affect Disord, 70:229-40, 2002.
 45. PARSEY J., PONG A.: *An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin, a low dose combination OC containing drospirenone, a new progestogen.* Contraception, 61:105-11, 2002.
 46. RAPKIN A.J., EDELMUTH E., CHANG L.C., et al.: *Whole-blood serotonin in premenstrual syndrome.* Obstet Gynecol, 70:533-7, 1987.
 47. RAPKIN A.J.: *The role of serotonin in premenstrual syndrome.* Clin Obstet Gynecol, 35:629-36, 1992.
 48. RAPKIN A.J., MORGAN M., GOLDMAN L., et al.: *Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome.* Obstet Gynecol, 90(5):709-14, 1997.
 49. RAPKIN A.: *A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder.* Psychoneuroendocrinology, 28:39-53, 2003.
 50. ROBINSON R.L., SWINDLE R.W.: *Premenstrual symptom: impact on social functioning and treatment-seeking behaviours.* J Women's Health Gender Based Med, 9: 757-68, 2000.
 51. ROJANSKY N., HALBREICH U., ZANDER K., et al.: *Imipramine receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes.* Gynecol Obstet Invest, 31:146-52, 1991.
 52. SCHMIDT P.J., NIEMAN L.K., DANACEAU M.A., et al.: *Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with*

- and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med*, 338:209-16, 1998.
53. SCHMIDT P.J., PURDY R.H., MOORE P.H. Jr., et al.: *Circulating levels of anxiolytic steroids in the luteal phase in women with premenstrual syndrome and in control subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*, 79:1256-60, 1994.
 54. STAHL S.M.: *Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment*. *J Clin Psychiatry*, 59:15-24, 1998.
 55. STUDD J.W.W., LEATHER A.T.: *The need for add-back with gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy*. *Br J Ob Gynaecol*, 103:1-4, 1996.
 56. SUNDSTROM I., ANDERSSON A., NYBERG S., et al.: *Patients with premenstrual syndrome have a different sensitivity to a neuroactive steroid during the menstrual cycle compared to control subjects*. *Neuroendocrinology*, 67:126-38, 1998.
 57. SUNDSTROM I., BACKSTROM T., WANG M., et al.: *Premenstrual syndrome, neuroactive steroids and the brain*. *Gynecol Endocrinol*, 13(3):206-20, 1999.
 58. WALKER A., BANCROFT J.: *Relationship between premenstrual symptoms and oral contraceptive use: a controlled study*. *Psychosom Med*, 52:86-96, 1990.
 59. WANG M., BACKSTROM T., SUNDSTROM I., et al.: *Neuroactive steroids and central nervous system disorders*. *Int Rev Neurobiol*, 46:421-59, 2001.
 60. WANG M., SEIPPEL L., PURDY R.H., et al.: *Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 alpha-pregnane-3,20-dione and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one*. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(3):1076-82, 1996.
 61. WARNER P., BANCROFT J.: *Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle*. *J Psychosom Res*, 32:417-27, 1988.
 62. WITTCHEN H.U., BECKER E., LIEB R., KRAUSE P.: *Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community*. *Psychol Med*, 32: 119-32, 2002.
 63. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): *International Classification of Diseases*, 10th revision. Geneva, 1996.
 64. YONKERS K.A., BROWN C., PEARLSTEIN T.B., et al.: *Efficacy of a new low-dose oral contraceptive in premenstrual dysphoric disorder*. *Obstet Gynecol*, 106: 492-501, 2005.
-

TRADUZIONE ITALIANA
DI ARTICOLI SELEZIONATI DA

International Journal of
GYNECOLOGY
& OBSTETRICS

Editor	J.J. Sciarra (USA)	Honorary Associate	
Assistant Editor:	L. Keith (USA)	Editors:	A. Ingleman-Sundberg (Sweden) W. Kuhn (Germany), L. Hamberger (Sweden)
Managing Editor:	K. Williams (USA)	Office of the Editor:	Department of Obstetrics and Gynecology Northwestern University Medical School 333 East Superior Street, Suite 490 Chicago, Illinois 60611, USA Tel.: +1 312 908 7510 Fax: +1 312 908 8777 E-mail: kwilliams@nmff.nwu.edu
Citations from the Literature:	L. Keith (USA)		
Review Articles:	T. Johnson (USA)		
Symposia and Supplements:	G. Benagiano (Italy)		
Social Issues in Reproductive Health:	M. Fathalla (Egypt), A. Rosenfield (USA)		
Ethical and Legal Issues in Reproductive Health:	R. Cook (Canada) B. Dickens (Canada)		
Statistical Consultant:	G. Del Priore (USA)		
Honorary Editor:	H.A. Kaminetzky (USA)		

Editorial Board: The editorial board is the FIGO Executive Board

Publisher: ELSEVIER SCIENCE IRELAND LTD.

COPYRIGHT © 2006 INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

ALL RIGHTS RESERVED - 0020 - 7292/04/\$30.00

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without permission in writing from the copyright owner, c/o Elsevier Science P.O. Box 181, 100 BM Amsterdam, The Netherlands.

No responsibility is assumed by the Publisher or the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein.

Because of the rapid advances in the medical sciences, the Publisher and FIGO recommend that independent verification of diagnosis and drug dosages should be made.

Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.

Single photocopies of single articles may be made for personal use as allowed by national copyright laws. Permission of the Publisher and payment of a fee is required for all other photocopying, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery. Special rates are available for educational institutions that wish to make photocopies for non-profit educational classroom use.

Permissions may be sought directly from Elsevier Global Rights Department, P.O. Box 800, Oxford OX5 1DX, UK; phone: (+44) 1865 843830, fax: (+44) 1865 853333, e-mail: permissions@elsevier.co.uk. You may also contact Global Rights directly through Elsevier's homepage (<http://www.elsevier.nl>), by selecting 'Obtaining Permissions'.

Italian translation has been cared by CIC Edizioni Internazionali, Roma.

OFFICIAL JOURNAL OF THE
WOMEN'S HEALTH CARE SHARE
NETWORK - DELIVERING
SPONSORED SUBSCRIPTIONS
TO INSTITUTIONS IN
DEVELOPING NATIONS

International Journal of Gynecology and Obstetrics

Official publication of the International Federation of
Gynecology and Obstetrics (FIGO)

EDITOR:

J.J. Sciarra, Professor and Chairman,
Department of Obstetrics & Gynecology,
Northwestern University, Chicago IL, USA

ASSISTANT EDITOR:

L.G. Keith, Northwestern University,
Chicago, IL, USA

2006 Volumes 92-95 12 issues
ISSN: 0020-7292

IJGO Educational Affiliates receive complementary copies of the journal.

For more information visit:
www.igo.org

Personal price:

EUR 214 for European countries;
JPY 28,500 for Japan;
USD 240 for all other countries

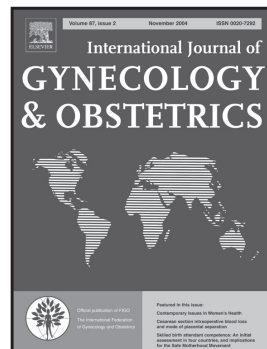
Institutional price:

EUR 1,613 for European countries;
JPY 214,100 for Japan
USD 1,804 for all other countries

The *International Journal of Gynecology & Obstetrics* publishes articles on all aspects of basic and clinical research in the fields of obstetrics and gynecology and related subjects, with emphasis on matters of worldwide interest.

The journal features:

- Editorials
- Articles
- Case Reports
- Brief Communications
- International Calendar
- SOGC Clinical Practice Guidelines
- Review Articles
- Contemporary Issues in Women's Health
- Averting Maternal Death and Disability
- New section: Surgery and Technology



The Journal is included in Elsevier's Women's Health Resources website. To order online, and for further information including a free online sample copy, and a Guide for Authors, check it out today at

www.womenshealth-elsevier.com

and to link to valuable services such as:



ScienceDirect offers immediate access to the abstracts, journal and reference work articles needed for research. Over 7 million full-text articles available online plus access to the leading STM bibliographic databases.



The free email service which delivers Elsevier book and journal tables of contents – directly to your PC.



The integrated online entry point for all your submission needs - the fast and efficient way to submit, track and stay informed.

Please enter my 2006 subscription to *International Journal of Gynecology & Obstetrics* ISSN 0020-7292 at the rate of:

- EUR 214 / JPY 28,500 / USD 240 Personal rate
 EUR 1,613 / JPY 214,100 / USD 1,804 Institutional rate

Order value subtotal _____
EU residents must either state VAT number here _____ or add VAT (or equivalent at your country's rate) @ _____ %VAT

Total EUR/USD/JPY _____

Payment Details

- Cheque / money order / UNESCO coupon made payable to Elsevier enclosed
 I wish to pay by credit card. Your credit card will be debited including VAT when applicable
 Visa American Express Mastercard

Card No. _____ Expiry Date _____

Date _____ Signature _____

ORDER FORM

Name _____
Position _____
Organization _____
Department _____
Address _____
Post/Zip code _____ Country _____
Tel _____ Fax _____
Email _____

THANK YOU FOR YOUR ORDER.



Please return this form to:

Elsevier
Customer Service Department
P.O. Box 211
1000 AE Amsterdam
The Netherlands
Tel: +31 20 485 3757, Fax: +31 20 485 3432
Email: nlinfo-f@elsevier.com