

A PREMENSTRUÁLIS SZINDRÓMA ÉS A SZEROTONERG FUNKCIÓK ÖSSZEFÜGGÉSEI

Gonda Xénia, Bagdy György

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Neurokémiai és Neuropszichofarmakológia Laboratórium, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A premenstruális szindróma neurokémiai hátterével kapcsolatos kutatások arra utalnak, hogy a szerotonerg működések diszregulációja az a közös út, amelyen a premenstruális szindróma kialakulásában szerepet játszó, mind fiziológiai, mind pszichológiai okok konvergálnak. Számos vizsgálat eredménye utal arra, hogy a szerotonerg rendszer működése a ciklus során a gonadális szteroid hormonok vérkoncentrációjával összefüggésben változik. Az ösztrogén plazmakoncentráció emelkedésének következtében például fokozódik az 5HT_{2A} receptorok expressziója azokon az agyterületeken, amelyek az érzelmek, a hangulat, a kogníció és a neuroendokrin szabályozás szempontjából kiemelt szerepet játszanak. A szerotonin szerepét emellett alátámasztja egyrészt a premenstruális szindrómára jellemző depresszióban, szorongásban, agresszióban betöltött szerepe, másrészt a szerotonerg támadáspontú gyógyszerek hatékonysága a premenstruális szindróma terápiajában. Cikkünkben bemutatjuk a premenstruális szindróma neurokémiai hátterével kapcsolatos főbb elméleteket, és részletesen kitérünk a szerotonerg rendszer szerepére. Ismertetjük a szerotonerg rendszer funkcióinak és a gonadális szteroid hormonok vérkoncentrációinak összefüggésével kapcsolatos kutatásokat, valamint a szerotonerg rendszer vonás- illetve állapotjellegű mutatóival kapcsolatos eredményeket. A bemutatott vizsgálatok számos bizonyítékot szolgáltatnak a gonadális szteroidhormonok és a szerotonerg rendszer kölcsönkapcsolatáról, azonban további kutatásokra van szükség annak tisztázásához, hogy a szerotonerg funkciók ciklusfüggő változása miért csak a nők egy részénél vezet a premenstruális szindróma kialakulásához.

KULCSSZAVAK: premenstruális szindróma, szerotonerg rendszer, ösztrogén, progeszteron, gonadális szteroidhormonok, neuroszteroidok

NEUROCHEMICAL BACKGROUND OF THE PREMENSTRUAL SYNDROME: THE ROLE OF THE SEROTONERG SYSTEM

Current research focusing on the biological background of premenstrual syndrome suggests that both psychological and physiological factors exert their effect by means of the dysregulation of the serotonergic function. The results of several studies point to a variation in the function of the serotonergic system throughout the cycle, which is related to the plasma concentration of the gonadal steroid hormones. Certain parameters of serotonergic function show different values in the different phases of the cycle. The rise in oestrogen concentration is followed by an increase in the 5HT_{2A} receptor expression in brain areas responsible for mood, emotion, cognition and neuroendocrine regulation. The role of serotonin is further supported by its role in depression, anxiety, aggression as well as the efficiency of serotonergic agents in the treatment of premenstrual syndrome. In our article we review the main theories concerning the biological background of the premenstrual syndrome, and we outline in detail the role of the serotonergic system. We review the research on the relationship between serotonergic function and gonadal steroid levels as well as the latest results concerning the state- and trait-like parameters of the serotonergic system. The studies reviewed provide evidence for the relationship between the gonadal steroid function and the serotonergic system. Further research is necessary in order to determine why the cycle-dependent variation in the function of the serotonergic system leads to the development of premenstrual syndrome only in vulnerable women.

KEYWORDS: premenstrual syndrome, serotonergic system, oestrogen, progesteron, gonadal steroids, neurosteroids

A premenstruális szindróma a női nemi ciklus luteális fázisában rendszeresen fellépő, ciklikusan visszatérő fiziológiai, pszichológiai és viselkedéses változásokat jelent, amelyek distresszt okoznak és megzavarhatják a mindennapi életvitelt és a társas kapcsolatokat (Reid és Fretts, 1995). Hátterében a női reprodukív ciklust kísérő, azzal összefüggő testi és lelki változások állnak, amelyek a ciklus luteális fázisában szomatikus, pszichés és viselkedéses zavarokat okozhatnak. Ezen testi és lelki folyamatok átélése, tudatosulása eltérő mértékű lehet, és akár a mindennapi életvitelre és a társas kapcsolatokra is rányomhatják bélyegüket.

A premenstruális szindróma a fogamzóképes korú nők 30-75%-át érinti (Reid és Fretts, 1995). Fontos elkülöníteni a premenstruális szindrómát a DSM-IV függelékében szereplő premenstruális diszfóriás zavartól (PMDD), amely a nők 3-8 százalékánál jelentkezik (Reid és Fretts, 1995). Mindkét szindróma esetében a lehetséges tünetek száma száznál is több, és a tünetek a testi-lelki jóllét valamennyi területére kiterjedhetnek. Ezért fontos a PMS és a PMDD felismerése, valamint a háttérben meghúzódó biológiai, pszichológiai és szociológiai okok feltárása annak érdekében, hogy megismerjük, milyen beavatkozásokkal és változtatásokkal előzhető meg a szindróma kialakulása, illetve milyen módon enyhíthetők a tünetek.

A premenstruális szindrómával kapcsolatban különböző országokban és kultúrákban végzett vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a jelenség univerzális és minden kultúrában megjelenik (Gold, 1997). A premenstruális szindróma következtében a hónapról hónapra jelentkező testi és lelki tünetek nem csak a nők számára okoznak rossz közérzetet és általánosságban életviteli és kapcsolati problémákat, hanem gyakran ennek következtében a család és a környezet is szenved, és egyes súlyos esetekben a tünetek akár öngyilkossághoz vagy másokkal szembeni agresszióhoz is vezethetnek. A premenstruális szindróma kutatását azonban nem csak az indokolja, hogy rendkívül elterjedt, hanem az is, hogy jó példája annak, hogy a normális fiziológiai változásokkal összefüggő pszichés jelenségek milyen nagymértékben képesek a jóllét, a jó közérzet, a mindennapi életvitel és a teljesítőképesség befolyásolására.

A PREMENSTRUÁLIS DISZFÓRIÁS ZAVAR (PMDD) KRITÉRIUMAI

A DSM-IV szerint a premenstruális diszfóriás zavar diagnózis feltétele a tünetek legalább két cikluson át való követése. A legutolsó két ciklus során

jelen kell lennie legalább egynek a négy központi tünet közül:

- szomorúság, reménytelenség, önvád érzése
- feszültség vagy szorongás
- jelentős hangulatingadozás, sírásra való hajlam
- tartós irritabilitás, düh, interperszonális konfliktusok

és legalább ötnek a hét további felsorolt tünet közül:

- a szokásos tevékenységek iránti érdeklődés jelentős csökkenése, a társas kapcsolatoktól való visszahúzódás
- a koncentráció nehézsége
- fáradtság, letargia, energiahány érzése
- jelentős étvágyváltozás, amely rendszerint falánksággal vagy egyes ételek fogyasztása iránti fokozott vágygal jár
- hypersomnia vagy insomnia
- annak érzése, hogy a külvilág eluralkodik rajta és nem képes az események kontrollálására
- fizikai tünetek: mellérzékenység vagy a mellek duzzadása, fejfájás, puffadtság érzése, súlygyarapodás, a ruhák, cipő, gyűrűk szorosságának érzése, ízületi vagy izomfájdalmak, esetleg öngyilkossági gondolatok

További kritérium, hogy a tüneteknek az elmúlt év legtöbb ciklusa során meg kellett jelenniük, valamint hogy a tünetek súlyosan zavarják a szociális vagy hivatásbeli szerepek betöltését. Feltétel a tünetek nemi ciklussal összefüggő változása. A tünetek erősségében legalább 30 százalék eltérésnek kell lennie a follikuláris és a luteális fázis között, emellett a tüneteknek a premenstruális szakaszban romlaniuk, majd a menstruáció kezdete után enyhülniük kell.

A PREMENSTRUÁLIS SZINDRÓMA (PMS) KRITÉRIUMAI

Míg a PMDD kritériumai szerepelnek a DSM-IV függelékében, addig a sokkal több nőt érintő premenstruális szindróma diagnosztikai kritériumait csak 2000-ben írták le (Rapkin, 2003). A premenstruális szindróma diagnózis feltétele legalább egy tünet jelenléte az alábbiak közül a menstruációt megelőző 5 napban, a három legutóbbi ciklus mindegyike során:

- depresszió
- dühkitörések
- irritabilitás
- szorongás
- zavartság

- társas visszahúzódás
- mellfeszülés
- hasi puffadás
- fejfájás
- ödémák

További feltétel, hogy a tünetek a menstruáció kezdete után négy napon belül enyhüljenek, és ne jelenjenek meg ismét a ciklus 13. napja előtt, valamint, hogy a tünetek két további cikluson keresztül prospektíven reprodukálhatóak legyenek. Fontos továbbá, hogy a tünetek hátrányosan befolyásolják a társas vagy munkabeli teljesítőképességet (Rapkin 2003).

A legfőbb diagnosztikai eltérés a PMS és a PMDD között, hogy a premenstruális szindróma esetében már egyetlen tünet ciklussal összefüggő megjelenése is elég a diagnózishoz (Steiner 1997). A két külön kritériumrendszer megjelenése azonban mind a páciensek, mind a kutatások szempontjából nagy előrelépést jelent. A PMDD diagnózis DSM-IV-be való felvétele azt jelzi, hogy végre elfogadottá vált, hogy ez a rendellenesség hátrányosan befolyásolja a nők életét és teljesítőképességét, míg a premenstruális szindróma egyezményes kritériumainak megjelenése lehetővé teszi, hogy az enyhébb tüneteket tapasztaló nők esetében is felismerhető legyen a probléma és megfelelő ellátásban részesüljenek. Ugyanakkor a kutatások tervezését, és a különböző kutatások eredményeinek összevetését is nagymértékben elősegíti, hogy a vizsgálati személyeket egységes kritériumrendszer alapján lehet kiválasztani.

A premenstruális szindróma hátterében fiziológiai és pszichés tényezők egyaránt meghatározóak. A normális ciklikus hormonális működésekkel együttjáró változásokat a nők a személyiségük és tapasztalataik által meghatározott keretek közt élik meg, és a szocializáció során kialakult elvárások és attitűdök tükrében interpretálják. Ez határozza meg, hogy valamilyen észlelt, de problémát még nem okozó testi változás vagy jelenség az életvitelt zavaró, vagy kellemetlenséget okozó tünetként jelenik-e meg a nő élményei között, vagy semmilyen befolyást nem gyakorol a mindennapi tevékenységre és a hangulatra. A pszichológiai faktorok mindenképpen jelentős szerepet játszanak a premenstruális szindróma kialakulásában, mégis a hormonális változásokból eredő testi, biokémiai változások az elsődlegesek, és ezt követik az ezekre adott reakció következtében fellépő pszichológiai változások. A következőkben a premenstruális szindróma tüneteinek hátterében álló lehetséges neurokémiai okokat tekintjük át, különös tekintettel a szerotonerg funkciók szerepére.

A PREMENSTRUÁLIS SZINDRÓMA BIOKÉMIAI HÁTTERE

A premenstruális szindrómával kapcsolatban végzett kutatások során több fiziológiai jelenség és folyamat esetében leírták a női nemi ciklus fázisaival való összefüggést, azonban nem tisztázott, hogy ezek oki összefüggésben állnak-e a premenstruális szindróma kialakulásával. Számos különféle elmélet létezik a premenstruális szindróma patofiziológiájával kapcsolatban, amelyek a női reprodukív ciklussal összefüggő fiziológiai változások valamelyikéből indulnak ki. A főbb elméleteket az alábbiakban mutatjuk be.

Ösztrogén-túlsúly és progeszteron-deficiencia

A női nemi ciklus alapvető jellegzetessége a reprodukív folyamatok regulációjában szerepet játszó hormonok szintjének ciklusfüggő ingadozása, így természetes, hogy a legelsők között került fel, hogy ezek a hormonok a premenstruális szindróma kialakulásában is szerepet játszanak. A női nemi ciklus szabályozásában alapvetően négy hormon játszik szerepet: az agyalapi mirigy által termelt FSH és LH, valamint két gonadális szteroidhormon, az ösztrogén és a progeszteron, amelyek aktív metabolitokkal is rendelkeznek. A hormonok plazmakoncentrációja a ciklus során nagymértékű ingadozást mutat, és a koncentrációk éles változásai fontos fiziológiai folyamatok beindulását vonják maguk után.

A gonadális szteroidhormonok szintjének ciklusos változása mindenképpen fontos szerepet játszik, azonban még nem ismert, hogy ez milyen összefüggésben áll a szindróma fiziológiai, pszichológiai és viselkedéses megnyilvánulásaival. Bizonyos tünetek esetében valószínűsíthető, hogy a hatásokat közvetlenül a szteroidhormonok váltják ki (például a mellfeszülés esetén), más tünetek esetében azonban valószínűbb, hogy a hormonok hatásukat valamely központi idegrendszeri neurotranszmitter rendszer közvetítésével fejtik ki (ezt feltételezik a viselkedésbeli, étvágybeli, alvási vagy testhőmérséklet-változások esetében) (Reid és Fretts, 1995).

Kezdetben azt feltételezték, hogy a premenstruális szindróma hátterében a corpus luteum abnormalis neuroregulációja, a luteinizáló hormon (LH) szekréciójának zavara áll. Egyes eredmények szerint a premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében a progeszteron- és LH-szekréció pulzatis mintázatának amplitúdója alacsonyabb, frekvenciája pedig magasabb (Fachinetti et al, 1993;

Fachinetti et al, 1990), és ugyanez a mintázat figyelhető meg egyes szorongásos vagy affektív zavarok esetében is (Fachinetti et al, 1993). Újabb vizsgálatok azonban bizonyították, hogy az LH szekréció a premenstruális szindróma esetében is a normális pulzáló mintázatot követi, így a progeszteron-deficiencia nem nyert bizonyítást. Az eredeti elmélet szerint a megfelelő progeszteronszint ellensúlyozó hatása nélkül a relatíve magas ösztrogén-koncentráció folyadékretenciót, mellszövet-hiperpláziát és a szénhidrát-anyagcsere abnormalitását okozza, a limbikus rendszerben pedig a premenstruális szindróma központi idegrendszeri manifesztációit váltja ki (Reid és Yen, 1981). Később, mivel nem találtak bizonyítékot a luteális funkció abnormalitására, azt tételezték fel, hogy nem önmagában a progeszteron-deficit, hanem a progeszteron szintjének a fiziológias ciklus során fellépő éles csökkenése, azaz a hirtelen progeszteron-megvonás váltja ki a tüneteket, ezt az elméletet sem sikerült azonban alátámasztani. Hasonlóképpen nem találtak bizonyítékot az ösztrogéntúlsúly oki szerepével kapcsolatban sem, ráadásul egyes vizsgálatok eredményei szerint éppen az ösztrogén-megvonás az oka a tünetek felléptének (Reid és Fretts, 1995). Más vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a progeszteron, és kisebb mértékben az ösztrogén plazmakoncentrációja, illetve a koncentráció változása összefügg a premenstruális szindróma súlyosságával (Halbreich, 2003).

A reproduktív ciklusban szerepet játszó hormonok szerepével kapcsolatban tehát számos elmélet létezik, azonban még egyik elméletet sem sikerült bizonyítékokkal kellő mértékben alátámasztani. Nem találtak bizonyítékot arra nézve, hogy a premenstruális szindrómában szenvedő illetve nem szenvedő nők jelentős mértékben eltérnek egymástól akár az ösztrogén- vagy a progeszteron-plazmakoncentrációk, akár ezek arányának tekintetében. Az azonban elfogadott, hogy a hormonszintek ciklikus ingadozása fontos a premenstruális szindróma kialakulásában. A hormonszintek változása azonban nem az egyetlen ok a premenstruális szindróma hátterében. A tüneteket valószínűleg a normális hormonszintekre adott abnormalis neurotranszmitter válasz okozza (Halbreich, 2003). Ezért ma azt tartják, hogy a normális ovarialis funkció, illetve az ezzel összefüggő endokrinológiai változások indítják be a premenstruális szindrómához kapcsolódó biokémiai történéseket a központi idegrendszerben és a többi szövetben (Steiner, 1997). A legkorszerűbb elméletek egy, a normális endokrin történések által kiváltott pszichoneuroendokrin mechanizmust ételeznek fel,

amelynek tengelyében az endokrin befolyás alatt álló központi idegrendszeri neurotranszmitterek állnak.

Neuroszteroidok

A premenstruális szindróma első, laboratóriumi módszerekkel kimutatható markere, hogy a luteális fázisban a premenstruális szindrómában szenvedő nők szérum allopregnanolon szintje alacsonyabb, mint a premenstruális szindrómában nem szenvedőké, ennek oka azonban nem ismert. Az allopregnanolon és a pregnanolon a progeszteron két neuroszteroidként ismert pszichoaktív metabolitja, melyek a központi idegrendszerben képződnek, és a GABA_A receptoron ellentétes hatást fejtenek ki. Míg az allopregnanolon a receptoron agonistaként viselkedik és így nyugtató, szorongásoldó hatást fejt ki, addig a GABA_A-antagonista pregnanolon szorongást indukál. Leírták, hogy a premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében a metabolizmus a pregnanolon irányába tolódik el, ami azt jelenti, hogy a szorongáskeltő anyagból túlsúly, a szorongáscsökkentő anyagból pedig deficiencia lép fel, ami különösen hajlamossá teszi a szorongásra. Az azonban nem egyértelmű, hogy a metabolizmus eltérése genetikailag adott, vagy környezeti hatásra alakul ki (Erős, 1998).

Mivel az allopregnanolon a GABA_A receptorhoz kötődve fokozza a receptor érzékenységét a GABA iránt, így ha ennek szintje alacsonyabb, az a GABA_Ag inhibíció csökkenését vonja maga után, aminek következtében fokozódik a központi idegrendszer érzékenysége az excitatorikus ingerrel és a stresszel szemben. Ez önmagában is hajlamossá teszi arra, hogy bármilyen, ezzel egyidőben jelenlévő pszichogén stresszor hatására szorongás alakuljon ki, és ekkor az idegrendszer nehezebben alkalmazkodik a luteális fázisra jellemző hormonszint-változások hatásaihoz is. Azt is feltételezik, hogy a GABA-agonista hatású anyagok, mint az allopregnanolon hatására nő a szerotonin-receptorok expressziója, és így enyhülnek a depresszió tünetei is (Berga, 1998). Pregnanolon hatására ezzel szemben a premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében csökken a szakkádikus szemmozgások sebessége – ez utóbbi a benzodiazepin/GABA_A receptoron ható anyagok által kiváltott központi idegrendszeri depresszió mutatója (Sundström és Backström, 1998) – azonban a késő luteális fázisban csak a kontrollcsoport esetében figyelhető meg a szakkádikus szemmozgások sebességének csökkenése, premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében nem.

A szerotonerg rendszer szerepe

A legkorszerűbb elméletek a premenstruális szindróma háttérében a neurotranszmitterek és neuro-modulátorok szerepét tételezik fel. Valószínű, hogy a tüneteket nem a gonadális szteroidok szintjének vagy relatív koncentrációjának normálistól való eltérése, hanem a normális hormonokra adott, a normálistól eltérő neurotranszmitter válasz okozza. A gonadális szteroidok a központi idegrendszerben számos különböző mediátoron keresztül fejthetik ki hatásukat, szóba kerültek a katekolaminok, a monoaminerg rendszer, az endogén opioidok, a GABA, a prosztaglandin és a szerotonin is. A szerotonin szerepe azért is nagyon valószínű, mert a hangulat szabályozására kifejtett hatását a depresszióban (Mann, 1999), szorongásban (Kántor et al, 2000), agresszióban (Gonda és Bagdy, 2003a; Gonda és Bagdy 2003b) betöltött szerepe is igazolja. A premenstruális szindróma esetében nem csak az abnormalis szerotonerg funkciót sikerült igazolni, de a szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI) is hatékonynak bizonyultak a terápiában (Freeman et al, 1999; Rapkin, 2003).

Emellett más szerotonerg hatóanyagok is hatékonynak bizonyultak a premenstruális szindróma kezelésében. Ilyenek a fenfluramin (Brzezinski et al, 1990), az mCPP (Su et al, 1997), illetve a triptofán (Steinberg et al, 1999). Így feltételezhető, hogy a szerotonerg működések diszregulációja az a közös út, amelyen a premenstruális szindróma kialakulásában szerepet játszó, mind fiziológiai, mind pszichológiai okok konvergálnak. Ezt az is megerősíti, hogy egyes elméletek szerint a szerotonin-anyagcsere genetikailag meghatározott szabályozási zavara az a tényező, ami hajlamosít a szélsőséges kedélyállapotokra, és így érzékenyvé teszi a nőt a normális hormonális változásokkal szemben is (Erős et al, 1996).

A szerotonerg rendszer szoros kölcsönkapcsolatban áll a gonadális szteroidhormonokkal. Úgy tűnik, hogy a premenstruális szindrómában szenvedő nők biokémiaileg megváltozott érzékenységet mutatnak a szerotonerg rendszer hatásaira, és ennek következményei viselkedéses szinten is megjelennek. Vizsgálatok eredménye szerint a szerotonin gátló hatást fejt ki az olyan tünetekre, mint az irritabilitás, érzelmi labilitás és a depresszió (Melke et al, 2003). Az agyi szerotonerg transzmisszió csökkenése ugyanakkor alacsony impulzuskontrollt, depressziós hangulatot, irritabilitást és fokozott szénhidrátéhséget eredményez, amelyek egybevágnak a premenstruális szindróma tüneteivel is (Steiner et al, 2003).

Bár a premenstruális szindróma patobiológiája még nem teljesen ismert, mégis sokan kapcsolat tételeznek fel a premenstruális szindróma és más pszichiátriai rendellenességek, például a depresszív zavarok között. A premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében gyakrabban fordul elő a kórtörténetben korábbi major depressziós epizód, és nagyobb a valószínűsége annak is, hogy a későbbiek során depresszió alakul ki náluk. Ezért merült fel, hogy a depresszióval kapcsolatos, a szerotonerg rendszer szerepét feltételező elméletek megállhatják a helyüket a premenstruális szindróma patofiziológiája esetében is. Azonban a központi idegrendszerben található különböző szerotonerg pályák és receptorok eltérő szerepet játszanak a premenstruális szindróma kialakulásában, és míg néhány paraméter csak a ciklus tünetekkel járó, luteális fázisában abnormalis, addig más paraméterek az egész ciklus során eltérnek a normális esetben tapasztaltaktól (Kouri és Halbreich, 1997). A szerotonerg rendszer egyes értékei egészséges nők esetén is a ciklus bizonyos fázisaihoz kötődtek, más mutatók pedig a ciklus bármely pontján eltérnek a férfiak esetében mérhető értéktől (Bagdy és Arató 1998, Arató és Bagdy, 1998). Ez azt jelenti, hogy a szerotonerg funkciók terén egyaránt vannak vonásjellegű és állapotjellegű eltérések a premenstruális szindróma esetében. A fentebbi eredmények arra utalnak, hogy a szerotonerg rendszer jelentős szerepet játszik a premenstruális szindróma háttérében. A legújabb elméletek azt feltételezik, hogy a gonadális szteroidhormonok a hangulatra, illetve a premenstruális szindróma egyes testi tüneteire gyakorolt hatásukat a szerotonerg rendszer közvetítésével fejtik ki.

A SZEROTONERG RENDSZER ÉS A GONADÁLIS SZTEROIDHORMONOK KAPCSOLATA

A gonadális hormonok vérszintjének változása szoros kapcsolatban áll a szerotonerg rendszer aktivitásával. A szteroidhormonok számos ponton lépnek kölcsönhatásba a szerotonerg rendszerrel (Biegon, 1990). Mind az ösztrogén, mind pedig a progeszteron képes a szerotonerg neuronokban a triptofán-hidroxiláz (Pecins-Thompson et al, 1996) és a szerotonin transzporter gén expressziójának módosítására (Pecins-Thompson et al, 1998). Az ösztrogén a szerotoninszintézis fokozása mellett a szerotonin-metabolizmust is befolyásolja a monoamino-oxidázra gyakorolt hatásán keresztül (Kouri és Halbreich, 1997). Az ösztrogén és a szerotonin kapcsolatát mutatja, hogy menopausá-

ban lévő nők esetében ösztriol kezelés után fokozódik a szerotonerg aktivitás (Halbreich et al, 1995), illetve emelkedik az 5-HIAA koncentráció a vizeletben. Progeszteronadagolás hatására fokozódik, progeszteronmegvonást követően pedig csökken a patkányagy egyes területein a szerotonin uptake és turnover. Szülés után az ösztrogén és a progeszteronszint éles csökkenésével párhuzamosan a szerotonin koncentráció is csökken egekben (Fink és Sumner, 1996). Ezek az eredmények összességükben arra utalnak, hogy a gonadális szteroidok vérkoncentrációjának csökkenése a késő luteális fázisban a szerotonerg funkciók csökkenését vonja maga után.

Ösztrogénkezelés hatására csökken az $5HT_1$ receptorsűrűség, és nő az $5HT_2$ receptorsűrűség (Biegon és McEwen, 1982). A ciklus közepén az ösztrogénszint hirtelen emelkedése az $5HT_{2A}$ receptor mRNS mennyiség háromszorosra fokozódását eredményezi a nőstény patkány agyában a dorzális raphe magvak területén (Fink és Sumner, 1996), és már kisebb mértékű hirtelen ösztrogénszint fokozódás esetén is azt tapasztalták, hogy a cortexben és a nucleus accumbensben fokozódik az $5HT_{2A}$ receptorok száma (Fink és Sumner, 1996). Az eredmények összegzése arra utal, hogy az ösztrogén szignifikánsan fokozza az $5HT_{2A}$ receptorok expresszióját a frontális cortexben, a cinguláris cortexben, a szaglóagyban és a nucleus accumbens területén, amelyek a kogníció, az érzelmek, a hangulat, a mentális állapotok és a neuroendokrin szabályozás szempontjából is fontos területek (Fink és Sumner, 1996). Az eredmények azt mutatják, hogy az ösztrogén hangulatra és mentális állapotra gyakorolt akut hatását, legalábbis részben, az $5HT_{2A}$ receptorsűrűség változása közvetíti. Az $5HT_{2A}$ receptor expresszió és a depresszió, illetve az öngyilkosság összefüggését már korábban leírták (Biegon et al, 1990), emellett ezek a receptorok feltételezhetően a hőhullámok létrejöttében is szerepet játszanak (Gudelsky et al, 1986). A hőhullámok megjelenése a premenstruális szindróma egyik gyakori tünete (Hahn et al, 1998), és bár a hőhullámok kialakulásának háttere még nem teljesen tisztázott, feltételezhető, hogy kialakulásuk a hőmérséklet alapszintjének (set point temperature) változásával függ össze. Az $5HT_{2A}$ receptorok aktiválása csökkenti, az $5HT_{2A}$ és $5HT_{2C}$ receptorok aktivációja növeli a testhőmérsékletet (Bagdy és To, 1997, Bagdy 1998, Arató és Bagdy, 1998, Kántor et al, 2001). A hőhullámok kialakulásának hátterében valószínűleg az ösztrogén is szerepet játszik, mivel a hőhullámok elsősorban akkor jelentkeznek, amikor a vérben az

ösztrogén koncentrációja lecsökken. Valószínű, hogy az ösztrogén a szerotonerg rendszer közvetítésével, az $5HT_{1A}$ és $5HT_{2A}$ receptorok expresszióján illetve szenzitizációján keresztül befolyásolja a hőhullámok kialakulását (MacLusky és McEwen, 1978).

A SZEROTONERG FUNKCIÓK VONÁSJELLEGŰ ÉS ÁLLAPOTJELLEGŰ ELTÉRÉSEI PREMENSTRUÁLIS SZINDRÓMÁBAN

A kutatások eredményei alátámasztják, hogy a szerotonerg rendszer működése a ciklus során a gonadális szteroidhormonok vérkoncentrációjával összefüggésben változik, azonban a változás mintázata a szerotonerg rendszer egyes komponenseinek esetében eltér. Egyes szerotonerg paraméterek csak a luteális, illetve csak a follikuláris fázisban mutatnak eltérő értéket a premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében (állapotjellegű eltérések), míg más mutatók az egész ciklus során abnormálisak (vonásjellegű eltérések). Vannak olyan értékek is, amelyek egyáltalán nem mutatnak eltérést premenstruális szindrómában, és vagy az egész ciklus során változatlanok, vagy minden nő esetében egyforma ciklusfüggő eltéréseket mutatnak (Kouri és Halbreich, 1997).

Állapotjellegű eltérések

Premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében a luteális fázisban alacsonyabb a szerotonin plazmakoncentrációja (Rapkin et al, 1988), és csökken a vérlemezke szerotonin uptake (Ashby et al, 1990). A follikuláris fázisban emellett premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében alacsonyabb a vérlemezke imipramin binding, a szerotonin uptake azonban nem (Rojansky et al, 1991).

A provokációs tesztek eredményei szintén arra utalnak, hogy a nemi ciklus során premenstruális szindrómában szenvedő illetve nem szenvedő nők esetében eltérő módon változnak a szerotonerg funkciók. Orális triptofánbevitel hatására PMS-ben szenvedő nők esetében a luteális fázisban csökkent kortizol és prolaktin válasz mérhető a follikuláris fázishoz képest (Kouri és Halbreich, 1997), ami a szerotonerg rendszer reszponzivitásának változására utal. Az $5HT_{2A}$ és $5HT_{2C}$ agonista mCPP hatására PMS-ben szenvedő nők esetében szintén csökkent kortizol válasz mérhető a luteális fázisban a follikuláris fázishoz képest (Kouri és Halbreich, 1997; Su et al, 1997), azonban a prolaktin válasz ez esetben nem mutat eltérést.

Vonásjellegű eltérések

A fentebbi eredmények arra utalnak, hogy premenstruális szindrómában a ciklus egyes fázisai-ban a szerotonerg rendszer mutatói eltérnek az egészséges nők esetében mérhető értékektől, ami a szerotonerg mutatók állapotfüggő eltéréseire utal. Egyes neuroendokrin eltérések azonban az egész ciklus alatt kimutathatók a premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében, ami arra utal, hogy vonásjellegű eltérések is megfigyelhetők a szerotonerg rendszer működésében. Ilyen a fenfluraminra (Gold és Severino, 1994), illetve az intravénás triptofánra (Bancroft et al, 1991) adott csökkent prolaktinválasz. Emellett premenstruális szindrómában szenvedő nők esetében az egész ciklus során alacsonyabb szerotonin transzporter sűrűség mérhető, mint az egészségeseken (Melke et al, 2003).

Számos bizonyíték támasztja tehát alá, hogy a szerotonerg rendszer működése a gonadális szteroidokkal kölcsönhatásban változik a női nemi ciklus során, nem tudjuk azonban, hogy mi az oka, hogy a nők csak egy bizonyos részénél alakul ki premenstruális szindróma. Lehetséges, hogy a szerotonerg funkciók változásával szembeni fokozott érzékenység áll a jelenség hátterében, ami csak egy olyan specifikus inger hatására manifesztálódik, mint a hormonszintek ciklikus ingadozása (Kouri és Halbreich, 1997). Valószínű, hogy ez az érzékenység fokozott sérülékenységet és hajlamot jelent, és az életesemények és körülmények hatására dől el, hogy megjelenik-e a rendellenesség.

Egyéb központi idegrendszeri neurotranszmitter rendszerek

Az ösztrogén számos ponton képes a központi idegrendszer működését közvetlenül befolyásolni. Számos gén transzkripcióját szabályozza, és ezáltal olyan fehérjék termelődését szabályozza, amelyek fontos szerepet töltenek be a neurotranszmitterek, neurotranszmitter-transzporterek és neuropeptidek szintézisében és lebontásában, a receptorok működésében, emellett hatással vannak a növekedési faktorok és a szignáltranszdukcióban résztvevő fehérjék termelődésére is (Rubinow et al, 1998). Az ösztrogén hatással van a vér-agy gát funkcióra, a neuronális növekedésre, a neurotranszmitter funkciókra, a jelátvitelre, és a gén-expresszióra is. Ösztrogén hatására egyes területek

vérátáramlása fokozódik, és fokozódik a neuronok glükóz- és oxigénfelvétele. Az ösztrogén hatást fejt ki a gliasejtekre, befolyásolja a membrán-ioncsatornák működését, fokozza a neuronok excitabilitását és csökkenti a görcküszöböt, stimulálja a dendritnövekedést és a szinaptogenezist, valamint fontos szerepet tölt be a neuroprotekciónban is (Halbreich, 2000).

Az ösztrogén a kolinerg rendszer működését is befolyásolja. A preoptikus areaban, az amygdalában, a frontális cortexben és a hippocampus egyes területein serkenti az acetilkolinészteráz aktivitást (McEwen et al, 1997), ugyanakkor növeli a muszkarinreceptor expressziót a mediális, laterális és ventromediális hipotalamuszban, de csökkenti a preoptikus areaban. A hipotalamuszban emellett fokozza az acetilkolin által kiváltott neuron-tüzelést is (Halbreich, 2003).

Az ösztrogén szelektíven serkenti az agyi noradrenerg aktivitást is. A noradrenalin turnover fokozódik, csökken a noradrenalin uptake és a noradrenalin metabolizmus a MAO és a COMT aktivitás gátlása következtében. Emellett az ösztrogén fokozza a β -receptor kötést is (Halbreich, 2003).

Az ösztrogén csökkenti a dopaminreceptorok érzékenységét, fokozza a GABA agonisták kötődését, a GABA receptorok upregulációját okozza és csökkenti a glutaminsav dekarboxiláz aktivitást a hipotalamuszban (Halbreich, 2003).

Az ösztrogén és a progeszteron egyaránt képes befolyásolni a renin-angiotenzin rendszer működését. A májban az angiotenzinogén képződés serkentése révén az ösztrogén fokozza a rendszer működését, ami szerepet játszik a ciklus során jelentkező puffadás és testsúlynövekedés hátterében. Ugyanakkor a progeszteron mineralokortikoid aktivitása révén fokozza a nátriumürítést és a fentebbi tünetek ellenében hat (Halbreich, 2003). Az ösztrodiolkoncentráció ciklikus ingadozása a központi idegrendszeri CRH szekréciót is befolyásolja: a késő luteális fázisban csökken a CRH szekréció, ami hangulati zavarokra hajlamosít (Halbreich, 2003).

Az ösztrogén nagy általánosságban fokozza a hangulat, a viselkedés és a kognitív funkciók szabályozásában szerepet játszó neurotranszmitter rendszerek működését és fokozza a neuronális excitabilitást. A progeszteron ezzel szemben általában gátló hatást fejt ki a neuronális aktivitásra.

Terápiás lehetőségek a szerotonerg rendszerre ható gyógyszerek alkalmazásával

A premenstruális szindróma súlyosabb esetei, illetve a premenstruális diszfóriás zavarban szenvedő páciensek gyakran szorulnak gyógyszeres kezelésre. A vizsgálatok eredményei alapján a leghatékonyabb terápia a luteális fázisban adott kisdózisú SSRI kezelés (Romano et al, 1999). A szerotonerg támadáspontú szerek hatékonysága az egyéb antidepresszánsokkal szemben szintén a szerotonerg rendszer szerepét támasztja alá (Eriksson et al, 1995; Freeman et al, 1996; Pearlstein et al, 1997). Bár a folyamatos kezelés is már az első ciklus során javulást eredményez (Yonkers et al, 1997), előnyösebbnek tűnik az intermittáló, csak a luteális fázisban adott kezelés, amely kevesebb mellékhatással jár, és biztonságosabb, mint a hosszú időn át tartó folyamatos adagolás (Halbreich et al, 2002). Az intermittáló séma alapján általában a teljes luteális fázis során, a mensest megelőző 14 napon át folyamatosan kell szedni a gyógyszert, azonban újabb vizsgálatok szerint a luteális fázis során mindössze két alkalommal, a ciklus 14. és 21. napján adott nagydózisú fluoxetin is hatékony (Miner et al, 2002). A vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy szemben az affektív és szorongásos zavarok kezelésében szerzett tapasztalatokkal, a premenstruális szindróma esetében a hatás hamar kialakul, és a terápiás dózis is kisebb, mint az SSRI szerek egyéb indikációi esetében (Halbreich et al, 2002, Eriksson 1999).

A női nemi ciklus során a gonadális szteroidhormonok szintjének ciklikus ingadozását számos egyéb testi és lelki folyamat változása kíséri, ami a mindennapi tevékenységre, jóllétre és a társas kapcsolatokra is hatással van. Bár a női nemi ciklussal összefüggő változásokra és tünetekre, valamint a premenstruális szindrómára számos kutatás irányul, még mindig keveset tudunk arról, hogy a jelenségek háttérben milyen folyamatok játszanak szerepet, és ezek hogyan függenek össze a testi és lelki tünetekkel. A szerotonerg rendszer szerepe alapvetőnek látszik, hatékony terápiás lehetőségeket is kínál, ennek ellenére még számos vizsgálat szükséges a premenstruális szindróma háttérben álló testi és lelki tényezők megértéséhez.

Támogatások

A munka az EU 6. keretprogram (LSHM-CT-2004-503474), az OTKA 022256/1997 és 032398/2000, az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium tárcaszintű kutatási támogatásával (058/2003), valamint az Oktatási Minisztérium PhD ösztöndíja segítségével készült.

Levelezésért felelős szerző:

Bagdy György

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet
Neurokémiai és Neuropszichofarmakológiai

Laboratórium

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.

Tel. 36-1-391 5407 Fax: 36-1-391 5305

e-mail: bag13638@mail.iif.hu

IRODALOM

- Arato M. and Bagdy, G.: Gender difference in m-CPP challenge test in healthy volunteers. *Int. J. Neuropsychopharmacology* 1: 121-124, 1998.
- Ashby CR, Carr AL, Cooke CL, Steptoe MM, Franks DD. Alteration of 5HT uptake by plasma fractions in the premenstrual syndrome. *J Neural Transm* 1990.
- Bagdy, G.: Serotonin, anxiety and stress hormones: Focus on receptor subtypes, species and gender differences. *Ann. NY. Acad Sci.* 851: 357-363, 1998. (In: *Stress of Life from Molecules to Man*, ed.: P. Csermely, The New York Academy of Sciences, New York, New York, 1998)
- Bagdy, G, To, C.T.: Comparison of relative potencies of i.v. and i.c.v. administered 8-OHDPAT gives evidence of different sites of action for hypothermia, lower lip retraction and tail flicks. *Eur. J. Pharmacol.* 323: 53-58, 1997.
- Bagdy, G, Arato M.: Gender-dependent dissociation between oxytocin but not ACTH, cortisol or TSH responses to m-chlorophenylpiperazine in healthy subjects. *Psychopharmacology* 136:342-348, 1998.
- Bancroft J, Cook A, Davidson D. Blunting of neuroendocrine response to infusion of Ltryptophan in women with premenstrual mood change. *Psychol Med* 1991; 21: 305312.
- Baker FC, Warier JJ, Vieira EF, Taylor SR, Driver HS, Mitchell D. Sleep and 24 hour body temperatures: a comparison in young men, naturally cycling women and women taking hormonal contraceptives. *J Physiol* 2001; 530.3: 565-574.
- Barnhart KT, Freeman EW, Sondheim SJ. A clinicians guide to the premenstrual syndrome. *Med Clin North Am* 1995; 79(6) 1457-1472.
- Berga S. Understanding premenstrual syndrome. *Lancet* 1998; 351(9101) 465-466.
- Biegon A, Greenspoon A, Blumenfeld B, Bleich A, Apter A, Mester R. Increased serotonin 5HT₂ receptor binding on blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;100(2)165-7.
- Biegon A. Effects of steroid hormones on the serotonergic system. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 427-32.
- Biegon A, McEwen BS. Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neurosci* 1982; 2: 199-205.
- Brzezinski AA, Wurtman JJ, Wurtman RJ, Gleason R, Greenfeld J, Nader T. d-Fenfluramine suppresses the increased calorie and carbohydrate intakes and improves the mood of women with premenstrual depression. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 296-301.
- Eriksson E. Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of premenstrual

- dysphoria. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14 suppl 2: S27-33
- Eriksson E, Hedberg MA, Andersch B, Sundblad C. the serotonin reuptake inhibitor paroxetine is superior to the noradrenaline inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 167-176.
- Erős E. A praemenstruális szindróma jelentősége és kezelési lehetőségei. *Lege Artis Medicinæ* 1998; 8(7-8) 486-492.
- Erős E, Rockenbauer M, Czeizel E. A PMS fogalma és hazai gyakorisága. *Orvosi Hetilap* 1996; 137(46) 2615-2619.
- Fachinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fiorini L, Nappi G, Genazzani AR. Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1123-1127.
- Fachmetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fiorini L, Sances G, Genazzani AR. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 269-277.
- Fink G, Sumner BE. Oestrogen and mental state. *Nature* 1996; 383(6598) 306
- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Wittmaack FM. Sertraline versus desipramine in the treatment of premenstrual syndrome: An open label trial. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 7-11.
- Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome / premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 932-939.
- Gold, JH. Premenstrual dysphoric disorder: what's that? *The Journal of the American Medical Association* 1997; 278(12)1024-1025.
- Gold JH, Severino S. Premenstrual dysphorias, myths, and realities. Washington D.C.: American Psychiatric Association Press, 1994.
- Gonda X, Bagdy G.:A szerotonin mint az agresszió biológiai korrelátuma. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 5: 125-132, 2003.
- Gonda X, Bagdy G.:A szociális státusz hatása az agressziót meghatározó biológiai paraméterekre. *Psychiatria Hungarica* 18: 147-153, 2003.
- Gudelsky GA, Koenig JI, Meltzer HY. Thermoregulatory responses to serotonin (5HT) receptor stimulation in the rat. Evidence for opposing roles of 5HT₂ and 5HT_{1A} receptors. *Neuropharmacology* 1986; 25(12) 1307-13
- Halbreich U, Rojansky N, Oalter S, Tworek H, Hissin P, Wang, KE. Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women. *Biol Psychiatry* 1995; 37(7) 4344-41.
- Halbreich U. Gonadal hormones, reproductive age and women with depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1163-1164.
- Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002; 100(6) 1219-1229.
- Halbreich U. The etiology, biology and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 55-99.
- Hahn PM, Wong J, Reid RL. Menopausal-like hot flashes reported in women of reproductive age. *Fertil Steril* 1998; 70 (5) 913-8.
- Hartmann E. Dreaming sleep (the D-state) and menstrual cycle. *J Nerv Ment Dis* 1966; 143: 406-416
- Ho MA. Sex hormones and the sleep of women. PhD Thesis, Yeshiva University, 1972.
- Kantor, S, Anheuer, Z. E. and Bagdy, G.: High social anxiety and low aggression in fawnhooded rats. *Physiol. Behav.* 71: 551-557, 2000.
- Kantor, S, Graf M, Anheuer, Z. E. and Bagdy, G.: Rapid desensitization of 5-HT_{1A} receptors in Fawn-Hooded rats after chronic fluoxetine treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 11: 15-24, 2001.
- Kouri EM, Halbreich U. Premenstrual disorders. State and trait serotonergic abnormalities in women with dysphoric premenstrual syndromes. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(4) 767-770.
- Lee KA, Shaver JF, Giblin EC, WOODS NF. Sleep pattern related to menstrual cycle phase and premenstrual affective symptoms. *Sleep* 1990; 13(5) 403-9.
- MacLusky NJ, McEwen BS. Oestrogen modulates progesterin receptor concentrations in some rat brain regions but not in others. *Nature* 1978; 274(5668) 276-8
- Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 Suppl 1: S99-S105.
- McEwen BS, Alves SE, Bulloch K. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 1997; 48 suppl. 7: s.8-s15.
- Melke J, Westberg L, Landén M, Sundblad C, Eriksson O, Baghei F, Rosmond R, Eriksson E, Ekman A. Serotonin transporter gene polymorphisms and platelet [3H]paroxetine binding in premenstrual dysphoria. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 446-458.
- Miner C, Brown E, McCray S, Gonzales J, Wohlreich M 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) 417-433.
- Morofushi M, Shinohara K, Kimura F. Menstrual and circadian variations in time perception in healthy women and women with premenstrual syndrome. *Neurosci Res* 2001; 41(4) 339-344.
- Nakayama K, Nakagawa T, Hiyama T, Katsu, H, Wakutsu N, Koga M, Usijima S. Circadian changes in body temperature during the menstrual cycle of healthy adult females and patients suffering from premenstrual syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res* 1997; 17(4) 155-164.
- Parry BL, Mendelson WB, Duncan, CW, Sack DA, Wehr TA. Longitudinal sleep EEG, temperature and activity measurement across the menstrual cycle in patients with premenstrual depression and in age-matched controls. *Psychiatry Res* 1989; 30: 285-303.
- Parry BL, Berga SL, Kripke DF, Klauber MR, Laughlin GA, Yen SS, Gillin JC. Altered waveform of plasma nocturnal melatonin secretion in premenstrual depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(12) 1139-46.
- Parry BL, Hauger L, LeVeau B, Mostofi N, Cover H, Clopton P, Gillin JC. Circadian rhythms of prolactin and thyroid-stimulating hormone during the menstrual cycle and early versus late sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1996; 62: 147-160.
- Parry BL, LeVeau B, Mostofi N, Naham HC, Loving R, Clopton P. Temperature circadian rhythms during the menstrual cycle and sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal comparison subjects. *J Biol Rhythms* 1997; 12(1) 34-46.
- Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders.

- Neuropsychopharmacol 2001; 25 (suppl.5) 102-108.
- Pearlstein TB. Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome, menopause and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2) 646-653.
- Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA. Comparison of fluoxetine, bupropion and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 261-266.
- Pecins-Thompson M, Brown NA, Kohama SG, Bethea CL. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression by ovarian steroid hormones in rhesus macaques. *J Neurosci* 1996; 16(21) 7021-9.
- Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL. Regulation of serotonin reuptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Mol Brain Res* 1998; 53 (1-2) 120-9
- Prosser RA. Serotonin phase-shifts the mouse suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain Res* 2003; 966: 110-115.
- Rapkin AJ, Buckman TD, Stuphin MS. Platelet monoamine oxidase B activity in women in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1536-1540.
- Rapkin, A. A review of treatment of premenstrual syndrome és premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 39-53.
- Reid, RL, Yen, SSC. Premenstrual syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1981; 139(1)85-101.
- Reid, RL, Fretts, RC. Premenstrual syndrome. In: Becker, KL, editor. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1995: 909-916.
- Rojansky N, Halbreuch U, Zander K, Barkai A, Goldstein S. Imipramme receptor binding and serotonin uptake in platelets of women with premenstrual changes. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31: 146-152.
- Romano S, Rajinger J, Dillon J, Shuler C, Sundell K. The role of fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Clin Ther* 1999; 21(4) 615-633.
- Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 839-850.
- Steinberg S, Annable L, Young SN, Liyanage N. A placebo-controlled clinical trial of Ltryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 313-320.
- Steiner, M. Premenstrual syndromes. *Annual Reviews in Medicine* 1997; 48: 447-455. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74: 67-83.
- Su TP, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy DL, Rubinow DR. Effects 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: 1220-1228.
- Sundström I, Backström T. Patients with premenstrual syndrome have decreased saccadic eye velocity compared to control subjects. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 755-764.
- Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank E. et al. The Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. *JAMA* 1997; 278: 983-8.