

Zespół napięcia przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne - problem z pogranicza psychiatrii i ginekologii

Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder - problem on the border of psychiatry and gynecology

Marcin Olajossy, Aneta Gerhant

Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Wiele kobiet w wieku reprodukcyjnym, w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego doświadcza pewnych dolegliwości natury somatycznej i psychicznej. U 20% z nich nasilenie tych objawów jest istotnie kliniczne. Wiele kobiet z tej grupy spełnia kryteria zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS). Przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (PMDD) są bardziej nasiloną i upośledzającą funkcjonowanie formą zespołu napięcia przedmiesiączkowego i występują u 5 do 8% miesięczkujących kobiet. Diagnoza PMS/PMDD powinna być potwierdzona prospektywnie w 2 kolejnych cyklach menstruacyjnych. Istotne jest również wykluczenie innych zaburzeń psychicznych i somatycznych, których objawy mogą ulegać zaostrzeniu w fazie lutealnej cyklu. Nie jest znana dokładna etiologia zespołów przedmiesiączkowych. Wyniki badań sugerują, że czynnikiem predysponującym do wystąpienia PMS/PMDD jest nadmierna wrażliwość na fizjologiczne wahania stężeń hormonów płciowych. Konsekwencją tego zjawiska są prawdopodobnie zaburzenia neurotransmisji serotonergicznej i gabaergicznej. Istnieje kilka skutecznych opcji terapeutycznych tych zespołów: leki przeciwdepresyjne o serotonergicznym mechanizmie działania (selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, wenlafaksyna i klomipramina), doustne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon oraz agoniści GnRH. Prezentowany artykuł jest krótkim przeglądem aktualnych danych na temat epidemiologii, neurobiologii i metod leczenia PMS/PMDD.

Słowa kluczowe: przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne, zespół napięcia przedmiesiączkowego

Abstract

Many women in their reproductive years experience some somatic and emotional symptoms in luteal phase of menstrual cycle. Clinically significant premenstrual symptoms occur in at least 20% of them. Many women in this group meet diagnostic criteria for premenstrual syndrome (PMS). Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) represents the more severe and disabling spectrum of premenstrual syndrome and occurs in an estimated 5% to 8% of menstruating women. The diagnosis of PMS/PMDD should be confirmed by prospective symptoms charting in 2 menstrual cycles. It is essential to exclude other somatic or psychiatric disorders which symptoms can aggravate in luteal phase of cycle. The precise etiology of premenstrual syndromes is currently unknown. Recent evidence suggest that hypersensitivity to cyclical variations in level of gonadal hormones can predispose to PMS/PMDD. Dysregulation of serotonergic and gabaergic neurotransmission are probably the consequence of this phenomenon. Several effective treatment options of these syndromes exist: serotonergic antidepressant medications (selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, clomipramine), oral contraceptives that contain drospirenone and GnRH agonists. The present article provides a brief review of current information on the epidemiology, neurobiology and treatment of PMS/PMDD.

Keywords: premenstrual dysphoric disorder, premenstrual syndrome

U 70 do 90% kobiet w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego występują dolegliwości natury fizycznej i psychicznej takie jak tkliwość piersi, bóle głowy, obrzęki kończyn dolnych, drażliwość, niepokój, obniżony nastrój, wycofanie społeczne, impulsywność. W 20 do 40% przypadków nasilenie tych dolegliwości jest istotnie klinicznie a ich obraz spełnia kryteria zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS). Jedynie u 5 do 8% kobiet objawy te są skrajnie nasilone, w istotny sposób zaburzają funkcjonowanie na wielu polach i można je sklasyfikować jako przedmiesiączkowe zaburzenia dysforyczne (PMDD) [1].

Już 80 lat temu Frank zauważył, że w drugiej połowie cyklu menstruacyjnego pojawiają się obrzęki twarzy,

palców, kończyn dolnych, którym towarzyszy oligouria i przyrost masy ciała. Ustępują one z pierwszym dniem krwawienia miesięczkowego, mają nawracający charakter i towarzyszy im uczucie napięcia. Zespół tych objawów nazwał napięciem przedmiesiączkowym (premenstrual tension). W 1953 roku Dalton i Greene w artykule opublikowanym w British Medical Journal po raz pierwszy użyli określenia „premenstrual syndrom” [2].

W 1989 roku w klasyfikacji DSM-III-R w kategorii proponowanych kategorii diagnostycznych wymagających dalszych badań, zamieszczono kryteria rozpoznawania zaburzeń dysforycznych późnej fazy lutealnej (late luteal dysphoric disorders, LLPDD). Zapoczątkowało to

lawinę szeroko zakrojonych badań nad etiologią, leczeniem i fenomenologią zespołów obecnie znanych pod akronimem PMS lub PMDD [3].

Aktualne kryteria diagnostyczne

Kryteria diagnostyczne PMS zostały opracowane niezależnie przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) oraz Amerykańskie Towarzystwo Położników i Ginekologów (ACOG). W 10-tej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, kryteria diagnostyczne zespołu przedmiesiączkowego zostały ujęte w rozdziale XIV - choroby układu moczowo-płciowego i zakodowane pod numerem N94.3. Warunkiem postawienia diagnozy PMS w oparciu o te kryteria jest występowanie jednego lub większej liczby objawów fizycznych lub emocjonalnych w drugiej połowie cyklu miesięczkowego [4]. ACOG w 2000 roku proponowała bardziej restrykcyjne kryteria diagnostyczne PMS. Według nich PMS jest rozpoznawany jeśli jeden lub więcej objawów emocjonalnych i fizycznych występuje w okresie do 5 dni przed krwawieniem miesięcznym i ustępują do 4 dni po wystąpieniu krwawienia. Objawy te nie pojawiają się w fazie folikularnej, a więc przed 13-tym dniem cyklu miesięczkowego, ich nasilenie jest średnie lub ciężkie, co upośledza funkcjonowanie w codziennym życiu i/lub związku i powoduje znaczny dyskomfort fizyczny i/lub psychiczny na tyle silny by szukać pomocy specjalisty. Objawy te występują przez większość cykli miesięczkowych i muszą zostać potwierdzone prospektywnie przez dwa kolejne cykle. Ponadto występujące zaburzenia nie mogą być zaostrzeniami istniejących chorób psychicznych lub somatycznych [5]. W dodatku B klasyfikacji DSM-IV-TR umieszczono kryteria diagnostyczne przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (PMDD). Kodowane są one na osi I pod numerem 311 (Zaburzenia depresyjne niewyspecyfikowane gdzie indziej). Według nich PMDD jest rozpoznawane gdy w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego występuje co najmniej 5 z 11 objawów, a przynajmniej jeden z nich to: obniżenie nastroju, niepokój, chwiejność afektywna lub drażliwość. Objawy te muszą ustępować z początkiem krwawienia miesięczkowego, występować przez większość cyklu i istotnie zaburzać funkcjonowanie społeczne i zawodowe. Powinny być one również prospektywnie potwierdzone przez dwa kolejne cykle miesięczkowe. Objawy te nie mogą być zaostrzeniem innych chorób. PMDD jest w tym ujęciu najbardziej nasiloną formą spektrum PMS [6]. Warto odnotować, że w klasyfikacji ICD-10 nie umieszczono rozpoznania przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych. W takich przypadkach stosuje się dwa kody diagnostyczne równocześnie: F38.8 - inne określone zaburzenia nastroju oraz N94.8 - inne szczególne zaburzenia związane z narządem płciowym u kobiet lub cyklem miesięczkowym.

Epidemiologia

Dostępne wyniki badań prospektywnych i retrospektywnych wskazują, że od 5 do 8% miesięczkujących kobiet doświadcza umiarkowane lub znacznie nasilonych objawów PMDD. Jednak aż u 20% z nich dolegliwości te mogą mieć nasilenie istotne klinicznie [7]. Objawy PMS/PMDD rozpoczynają się po 14 roku życia lub około 2 lat po pierwszej miesiączce i mogą utrzymywać się do menopauzy. U kobiet występuje około 459 cykli miesięczkowych. Średnio w ciągu jednego cyklu objawy PMDD występują przez 6,4 dnia, co w skali długości całego życia daje około 8 lat [1]. Kraemer i Kraemer [8] wykazali, że kobiety te zgłaszają się średnio do 3,75 lekarza i mija średnio 5,33 roku zanim zostanie postawiona prawidłowa diagnoza. W badaniu Borenstein'a i wsp. [7] jakość życia kobiet, u których zdiagnozowano PMS była gorsza w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazywały one również większą absencję i mniejszą wydajność w pracy, miały zaburzone relacje z innymi oraz częściej korzystały ze świadczeń zdrowotnych. Wskaźnik lat życia skorygowany niesprawnością (DELY disability - adjusted life year) oraz obciążenie chorobą w PMS/PMDD jest podobne do tego jakie spotykamy w dystymii i innych zaburzeniach psychicznych [9]. Nie dziwi więc fakt, że około 15% kobiet ze znacznie nasilonymi objawami PMS podejmuje próbę samobójczą [10].

Diagnostyka PMS/PMDD

Diagnoza PMS/PMDD stawiana jest w oparciu o przedstawione powyżej kryteria diagnostyczne DSM-IV lub ACOG. Objawy muszą być potwierdzone prospektywnie w dwóch kolejnych cyklach menstruacyjnych [5,6]. W tym celu można posłużyć się następującymi skalami diagnostycznymi: Daily Record of Severity of Problem (DRSP), Moons Menstrual Distress Questionnaire [11], The Calendar of Premenstrual Symptom Experience [12], The Moon Menstrual Distress Questionnaire [13], Premenstrual Syndrome Diary, Daily Rating Form [14]. Polskie wersje językowe tych skal nie są jednak dostępne. Być może takie postępowanie opóźnia moment wdrożenia leczenia, jest jednak niezbędne do określenia nasilenia doświadczanych dolegliwości oraz ułatwia diagnostykę różnicową. Jeżeli cykle miesięczkowe są nieregularne, wskazane jest cotygodniowe oznaczanie poziomu progesteronu. Poziom progesteronu wyższy niż 5ng/ml lub 15nmol/l jest dowodem na to, że kobieta znajduje się w fazie lutealnej cyklu i wystąpi owulacja. Występowanie zgłaszanych dolegliwości należy wtedy korelować z poziomem progesteronu. Brak wymaganego piku poziomu progesteronu oznacza brak owulacji, co może być spowodowane stresem. Takie przypadki wymagają dalszej diagnostyki. PMS/PMDD można zdiagnozować gdy nasilenie objawów w fazie lutealnej (lub w okresie gdy poziom

progesteronu jest wyższy niż 5ng/nl, 15nmol/l) jest o 30% większe niż w fazie folikularnej [6].

Objawy PMS/PMDD trwają od kilku dni do dwóch tygodni osiągając największe nasilenie na 2 dni przed pojawieniem się krwawienia miesięcznego. Chociaż zdaje się, że objawy utrzymują się jeszcze w pierwszych dniach kolejnego cyklu, zgodnie z definicją nie powinno się ich już obserwować w okresie przedowulacyjnym. Takie symptomy jak drażliwość i uczucie gniewu pojawiają się najwcześniej i są najbardziej nasilone [15,16]. Charakter doświadczanych objawów jest taki sam w kolejnych cyklach miesięczkowych [17].

Wykluczenie innych zaburzeń psychicznych i somatycznych, których objawy mogą ulegać zaostrzeniu w fazie lutealnej i naśladować w swym obrazie PMS/PMDD jest niezwykle istotnym elementem diagnozy. Wśród najczęstszych zaburzeń psychicznych z osi I, współwystępujących z PMS/PMDD lub ulegających zaostrzeniu w fazie lutealnej wymienia się dystymię, dużą depresję, zespół lęku panicznego oraz zespół lęku uogólnionego [18,19,20,21].

Retrospektywna analiza danych badania STAR *D wykazała, że u 64% badanych kobiet objawy dużej depresji nasilały się w drugiej połowie cyklu menstruacyjnego [18]. Z drugiej strony diagnoza PMDD wiąże się z większym ryzykiem zachorowania na depresję poporodową i okołomenopauzalną [19]. W badaniu Hartlage i wsp. [20] ryzyko wystąpienia dużej depresji u kobiet z PMDD było 14 razy większe niż w grupie kontrolnej. Kobiety z PMS częściej cierpią z powodu zaburzeń lękowych [21]. Ponadto, podobnie jak w zespole lęku panicznego występują u nich napady lęku po ekspozycji na kwas mlekowy i dwutlenek węgla. Takiej reakcji nie stwierdza się w przypadku innych zaburzeń nastroju. Można więc przypuszczać, że istnieje jakiś wspólny element łączący patogenezę tych zaburzeń [21].

Do innych zaburzeń psychicznych, których objawy mogą ulegać zaostrzeniu w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego zaliczamy: bulimie, manie, oraz psychozy i uzależnienia [10]. Objawy niektórych chorób somatycznych mogą być mylnie traktowane jako objawy PMS/PMDD. W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę zaburzenia czynności tarczycy, hiperprolaktynemię, niedoczynność przysadki mózgowej, endometriozę i zespół policystycznych jajników. Schorzeniami, których symptomy nasilają się w drugiej połowie cyklu miesięczkowego są również: migrena, padaczka, astma oskrzelowa, alergia, choroby autoimmunologiczne oraz zespół jelita drażliwego [22,23].

Etiologia

Etiologia zespołu przedmiesiączkowego i przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych, pomimo intensywnych badań pozostaje w dalszym ciągu zagadką. Poziomy hormonów płciowych u kobiet cierpiących na te zaburze-

nia mieszczą się w granicach normy. Przypuszcza się, że przyczyną PMS/PMDD może być pewna nadwrażliwość na fizjologiczne wahania stężeń steroidów płciowych w czasie cyklu miesięczkowego. Istnieją dowody na to, że może być ona zdeterminowana genetycznie. Do tej pory nie został jednak zidentyfikowany genotyp tych zaburzeń. Zgodność zachorowań na PMS/PMDD wśród bliźniąt jednojajowych wynosi 90% a wśród dwujajowych 44%. Ponadto 70% kobiet, których matki chorowały na PMS również doświadcza tego zaburzenia w porównaniu z 37% pacjentek bez obciążenia rodzinnego tą chorobą [24]. Wyniki badań sugerują związek między zwiększonym ryzykiem zachorowania na PMDD a występowaniem pewnych wariantów alleli genów dla receptora serotoninowego 5HT1A oraz receptora estrogenowego α (ESR1) [25,26].

Jeszcze niedawno uważano, że dolegliwości przedmiesiączkowe są wywołane spadkiem poziomu progesteronu w późnej fazie lutealnej [27]. Jednak wiele kobiet doświadcza objawów PMS we wczesnej fazie lutealnej, a więc zanim dojdzie do zmniejszenia stężenia progesteronu we krwi. Ponadto metaanaliza badań przeprowadzona przez Waytta'a i wsp. [28] nie potwierdziła skuteczności progesteronu i progestagenów w leczeniu PMDD. Badanie oceniające wpływ hormonalnej terapii zastępczej u kobiet przechodzących menopauzę na stan psychosomatyczny wykazało, że dołączenie do estrogenu progesteronu skutkowało obniżeniem nastroju [29]. Schmith i wsp. [30] opisywali, że u kobiet cierpiących na PMS, którym podawano leuprorelinę doszło do zmniejszenia nasilenia objawów, w porównaniu z pacjentkami przyjmującymi placebo. W drugiej części badania u tych kobiet, u których obok leuproreliny stosowano hormonalną terapię zastępczą dochodziło do nawrotu wielu objawów PMS.

Wydaje się, że duże znaczenie w patogeniezie PMS może mieć metabolit progesteronu allopregnenolon. Podobnie jak benzodiazepiny, barbiturany i alkohol jest on allosterycznym agonistą receptorów GABA-A. Jego działanie jest dwufazowe. Allopregnenolon w stężeniu odpowiadającym temu, jakie spotykamy w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego u kobiet z PMS/PMDD, ma działanie paradoksalnie odwrotne do oczekiwanego: nasila niepokój, lęk, drażliwość. Natomiast w niższych i wyższych stężeniach ma właściwości anksjolityczne, sedatywne i przeciwdrgawkowe [31]. Jednak objawy PMDD występują tylko u niektórych kobiet, co może wynikać ze zmian wrażliwości receptorów GABA-A. Prawdopodobnie w PMS rozwija się tolerancja na agonistów GABA-A oraz dochodzi do dysinhibicji tych receptorów. Tą teorię potwierdzają badania Sundström i wsp. [32], którzy wykazali, że pacjentki z PMS charakteryzuje mniejsza wrażliwość na benzodiazepiny w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną.

Estrogeny zwiększają wrażliwość receptorów progesteronowych i w ten sposób mogą przyczyniać się do

wystąpienia objawów PMS. Björn i wsp. [330] badając wpływ na nastrój sekwencyjnej hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie okołomenopauzalnym wykazali, że wraz ze wzrostem dawki estradiolu pogarszał się nastrój uczestniczek badania. Jednak efekt ten występował tylko w progesteronowej fazie terapii, kiedy łącznie z estradiolem podawano medroksyprogesteron.

Badania na naczelnych wykazały, że hormony płciowe są zaangażowane w regulację emocji i zachowania poprzez modulację neurotransmisji serotonergiczną [34]. Serotonina jest więc jednym z neurotransmiterów, które mogą mieć kluczową rolę w patogenezie PMS/PMDD. Wiadomo, że objawy tych zaburzeń ulegają złagodzeniu po zastosowaniu SSRI, czego nie odnotowano w przypadku leków przeciwdepresyjnych o noradrenergicznym mechanizmie działania [35]. Podobne działanie wykazują agoniści receptorów serotoninowych np. buspiron oraz L-tryptofan będący prekursorem serotoniny [36,37]. W banii Menkes i wsp. [38] wyeliminowanie L-tryptofanu z diety kobiet cierpiących na PMDD, wiązało się z nasileniem objawów przedmiesiączkowych, szczególnie drażliwości. Natomiast Roca i wsp. [39] wykazali, że podanie metergoliny, antagonisty receptorów serotoninowych kobietom z PMS, które przyjmowały fluoksetynę i znajdowały się w fazie remisji, wywołało nawrót objawów w ciągu 24 godzin. Takiej reakcji nie zaobserwowano w grupie kontrolnej zdrowych kobiet. Inoue i wsp. [40] w badaniu z zastosowaniem neuroendokrynologicznej próby prowokacyjnej z paroksetyną wykazali fluktuację w odpowiedzi serotonergiczną u kobiet z PMDD. Odpowiedź ta była większa w fazie folikularnej niż w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego. Takiego zjawiska nie zaobserwowano u kobiet z PMS oraz w grupie kontrolnej [40]. Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny nasilają także syntezę enzymów odpowiedzialnych z przekształcanie progesteronu do jego metabolitów modulujących receptory GABA-A. Tak więc zaburzenia neurotransmisji serotonergiczną nie wykluczają roli GABA i allopregnenolonu w patofizjologii PMS/PMDD [41].

Dostępne wyniki badań nie pozwalają jednoznacznie określić, czy skargi somatyczne w PMS są wynikiem obniżonej tolerancji na ból, czy faktycznych zmian w tkankach wrażliwych na działanie hormonów płciowych. Wykazano, że stężenie beta-endorfin i kortyzolu w fazie lutealnej i folikularnej cyklu miesięczkowego, jak również próg bólowy są obniżone u kobiet z PMDD. Pomiar ciśnienia tętniczego po ekspozycji na bodziec bólowy osiąga u nich wyższe wartości w porównaniu z grupą kontrolną [42]. Faratian i wsp. [43] nie potwierdził przyrostu masy ciała i obwodu brzucha w fazie lutealnej cyklu miesięczkowego, chociaż kobiety z PMS miały w tym okresie poczucie wzdęcia jamy brzusznej. Ponadto nasilenie objawów somatycznych PMS ulega zmniejszeniu po zastosowaniu inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny.

Natomiast bromokryptyna, stosowana w dawce 5mg/d, podobnie jak antagoniści receptorów estrogenowych jest skuteczna w leczeniu mastodynii w przebiegu PMS [44,45].

Opcje terapeutyczne

Chociaż w literaturze tematu spotyka się wiele metod leczenia PMS/PMDD, niewiele z nich jest udokumentowane rzetelnymi badaniami klinicznymi. Propozycje terapii są różne, w zależności od nasilenia prezentowanych objawów, fazy cyklu reprodukcyjnego w jakim znajduje się kobieta oraz jej indywidualnych preferencji.

W wielu przypadkach skuteczna może być modyfikacja stylu życia i diety. Zaleca się ograniczenie spożycia kawy, soli, alkoholu, cukrów prostych oraz wzbogacenie diety w węglowodany złożone. Korzystna może być suplementacja diety magnezem, węglanem wapna, i witaminami: E, D, B₆ [46,47]. Dolegliwości przedmiesiączkowe są rzadsze u kobiet regularnie uprawiających sport, dlatego umiarkowany codzienny wysiłek fizyczny w połączeniu z technikami relaksacyjnymi może zmniejszać nasilenie objawów PMS [46].

Alternatywą propozycją dla leczenia farmakologicznego PMS/PMDD jest terapia światłem. W badaniu przeprowadzonym przez Parry i innych, codzienna, wieczorna ekspozycja na światło o pełnym spektrum, w lutealnej fazie cyklu miesięczkowego, wiązała się z istotną poprawą nastroju u kobiet z PMDD [48]. Jednak wyniki ostatnio przeprowadzonej metaanalizy, głównie z powodu niewielkiej ilości oraz ograniczeń metodologicznych dostępnych badań, nie potwierdziły jednoznacznie skuteczności fototerapii w leczeniu zespołu przedmiesiączkowego [49]. Istnieją również przesłanki, że efektywną metodą wspomagającą leczenie PMS jest terapia poznawczo-behawioralna [50].

Leki przeciwdepresyjne o serotonergicznym mechanizmie działania takie jak SSRI, SNRI czy klomipramina są skuteczną formą leczenia u 60-80% kobiet cierpiących z powodu PMDD. Efekt terapeutyczny tych leków pojawia już 1-2 dni po rozpoczęciu leczenia. Z tego względu mogą być one stosowane w terapii ciągłej lub cyklicznej, a więc od 14 dnia do 28 dnia cyklu miesięczkowego, z 14 dniową przerwą w fazie folikularnej. Zaletą takiego schematu leczenia jest krótszy okres ekspozycji na lek, a więc i mniejsze koszty leczenia, lepsza współpraca z pacjentem oraz mniejsze ryzyko pojawienia się objawów ubocznych leczenia, w szczególności tych dotyczących zaburzeń sfery seksualnej. Terapia ciągła i cykliczna charakteryzują się podobną skutecznością [51]. Jednak istnieją pojedyncze doniesienia o lepszych efektach terapii ciągłej w zakresie objawów somatycznych i takich dolegliwości psychicznych obniżenie nastroju, napięcie i poczucie zmęczenia [52].

Ostatnio przeprowadzona metaanaliza badań potwierdziła skuteczność fluoksetyny, citalopramu, sertra-

liny oraz paroksetyny w leczeniu PMS/PMDD [53]. Terapeutyczne dawki tych leków są podobne lub nieco niższe od tych jakie stosuje się w zaburzeniach depresyjnych (fluoksetyna 20mg/d, sortalina 50-150mg/d, paroksetyna 20-30mg/d, citalopram 10-20mg/d) [54]. Najczęstszym objawem ubocznym leczenia SSRI są nudności. Mijają one jednak już po kilku dniach i nie pojawiają się ponownie, nawet w kolejnych cyklach terapii [52]. Objawy uboczne takie jak spadek libido i anorgazmia utrzymują się stale w okresie przyjmowania leków, całkowicie ustępując w momencie rozpoczęcia przerwy w leczeniu w fazie folikularnej [55]. Dla osób, które nie akceptują tego typu objawów ubocznych, nawet występujących okresowo, alternatywnym lekiem może być buspiron. Jest to agonista receptorów serotoninowych 5HT₁ o właściwościach anksjolitycznych i udowodnionej umiarkowanej skuteczności w leczeniu PMS, szczególnie w przypadkach ze znacznie nasilonym lękiem i drażliwością. Podobnie jak leki z grupy SSRI może być on stosowany w schemacie cyklicznym [36].

Klomipramina jest jedynym trójkcyjcznym lekiem przeciwdepresyjnym, który ze względu na silną komponentę serotonergiczną, ma zastosowanie w leczeniu PMS. Sundbald i wsp. [56,57] wykazał, że terapia tym lekiem już w relatywnie niskich dawkach (25-75mg/d) wiązała się z pozytywnym efektem terapeutycznym zarówno w cyklicznym jak i ciągłym schemacie leczenia. Lekiem przeciwdepresyjnym nowej generacji wykorzystywanym w leczeniu PMDD jest wenlafaskyna. Stosowana w dawkach od 50 do 200mg na dobę była dobrze tolerowana i skuteczna w obu schematach leczenia [58,59].

W leczeniu PMS/PMDD wykorzystuje się również benzodiazepiny. Większość dostępnych wyników badań dotyczy alprazolamu. Był on stosowany z dobrym skutkiem u kobiet z PMS ze szczególnie nasilonymi objawami lękowymi w dawce od 0,25mg do 0,5mg dwa lub trzy razy dziennie w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego. Okres stosowania alprazolamu należy jednak ograniczyć do minimum ze względu na ryzyko rozwoju uzależnienia [51].

Odpowiedź na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi i/lub anksjolitycznymi nie zawsze jest zadowalająca. Wiele pacjentek nie akceptuje również tej formy leczenia z różnych powodów. Skuteczną formą leczenia PMS/PMDD w takich przypadkach może być terapia hormonalna. Jej celem jest zniesienie fluktuacyjnej aktywności wewnątrzwydzielniczej występującej w czasie cyklu miesięczkowego oraz zablokowanie owulacji. Jedną z form hamowania owulacji jest terapia agonistami hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) np.: leuproreliną i gosereliną [60,61,62]. Stałe, wysokie stężenie egzogennej GnRH blokuje wydzielania gonadotropin, co prowadzi do spadku poziomu LH i FSH. Skutkuje to hipostrogenizmem, a więc „farmakologiczną menopauzą”. Goserelina i leuprorelina istotnie zmniejszają nasilenie

somatycznych, emocjonalnych i behawioralnych objawów PMS [60,61,62]. Nie są jednak skuteczne w leczeniu znacznie nasilonych objawów depresyjnych w przebiegu tego zaburzenia a nawet mogą je nasilać [62]. Objawy uboczne leczenia agonistami GnRH takie jak: uderzenia gorąca, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zaburzenia kardiologiczne są w istocie objawami farmakologicznej menopauzy. Aby zminimalizować ryzyko ich wystąpienia zaleca się łączne podawanie wraz z agonistami GnRH, małych dawek estrogenów oraz gestagenów (w celu profilaktyki hiperplazji endometrium zależnej od estrogenów). Istnieją pojedyncze doniesienia, że gestagenowy komponent terapii zmniejsza skuteczność leczenia agonistami GnRH [62]. Jednak w metaanalizie Wayatt'a i wsp. [63] efektywność terapii agonistami GnRH nie ulegała istotnej zmianie po wprowadzeniu hormonalnej terapii zastępczej.

Doustne środki antykoncepcyjne (OC - oral contraceptives) stanowią alternatywę dla kobiet, które nie chcą stosować agonistów GnRH lub SSRI. Zmniejszając one wahania hormonalne występujące w cyklu menstruacyjnym nie indukując jednocześnie farmakologicznej menopauzy. Chociaż tradycyjne doustne środki antykoncepcyjne są szeroko stosowane w leczeniu PMS/PMDD, ich skuteczność jest niewielka. W badaniu Joffe i wsp. [64] jedynie u 12,3% kobiet, które przyjmowały tradycyjne OC wystąpiła poprawa nastroju, 16% zgłaszało jego pogorszenie, a u 71,4% nastrój był taki sam jak przed rozpoczęciem terapii. Autorzy jednego z badań wykazali, że trójfazowe OC zmniejszają nasilenie objawów somatycznych pozostając bez wpływu na zaburzenia nastroju w przebiegu PMS [65]. Prawdopodobnie podawanie OC w schemacie 21/7 (leczenie hormonalne przez 21, a następnie 7 dni placebo lub bez leków) nie niweluje zupełnie fluktuacji stężeń endogennych hormonów płciowych. Sulak i wsp. [66] badając zdrowe kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną wykazali, że w czasie 7 dni przerwy w przyjmowaniu OC, występowały u nich objawy somatyczne podobne do tych jakie obserwujemy w PMS. U predysponowanych osób nawet niewielkie wahania stężeń hormonów płciowych mogą wywoływać PMS. Faza folikularna cyklu menstruacyjnego jest silniej hamowana jeżeli OC stosuje się w schemacie ciągłym lub wydłużonym 24/4 dni [67,68]. W zaleceniach FDA dotyczących leczenia PMDD znalazła się nowa forma OC złożona z 20µg etinyli estradiolu i 3mg drospirenonu [69]. Dwa wieloośrodkowe badania wykazały, że OC oparta na drospirenonie, stosowana w schemacie 24/4 istotnie zmniejsza nasilenie objawów PMDD [70,71]. Drospirenon, w przeciwieństwie do innych progestagenowych komponent OC, nie jest pochodną testosteronu. Ma on właściwości antyandrogenne oraz jest antagonistą aldosteronu [69]. Być może jest to powodem jego dużej skuteczności, wiadomo bowiem, że androgeny nasilają takie objawy PMDD jak drażliwość i dysforia [72].

Wybierając formę leczenia PMS/PMDD należy pamiętać, że powinno być ono nie tylko skuteczne i dobrze tolerowane, ale również odpowiednio dobrane do fazy cyklu reprodukcyjnego, w której znajduje się kobieta. Ponieważ zaburzenia te są przewlekłe, wymagają długiego okresu leczenia, często wynoszącego więcej niż 20 lat. Remisja w PMDD występuje w mniej niż 10% przypadków, a przerwanie terapii skutkuje gwałtownym nawrotem objawów. FDA do leczenia PMDD zarejestrowała trzy leki przeciwdepresyjne: fluoksetynę, sertralinę i paroksetynę oraz tabletki antykoncepcyjne zawierające drospirenon (w schemacie 24/4). SSRI są polecane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu PMS/PMDD. Cykliczny schemat dawkowania sprawdza się u kobiet regularnie miesiączkujących i dobrze współpracujących. Jeżeli brak jest poprawy po dwóch cyklach leczenia, konieczna może być zmiana schematu leczenia na ciągły. Jeżeli leczenie jednym z leków z grupy SSRI nie przynosi oczekiwanych rezultatów lub jest źle tolerowane, wskazana jest zamiana tego leku na inny z tej samej grupy. Leczeniem drugiego rzutu są pigułki antykoncepcyjne z drospirenonem. Mają one zastosowanie u kobiet, które nie zareagowały na leczenie SSRI lub oczekują efektu antykoncepcyjnego. Dwie wyżej wymienione opcje terapeutyczne można również z powodzeniem stosować w skojarzeniu. Lekami trzeciego rzutu pozostają agonści GnRH [51].

Odkryto już wiele na temat etiologii i sposobów leczenia zespołów przedmiesiączkowych. Jednak wydaje się, że jeszcze więcej pozostało do odkrycia. Być może badania z zastosowaniem nowoczesnych technik obrazowania takich jak PET lub fMRI oraz opracowanie nowych modeli zwierzęcych tych zaburzeń, zrewolucjonizuje w przyszłości ich leczenie.

Piśmiennictwo

- Mishell D.R. Jr. Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden. *Am. J. Manag. Care*, 2005; 11(16 Suppl): 473-479.
- Dalton K., Greene R. The premenstrual syndrom. *Br. Med J* 1953; 91(1418):1007-1014.
- Spitzer R.L., Severino S.K., Williams J.B., Parry B.L. Late luteal phase dysphoric disorder and DSM III. *Am. J. Psychiatry*, 1989; 146(7): 892-897.
- World Health Organization (WHO). International classification of diseases. 10-th revision. Geneva; WHO: 1996.
- American Collage of Obstetricians and Gynecologist. Premenstrual syndrom. Washington (DC):National Guideline Clearinghouse; 2000.
- American Psychiatric Association(APA).Diagnostic and statistical manual of mental diorders.4th edition.Wshington (DC) :APA 1994 :714-435.
- Borenstein J.E., Dean B.B., Endicott J., Wong J., Brown C., Dickerson V., Yonkers K.A. Health and economic impact of premenstrual syndrome. *J. Reprod. Med.*, 2003; 48(7): 515-524.
- Kraemer G.R., Kraemer R.R. Premenstrual syndrom: diagnosis and treatment experiences. *J. Womens Health*, 1998; 7(7): 893-907.
- Halbreich U., Borenstein J., Pearlstein T., Kahn L.S. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorders (PMS/PMDD) *Psychoneuroendocrinology*, 2003; 28(Suppl 3): 1-23.
- Cunningham J., Yonkers K.A., O'Brien S., Eriksson E. Update on research and treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Harv. Rev. Psychiatry*, 2009; 17(2): 120-137.
- Endicott J., Nee J., Harrison Daily Record of severity of problems (DRSP) reliability and validity. *Arch. Womens Ment. Health*, 2006; 9(1): 41-49.
- Feuerstein M., Shaw W.S.J. Measurement properties of the calendar of premenstrual experience in patients with premenstrual syndrome. *Reprod. Med.*, 2002; 47(4): 279-289.
- Markum R.A. Assessment of reliability of and the effect of neutral instructions on the symptom rating on the Moon Menstrual Distress Questionnaire. *Psychosom. Med.*, 1976; 38(3): 163-172.
- Thys-Jacobs S., Alvir J.M., Fratarcangelo P. Comparative analysis of three PMS assessment instruments - the identification of premenstrual syndrome with core symptoms. *Psychopharmacol. Bull.*, 1995; 31(2): 389-396.
- Pearlstein T., Yonkers K.A., Fayyad R., Gillespie J.A. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J. Affect Disord.*, 2005; 85(3): 275-282.
- Meadem P.M., Hartlage S.A., Cook-Kerr J. Timing and severity of symptoms associated with the menstrual cycle in a community-based sample in the Midwestern United States. *Psychiatry Res.*, 2005; 134(1): 27-36.
- Bloch M., Schmidt P.J., Rubinow D.R. Premenstrual syndrome: evidence for symptom stability across cycles. *Am. J. Psychiatry*, 1997; 154(12): 1741-1746.
- Kornstein S.G., Harvey A.T., Rush A.J., Wisniewski S.R., Trivedi M.H., Svikis D.S., McKenzie N.D., Bryan C., Harley R. Self-reported premenstrual exacerbation of depressive symptoms in patients seeking treatment for major depression. *Psychol. Med.*, 2005; 35(5): 683-692.
- Payne J.L., Roy P.S., Murphy-Eberenz K., Weismann M.M., Swartz K.L., McInnis M.G., Nwulia E., Mondimore F.M., MacKinnon D.F., Miller E.B., Nurnberger J.L., Levinson D.F., DePaulo J.R. Jr, Potash J.B. Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*, 2007; 99(1-3): 221-229.
- Hartlage S.A., Arduino K.E., Gehlert S. Premenopausal dysphoric disorder and the risk of major depressive disorder: preliminary study *J. Clin. Psychol.*, 2001; 57(12): 1571-1578.
- Yonkers K A. Anxiety symptoms and anxiety disorders: how are they related to premenstrual disorders? *J. Clin. Psychiatry*, 1997; 58(Suppl 3): 62-67.
- Case A.M., Reid R.L. Menstrual cycle effects on common medical conditions. *Compr. Ther.*, 2001; 27(1): 65-71.
- Pearlstein T., Stone A. Premenstrual syndrome. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 1998; 21(3): 577-590.
- Clayton A.H.J. Symptoms related to the menstrual cycle: diagnosis, prevalence, and treatment. *Psychiatr. Pract.*, 2008; 14(1): 13-21.
- Dhingra V., Magnay J.L., O'Brien P.M., Chapman G., Fryer A.A., Ismail K.M. Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.*, 2007; 110(4): 788-792.
- Huo L., Straub R.E., Roca C., Schmidt P.J., Shi K., Vakkalanka R., Weinberger D.R., Rubinow D.R. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol. Psychiatry*, 2007; 62(8): 925-933.
- Sundström P.I., Smith S., Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch. Womens Ment. Health*, 2003; 6(1): 23-41.

28. Wyatt K., Dimmock P., Jones P., Obhrai M., O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*, 2001; 323(7316): 776-780.
29. Hammarbäck S., Bäckström T., Holst J., von Schoultz B., Lyrenäs S. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1985; 64(5): 393-397.
30. 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. J. Med.*, 1998; 338(4): 209-216.
31. Andréen L., Nyberg S., Turkmen S., van Wingen G., Fernández G., Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*, 2009; 34(8): 1121-1132.
32. Sundström I., Nyberg S., Bäckström T. Patients with premenstrual syndrome have reduced sensitivity to midazolam compared to control subjects. *Neuropsychopharmacology*, 1997; 17(6): 370-381.
33. Björn I., Sundström-Poromaa I., Bixo M., Nyberg S., Bäckström G., Bäckström T. Increase of estrogen dose deteriorates mood during progestin phase in sequential hormonal therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88(5): 2026-2030.
34. Bethea C.L., Lu N.Z., Gundlach C., Streicher J.M. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front. Neuroendocrinol.*, 2002; 23(1): 41-100.
35. Freeman E.W., Rickels K., Sondheimer S.J., Polansky. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *M. Arch. Gen. Psychiatry*, 1999; 56(10): 932-939.
36. Landén M., Eriksson O., Sundblad C., Andersch B., Naessén T., Eriksson E. Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone and placebo. *Psychopharmacology (Berl)*, 2001; 155(3): 292-298.
37. Steinberg S., Annable L., Young S.N., Liyanage N. A placebo-controlled clinical trial of L-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol. Psychiatry*, 1999; 45(3): 313-320.
38. Menkes D.B., Coates D.C., Fawcett J.P. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J. Affect. Disord.*, 1994; 32(1): 37-44.
39. Roca C.A., Schmidt P.J., Smith M.J. Effects of metergoline on symptoms in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2002; 159(11): 1876-1881.
40. Inoue Y., Terao T., Iwata N., Okamoto K., Kojima H., Okamoto T., Yoshimura R., Nakamura J. Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome: findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007; 190(2): 213-219.
41. Pinna G., Costa E., Guidotti A. Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5-HT reuptake. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006; 186(3): 362-372.
42. Straneva P.A., Maixner W., Light K.C., Pedersen C.A., Costello N.L., Gridler S.S. Menstrual cycle, beta-endorphins, and pain sensitivity in premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol.*, 2002; 21(4): 358-367.
43. Faratian B., Gaspar A.S., O'Brein P.M. Premenstrual syndrome: weight, abdominal swelling, and perceived body image. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984; 150(2): 200-204.
44. Andersch B. Bromocriptine and premenstrual symptoms: a survey of double blind trials. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1983; 38(11): 643-646.
45. Oksa S., Luukkaala T., Mäenpää J. Toremifene for premenstrual mastalgia: a randomised, placebo-controlled crossover study. *BJOG*, 2006; 113(6): 713-718.
46. Pearlstein T., Steiner M. Non-antidepressant treatment of premenstrual syndrome. *J. Clin. Psychiatry*, 2000; 61(Suppl 12): 22-27.
47. Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2000; 19(1): 3-12.
48. Parry B.L., Berga S.L., Mostofi N., Sependa P.A., Kripke D.F., Gillin J.C. Morning versus evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *Am. J. Psychiatry*, 1989; 146(9): 1215-1217.
49. Krasnik C., Montori V.M., Guyatt G.H. The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005; 193(3): 658-661.
50. Lustyk M.K., Gerrish W.G., Shaver S., Keys S.L. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch. Womens Ment. Health*, 2009; 12(2): 85-96.
51. Rapkin A.J., Winer S.A. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2008; 9(3): 429-445.
52. Landén M., Nissbrandt H., Allgulander C. Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2007; 32(1): 153-161.
53. Shah N.R., Jones J.B., Aperi J., Shemtov R., Karne A., Borenstein J. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 2008; 111(5): 1175-1182.
54. Freeman E.W., Sondheimer S.J. Premenstrual Dysphoric Disorder: Recognition and Treatment. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 2003; 5(1): 30-39.
55. Sundblad C., Wikander I., Andersch B., Eriksson E. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side-effects during ten cycles of treatment. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1997; 7(3): 201-206.
56. Sundblad C., Modigh K., Andersch B., Eriksson E. Clomipramine effectively reduces premenstrual irritability and dysphoria: a placebo-controlled trial. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1992; 85(1): 39-47.
57. Sundblad C., Hedberg M.A., Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 1993; 9(2): 133-145.
58. Cohen L.S., Soares C.N., Lyster A., Cassano P., Brandes M., Leblanc G.A. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2004; 24(5): 540-543.
59. Freeman E.W., Rickels K., Yonkers K.A., Kunz N.R., McPherson M., Upton G.V. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.*, 2001; 98(5 Pt 1): 737-744.
60. Freeman E.W., Sondheimer S.J., Rickels K. Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study. *Psychopharmacol. Bull.*, 1997; 33(2): 303-309.
61. Brown C.S., Ling F.W., Andersen R.N., Farmer R.G., Arheart K.L. Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet. Gynecol.*, 1994; 84(5): 779-786.
62. Leather A.T., Strudd J.W.W., Watson N.R., Holland E.F. The treatment of severe premenstrual syndrome with goserelin with and without 'add-back' estrogen therapy: a placebo-controlled study. *Gynecol. Endocrinol.*, 1999; 13(1): 48-55.
63. Wyatt K.M., Dimmock P.W., Ismail K.M., Jones P.W., O'Brien P.M. The

- effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG*, 2000; 111(6): 585-593.
64. 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.*, 2003; 189(6): 1523-1530.
 65. Graham C.A., Sherwin B.B. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J. Psychosom. Res.*, 1992; 36(3): 257-266.
 66. Sulak P.J., Scow R.D., Preece C., Riggs M.W., Kuehl T.J. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet. Gynecol.*, 2000; 95(2): 261-266.
 67. Schlaff W.D., Lynch A.M., Hughes H.D., Cedars M.I., Smith D.L. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effect on follicular suppression. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 190(4): 943-951.
 68. Sullivan H., Furniss H., Spona J., Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60microg) and ethinyl estradiol (15microg) on ovarian activity. *Fertil. Steril.*, 1999; 72(1): 115-120.
 69. Muhn P., Fuhrmann U., Fritzemeier K.H., Krattenmacher R., Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1995; 761: 311-335.
 70. Yonkers K.A., Brown C., Pearlstein T.B., Foegh M., Sampson-Landers C., Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 106(3): 492-501.
 71. Pearlstein T.B., Bachmann G.A., Zacur H.A., Yonkers K.A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception*, 2005; 72(6): 414-421.
 72. Eriksson E., Sundblad C., Lisjö P., Modigh K., Andersch B. Serum levels of androgens are higher in women with premenstrual irritability and dysphoria than in controls. *Psychoneuroendocrinology*, 1992; 17(2-3): 195-204.

Correspondence address

Aneta Gerhant
Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie,
Lublin, ul. Głuska 1, 20-439 Lublin