

Das prämenstruelle Syndrom

David Haenggi-Bally

Frauenklinik, Kantonsspital Bruderholz



Quintessenz

- Bei vielen Frauen treten in den letzten Tagen des Zyklus, also vor Beginn der Regel, charakteristische, allgemeine und lokale Beschwerden auf, die als prämenstruelles Syndrom (PMS) bezeichnet werden und deren Häufigkeit bei etwa 30% liegt.
- Das PMS ist mit einer Verminderung der Lebensqualität und der Arbeitsproduktivität assoziiert, was psychosoziale und ökonomische Folgen haben kann.
- Weiter besteht eine Assoziation mit Adipositas, Depressionen, familiärer Häufung oder einem Status nach physischem und sexuellem Missbrauch in der Adoleszenz.
- Die zyklischen Veränderungen des Hormonspiegels beeinflussen die Produktion und Aktion von Neurotransmittern im Gehirn.
- Die Diagnose ergibt sich aus der Schilderung der Beschwerden.
- Da das Krankheitsbild als Endresultat eines komplexen, zum Teil durch das Serotoninsystem unterhaltenen Mechanismus betrachtet wird, der durch die Ovulation aktiviert und durch externe Faktoren verstärkt wird, bieten sich therapeutisch drei Interventionsebenen an:
 1. die zentrale Modulation der Serotoninaktivität;
 2. die Unterdrückung der Ovulation;
 3. supplementäre Massnahmen und kognitiv-verhaltenstherapeutische Interventionen.
- Empfohlen werden eine Kalzium- und eine Vitamin-E-Supplementation, Serotoninwiederaufnahmehemmer, zum Teil Prostaglandinsynthesehemmer und Diuretika.

Summary

Premenstrual syndrome

- *In the last few days of the menstrual cycle 30% of women experience typical local and generalised symptom complex known as premenstrual syndrome (PMS).*
- *PMS is associated with a reduction in health-related quality of life and work productivity. Women with PMS report major impairment to personal relationships, declining work levels and increased absenteeism. The social and economic burden may be correspondingly heavy.*
- *Associations have been found with obesity, depression, genetic factors and a history of sexual abuse in adolescence.*
- *The menstrual cycle alters centrally acting neurotransmitters and the occurrence of symptoms represents an abnormal response to normal hormonal changes.*
- *Diagnosis is based on the reported symptoms.*

Viele Frauen leiden vor der Regel an der Regel

Bis zu zwei Dritteln der Frauen klagen über seelische und/oder körperliche Störungen, die mehr oder weniger regelmässig vor der Periode einsetzen und mit dem Eintreten der Blutung wieder abklingen. Bei 30% der Frauen treten ernstere, charakteristischerweise allgemeine und lokale Beschwerden auf, die als prämenstruelles Syndrom (PMS) bezeichnet werden [1]. Nimmt die Beeinträchtigung ein noch grösseres Ausmass an, spricht man auch von einer prämenstruellen dysphorischen Störung (PMDD, premenstrual dysphoric disorder), die rund 3–8% der Frauen betrifft und erhebliche Konsequenzen im zwischenmenschlichen, familiären und beruflichen Bereich nach sich ziehen kann [2]. Das PMS tritt vorzugsweise bei Frauen über 30 Jahren auf. Das häufigste Zeichen ist eine Neigung zur Wassereinlagerung im Gewebe, vor allem im Bereich des Gesichts und der Augenlider, die als zyklisches Ödem sichtbar ist. Die Brüste sind gespannt und schmerzhaft, die Brustwarzen sind davon oft besonders betroffen. Manche Frauen haben ein übergrösses Verlangen nach Schokolade oder anderen Süssigkeiten. Pickel tauchen auf, Blähungen oder Übelkeit verderben die Freude am Essen. Die Konzentration lässt nach, der Schlaf ist gestört, die Energie scheint verbraucht, die Stimmung depressiv, Müdigkeit lähmt die Alltagsaktivitäten, Rücken- und Unterleibsbeschwerden sowie Kopfschmerzen kommen dazu. Bei einem Fünftel der Frauen muss eine Behandlung eingeleitet werden. Weder der sozioökonomische Status, die Rasse oder der Kulturkreis scheinen einen Einfluss auf die Häufigkeit zu haben [3]. Das PMS kann beträchtliche psychosoziale und ökonomische Folgen haben und ist deutlich mit einer entsprechenden Verminderung der Lebensqualität sowie der Arbeitsproduktivität assoziiert [4, 5]. Der Zusammenhang zwischen dem seelischen Befinden, insbesondere aber bestimmten Störungen, und dem Menstruationszyklus wurde schon vor mehr als 2500 Jahren beschrieben. Doch erst im 20. Jahrhundert erkannte man die enge Relation zwischen Psyche und ovariellen Hormonen.

● *Since serotonin has been implicated in the pathogenesis of PMS and ovulation triggers this mechanism, which is then reinforced by external factors, three therapeutic approaches are possible:*

- *Central modulation of serotonin activity,*
- *Medical alteration of the menstrual cycle,*
- *Psychotherapy.*

● *Experts recommend calcium and vitamin E supplementation. Current studies suggest that selective serotonin reuptake inhibitors are the most effective pharmacological agents. Prostaglandin inhibitors and diuretics may provide some symptomatic relief.*

haushalt. Im Verlauf dieser Forschung fand man schliesslich heraus, dass depressive und ängstliche Verstimmungen hauptsächlich in der Lutealphase auftreten, während sich eine körperliche und seelische Hochform häufiger in der Follikelphase des Menstruationszyklus beobachten lassen.

Der Menstruationszyklus verändert die Hirnaktivität von Frauen

Die Erforschung der Ursachen des PMS führte bisher nicht zu überzeugenden Ergebnissen. Lange Zeit wurde ein Ungleichgewicht zwischen den Geschlechtshormonen Progesteron und Östrogen als alleinige Ursache vermutet. Heute ist klar, dass normale hormonelle Veränderungen eine abnormale Antwort hervorrufen [6].

Mittlerweile vermuten viele Experten, dass das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zu den Beschwerden beiträgt. Die Störungen betreffen vermutlich Hormone im Körper der Frau, gewisse Botenstoffe im Gehirn (Serotonin) sowie andere körpereigene Substanzen (Prostaglandine). Wahrscheinlich spielen auch Stress [7], Vererbungseinflüsse und Vitaminmangel eine Rolle [8]. Die zyklischen Veränderungen des Hormonspiegels beeinflussen die Produktion und Aktion von Neurotransmittern im Gehirn.

Viele Fachleute beschreiben den gesamten Komplex an Beschwerden und Symptomen als «psychoendokrine Dysfunktion», das heisst als Fehlfunktion, deren Ursachen in den Bereichen der Psyche, des Nervensystems sowie der Hormonsteuerung zu suchen sind. Das zyklische Auf und Ab der Geschlechtshormone macht sich eben nicht nur an den Organen des Unterleibs bemerkbar. So konnte zum Beispiel festgestellt werden, dass sich bei Frauen im Lauf des Menstruationszyklus die Aktivität der für die Verarbeitung von Emotionen zuständigen Regionen im Gehirn verändert. Die Auswirkungen der schwankenden Konzentrationen von Östrogen und Progesteron werden normalerweise ausgeglichen, womit ein ausgewogenes Gefühlsleben erreicht werden kann. Ist dieser «Glättungseffekt» gestört, kann es zu Beeinträchtigungen wie dem PMS kommen. In diesem Zusammenhang bestimmte man mit-

tels der funktionellen Magnetresonanztomographie die Hirnaktivität, wobei im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe deutliche Verschiebungen festgestellt wurden. Das orbitale Frontalhirn, das für die emotionale Kontrolle zuständig ist, zeigte bei entsprechenden Fragen knapp vor der Regelblutung in den vorderen und mittleren Regionen stärkere Reaktionen als zu Beginn des Zyklus [9].

Dass sich die Gehirnchemie zyklusbedingt verändert, zeigte auch eine Studie an Mäusen, die kurz vor und während der Menstruation weniger Rezeptoren im Hippocampus ausbildeten, wodurch ein wichtiger neuronaler Hemmeffekt ausfiel, was in diesem Zeitraum vermehrt zu epileptischen Anfällen und Angstzuständen führte [10].

Serotonin als Neurotransmitter spielt eine grosse Rolle bei diesem Krankheitsbild und den biochemischen Veränderungen im Gehirn [11]. Studien haben gezeigt, dass Frauen mit PMDD im Unterschied zu PMS-Patientinnen während ihres Menstruationszyklus deutlich stärker fluktuierende Serotoninfunktionen haben, insbesondere liess sich im Vergleich zu PMS-Patientinnen während der Follikularphase eine höhere serotonerge Funktion als in der Lutealphase feststellen. Die Serotoninfunktion, gemessen anhand von ACTH und der Cortisolantwort nach einem Paroxetin-Challenge-Test (selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSRI), war in beiden Gruppen verschieden, auch im Vergleich zur Normalpopulation [12]. Dazzi et al. konnten bei Ratten nachweisen, dass der Östrogenzyklus auch den Dopaminspiegel beeinflusst [13].

Wird das prämenstruelle Syndrom durch eine Hormonallergie ausgelöst? – In einer anderen Studie wurde als Ursache des PMS eine Hormonallergie postuliert, weil bei den Betroffenen erhöhte Spiegel von Östrogen- und Progesteronantikörpern gefunden wurden. Rund 33 bis 52% der Frauen mit Asthma bemerken prämenstruell eine Verstärkung ihrer Symptome. Dabei hat man festgestellt, dass Frauen mit PMS signifikant erhöhte IgG-, IgM- und IgE-AK-Spiegel gegen Östrogen und Progesteron aufwiesen [14]. Als weitere Krankheiten, die mit dem Menstruationszyklus assoziiert sind, wäre zu nennen: Akne, hereditäre Angioödem, die Behçet-Krankheit (Vaskulitis), Epilepsie, Myasthenia gravis und Migräne. Ein möglicher Pathomechanismus könnte auch darin bestehen, dass Östrogen und Progesteron sowie Metaboliten als Antigene wirken. Dies hätte zur Folge, dass sie T-Zellen aktivieren und die Bildung von Antikörpern anregen. Dadurch werden Histamin, Zytokine und Leukotriene ausgeschüttet.

Ferner konnten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem PMS und Adipositas (BMI >30) [15], eine familiäre Häufung des PMS sowie eine Assoziation mit Depressionen gezeigt werden [16], wobei auch Zwillingstudien Zusam-

menhänge deutlich machten [17]. Bei Frauen, die wegen des PMS therapeutische Hilfe suchten, liess sich deutlich häufiger eine Abhängigkeit zwischen physischem und sexuellem Missbrauch in der Adoleszenz erheben [18].

Diagnose

Die Diagnose des PMS ergibt sich aus der Schilderung der Beschwerden. Verschiedene Erkrankungen müssen zuvor ausgeschlossen werden. Typisches Merkmal aller Symptome ist ihre zeitliche Abhängigkeit vom Menstruationszyklus. Sie setzen ungefähr eine Woche vor der Regel ein und verschwinden wieder, sobald die Monatsblutung beginnt oder spätestens innerhalb der ersten drei Tage der Periode.

Die Differentialdiagnose zur Abgrenzung des PMS von einer endogenen Depression ist wichtig und lässt sich relativ einfach stellen. Die endogene Depression ist zyklusunabhängig. Die depressiven Leitsymptome sind beim PMS in der Regel schwach ausgeprägt und klingen ohne Therapie nach dem Menstruationsbeginn wieder ab, was bei der endogenen Depression nicht der Fall ist. Das ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) empfiehlt die PMS-Diagnostik anhand speziell entwickelter Kriterienlisten des National Institute of Mental Health [19].

Für bessere Tage vor den Tagen

Die Therapie richtet sich nach den jeweils vorliegenden Beschwerden und ist äusserst vielfältig. Von einem «Quick-Fix» kann keine Rede sein! Da die Anzahl der Frauen mit PMS, die Hilfe suchen, deutlich im Ansteigen begriffen ist, werden von Expertengruppen spezielle Algorithmen mit entsprechenden Empfehlungen vorge schlagen [20].

In der Literatur wird beinahe alles geboten: NSAR, Diuretika, Vitaminzusätze (A, E, D), SSRI, Kalzium, Androgene (Danazol), GnRH-Analoga (Goserelin), Bromocriptine (Parlodel), Betablocker, Progesteron, Physiotherapie, Chiropraktik, Psychologie/Psychiatrie, Akupunktur usw.

Da das Krankheitsbild als Endresultat eines komplexen, teils durch das Serotoninsystem unterhaltenen Mechanismus betrachtet wird, der durch die Ovulation getriggert und durch externe Faktoren verstärkt wird, bieten sich therapeutisch drei Interventionsebenen an:

- die zentrale Modulation der Serotoninaktivität;
- die Unterdrückung der Ovulation;
- supplementäre Massnahmen und kognitivverhaltenstherapeutische Interventionen [21].

Nichtmedikamentöse Therapie

Änderungen im eigenen Lebensstil können helfen, die Symptome abzuschwächen. In den letzten Tagen vor der Periode sollten die betroffenen Frauen salzreiche Speisen, Kaffee, Schokolade und Alkohol meiden. Die Salzbeschränkung hilft gegen Schwellungen, der Koffeinverzicht gegen Nervosität und Schlafstörungen. Zudem werden eine regelmässige körperliche Aktivität, Entspannungsübungen, autogenes Training und Stressbewältigungstechniken empfohlen.

Einfache Behandlungsmassnahmen wie Vitamin- und Mineralstoffzusätze sowie pflanzliche Präparate wie zum Beispiel Mönchspfeffer (*Vitex agnus castus*) können ebenfalls helfen [3]. *Vitex agnus castus* hat einen dopaminagonistischen Effekt, der zu einer Senkung der Prolaktinausschüttung führt. Beim PMS ist der Prolaktinspiegel erhöht, was unter anderem auch die Mastodynie erklärt. Eine randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit 170 Frauen konnte die positive Wirkung von Mönchspfeffer belegen [22].

In randomisierten kontrollierten klinischen Studien liess sich keine Evidenz für Vitamin A und B₆ zeigen [23], wohl aber für Vitamin E (Antioxidans) [19]. Empfohlen wird eine Supplementa tion mit Kalzium, nicht aber mit Magnesium [24]. Eine Studienauswertung mit knapp 3000 Frauen, bei denen der Zusammenhang zwischen ihren Ernährungsgewohnheiten und dem Auftreten eines PMS untersucht wurde, ergab, dass eine Ernährung mit viel Kalzium und Vitamin D das Risiko für das PMS deutlich senken kann [25]. Auch körperliche Aktivität kann hilfreich sein [26].

Hinsichtlich der Lichttherapie gibt es nur eine kleine Zahl von Studien, wobei der diesbezügliche Effekt bislang nicht bestätigt werden konnte [27]. Ein randomisierter plazebokontrollierter Cross-over-trial zeigte auch für die Behandlung durch den Chiropraktor eine signifikante Symptomverbesserung [28].

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung des PMS ist generell umstritten. Eigentlich konnte nur eine einzige Substanz ihre Wirksamkeit beim PMS eindeutig beweisen – Plazebo. Eine Auswertung zahlreicher Studien ergab, dass die Einnahme einer wirkstofffreien Tablette im Durchschnitt bei über der Hälfte der Betroffenen zu einer Linderung der Beschwerden führte [29]. Das macht deutlich, welche grosse Rolle die Psyche beim PMS spielt.

Auch Halbreich et al. zeigten dies in ihrem kürzlich erschienenen Artikel, wobei die allgemeine Ansprechrate der Behandlung deutlich unter 60% Wirksamkeit lag [30].

Ein grosser Cochrane Database Review von 2006 ergab gerade für Progesteron in der Therapie des PMS einen statistisch nicht signifikanten Effekt. Insgesamt wurden 17 Studien begutachtet, wobei sich insbesondere in der Cross-over-Studie für

Progesteron im Vergleich mit Placebo keine statistisch signifikante Wirkung nachweisen liess; dies im Unterschied zur allgemein vorherrschenden Meinung, dass die Progesterontherapie den Effekt des fallenden Progesteronspiegels vor der Menstruation zu minimieren und somit ein PMS zu verbessern vermöge [31].

Dass der Nutzen der Progesterontherapie in der Lutealphase wohl der am meisten und am kontroversesten diskutierte Punkt ist, zeigte auch Baker mit seinem systematischen Review von 14 randomisierten kontrollierten Studien, aus denen im Vergleich mit Placebo keine statistisch signifikante Wirkung resultierte [32].

Wyatt belegte, dass der weitverbreitete Gebrauch von Antikonzeptiva beim PMS kaum einen wirklichen Nutzen bringt, insbesondere nicht was die psychische Komponente betrifft [33]. Eine multizentrische doppelblinde placebokontrollierte Cross-over-Studie zeigte aber in der PMS-Therapie eine deutliche Überlegenheit eines drospirenonhaltigen Ovulationshemmers, wie er seit einigen Jahren neu auf dem Markt ist, dies sowohl im Vergleich mit Placebo als auch mit den anderen kombinierten Ovulationshemmern [34]. Eine europäische Zufriedenheitsstudie befragte knapp 11 000 Frauen, welche die Verhütungspille mit dem Wirkstoff Drospirenon einnahmen, wobei die Ergebnisse am zwölften Weltkongress für Reproduktion 2005 in Venedig präsentiert wurden. Dabei klagten zwei Drittel der Frauen über das Gefühl des Aufgeblähtheits, über Brustspannen, Reizbarkeit und andere Symptome vor der Menstruation. Die Pillenanwenderinnen berichteten, dass sich ihre Symptomatik von mässig auf mild reduziert habe [35]. Drospirenon ist eine neuere Progesteronverbindung, die sich vom Aldosteronantagonisten Spironolacton ableitet und dem natürlichen Progesteron sehr ähnlich ist. Es wirkt durch seine antimineralkortikoiden Eigenschaften wasserretinierend.

Ein 2005 veröffentlichter Review von Freeman zeigte für die antidepressive Therapie mit SSRI (Serotoninwiederaufnahmehemmer) eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität stark betroffener Frauen [4]. Auch Pearlstein et al. bestätigten die positive Wirkung von Sertralin auf die psychosozialen Funktionen [36]. Eine im «Lancet» publizierte Metaanalyse von 15 randomisierten placebokontrollierten Studien unterstrich die Effektivität sowie die gute Verträglichkeit solcher Substanzen [37].

Im Jahr 1872 therapierte man Menstruationsbeschwerden, Neurasthenie, Nymphomanie, Masturbation und sogenannte «cases of insanity»

mittels einer Ovariectomie (beidseitige Eierstockentfernung), auch bekannt als «Battey's operation» [38]. Heute wird die Ovarialfunktion mittels sogenannter GnRH-Analoga (gonadotropin releasing hormones) ausgeschaltet, was allerdings nur in den seltensten Fällen angebracht ist.

Die ACOG empfiehlt eine Supplementation von Kalzium- und Vitamin E (Antioxidans). SSRI sind die am besten wirkenden Pharmakologika gegen das PMS. Prostaglandinsynthesehemmer und Diuretika bringen zum Teil eine Linderung der Symptome, kaum Evidenz besteht hingegen für die GnRH-Analoga, für Östrogen, Progesteron, Danazol oder für Psychopharmaka. Deren Nutzen ist limitiert, und sowohl die Nebenwirkungen als auch die Kosten sind entsprechend hoch [19, 39, 40].

Prävention

Zur Prävention kann ein sogenannter PMS-Kalender hilfreich sein, der über mehrere Monate hinweg täglich geführt werden sollte, um die Zusammenhänge mit dem Zyklusverlauf genau zu erfassen. Ein solcher Kalender besteht aus drei Bereichen: a) Beschwerden, b) Zusammenhänge mit anderen Faktoren wie Ernährung, Schlaf, körperliche Aktivität usw., c) Beurteilung des jeweiligen Tages (Zu welcher Uhrzeit ging es mir am besten? Wie viele Stunden ging es mir gut? usw.). Dadurch bekommt die Patientin ein Gefühl für ihre kritischen Tage. Entsprechend kann sie ihren Alltag – soweit dies möglich ist – darauf einstellen.

Und zum Schluss noch dies

Das PMS scheint nicht nur Frauensache zu sein! Auch bei Männern zeigen sich Symptome des prämenstruellen Syndroms. Am Jahreskongress der britischen psychologischen Gesellschaft in Edinburgh 2004 wurde eine Studie vorgestellt, die belegte, dass Männer genauso häufig wie Frauen an Symptomen leiden, die normalerweise mit dem Menstruationszyklus in Verbindung gebracht werden. Dabei stellt sich die Frage, ob es bei den Frauen so etwas wie ein PMS gar nicht gibt und die Symptome irrtümlich mit einem solchen Zustand in Zusammenhang gebracht werden oder ob die Beschwerden bei Männern und Frauen auf eine ganz andere, noch nicht bekannte Ursache zurückzuführen sind [41].

Empfohlene Literatur

- Freeman EW, Effects of antidepressants on quality of life in women with premenstrual dysphoric disorder, *Pharmacoeconomics* 2005;23(5):433–44.
- Schmidt PJ; Nieman LK; Danaceau MA; Adams LF; Rubinow DR, Differential Behavioral Effects of Gonadal Steroids in Women With and in Those without premenstrual syndrome, *N Engl J Med* 1998;338:209–16.
- Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P, Lundberg J, Halldin C, Nordstrom AL, A PET study of 5-HT_{1A} receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria, *Psychiatry Res* 2006;148(2-3):185–93.
- 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* 2007;190(2):213–9.
- ACOG, Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician/ Gynecologists, No. 15, April 2000. Premenstrual syndrome, *Obstet Gynecol* 2000;95:1–9.
- Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JM, Calcium and Vitamin D Intake and Risk of Incident Premenstrual Syndrome, *Arch Intern Med* 2005;165:1246–52.
- Ford O, Lethaby A, Mol B, Roberts H, Progesterone for premenstrual syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18(4):CD 003415.
- Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S, Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *Br Med J* 2001; 323:776–80.
- Dimmock PM, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM, Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *The Lancet* 2000;356(9236): 1131–6.
- Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, Endicott J, Kornstein SG, Roberts C et al., Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs, *J Womens Health* 2006;15(1):57–69.

Das vollständige Literaturverzeichnis [1–41] finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Dr. med. David Haenggi-Bally
MBA HSG
FMH Gynäkologie und
Geburtshilfe
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
david.haenggi@ksbh.ch

Das prämenstruelle Syndrom

David Haenggi

Frauenklinik, Kantonsspital Bruderholz

Literatur

- 1 Claman F, Miller T, Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescence, *J Pediatr Health Care* 2006 Sep-Oct; 20(5):329–33.
- 2 Bitzer J: Die Menstruation und ihre Probleme, *Zentralbl Gynaecol.* 2005;127:280–5.
- 3 Falch BS, Bitzer J, Polasek W, die Behandlung des Prämenstruellen Syndroms (PMS), eine Therapiebeobachtung mit dem Vitex agnus castus Extrakt *Ze 440, Phytotherapie.* 2003;(2) 22–8.
- 4 Freeman EW, Effects of antidepressants on quality of life in women with premenstrual dysphoric disorder, *Pharmacoeconomics.* 2005;23(5):433–44.
- 5 Dean BB, Borenstein JE, Knight K, Yonkers K, Evaluating the criteria used for identification of PMS, *J Womens Health* 2006, Jun;15(5):546–55
- 6 Schmidt PJ; Nieman LK; Danaceau MA; Adams LF; Rubinow DR, Differential Behavioral Effects of Gonadal Steroids in Women With and in Those without premenstrual syndrome, *N Engl J Med.* Volume 338:209–16, January 22, 1998, Number 4.
- 7 Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H: Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: The role of traumatic events and posttraumatic stress disorder, *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1314–22.
- 8 Deuster PA, Adera T, South-Paul J, Biological, social and behavioral factors associated with premenstrual syndrome, *Arch Fam Med* 1999 Mar-Apr;8(2):122–8.
- 9 Protopopescu X: *Gehirnakrobatik gegen PMS, Hirnforschung, Rockefeller Universität New York*), available from: www.wissenschaft.de.
- 10 Maquire J: Enthemmte Nerven machen Frauen unausgeglichen, *Nature Neuroscience*, Online-Vorabveröffentlichung, available from: www.wissenschaft.de.
- 11 Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P, Lundberg J, Halldin C, Nordstrom AL, A PET study of 5-HT1A receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria, *Psychiatry Res.* 2006 1;148 (2-3):185–93.
- 12 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.* 2007;190(2):213–9.
- 13 Dazzi L, Seu E, Cherchi G, Barbierie PP, Estrous cycle-dependent changes in basal and ethanol-induced activity of cortical dopaminergic neurons in the rat, *Neuropsychopharmacology* 2007(32):892–901.
- 14 Roby R, Richardson R, Vojdani A, Hormone Allergy, *Am J of Reprod Immun* 55, Number 4, 2006,307–13.
- 15 Masho SW, Adera T, South-Paul J., Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome, *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2005 Mar; 26(1):33–9.
- 16 Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression, *Am J of Psychiatry* 1998 Sep;155:1234–40.
- 17 Treloar SA., Heat AC, Martin NG, Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample, *Psychol Med* 2002;32:25–38.
- 18 Koci A, Strickland O, Relationship of adolescent physical and sexual abuse to perimenstrual symptoms in adulthood, *Issues Ment Health Nurs* 2007; 28(1):75–87.
- 19 ACOG, Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician/ Gynecologists, No. 15, April 2000. Premenstrual syndrome, *Obstet Gynecol* 2000;95:1–9.
- 20 Halbreich U, Algorithm for treatment of premenstrual syndromes: experts' recommendations and limitations, *Gynecol Endocrinol* 2005 Jan;20(1):48–56.
- 21 Tschudin S, Bitzer J, Frauenspezifische psychische Erkrankungen, Prämenstruelles dysphorisches Syndrom, Karger 2001,1–14. (Riecher-Rössler A, Rohde A, Hrsg.)
- 22 Schellenberg, R, Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study, *BMJ* 2001;322,134–7.
- 23 Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PM, Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999;318:1375–81.
- 24 Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J, Calcium Carbonate and the Premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual syndrome study group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444–52.
- 25 Bertone-Johnson ER, Hankinson SE, Bendich A, Johnson SR, Willett WC, Manson JM, Calcium and Vitamin D Intake and Risk of Incident Premenstrual Syndrome, *Arch Intern Med.* 2005;165:1246–52.
- 26 Moline ML, Zendell SM, Evaluating and Managing Premenstrual Syndrome, *Medscape Womens Health* , published 5(2), 2000, available from: www.medscape.com/viewarticle/408913.
- 27 Krasnik C, Montori VM, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, Busse JW, Medically Unexplained Syndromes Study Group, The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder, *Am J of Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3):658–61.
- 28 Walsh MJ, Polus BI, A randomized placebo-controlled clinical trial on the efficacy of chiropractic therapy on premenstrual syndrome. *J Manipulative Physiol Ther* 1999;22:582–5.
- 29 Das Prämenstruelle Syndrom, available from www.meduniqa.at
- 30 Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Backstrom T, Yonkers KA, Freeman EW, Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder?, *CNS Drugs* 2006;20(7):523–47.
- 31 Ford O, Lethaby A, Mol B, Roberts H, Progesterone for premenstrual syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4):CD 003415.
- 32 Baker ER, Best RG, Manfredi RL, Demers LM, Wolf GC. Efficacy of progesterone vaginal suppositories in alleviation of nervous symptoms in patients with premenstrual syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1995;12(3):205–9.
- 33 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;323:776–80.

- 34 Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA, Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-
containing oral contraceptive formulation, *Contraception* 2005 Dec;72(6):441–21.
- 35 12th World Congress on Human Reproduction, 12.03.05, Venedig, available from: www.schering.at
- 36 Pearlstein TB, Halbreich U, Batar ED, Brown CS, Endicott J, Frank E, Fremman EW, Harrison WM, Haskett RF, Stout AL,
Yonkers KA, Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with
sertraline or placebo, *J Clin Psychiatry* 2000 Feb;61(2):101–9.
- 37 Dimmock PM, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM, Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome:
a systematic review. *The Lancet*. 356(9236),1131–6.
- 38 Studd J, Ovariectomy for menstrual madness and premenstrual syndrome- 19th century history and lessons for current practice,
Gynecol Endocrinol 2006 Aug; 22(8);411–5.
- 39 Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter M, Premenstrual Syndrome, *Am Fam Physician* 2003;67:1743–52.
- 40 Steiner M, Pearlstein T, Cohen LS, Endicott J, Kornstein SG, Roberts C et al., Expert guidelines for the treatment of severe PMS,
PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs, *J Womens Health*. 2006;15(1):57–69.
- 41 Aubeeluck A, Health Psychology Annual Conference 08.-10. September 2004, Queen Margaret's University College, Edinburgh
UK.