

Dr. Belső Nóra, Dr. Rihmer Zoltán

# Depresszió a változó korban

avagy a perimenopauzális depresszió felismerése és kezelésének lehetőségei

## Bevezetés és háttér

Számos kutatás fókuszál napjainkban a nő és férfi nem közti biológiai, szociális és pszichológiai különbségekre. A biológiai okok alapjait a genetikai eltérések, illetve az esetleges kromoszómális rendellenességek (fragilis X kromoszóma szerepe, öröklött tulajdonságok, mutációk, stb.) mellett a két nem eltérő pszicho-neuro-endokrin működése képezi (ciklusos-aciklusos hormonális működés, fokozottan vulnerabilis életszakaszok különbözőségei, stb.). Sok értékes klinikai vizsgálat igyekszik rámutatni a női pszichológia jellegzetességeire és a pszichés zavarok, a tünetképződés speciálisan női vonásaira, melyek nagymértékben befolyásolják a betegségek felismerését és kezelését is. Az elkülönült vizsgálódás azért is fontos, mert a hangulatavarok megjelenési formái és kezelésük nagymértékben függhet az aktuális hormonális állapottól, reproduktív ciklustól, vagy befolyásolhatja azt az esetleges terhesség, posztpartum időszak, illetve perimenopauzális életszakasz. Napjainkban külön fókuszba került a prémenstruális időszak, a terhesség és a posztpartum időszak, és számos kutató foglalkozik a klimaktériummal, mint a szorongásos és affektív betegségek szempontjából fokozottan sérülékeny periódussal a nők életében. Számos pszichiátriai zavar előfordulási gyakorisága esetén mutatható ki a két nem között lényeges eltérés. Nőknél gyakrabban kerül diagnosztizálásra jó néhány kórkép: szorongásos zavarok (pl. pánikbetegség agorafóbiával, vagy anélkül, fóbiák, generalizált szorongásos zavar, posztraumás stressz zavar, stb.); *hangulatavarok* (pl. major depresszió, disztímia, szezonális affektív zavar – téli depresszió -, prémenstruális diszfória, posztpartum depresszió, bipoláris II – régi nevén mániás-depressziós-betegség /depresszió hipomániával/, rapid ciklusos bipoláris zavar, stb.); *szomatiform zavarok* (pl. szomatizációs

zavar, converziós zavar); *alvászavarok* (primér és szekundér inszomniák); *evészavarok* (pl. anorexia nervosa, bulímia); *kényszeres zavarok*; *disszociatív zavarok*; *egyes személyiségzavarok* (pl. hisztrionikus személyiségzavar, borderline személyiség zavar, stb.); *egyes impulzus kontroll zavarok* (pl. trichotillománia, kleptománia)

A férfiakhoz képest ugyanakkor **ritkábban** fordulnak elő más betegségek: addiktológiai illetve szenvedélybetegségek (primér és szekundér alkoholizmus, drog- és stimuláns használat, kóros játékszenvedély); egyes személyiségzavarok (pl. schizoid, schizotip, antiszociális, paranoid személyiségzavar); egyes, főképp már gyermekkorban tapasztalható fejlődési és pszichiátriai zavar (pl. hiperaktivitás, autisztikus zavarok, Tourette's szindróma, tanulási zavarok stb.); impulzus kontroll zavarok egyes formái (pl. pirománia, intermittáló explosív zavar, stb.).

Vannak olyan **szomatikus betegségek** és állapotok, melyekben gyakran fordul elő depressziós tünet, vagy komorbid (társuló) depressziós megbetegedés. Ezen testi betegségek előfordulásának különbségében is tapasztalható különbség a nemeket illetően (pl. kardiovaszkuláris betegségek, hipertónia, cukorbetegség különböző formái, pajzsmirigy betegségek, gasztroenterológiai kórképek, allergiás betegségek, endokrinológiai kórképek, krónikus neurológiai, reumatológiai, vagy degeneratív kórképek, stb.), és fennállásuk fokozott rizikót jelent a depressziót illetően. Több, a fenti betegségek kezelésére használt **gyógyszer** is okozhat hangulatzavart, vagy más pszichés problémát (pl. szteroid hormonok, béta blokkolók, kalcium csatorna blokkolók, antihipertenzívumok, hisztamin receptor blokkolók, egyes antibiotikumok, stb.).

A változás kora (perimenopauza, klimaktérim) minden nő életében lezajló 5-15 évig tartó folyamat, melynek számos élettani, pszichológiai és pszichiátriai vonatkozása van. A legtöbb esetben a közép negyve-

nes évektől kezdődően, sokszor panasz- és problémamentesen zajlik, olykor azonban viharos testi és pszichés tünetek kísérik. Az ováriumok sebészeti eltávolítását követően is a klimaktériumhoz hasonló folyamatok zajlanak le.

A változó korban lévő nők gyakran nőiességük, szexuális vonzerejük és energiájuk elvesztéseként élik meg ezt a természetes változást, mely átvezet a nemi teljességtől az idősödő kor felé. A szinte minden esetben jelen lévő testi tünetek (pl. fejfájás, ve-rejttékezés, hőhullámok, atrófiás vaginitis stb.) mellett számos hangulati és viselkedésbeli megnyilvánulás (pl. levertség, irritáltság, alvászavarok, labilis hangulat, koncentrációs zavarok stb.) tapasztalható. Ezen tünetek önmagukban még nem jelentenek önálló betegséget, de feltétlen figyelmet és odafordulást tesznek szükségessé az orvos részéről.

A klimaktériummal együtt járó természetes és kóros folyamatok olykor igen nagy megpróbáltatást jelentenek a nők és sokszor családtagjaik számára is. Ezen időszakon való átjutáshoz gyakran orvosi segítségre van szükség. Leggyakrabban a nőgyógyászat vagy a családorvost keresik fel panaszaikkal, ritkábban fordulnak pszichiáterhez. Ennek oka a gyakori testi tünetek jelentkezése, melyek mellett az esetlegesen fennálló pszichiátriai zavarok háttérbe szorulnak, – vagy gyakrabban – természetes következményként könnyel el azokat.

Számos társadalomban léteznek az e populáció ellátására specializálódott terápiás teamek, ahol a családorvoson túl a nőgyógyász, a pszichiáter és szükség esetén más szakterület orvosai is részt vesznek a beteg komplex ellátásában.

**A VÁLTOZÓ KOR:  
egy folyamat, mely átvezet  
a nemi teljességből az idős kor felé**

A természetes klimaktérim valójában egy három, fiziológiailag jól elkülöníthető fázisból álló folyamat,

Dr. Belső Nóra, Dr. Rihmer Zoltán  
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet  
1126 Budapest, Hűvösvölgyi út 116.

melynek szakaszai az utolsó menzesz idejéhez viszonyítva:

#### ● *Prémenopausa*

a menopausát (utolsó normális vérzést) megelőző évek – legtöbbször 1-5 évig tart

#### ● *Menopausa*

az utolsó szabályos vérzés, melyet egy éven belül újabb menzesz nem követ

#### ● *Postmenopausa*

az egy éves spontán amenorrhoeát követő időszak, melyben a hormonális változások lecsengenek és kifejezetté válnak az involúciós folyamatok

A menopausát közvetlenül megelőző és követő 1 éves időszakot *perimenopausális* időszaknak nevezzük.

A menopausa típusos esetben 45 és 55 éves kor között zajlik le. A várható életkor meghosszabbodása miatt napjainkban egyre inkább kitoldódik az ideje, átlagosan az 50. életév körül van. Az 40. évnél korábbi kezdetű változás (menopausa praecox) általában kórosnak tekinthető, a későbbi (menopausa tarda) nem kóros ugyan, de ritkának mondható.

### Biológiai háttér

#### Epidemiológiai adatok

A depresszió a nőgyógyászati praxisban is igen gyakorta előforduló pszichiátriai zavar. Egyes felmérések szerint az e szakellátásban megjelenő páciensek kb. 50%-ánál tapasztalható szignifikáns hangulattéltérés. A Major Depresszió előfordulási gyakorisága 1 hónap alatt az átlagpopulációban 5-6% körül mozog (nőknél 5-9%, férfiaknál 2-3%), az élettartam prevalencia pedig férfiaknál 5-12%, nőknél 10-25%. A Bipoláris Depresszió esetén nem mutatható ki a két nem között szignifikáns különbség, kivételt a rapid ciklusú forma képez, itt a nők aránya 70-80%, továbbá az úgynevezett kevert epizód (depressziós és mániás tünetek egyidejű fennállása) előfordulása is nőknél gyakoribb. Epidemiológiai kutatások szerint a depresszió előfordulása gyakoribb azoknál a nőknél, akiknél a menopauza természetes módon zajlik és ezen belül is gyakrabban depressziósok azok a betegek, akik perimenopausális tü-

netek és panaszok miatt orvoshoz fordulnak (klinikai populáció). Különösen veszélyeztetettek a műtéti beavatkozások (hysterectomia, ova-rectomia) következtében menopauzális állapotú nők.

### Pszichiátriai aspektusok, dilemmák

A nők sokkal gyakrabban fordulnak orvoshoz panaszaikkal, így annak esélye, hogy a háttérben meghúzódó depresszió diagnosztizálásra kerül, sokkal nagyobb. Ez a tendencia idősebb korban is megfigyelhető, s ez tükröződik a mortalitási adatok különbségében is.

A depresszió krónikussá válását illetően ellentmondásosak az irodalmi adatok. Egyes vizsgálatok szerint a nőknél lassúbb a depressziós epizódból való gyógyulás ideje (*Frank és mtsai, 1988*), továbbá a 30. életév felett nagyobb arányú a krónikus depressziók kialakulása (*Sargeant és mtsai, 1990*). Más tanulmányok nem találtak nemi különbséget a krónikussá váló depressziók tekintetében (*Kessler és mtsai, 1993, Simpson és mtsai, 1997*).

Az epidemiológiai kutatások eltérő eredményt mutattak a visszatérő depressziók gyakoriságának nemek közti különbségeinek feltárásában is. Néhány vizsgáló nőknél gyakoribb-  
nak találta a visszatérő depressziós epizódokat (*Ernst and Angst 1992, Winokur és mtsai 1993*), mások nem (*Kessler és mtsai 1993, Simpson és mtsai, 1997*).

A biológiai magyarázatok közül a neuroendokrin rendszerben meglévő nemek közti különbségek régóta a kutatások középpontjában állnak, de még ma sem teljesen tisztázottak. Már a méhen belüli fejlődés során megkezdődik az idegrendszert is érintő fejlődési folyamat, mely a női és férfi szervezetet és viselkedést is különbözővé teszi. Mint ahogy a szervezet más részeiben, a központi idegrendszer felépítésében és funkcióiban is kimutathatók a két nem között lényeges különbségek, melyeknek az esetleges pszichés zavarok kialakításában lényeges szerepük van.

A hormonális rendszer jellegzeteségeiről már volt szó. A reprodukív korú nők endokrin-hormonális

változással járó életszakaszaiban szignifikánsabban gyakoribb a depresszió előfordulása. Az egy depressziós fázison már átesetteknel várhatóan gyakrabban tér vissza a betegség egy újabb ilyen vulnérabilis periódusban, így perimenopausában is, ugyanakkor a depresszió gyakran ebben az életkorban indul.

Tapasztalati tény, hogy az elhúzódó perimenopausális időszak növeli a depresszió kockázatát (*Avis és mtsai 1994*), melyből valószínűsíthető, hogy a hosszú ideig fennálló alacsony ösztrogén plazma koncentráció rizikó faktorként értékelendő („*ösztrogén megvonás teória*”: *Schmidt and Rubinow 1994, Scmidth és mtsai 1997*).

Egy másik teória szerint („*dominó teória*” *Campbell és Whitehead 1977, Scmidth és Rubinow 1994*) a perimenopausális időszakban jelentkező szomatikus tünetek (pl. hőhullámok, éjszakai izzadás) alvászavart okoznak, mely a nappali hangulati élet megváltozásához vezet, amely aztán kialakítja a depressziós tüneteket. Ez a teória számos hibát rejt magában, de magyarázhatja a depressziós tünetek gyakoriságának növekedését ebben az életkorban.

Szocio-kulturális és pszichológiai okok számos esetben provokálják a betegség kialakulását (munkahely elvesztése, válás, haláleset, más betegség stb.)

### Rizikófaktorok

Számos kockázati tényező ismert, mely növeli a perimenopausális depresszió kialakulásának lehetőségét. Ilyenek: **megelőző pszichiátriai betegség** (szorongásos és hangulati zavar) **az anamnézisben**, mint a pánikbetegség, fóbiák, major depresszió vagy bipoláris zavar, postpartum depresszió (PPD) vagy postpartum pszichózis, premenstruális szindróma (PMS), premenstruális diszfóriás zavar (PMDD); **pozitív családi anamnézis**: szorongásos és affektív betegség előfordulása, női családtagok hasonló betegsége (PPD, PMS, PMDD); **meglévő testi betegség, megromlott egészségi állapot**: hipertónia, diabétesz mellitus, kardiiovaszkuláris betegségek, neurológiai betegségek, elhúzódóan alacsony szérumszintű ösztrogén szint; **valamint a szociális faktorok**: egzisztenciális fenyegetettség, magányosság, izoláció,

*folyamatos, külső stressz, családi, munkahelyi konfliktusok.*

**Tünetek, diagnózis**

*A kezeletlen perimenopausális depresszió szövődményei*

A perimenopausális depresszió nem képez külön kategóriát a depressziós megbetegedéseken belül, jelentőségét elsősorban gyakorisága és felismerésének viszonylagos nehezítettsége adja.

Az állapot a depresszió okozta közvetlen szenvedésen túl számos veszélyt, szövődményt is hordoz. A fel nem ismert, nem, vagy nem kellően kezelt esetekben másodlagos gyógyszer, alkohol vagy drog abúzushoz vezethet, gyakori a tartós betegállomány, rokkantosság. Fokozott a szomatikus komorbid állapotok kialakulásának illetve krónikussá válásának veszélye is. Mint minden depressziós állapot, a perimenopausálisan jelentkező depresszió is az öngyilkosság fokozott kockázatát jelenti.

A másodlagos következmények a családi élet, a munkavégzés és társadalmi élet területén is megfigyelhetők.

**A) A perimenopausa jellegzetes tünetei**

- Szomatikus, vegetatív, vaszkuláris tünetek (hőhullámok, éjszakai veritékezés, fejfájás, szédülés, fülzúgás, szívdobogás stb.)

- Szomatikus, elsősorban musculosceletalis tünetek (atrófiás elváltozások a bőrön, a mellékben, a vagina nyálkahártyán, degeneratív változások az ízületekben, oszteoporózis, jellegzetes zsírlélerakódási zavar stb.)

- Pszichés egyensúlyvesztés (alvászavar, ingerlékenység, fokozott feszültség, energiátlanság, csökkent koncentrációs készség, labilis hangulati élet, libidó csökkenés stb.)

**B) A Depresszió ismert jellegzetes tünetei (DSM IV. alapján)**

Mitől speciális a perimenopausális depresszió?

A változó korban észlelhető hangulatzavaroknál gyakrabban észlelhetők a következő tünetek:

erős feszültség; szorongás, gyakori ingerlékenység, türelmetlenség; labilis, lehangolt hangulat; gyakori sírás; energiátlanság, fáradékonyság;

alvászavar, gyakori éjszakai felébredés; koncentrációs nehézség.

A nőorvosok által gyakran használt „perimenopauzális szindróma” kifejezés magában foglalja mindazokat a kóros tüneteket és panaszokat, melyekről idáig szó volt.

Erről az oldalról megközelítve a betegséget három fő csoportot alkothatunk attól függően, hogy mik a vezető tünetek és hogy mik a kezelési esetleges első lépései:

- I. Elsődlegesen pszichés zavarok, depresszió – testi tünetek mellett
- II. Elsődlegesen szomatikus tünetek – hangulati labilitással, lehangoltsággal
- III. Kevés és enyhe tünet

Mindhárom csoportnál megtalálható a hangulati komponens, azonban az elsőt kivéve nagy valószínűséggel a betegek családorvosukat vagy nőgyógyászukat keresik fel panaszaikkal.

**Hogyan kezeljük a változó korban lévő, hangulati zavarral küzdő betegünket?**

A perimenopauzális depresszió kezelését leggyakrabban a családorvos vagy a nőgyógyász végzi, sok esetben pszichiátriai konzílium segítségével. A betegség gyógyítása mindenképpen komplex szemléletű megközelítést kíván:

- Hormonális kezelés: ösztrogén pótlás (hőhullámok, izzadás, fejfájás, atrófiás vaginitis, oszteoporózis)

- Antidepresszív kezelés: antidepresszív farmakoterápia: SSRI, RIMA és új szerotonerg készítmények elsőként választhatók; szükség esetén: kiegészítő anxiolitikus kezelés: nagy potenciálú BZD készítmények; pszichiátriai javaslatra: szubsztitúciós terápia, fázisprofilaktikumok (lítium, carbamazepin, valproátsav, pajzsmirigy hormon)

- Pszichoterápiás vezetés: pszichoedukáció; életmód változtatás ösztönzése: mozgás, diéta, szabadidő; stressz csökkentése, relaxációs tréning; kapcsolati problémák leküzdése; szükség és lehetőség esetén kognitív terápia

Vizsgálatok bizonyítják, hogy az egyes módszereket külön-külön alkalmazva kevésbé sikeres a terápia, mint kombinálásuk esetén. Egyes

vizsgálatok szerint az ösztrogén adagolása bizonyítottan fokozza az SSRI-k hatása iránti érzékenységet, tehát az antidepresszív hatás jobban érvényesül. Vannak olyan kutatások is, melyek azonban nem tudták megerősíteni az ösztrogén szubsztitúciós terápia potenciáló hatását SSRI kezelés mellett (*Amsterdam J et al., 1999.*)

Az antidepresszív farmakoterápia a legtöbb esetben elengedhetetlen. A szer kiválasztásának elsődleges szempontjai, hogy jól tolerálható legyen, kevés mellékhatással rendelkezzen. Ma már számos ilyen antidepresszívum közül lehet választani. Elsőként leggyakrabban a szelektív szerotonin visszavétel gátló (angol rövidítésből SSRI), vagy a reverzibilis monoamin-oxidáz bénító (angol rövidítésből RIMA), illetve a szelektív szerotonin visszavétel fokozó gyógyszereket válasszuk. Ezek mindegyike megfelel a legalapvetőbb követelményeknek és figyelembe véve a költség-haszon vizsgálatok eredményeit, használatuk gazdaságos. E gyógyszerek hatásának kialakulásához néhány hétre van szükség, erre a beteg figyelmét feltétlenül fel kell hívni.

A hatáskezdet ideje függ a beteg testsúlyától, a felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás egyéni különbségeitől, esetleges zavaraitól. E tekintetben a nők egyébként számos eltérést mutatnak a férfiakhoz képest.

A hagyományos szerek – az úgynevezett tri- és tetraciklusos készítmények – helye is megvan a depresszió kezelésében, de tekintve a számos nem kívánatos mellékhatásukat, a gyakori kontrollok, labor- és egyéb vizsgálatok szükségességét, mely a beteg együttműködését nagymértékben ronthatja, használatuk háttérbe szorult.

A depressziós állapot gyakori velejárója a szorongás. Jelentkezhet a depresszió tüneteiként, ugyanakkor gyakoriak a komorbid szorongásos kórképek (pánikbetegség, generalizált szorongás, fóbiás zavarok, stb.), melyek fennállása esetén kiegészítő anxiolitikus terápiára van szükség. A leginkább ajánlott szerek az úgynevezett nagypotenciálú benzodiazepinek (clonazepam, alprazolam), melyek alkalmazása meg-

könnyíti az antidepresszív szer hatásának kialakulásához szükséges idő elvelését is.

Az egyéb kiegészítő, szubsztitúciós gyógyszeres kezelések már pszichiáter szakorvosi felkészültséget kívánnak, de hatékony fegyverek lehetnek a „reménytelenebb” esetekben. Ugyancsak pszichiátriai kompetencia az egyes antidepresszívumok kombinált alkalmazása, amikor két eltérő hatásmechanizmusú szert együttesen alkalmazunk.

Természetesen a perimenopauzális depresszió terápiájában ugyanazok az alapelvek érvényesülnek, mint minden más esetben, tehát a pszichiáter feladata a felmerülő nehézségek, terápia-rezisztencia stb. megfelelő kezelése.

A gyógyszeres és pszichoterápiás kezelést párhuzamosan kell végezni: a tapasztalatok is azt mutatják, hogy egymás hatását jól elősegítik és kiegészítik.

#### A kezelés elmaradásának következményei

A depressziós állapot számos, gyakran tragikus következménnyel, szövődémmel jár. Az állapot súlyosbodása a beteg mindennapi életét lehetetlenné teszi: a beteg képtelen önmagát, a családját és munkáját ellátni. Ez jól felfogott kudarcokhoz, büntudathoz és az állapot romlásához vezet, ugyanakkor újabb veszélyek forrásává válik.

Tény az is, hogy a depresszió fokozott rizikót jelent jó néhány *somatikus betegség* kialakulásának és lefolyásának tekintetében. Fennálló és kezeletlen depresszió mellett gyakoribbak a szív- és érrendszeri betegségek, romlik a diabétesz, a hipertónia stabil beállíthatósága.

A legsúlyosabb és legtragikusabb szövődés az *öngyilkosság*. Minden depressziós állapot fokozott veszélyt jelent az öngyilkosság szempontjából. A megelőzést csak az időben érkezett segítség, tehát a depresszió felismerése és kezelésbe vétele jelenti.

A depressziós betegséget kiváltó okok között gyakran találkozunk nem-egészségügyi problémákkal, melyek „orvoslása” nem az orvos feladata, de megnehezítik a fennál-

ló depresszió kezelését. A nehéz anyagi helyzet, családi problémák, konfliktusok, a feszített munkavégzés vagy éppen a munka lehetőségének hiánya mind ront a helyzeten. Ugyanakkor a sikeres terápia lehetőséget ad a beteg számára, hogy megküzdjön az addig kilátástalannak tűnő gondokkal.

Mindent figyelembe véve, a pszichiátereknek, nőgyógyászoknak és családorvosoknak a betegellátás hatékonysága érdekében a jövőben még inkább együtt kell működniük. Az egymással való megfelelő kommunikáció, a kapcsolatok kiépítése és fenntartása közös érdekünk: a megnövekedett feladatok elvégzése közös erővel kisebb terhet jelent

Lényeges szempont még az érintett populáció, tehát a változó korban lévő nők és családjuk, kellő felvilágosítása, továbbá betegség esetén a szűkebb környezet bevonása a kezelés folyamatába.

Ha gondolunk rá, nem jelenthet problémát a perimenopauzális depresszió felismerése és megfelelő, hatékony kezelése. Legfontosabb talán a szemlélet: legyünk érzékenyek a probléma iránt, vegyük észre az eddig talán sokszor észrevett, mégis hártott pszichés hátteret. Ha a változó korban jelentkező panaszokat komplexen szemléljük, érzékenyek vagyunk a néha apró, máskor „ordító” jelekre, hatékonyabbak lehetünk a prevencióban és a terápia területén is.

#### Irodalomjegyzék:

1. Amsterdam JD, Winokur A, Lucki I, Synder P (1983): *Neuroendocrine regulation in depressed postmenopausal women and healthy subjects.* Acta Psychiatr Scand 67:43-49.
2. Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K (1994): *A longitudinal analysis of the association between menopause and depression: Results from the Massachusetts Women's Health Study.* Ann Epidemiol 4:214-220.
3. Ellen L (1996): *Women with Bipolar illness: Clinical and research issues.* Am J Psychiatry 153:163-173.
4. Hadine J and Lee SC (1998): *Estrogen, Serotonin, and Mood Disturbance: Where Is the Therapeutic Bridge?* Soc of Biol Psychiatr 44:798-811.
5. Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ (1981):

- Imipramine: Effect of ovarian steroids on modifications in serotonin receptor binding.* Science 211:1183-1185.
6. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB (1993): *Sex and depression in the Nacional comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence.* J Affect Disord 29: 85-96.
7. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y (1979): *Estrogen therapy for severe persistent depressions in women.* Arch Gen Psychiatry 36: 550-554.
8. Martha PF (1997): *Psychiatric Disorders in Women: Psychofarmacologic treatments.* J Am Pharm Assoc.37:667-678.
9. Montgomery JC, Brinct M, Tapp A, Appleby L, Versi E, Fenwick PBC, et al (1987): *Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in climateric.* Lancet 1:297-299.
10. Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H (1995): *Depression and suicide on Gotland: An intensive study of all suicides before and after a depression training programme for general practitioners.* J Aff Dis 35:147-152.
11. Rihmer Z (1996): *Strategies of suicide prevention: Focus on health care.* J Affect Dis. 39:83-91.
12. Schmidt PJ, Roca CA, Bloch M, Rubinow DR (1997): *The perimenopause and affective disorders.* Sem report Endocrinol 15:91-100.
13. Schmidt PJ, Neiman LK, Danae MA, Adams LF, Rubinow DR (1998): *Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome.* N Engl J Med 338:209- 216.
14. Shapira B, Oppenheim G, Zohar J (1985): *Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressive.* Biol Psychiatry 20:576-579.
15. Simpson HB, Nee JC, Endicott J (1997): *First-episode major depression.* Arch Gen Psychiatry 54:633-639.
16. Weissmann MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, et al (1988): *Affective disorders in five United States communities.* Psychol Med 18:141-153.
17. Winokur A, Amsterdam J, Caroff S, Synder PJ, Brunswick D (1982): *Variability of hormonal responses to a series of neuroendocrine challenges in depressed patients.* Am J Psychiatry 139:39-44.
18. Winokur G, Coryell, Keller M, Endicott J, Akiskal H (1993): *A prospective follow-up of patients with Bipolar and primary unipolar affective disorder.* Arch Gen Psychiatry 550:457-465.