

โรคทางจิตเวชในสตรี และความสัมพันธ์กับฮอร์โมนเพศ

ชุดิมา นุ่มเรืองวงษ์*

Roomruangwong C. Psychiatric disorders in women and relationships with reproductive hormones. Chula Med J 2006 Jun; 50(6): 403 - 27

The relationships between female reproductive hormones and psychiatric disorders are evolving area of psychiatric practice, necessitating familiarity with psychobiological factors unique to women. The role of estrogen in particular has profound implications for the etiology and treatment of women's psychiatric illness, and has been reviewed along with the role of neurotransmitters modulations. Psychiatric issues during a specific period of reproductive cycle e.g. Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD), psychiatric disorders in pregnancy, postpartum psychiatric disorders and psychiatric disorders in menopause present special diagnosis and treatment remain challenges to clinicians. Clinical presentations and treatments of these conditions have been reviewed. Managements of some psychiatric disorders in women should include the obstetrician, gynecologist, pediatrician, and involved family members. Treatment decisions should involve careful assessment of the risks and benefits of any intervention including the risk of no treatment.

Keywords : *Psychiatric disorders, Reproductive hormones.*

Reprint request : Roomruangwong C. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University. Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. December 15, 2005.

วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อความตระหนักถึงประเด็นพิเศษบางอย่างในการประเมินทางจิตเวชในผู้ป่วยเพศหญิง
2. เพื่อเพิ่มความเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนเพศหญิงและการทำงานของระบบประสาท รวมทั้งผลในแง่อาการทางจิตเวช
3. เพื่อเพิ่มความรู้ความเข้าใจในโรคทางจิตเวชบางอย่างที่จำเพาะในเพศหญิง

สุขภาพจิตสตรี (Women's Mental Health) และโรคทางจิตเวชในสตรีเป็นอีกสาขาหนึ่งของจิตเวชศาสตร์ที่มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นศาสตร์ที่ดูแลสุขภาพจิตและปัญหาทางจิตใจ อารมณ์ และพฤติกรรมของประชากรเพศหญิง ซึ่งถือว่ามีจำนวนประชากรครึ่งหนึ่งของโลก ศาสตร์ในสาขานี้ได้มีการศึกษาเพิ่มขึ้นอย่างกว้างขวางในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกในช่วง 5-10 ปีที่ผ่านมา และบางสถาบันในต่างประเทศหลาย ๆ แห่งมีการสร้างเป็นศูนย์สุขภาพจิตสำหรับสตรี (Women's Mental Health Care Center) แต่สำหรับประเทศไทยแล้ว ศาสตร์นี้ถือว่าเป็นศาสตร์ที่ยังใหม่มาก และยังต้องการการพัฒนาเพิ่มขึ้นในประเทศไทย

จากการรวบรวมงานวิจัยต่าง ๆ ที่ผ่านมาพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมากในแง่ความชุกของโรคหรือภาวะทางจิตเวชระหว่างผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชาย (ดังตารางที่ 1) ⁽¹⁾ โดยโรคทางจิตเวชบางชนิดนั้นพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชายอย่างชัดเจน เช่น กลุ่มโรคซึมเศร้า และกลุ่มโรควิตกกังวล ซึ่งนอกจากเรื่องความชุกของโรคที่แตกต่างกันแล้ว ผู้ป่วยเพศหญิง

และผู้ป่วยเพศชายยังมีอาการแสดง โรคที่เกิดร่วมและการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน ส่วนบางโรคเช่นโรคจิตเภท (schizophrenia) พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงนั้นมีการดำเนินโรคดีกว่า โดยมีอายุที่เริ่มมีอาการ (age of onset) ช้ากว่า มีอาการด้านลบ (negative symptoms) น้อยกว่า และมักตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยเพศชาย ⁽²⁾ นอกจากนี้ในผู้ป่วยเพศหญิงยังมีโรคทางจิตเวชบางอย่างที่จำเพาะออกไป เช่น ภาวะอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน (Premenstrual Syndrome, PMS), โรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน (Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD), ภาวะอารมณ์เศร้าหลังคลอด (Postpartum blues), โรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด (Postpartum depression), โรคจิตในระยะหลังคลอด (Postpartum psychosis) และโรคทางอารมณ์หรือโรควิตกกังวลที่สัมพันธ์กับวัยหมดระดู (Menopause) ซึ่งโรคหรือภาวะเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับภาวะสุขภาพการเจริญพันธุ์ (reproductive health) ซึ่งทำให้ ผู้ป่วยเพศหญิงแตกต่างจากผู้ป่วยเพศชายอย่างชัดเจน

ตารางที่ 1. ความชุกของโรคหรือภาวะทางจิตเวชระหว่างผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชาย

Disorder	Prevalence (%)	
	Women	Men
Depression	21.3	12.7
Dysthymia	8.0	4.8
Bipolar I disorder	0.9	0.7
Bipolar II disorder	0.5	0.4
Seasonal affective disorder	6.3	1.0
Panic disorder	5.0	2.0
Social phobia	15.5	11.1
Generalized Anxiety Disorder	6.6	3.6
Schizophrenia	1.7	1.2
Alcohol dependence	8.2	20.1
Alcohol abuse without dependence	6.4	12.5
Drug dependence	5.9	9.2
Drug abuse without dependence	3.5	5.4
Anorexia nervosa	0.5	0.05
Bulimia	1.1	0.1
Antisocial personality disorder	1.2	5.8

บทความนี้จะกล่าวถึงความแตกต่าง ลักษณะเฉพาะของภาวะทางจิตเวชในผู้ป่วยหญิง และผู้ป่วยนรีเวช รวมทั้งข้อควรพิจารณา หรือควรระวังในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

การประเมินทางจิตเวชในผู้ป่วยหญิง

การประเมินทางจิตเวชในผู้ป่วยหญิงมีประเด็นบางอย่างที่สำคัญ และแตกต่างจากผู้ป่วยเพศชายอย่างชัดเจน การซักประวัติอาการทางจิตเวชในผู้ป่วยหญิงจำเป็นต้องถามประวัติความสัมพันธ์ของอาการกับรอบเดือน จะต้องระมัดระวังเสมอว่าผู้ป่วยอาจมีโอกาสตั้งครรภ์ และไม่ลืมที่จะถามประวัติการใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด เนื่องจากยาทางจิตเวชบางชนิด (เช่น carbamazepine, oxcarbamazepine) อาจรบกวนต่อระดับยาคุมกำเนิด ทำให้ประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดลดลงได้

นอกจากนี้การซักประวัติทางจิตเวชในผู้ป่วยหญิงวัยกลางคน จะต้องนึกถึงกลุ่มอาการของสตรีวัยเปลี่ยน (perimenopausal symptoms) ในการประเมินอาการต่าง ๆ ด้วย การซักประวัติความสัมพันธ์ของอาการทางจิตเวชกับช่วงฤดูกาลก็เป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากโรคทางอารมณ์ที่สัมพันธ์กับฤดูกาล (seasonal affective disorder) นั้น มักพบในผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชาย

ผู้ป่วยหญิงที่มีอาการทางจิตเวชสัมพันธ์กับช่วงการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนในช่วงใดช่วงหนึ่งของวงจรการเจริญพันธุ์ เช่น เกิดอาการทางจิตเวชขณะใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด เกิดอาการช่วงก่อนมีรอบเดือน ช่วงตั้งครรภ์หรือช่วงหลังคลอด ก็จะมีโอกาสเกิดอาการซ้ำได้อีก ในช่วงชีวิตที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนครั้งต่อไป⁽³⁻⁵⁾ และนอกจากนี้พบว่าอาการทางด้านอารมณ์ที่สัมพันธ์กับวงจรของวัยเจริญพันธุ์ต่าง ๆ มักจะมีปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วย จึงควรซักประวัติอาการเหล่านี้ในญาติที่เป็นเพศหญิงของผู้ป่วย โดยเฉพาะมารดา พี่สาว น้องสาว ด้วยเสมอ

ผู้ป่วยหญิงที่เคยผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) หรือผ่าตัดเต้านม อาจจะมีอาการกังวลต่อภาพลักษณ์ทางเพศของตน และความรู้สึกในความเป็นเพศหญิงได้

สำหรับปัจจัยทางด้านจิตสังคม ก็เป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากในบางสังคม เพศหญิงยังเป็นเพศที่เปราะบาง และถูกกดขี่ได้ง่าย นอกจากนี้ในการซักประวัติครอบครัว ผู้ป่วยหญิงบางคนรู้สึกผิดและโทษตัวเองที่ต้องเล่าปัญหาส่วนตัวหรือเรื่องภายในครอบครัวให้คนอื่นฟัง ดังนั้นควรเปิดโอกาสและกระตุ้นให้ผู้ป่วยได้เล่าถึงสถานการณ์ปัญหาต่าง ๆ รวมทั้งปัญหาความขัดแย้งในชีวิตสมรส ประวัติการถูกรังแกร่างกายและถูกล่วงละเมิดทางเพศ ด้วยท่าทีที่เห็นอกเห็นใจจะช่วยให้ผู้ประเมินเข้าใจความรู้สึกของผู้ป่วยมากขึ้น โดยประเด็นที่สำคัญในการประเมินผู้ป่วยหญิงได้สรุปไว้ในตารางที่ 2⁽¹⁾

ความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนเพศหญิง และการทำงานของระบบประสาท

จากความรู้ในปัจจุบัน พบว่าอารมณ์และพฤติกรรมของมนุษย์มีอิทธิพลมาจากสารสื่อประสาท (neurotransmitters) หลายชนิด ได้แก่ สารกลูตาเมต (Glutamate), กรดแกมมาอะมิโนบิวทิริก (γ-aminobutyric acid GABA), เซโรโทนิน (Serotonin 5HT), โดปามีน (Dopamine, DA), นอร์อะดรีนาลิน (Noradrenaline, NA) และนิวโรเปปไทด์ (Neuropeptides) ต่าง ๆ และก็มีการศึกษาพบว่าความชุกของโรคทางจิตเวชบางชนิด เช่น โรคทางอารมณ์ พบในผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าผู้ป่วยเพศชายอย่างชัดเจน จึงทำให้มีการตั้งสมมติฐานว่าในผู้ป่วยเพศหญิงนั้นนอกจากสารสื่อประสาทเหล่านี้แล้วฮอร์โมนเพศหญิงต่าง ๆ เช่น ฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) ก็น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับอาการและการแสดงของโรคทางอารมณ์และพฤติกรรมเหล่านี้ด้วย

จากความรู้ในปัจจุบันพบว่าสมอง ถือเป็นอวัยวะเป้าหมาย (target organ) หนึ่งของฮอร์โมนต่าง ๆ โดยเฉพาะฮอร์โมนเพศ โดยพบว่าสมองของมนุษย์มีตัวรับ

ตารางที่ 2. ประเด็นที่สำคัญในการประเมินผู้ป่วยเพศหญิง

หัวข้อที่ต้องประเมิน	ประเด็นที่สำคัญ
ประวัติปัจจุบัน และประวัติทางจิตเวช	ควรซักประวัติความสัมพันธ์ของอาการกับ <ol style="list-style-type: none"> 1. รอบประจำเดือน 2. การใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด 3. การตั้งครรภ์ 4. ภาวะหลังคลอดบุตร 5. การให้นมบุตร 6. การแท้ง 7. การให้การรักษาภาวะมีบุตรยาก 8. การผ่าตัดมดลูก 9. ช่วงใกล้วัยหมดประจำเดือน
ประวัติการใช้ยา การประเมินภาวะโภชนาการ	ยาที่ใช้ต้องนับรวมถึงยาฮอร์โมน หรือยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยซื้อกินเอง ต้องประเมินถึงพฤติกรรมกินบางอย่างที่ผิดปกติ ที่อาจพบในกลุ่ม eating disorder ด้วย เช่นการอดอาหารหรือการล้วงคออาเจียนหลังมื้ออาหาร การใช้ยาระบาย ยาขับปัสสาวะเพื่อลดความอ้วน
ประวัติการใช้เหล้าหรือสารเสพติด	รวมถึงยาสตรี หรือยาบำรุงต่าง ๆ ที่อาจมีแอลกอฮอล์เป็นส่วนผสม รวมทั้งยาลดความอ้วน ที่อาจมี Amphetamine derivatives
ประวัติโรคทางจิตเวชในครอบครัว	รวมถึงประวัติของโรค Premenstrual dysphoric disorder และ Postpartum mood disorders ในสมาชิกเพศหญิงใน ครอบครัวของผู้ป่วยด้วยเสมอ
ประวัติโรคประจำตัวทางร่างกาย	รวมถึงโรคในกลุ่ม Autoimmune diseases บางอย่าง เช่น SLE ที่อาจมาด้วยอาการทางจิตเวช และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ ที่กระทบต่อ sexual functioning และการตั้งครรภ์
ประวัติประจำเดือน	ต้องระมัดระวังเรื่องการตั้งครรภ์ อาการทางจิตเวชบางอย่างที่สัมพันธ์ กับรอบประจำเดือน และระวังอาการของวัยหมดประจำเดือน
ประวัติทางสังคมอื่น ๆ	ต้องซักประวัติ sexual preference, ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่น บทบาทส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยใช้ในการมีความสัมพันธ์กับผู้อื่น ประวัติรายได้ และเศรษฐกิจทางสังคม

ฮอร์โมน (hormonal receptors) ชนิดต่าง ๆ มากมายรวมทั้งฮอร์โมนเพศด้วย⁽⁶⁾ มีการศึกษาทางชีวภาพพบว่าเพศหญิงและเพศชายนั้นมีความแตกต่างกันทั้งในแง่กายวิภาคของสมอง⁽⁷⁾ และเรื่องฮอร์โมนเพศ⁽⁸⁾ โดยพบว่าทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน มีผลกับอารมณ์และจิตใจ โดยมีฤทธิ์ต่าง ๆ กันไปในแต่ละส่วนของสมอง โดยขึ้นกับชนิดของเซลล์และชนิดของตัวรับ⁽⁹⁾

พบว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจน นั้นมีฤทธิ์ในแง่ต้านโดปามีน (antidopaminergic effects)⁽¹⁰⁾ และมีฤทธิ์ในการเสริมฤทธิ์ของเซโรโทนิน (serotonin-enhancing effects)⁽¹¹⁾ โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนนั้นมีฤทธิ์เหมือนยาฮาโลเพอริดอล (haloperidol)⁽¹²⁾ บางการศึกษาพบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลช่วยปรับสมดุลของโดปามีน ทั้งในทางเพิ่มและลดของการทำงานของโดปามีน⁽¹³⁾ และในแง่ผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อเซโรโทนิน พบว่าการให้การรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของตัวรับเซโรโทนินชนิดสองเอ (postsynaptic serotonin type 2A receptors) ในสมองส่วนนอก (cerebral cortex) และสมองส่วนนิวเคลียสแอคคอบเมน (nucleus accumbens) มากขึ้นทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์^(14,15) โดยอนุพันธุ์ของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนนั้นมีผลในการไปปรับที่ตัวรับของกรดแกมมาอะมิโนบิวทีริก (GABA receptors)

ในทางกลับกันสารสื่อประสาทก็มีผลต่อฮอร์โมนเพศด้วยเช่นกัน โดยพบว่าเซลล์ประสาทในสมองที่สร้างสารสื่อประสาทเซโรโทนินนั้นไวต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน และฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน⁽¹⁶⁾ และเซโรโทนินเองก็มีผลกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมนโกนาโดโทรปิน (GnRH)^(17,18) และนอกจากนี้ยังพบว่าปลายประสาทของเซโรโทนินไปสิ้นสุดที่เซลล์ประสาทที่สร้างฮอร์โมนลูทีไนซิง (LH) นอกจากนี้ยังพบว่าเซลล์ประสาทที่สร้างเซโรโทนินของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิด มีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนอยู่ด้วย ซึ่งจะมีผลต่อการแสดงออกทาง

พันธุกรรม โดยเมื่อฮอร์โมนเอสโตรเจนและฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนไปจับกับตัวรับแล้ว ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ และนิวเคลียสเกิดการเปลี่ยนแปลงของการถอดรหัสของดีเอ็นเอ (DNA transcription) และมีผลต่อการสร้างโปรตีนและสารสื่อประสาทต่าง ๆ ต่อไป จึงอาจเข้าใจได้ว่าทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจน, ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน และสารสื่อประสาทต่าง ๆ นั้นส่งผลซึ่งกันและกัน โดยฮอร์โมนเพศส่งผลต่อพฤติกรรมและอารมณ์ของมนุษย์ โดยผ่านทางการทำงานของสารสื่อประสาทอีกทอดหนึ่ง

จากข้อมูลหลาย ๆ ข้อข้างต้น จึงอาจสรุปได้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างระบบฮอร์โมนเพศหญิงและการทำงานของสารสื่อประสาทมีความสัมพันธ์กันอย่างซับซ้อน⁽¹⁹⁾ โดยทั้งสองระบบนี้มีการปรับสมดุลซึ่งกันและกัน ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติในระบบใดระบบหนึ่งก็จะส่งผลต่อการทำงานในอีกระบบด้วย⁽²⁰⁾ ทำให้เราเห็นภาพความเชื่อมโยงที่ซับซ้อนของสองระบบนี้มากขึ้น

โดยทั่วไปแล้วฮอร์โมนเพศหญิงมีผลต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางอย่างมาก โดยพบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนนั้นมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนนั้นมีฤทธิ์ตรงกันข้ามกับฮอร์โมนเอสโตรเจน (antiestrogen) โดยลดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง

พบว่าตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนทั้งชนิดอัลฟาและเบตากระจายอยู่ทั่วไปในสมอง⁽⁵⁾ โดยเฉพาะที่สมองส่วนลิมบิก (Limbic) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าเป็นสมองส่วนที่มีความสัมพันธ์กับเรื่องอารมณ์ โดยฮอร์โมนเอสโตรเจนมีส่วนในการปรับการสร้างและการนำกลับมาใช้ซ้ำของเอนไซม์, เปปไทด์, ตัวรับ และสารสื่อประสาทต่าง ๆ ในระบบประสาทส่วนกลาง⁽²⁰⁾

โดยทั่วไป สารสื่อประสาทต่าง ๆ จะถูกทำลายด้วยเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (MAO) และ เอนไซม์แคทีโคลโอเมทิลทรานสเฟอเรส (COMT)⁽²¹⁾ และเป็นที่ทราบกันเป็นอย่างดีว่าการทำงานของเซโรโทนินนั้นส่งผลต่อเรื่องของอารมณ์ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าจะมีการทำงานของเซโรโทนิน น้อยกว่าคนปกติ

จากความรู้ที่ว่าเซโรโทนินถูกทำลายโดยเอนไซม์ ไมโนเอมีนออกซิเดส (MAO) และเอนไซม์แคทีโคลโอเมทิลทรานสเฟอเรส (COMT) ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของการทำงานของเอนไซม์ไมโนเอมีนออกซิเดสก็จะไปลดการทำงานของเซโรโทนิน ซึ่งทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าตามมา

ปัจจุบันเชื่อว่า ฮอริโมนเอสโตรเจนมีฤทธิ์ต้านเศร้า (antidepressant properties) โดยไปลดระดับเอนไซม์ไมโนเอมีนออกซิเดสทำให้ระดับของเซโรโทนินในสมองเพิ่มขึ้น ส่วนฮอริโมนโปรเจสเตอโรนนั้นมีฤทธิ์ตรงข้ามกับฮอริโมนเอสโตรเจน โดยฮอริโมนโปรเจสเตอโรนจะไปเพิ่มระดับของเอนไซม์ไมโนเอมีนออกซิเดสทำให้ระดับของเซโรโทนินต่ำลง ทำให้อาการซึมเศร้าเป็นมากขึ้น ดังสรุปต่อไปนี้ (16,17)

ฮอริโมนเอสโตรเจนไปลดระดับ เอนไซม์ไมโนเอมีนออกซิเดส >> ระดับของเซโรโทนินในสมองเพิ่มขึ้น >> ฤทธิ์ต้านเศร้า

ฮอริโมนโปรเจสเตอโรนไปเพิ่มระดับเอนไซม์ไมโนเอมีนออกซิเดส >> ระดับของเซโรโทนินในสมองลดลง >> อารมณ์ซึมเศร้า

นอกจากฮอริโมนโปรเจสเตอโรนจะมีฤทธิ์ตรงข้ามกับฮอริโมนเอสโตรเจน ในแง่ผลระบบสารสื่อประสาทแล้ว (22) ตัวฮอริโมนโปรเจสเตอโรนเองยังทำให้ตัวรับฮอริโมนเอสโตรเจนในเซลล์ประสาทอื่น ๆ เกิดการปรับจำนวนลดลงของ (down regulation) อีกด้วย มีการศึกษาโดยให้ยาฮอริโมนที่มีส่วนประกอบของฮอริโมนโปรเจสเตอโรนกับผู้ป่วย พบว่าฮอริโมนโปรเจสเตอโรนทำให้เกิดอารมณ์ด้านลบอย่างเห็นได้ชัด โดยขึ้นกับระดับและสัดส่วน

ของฮอริโมนโปรเจสเตอโรนกับฮอริโมนเอสโตรเจนและขนาดของฮอริโมนโปรเจสเตอโรน (23) และพบว่าความผิดปกติของการทำงานของสารสื่อประสาทต่าง ๆ โดยเฉพาะนอร์อิพิเนพริน (norepinephrine) และเซโรโทนินทำให้ผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนมีความเปราะบาง (vulnerable) มากขึ้นต่อการได้รับยาฮอริโมนเอสโตรเจนในรูปแบบที่ผสมกับฮอริโมนโปรเจสเตอโรน

โรคทางจิตเวชที่พบในเพศหญิง

เนื่องจากพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมากในแง่ความชุกของโรค หรือภาวะทางจิตเวชระหว่างผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชาย โดยโรคทางจิตเวชบางชนิดนั้นพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชายอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังอาจมีอาการแสดง, โรคที่เกิดร่วม และการดำเนินโรคที่แตกต่างกันตามที่กล่าวมาแล้วในข้างต้น และเนื่องจากโรคทางจิตเวชเหล่านี้มีมากมายหลายโรค และมีอาการกล่าวถึงได้ในรายละเอียดทั้งหมด ดังนั้นจึงจะขอยกตัวอย่างโรคทางจิตเวชกลุ่มใหญ่ ๆ ที่สำคัญ และมีความแตกต่างกันในเพศหญิงและเพศชายดังนี้

1) โรคทางอารมณ์ในผู้ป่วยเพศหญิง

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาทางจิตเวชหลายการศึกษาทั้งในประเทศไทยและในต่างประเทศ (24-29) และจากตารางที่ 3 (1, 25) พบว่าโดยทั่วไปแล้วในผู้ป่วยเพศหญิงความชุกของโรคซึมเศร้าสูงเป็นสองเท่าของผู้ป่วยเพศชาย (ความชุกของโรคซึมเศร้า ในผู้ป่วยทั่วไปร้อยละ 15 ส่วน

ตารางที่ 3. Mood disorders ในผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชาย

	Men (%)		Women (%)		Total (%)	
Affective disorders	Lifetime	12 months	Lifetime	12 months	Lifetime	12 months
Major depressive episode	12.7	7.7	21.3	12.9	17.1	10.3
Manic episode	1.6	1.4	1.7	1.3	1.6	1.3
Dysthymia	4.8	2.1	8.0	3.0	6.4	2.5
Any affective disorder	14.7	8.5	23.9	14.1	19.3	11.3

ในผู้ป่วยเพศหญิงพบความชุกร้อยละ 20-25)⁽²⁴⁾ โดยความแตกต่างนี้จะเริ่มตั้งแต่ประชากรอายุประมาณ 10 ปี เป็นต้นไป จนถึงวัยกลางคน และเมื่ออายุพ้นหลังวัยกลางคนสัดส่วนของโรคซึมเศร้าจะกลับมาเป็นพอ ๆ กันในเพศหญิงและเพศชาย โดยความเสี่ยงในผู้ป่วยเพศหญิงจะสูงสุดในช่วงอายุของวัยเจริญพันธุ์ (child-bearing years) หรืออายุในราวช่วง 18-44 ปี ⁽³⁰⁾ ซึ่งอาจอธิบายได้ทั้งจากปัจจัยในด้านชีวภาพและปัจจัยทางด้านจิตสังคม

ผู้ป่วยหญิงในวัยเจริญพันธุ์ ยังมีปัจจัยด้านฮอโมนเพศ การมาของรอบเดือน การตั้งครรภ์ ภาวะการมีบุตรยาก และการแท้ง เข้ามามีส่วนเกี่ยวข้องในการประเมินและดูแลรักษาด้วย โดยพบว่าผู้ป่วยหญิงที่กำลังตั้งครรภ์ในช่วงไตรมาสที่สองและสามมีความชุกของอาการซึมเศร้าถึง 12-13.5 % ^(31,32) โดยใกล้เคียงกับความชุกในช่วงหลังคลอด (postpartum depression) ซึ่งพบได้ประมาณ 12-13 %⁽³³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยหญิงที่แท้งบุตรมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าเพิ่มขึ้น ⁽³⁴⁾

ความเสี่ยงของอาการซึมเศร้าในขณะที่ตั้งครรภ์จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์ขณะอายุน้อย ขาดการประคับประคองจากสังคม อาศัยอยู่คนเดียว และมีบุตรหลายคน ซึ่งผู้ป่วยหญิงที่มีอาการซึมเศร้าขณะตั้งครรภ์ จะทำให้มีผลต่อการดูแลตัวเองขณะตั้งครรภ์ การฝากครรภ์ การทำร้ายตัวเอง การใช้สารเสพติดในช่วงตั้งครรภ์ ⁽³⁵⁾ และ

ยังมีความเสี่ยงมากขึ้นเป็นสามเท่าในการเกิดอาการซึมเศร้าหลังคลอด (postpartum depression) อีกด้วย

ในแง่ลักษณะทางคลินิกของโรคซึมเศร้าผู้ป่วยทั้งสองเพศมีความคล้ายคลึงกันทั้งในด้านอาการแสดงและความรุนแรง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีแนวโน้มจะมีระยะเวลาของแต่ละช่วงของอาการ (episode) ยาวนานกว่า และมักจะมีการดำเนินโรคเป็นแบบเรื้อรังมากกว่าผู้ป่วยเพศชาย^(36,37) และในผู้ป่วยเพศหญิงมักจะพบลักษณะอาการเป็นแบบไม่ตรงไปตรงมา (Atypical symptoms) มีอาการวิตกกังวล และมีอาการทางร่างกายได้บ่อยกว่า^(38,39) นอกจากนี้ยังพบภาวะซึมเศร้าที่สัมพันธ์กับฤดูกาลได้มากกว่าผู้ป่วยเพศชายถึง 4-6 เท่า ^(40,41)

ในโรคอารมณ์สองขั้ว (Bipolar disorder) แม้จะไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยเพศหญิงและผู้ป่วยเพศชายในแง่ความชุกของโรค ^(25,42) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงจะพบอารมณ์ซึมเศร้าและแบบผสม (mixed manias) ได้บ่อยกว่า และมีการดำเนินโรคแบบกลับเป็นซ้ำมากกว่า 4 รอบต่อปี (rapid cycling) สูงกว่าเพศชาย นอกจากนี้ผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคอารมณ์สองขั้ว ยังมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะอารมณ์แปรปรวนหลังคลอดและโรคจิตในระยะหลังคลอดได้มากขึ้นอีกด้วย ความแตกต่างและลักษณะเด่นของโรคทางอารมณ์ในผู้ป่วยเพศหญิงอาจสรุปได้ตามตารางที่ 4 ⁽⁴³⁾

ตารางที่ 4. ความแตกต่างและลักษณะเด่นของ Mood disorders ในผู้ป่วยเพศหญิง

Unipolar depression	Bipolar disorder
Longer duration of depression	More depression
Chronicity linked to reproductive events	More rapid cycling
Atypical symptoms	More mixed (dysphoric manias)
More somatic symptoms	Chronicity linked to postpartum decompensation
Delayed response to treatment	
Seasonal susceptibility	
Comorbidity (psychiatric and medical)	

ในเรื่องประเด็นของการรักษาที่จำเป็นจะต้องคำนึงถึง ได้แก่ เรื่องของความแตกต่างในเภสัชจลศาสตร์พบว่าระดับยาต้านเศร้าหลายตัวในกระแสเลือดของผู้ป่วยเพศหญิง มีความแตกต่างกันไปตามช่วงเวลาต่าง ๆ ของรอบเดือน นอกจากนี้พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ของตับบางตัวที่ใช้ในการช้ยา⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ เช่นการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครมชนิดสามเอ (cytochrome P450 3A3/3A4) ทำให้มีผลต่อการช้ยาบางชนิด และตัวฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนเองก็มีผลต่อการดูดซึมยาบางชนิดด้วย โดยฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนจะทำให้เกิดการผ่านของยาและอาหารจากกระเพาะอาหารไปยังลำไส้เล็กช้าลง

ในทางกลับกัน ยาทางจิตเวชบางชนิด เช่น carbamazepine, oxcarbamazepine ยังมีผลเพิ่มการช้ของยากุมกำเนิดบางชนิด ทำให้เสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์หรืออาจต้องช้ยาฮอร์โมนขนาดสูงขึ้นในกรณีรักษาอาการของการหมดประจำเดือน และจากการศึกษาบางการศึกษา พบว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยากลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะกับตัวรับเซโรโทนิน (SSRIs) ในการรักษาอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยหญิงสูงอายุได้⁽⁴⁷⁾ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับทั้งฮอร์โมนเอสโตรเจนและยาฟลูออกซิทีน (fluoxetine) มีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ แต่ยาฟลูออกซิทีนเพียงอย่างเดียวทำให้น่าสงสัยว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนน่าจะมีส่วนในการปรับที่ตัวรับเซโรโทนินร่วมด้วย ซึ่งอาจสรุปได้ว่าทั้งฮอร์โมนเพศและยาทางจิตเวชต่างมีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน ซึ่งเป็นปัจจัยที่ต้องควรจะคำนึงถึงในการให้การรักษาในผู้ป่วยหญิง

2) โรควิตกกังวลในผู้ป่วยเพศหญิง

พบว่าผู้ป่วยหญิงมีแนวโน้มจะมารับการรักษาด้วยอาการวิตกกังวลมากกว่า และได้รับยาคลายกังวลมากกว่าผู้ป่วยเพศชาย^(48,49) โรควิตกกังวลในผู้ป่วยหญิงและผู้ป่วยชาย มีความแตกต่างกันทั้งในแง่ความชุก และลักษณะอาการทางคลินิก⁽⁴²⁾ โดยพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมี

อาการของกลุ่มโรควิตกกังวล โดยเฉพาะโรคแพนิค (panic disorders), โรคกลัว (phobias) และ โรควิตกกังวลทั่วไป (generalized anxiety disorder) มากกว่าผู้ป่วยเพศชาย

ในแง่ฮอร์โมนเพศ พบว่าอนุพันธ์ของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ได้แก่ อัลโลเพรกเนโนโลน (allopregnenolone) และเตตราไฮโดรเดออกซีคอร์ติโคสเตียรอยน (tetrahydrodeoxycorticosterone) มีคุณสมบัติเสริมการทำงานของกรดแกมมาอะมิโนบิวไทริกแบบบางส่วน (GABA_A receptors partial agonist)⁽⁵⁰⁾ ซึ่งโดยทั่วไปสารที่มีฤทธิ์เสริมการทำงานของกรดแกมมาอะมิโนบิวไทริกจะช่วยลดอาการวิตกกังวล โดยไปยับยั้งการสื่อสารของอะดรีเนอร์จิก (adrenergic neurotransmission)⁽⁵¹⁾ นอกจากนี้พบว่าการจับกับตัวรับของอะดรีเนอร์จิกสามารถเปลี่ยนแปลงไปตามรอบเดือน โดยพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของความไวของตัวรับนอร์อะดรีเนอร์จิก (noradrenergic sensitivity) ในช่วงกลางรอบเดือน ซึ่งเป็นช่วงที่ระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนขึ้นสูงสุด และฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนอยู่ในระดับต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่าฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนยังมีผลต่อสารสื่อประสาทอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรควิตกกังวลบางตัว เช่น เซโรโทนิน โดยพบว่าเซลล์ประสาทที่สร้างสารเซโรโทนินในสมองส่วน dorsal และ ventral raphe nuclei มีตัวรับของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนอยู่มากมายเช่นกัน⁽⁵²⁾

เมื่อดูแต่ละโรค เช่น ในโรคกลัวแบบจำเพาะ (specific phobia) พบความชุกในเพศชาย 4 % ในเพศหญิง 9 % และพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีความเสี่ยงในการเกิดโรคนี้น่ามากกว่าผู้ป่วยเพศชาย 3-4 เท่า^(53,54) ส่วนโรคกลัวการแสดงออกต่อหน้าสังคม (social phobia) ถึงแม้จะมีความชุกน้อยกว่าโรคกลัวแบบจำเพาะ และผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยเพศชาย⁽⁵⁵⁾ แต่ในความเป็นจริงแล้วผู้ป่วยที่เป็นโรคกลัวการแสดงออกต่อหน้าสังคมเหล่านี้เป็นเพศหญิงถึง 70 % โดยมีสัมพันธ์กับผู้ป่วยหญิงที่อายุน้อย สถานภาพโสด เศรษฐฐานะต่ำ และการศึกษาที่น้อย⁽⁵⁴⁾ แต่ผู้ป่วยเพศหญิงอาจรู้สึกว่าการรบกวนจนต้องมารับการรักษาบ่อยกว่าผู้ป่วยเพศชาย

โรคแพนิค (panic disorder) พบในผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชายถึง 2-3 เท่า⁽⁵⁶⁾ นอกจากนี้โรคแพนิคในเพศหญิงยังมักจะพบร่วมกับโรคกลัวแบบจำเพาะ, โรควิตกกังวลทั่วไป และโรคซึมเศร้า ได้บ่อยกว่า⁽⁵⁷⁾ และมักพบโรคทางกาย เช่น โรคลิ้นหัวใจรั่ว (mitral valve prolapse) โรคการทำงานของต่อมไทรอยด์มากเกินไป (hyperthyroidism) ร่วมด้วยมากกว่าผู้ป่วยเพศชาย⁽⁵⁸⁾ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือนอยู่เดิม จะมีการวิตกกังวลและอาการแพนิคมากขึ้นและทำให้ผู้ป่วยไวต่อสารที่กระตุ้นให้เกิดอาการแพนิค (panicogens) และสารอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดอาการวิตกกังวล เช่น สาร lactate, carbon dioxide, CCK antagonists และ benzodiazepine antagonists มากขึ้นในช่วงก่อนมีรอบเดือน⁽⁵⁹⁻⁶²⁾ ซึ่งอาจอธิบายได้จากผลของฮอร์โมนจากรังไข่ที่ทำให้ผู้ป่วยมีความความแปรปรวนมากขึ้นต่อการเกิดอาการวิตกกังวลและอาการแพนิค นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาอื่น ๆ ถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคแพนิคพบว่าในญาติที่เป็นเพศหญิงของผู้ป่วย จะมีความชุกของโรคนี้มากกว่าญาติเพศชายของผู้ป่วย⁽⁶³⁾

ในแง่ความชุกของโรควิตกกังวลแบบทั่วไป (GAD) พบในผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชายถึง 2 เท่า⁽⁶⁴⁾ และในผู้ป่วยหญิงมักจะพบร่วมกับโรคอารมณ์ซึมเศร้าแบบเรื้อรัง (dysthymia)⁽⁶⁵⁾ ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยเพศชาย แต่ถ้ามองในแง่การดำเนินโรคแล้วค่อนข้างคล้ายคลึงกันของผู้ป่วยทั้งสองเพศ

ในโรคย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive-Compulsive Disorder หรือ OCD) ถึงแม้จะพบความชุกพอ ๆ กันในทั้งเพศหญิงและเพศชาย⁽⁴²⁾ แต่ก็พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีอายุที่เริ่มเป็นโรคช้ากว่าเพศชาย โดยพบร่วมกับอาการซึมเศร้าได้บ่อยกว่าเพศชาย⁽⁶⁶⁾ นอกจากนี้ในเรื่องอาการของโรคพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีอาการย้ำทำ (compulsion) ในรูปแบบของล้างมือหรือทำให้สะอาด (washing) ได้บ่อยกว่า ผู้ป่วยเพศชาย ในขณะที่ผู้ป่วยเพศชายจะพบอาการย้ำทำในรูปแบบของการตรวจสอบซ้ำ ๆ (checking)

ได้บ่อยกว่า⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

ในโรคเครียดภายหลังการเผชิญเหตุการณ์สะเทือนขวัญ (Posttraumatic Stress Disorder หรือ PTSD) พบว่าผู้ป่วย 24 % ที่เผชิญเหตุการณ์สะเทือนขวัญจะเกิดอาการเครียด โดยถ้าแยกตามเพศแล้วพบว่าผู้ป่วยเพศหญิง 31% ที่เผชิญเหตุการณ์สะเทือนขวัญจะเกิดอาการเครียด ในขณะที่ผู้ป่วยเพศชายที่เผชิญเหตุการณ์สะเทือนขวัญจะเกิดอาการเพียง 19 %⁽⁶⁹⁾ ซึ่งอาจอธิบายได้จาก "network events" (หมายถึงเหตุการณ์สะเทือนขวัญที่เกิดกับคนสนิทหรือบุคคลที่ใกล้ชิด) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีแนวโน้มจะให้ความสำคัญกับบุคคลอื่นที่สนิทหรือใกล้ชิด ทำให้เมื่อเกิดเหตุการณ์สะเทือนขวัญแล้วผู้ป่วยจะนำประสบการณ์ของตนไปผสมผสานเชื่อมโยงกับเหตุการณ์ที่เกิดกับบุคคลใกล้ชิด ทำให้ส่งผลต่ออาการเครียดมากขึ้น⁽⁷⁰⁾ นอกจากนี้มีผู้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของอาการเครียดภายหลังการเผชิญเหตุการณ์สะเทือนขวัญกับรอบเดือนของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยหญิงจำนวนมากที่อาการเครียดภายหลังการเผชิญเหตุการณ์สะเทือนขวัญแย่งลงในช่วงหลังตกไข่ (luteal phase) หรือก่อนมีรอบเดือน⁽⁷¹⁾

จากการศึกษาที่พบความแตกต่างในโรคกลุ่มวิตกกังวล จึงมีความพยายามที่จะหาสาเหตุของความแตกต่างนี้ในหลายการศึกษา ซึ่งก็ได้ผลการศึกษาต่าง ๆ กันไป โดยอาจสรุปได้ว่าความแตกต่างทางเพศนี้เป็นผลมาจากหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกันทั้งปัจจัยจากด้านพันธุกรรม ปัจจัยในแง่บทบาททางเพศในสังคม และปัจจัยจากฮอร์โมนเพศ⁽⁴⁹⁾

3) โรคจิตเภทในผู้ป่วยหญิง

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นโรคทางจิตเวชที่พบน้อย (ประมาณ 1%) เมื่อเทียบกับโรคทางอารมณ์และกลุ่มโรควิตกกังวล แต่ก็ยังเป็นโรคที่มีความสำคัญ และมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและญาติผู้ดูแลอย่างมาก ถึงแม้ว่าจะพบความชุกของโรคจิตเภท พอ ๆ กันทั้งในผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชาย แต่ในรายละเอียดต่าง ๆ โดยเฉพาะอายุที่เริ่มมีอาการและการพยากรณ์ของโรคใน

ผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชายมีความแตกต่างกันอย่างมาก โดยพบว่าผู้ป่วยหญิงจะมีอายุที่เริ่มมีอาการช้ากว่า ผู้ป่วยเพศชาย (25-35 ปี เทียบกับ 10-25 ปีตามลำดับ) นอกจากนี้ผู้ป่วยหญิงยังอาจมีอาการได้อีกครั้งในช่วงวัยกลางคน⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยหญิงที่เป็นโรคจิตเภท ยังพบอาการแบบไม่ตรงไปตรงมา และมีอาการทางด้านอารมณ์ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยเพศชายอีกด้วย⁽⁷²⁾ ดังนั้นจึงมีผู้พยายามศึกษาปัจจัยที่อธิบายถึงความแตกต่างนี้ โดยพบว่าอาจเป็นจากปัจจัยทั้งทางด้านบทบาททางสังคมของแต่ละเพศ และปัจจัยจากฮอร์โมนเพศหญิงโดยเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจน⁽⁷³⁾

มีการตั้งสมมติฐานว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนน่าจะมีส่วนต่อกรทำให้ผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการของโรคจิตเภทช้าลง^(74,75) โดยมีการศึกษาที่พยายามอธิบายว่าน่าจะเกิดจากผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่มีคุณสมบัติด้านการทำงานของโดปามีน (antidopaminergic effects) และคุณสมบัติเสริมการทำงานของเซโรโทนิน เนื่องจากพบว่ามีผู้ป่วยเพศหญิงหลายรายที่เกิดอาการของโรคครั้งแรกหรือกลับเป็นซ้ำในช่วงที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนอยู่ในระดับต่ำ หรือมักมีช่วงอายุที่เริ่มมีอาการได้อีกครั้งหลังวัยหมดประจำเดือน ซึ่งก็เป็นช่วงที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนอยู่ในระดับต่ำเช่นกัน

แต่เนื่องจากการวินิจฉัยโรคจิตเภทในปัจจุบันเป็นการวินิจฉัยจากอาการทางคลินิก ไม่ได้วินิจฉัยจากสาเหตุหรือพยาธิสภาพของโรค ดังนั้นผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับการวินิจฉัย อาจไม่ได้เป็นประชากรที่มีความเหมือนกัน (homogeneous) พอที่จะนำมาสรุปในภาพรวม

4) โรคทางจิตเวชที่สัมพันธ์กับภาวะเจริญพันธุ์ในเพศหญิง

โดยทั่วไปโรคทางจิตเวชที่สัมพันธ์กับภาวะเจริญพันธุ์ในเพศหญิงจะสนใจในกลุ่มโรคใหญ่ ๆ 3 กลุ่มได้แก่

1) ภาวะอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน (Premenstrual syndrome, PMS) และโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน (Premenstrual Dysphoric

Disorder, PMDD)

- 2) โรคทางจิตเวชที่เกิดในช่วงตั้งครรภ์หรือหลังคลอด
- 3) โรคทางจิตเวชที่เกิดในช่วงวัยหมดประจำเดือน

ภาวะอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน และโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน

โรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน (PMDD) ปรากฏในวินิจฉัยครั้งแรกใน appendix ของ DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987) โดยได้มีการศึกษาที่มากขึ้นในช่วงหลัง และในปัจจุบันเป็นวินิจฉัยที่อยู่ใน appendix ของ DSM-IV-TR (ตั้งตารางที่ 5)⁽²⁴⁾ พบว่า 75 % ของผู้ป่วยหญิงที่มีรอบเดือนมาอย่างสม่ำเสมอจะเคยมีอาการอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน⁽⁷⁶⁾ แต่ส่วนใหญ่อาการมักไม่รุนแรงขนาดต้องมารับการรักษา ส่วนโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือนซึ่งอาการรุนแรงมากกว่าพบได้เพียง 3-8 %⁽⁷⁷⁻⁸³⁾ ซึ่งเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อการทำงาน และเป็นสาเหตุการหยุดงานบ่อยในผู้ป่วยหญิงอีกอย่างหนึ่ง

โดยทั่วไปอาการของโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน จะเริ่มแสดงในช่วงราวอายุ 20 ตอนปลายได้ถึง 35 ปี แต่ก็อาจพบอาการได้ตั้งแต่ปีแรก ๆ ของการเริ่มมีรอบเดือนในเด็กวัยรุ่น⁽⁸⁴⁾ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน มักจะมีประวัติอาการของโรคทางอารมณ์อื่น ๆ มาก่อน โดยมีรายงานที่พบโรคซึมเศร้าได้ถึง 30-70 % ในผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน⁽⁸⁵⁾ และมักจะมีอาการทางด้านอารมณ์ที่แย่ลงในช่วงก่อนมีรอบเดือน⁽⁸⁶⁾

ปัจจุบันยังไม่มีใครที่ทราบสาเหตุที่แน่นอนของโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน แต่ก็มีสมมติฐานมากมายเช่นอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนหลาย ๆ ตัวเช่น ฮอร์โมนเอสโตรเจน, ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน, ฮอร์โมนที่กระตุ้นการเติบโตของไข่ (FSH), ฮอร์โมนลูทีนิง (LH), คอร์ติซอล, ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (dihydrotestosterone), ฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์, สาร

ตารางที่ 5. DSM-IV-TR research diagnostic criteria for premenstrual dysphoric disorder.

- A. In most menstrual cycles during the past year, five (or more) of the following symptoms were present for most of the time during the last week of the luteal phase, began to remit within a few days after the onset of follicular phase, and were absent in the week postmenses, with at least one of the symptoms being either (1),(2),(3) or (4)
- (1) markedly depressed mood, feeling of hopelessness, or self-deprecating thoughts
 - (2) markedly anxiety, tension, feeling of being "keyed up" or "on edge"
 - (3) marked affective lability (e.g., feeling suddenly sad or tearful or increased sensitivity to rejection)
 - (4) persistent and marked anger or irritability or increased interpersonal conflicts
 - (5) decreased interest in usual activities (e.g., work, school, friends, hobbies)
 - (6) subjective sense of difficulty in concentrating
 - (7) lethargy, easy fatigability, or marked lack of energy
 - (8) marked change in appetite, overeating, or specific food cravings
 - (9) hypersomnia or insomnia
 - (10) a subjective sense of being overwhelmed or out of control
 - (11) other physical symptoms, such as breast tenderness or swelling, headaches, joint or muscle pain, a sensation of "bloating", weight gain

Note: In menstruating females, the luteal phase corresponds to the period between ovulation and the onset of menses, and the follicular phase begins with menses. In nonmenstruating females (e.g., those who have had a hysterectomy), the timing of luteal and follicular phase may require measurement of circulating reproductive hormones.

- B. The disturbance markedly interferes with work or school or with usual social activities and relationship with others (e.g., avoidance of social activities, decreased productivity and efficiency at work or school).
- C. The disturbance is not merely an exacerbation of the symptoms of another disorder, such as major depressive disorder, panic disorder, dysthymic disorder, or a personality disorder (although it may be superimposed on any of these disorders).
- D. Criteria A, B, and C must be confirmed by prospective daily ratings during at least two consecutive symptomatic cycles. (The diagnosis may be made provisionally prior to this confirmation.)

โอปิออยด์ (endogenous opioids), กรดแกมมาอะมิโน-บิวไทริก (GABA) และเซโรโทนิน โดยการเปลี่ยนแปลงระดับที่ยังอยู่เกณฑ์ปกติ จะส่งผลให้เกิดอาการทางอารมณ์ได้ในผู้ป่วยหญิงที่มีความเปราะบางอยู่ก่อน⁽⁶⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าระดับของกรดแกมมาอะมิโนบิวไทริก (GABA) ในสมองส่วนหลัง (occipital cortex) จะลดลง

ตามรอบเดือนในผู้หญิงปกติ แต่จะมีระดับเพิ่มขึ้นในช่วงก่อนตกไข่ (follicular phase) ในผู้ป่วยหญิงที่มีอาการของโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน⁽⁶⁸⁾ ซึ่งทำให้เป็นไปได้ว่าพยาธิสภาพของโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน อาจไม่ได้เกิดในเฉพาะหลังมีการตกไข่เท่านั้น

มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงที่มีปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยหญิงที่เคยมีโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด และเคยมีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ขณะใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด⁽⁸⁹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยหญิงที่มีประวัติสมาชิกในครอบครัวมีอาการของโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือนก็จะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงมากขึ้น⁽⁹⁰⁾

ในแง่ของการรักษามีทั้งแบบวิธีที่ไม่ใช้ยา (ได้แก่ การลดการดื่มเครื่องดื่มที่มีสารคาเฟอีนลดการรับประทานเกลือหรืออาหารที่มีรสเค็ม ลดการใช้แอลกอฮอล์ และลดการสูบบุหรี่) และการรักษาโดยใช้ยา ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาถึงยาหลายตัวที่ใช้รักษาอาการของโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน เช่น ยาต้านเศร้ากลุ่มต่าง ๆ (เช่นกลุ่ม TCAs, SSRIs) และยาอื่น ๆ นอกเหนือจากยาทางจิตเวช ดังตารางที่ 6⁽¹⁾

ตารางที่ 6. Pharmacological treatments ใน premenstrual dysphoric disorder.

Medication	Dosage	When administered
Psychotropics		
Fluoxetine	20 mg	Throughout cycle
Sertraline	50-100 mg	Throughout cycle
Paroxetine	10-30 mg	Throughout cycle
Clomipramine	25-75mg	Throughout cycle
Nortriptyline	50-100 mg	Throughout cycle
Nefazodone	100-600 mg	Throughout cycle
Dextroamphetamine	10-20 mg	During symptomatic days
Alprazolam	0.25-5 mg	During symptomatic days
Bupirone	15-60 mg	Throughout cycle or during symptomatic days
Nonpsychotropics		
Estradiol		
- implants	50-100 mg subcutaneously	Every 4-7 months
- patches	2 patches at 100 µg	Every 3 days throughout cycle
Oral contraceptives:	1 tablet daily	21 days of combined hormones preparation followed by 7 days of inert tablets
Combining agent		
Containing Drospirenone (3mg) and Ethinyl estradiol (30µg) (Yasmin)		
Gonadotropin-releasing hormone agonist:	3.75 mg intramuscularly	Every 4 weeks leuprolide
Danazol	200-400 mg	Daily from onset of symptoms to first day of menses
Diuretics		
Spironolactone	25-100 mg	During symptomatic days
Hydrochlorothiazide	25-50 mg	During symptomatic days
Combination agent containing	1 capsule	During symptomatic days
Hydrochlorothiazide and triamterene (Dyazide)		

ตารางที่ 6. ต่อ

Prostaglandin inhibitors		
Ibuprofen	600 mg b.i.d.-t.i.d	During symptomatic days
Mefenamic acid	250-500 mg t.i.d	During symptomatic days
Naproxen sodium	500 mg OD- b.i.d	During symptomatic days
Vitamins/ Minerals		
Vitamin E	400 IU	Throughout cycle
Pyridoxine (Vitamin B6)	50-100 mg	Throughout cycle
Calcium	500 mg b.i.d	Throughout cycle
Magnesium	360 mg OD- t.i.d	Midcycle to onset of menses
Antihypertensives		
Clonidine	17 µg/kg OD	Throughout cycle
Atenolol	50 mg OD	Throughout cycle
Other agents		
Bromocriptine	2.5 mg b.i.d- t.i.d	Day 10 to onset of menses
Evening primrose oil	1-4 g OD	Throughout cycle or from midcycle to onset of menses
Naltrexone	25 mg b.i.d	Days 9 – 18 of cycle

โดยทั่วไปยาที่นำมารักษาจะเป็นยาที่ออกฤทธิ์ตามวัตถุประสงค์ 3 ด้านใหญ่ ๆ ได้แก่ ช่วยลดอาการของโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน ช่วยปรับสมดุลชีวเคมีบางอย่างที่เกี่ยวข้อง และช่วยระงับการตกไข่โดยในยาต่าง ๆ เหล่านี้ กลุ่ม SSRIs (เช่น fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopam) ดูเหมือนจะเป็นกลุ่มที่ใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยได้ผลดีในการลดอาการหงุดหงิดหรือเครียดจากโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน และปัจจุบันถือเป็นยาที่ใช้เป็นตัวแรก (first line treatments) สำหรับอาการทางด้านจิตใจในโรคอารมณ์แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾ ซึ่งอาจให้ได้ทั้งแบบทุกวันไปเรื่อย ๆ และให้เฉพาะช่วงครึ่งหลังของรอบเดือน⁽⁹²⁾ นอกจากนี้ยังอาจสามารถให้ยา alprazolam, buspirone และ dextroamphetamine ในการรักษาได้เช่นกัน⁽¹⁾ แต่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากยา alprazolam และ dextroamphetamine อาจทำให้เกิดการติดยาภายหลังได้

โรคทางจิตเวชที่เกิดในช่วงตั้งครรภ์หรือหลังคลอด

มีการศึกษาที่พบว่าการมีอาการทางจิตเวชในช่วงตั้งครรภ์ ไม่ว่าจะเป็นโรคซึมเศร้า วิตกกังวลหรือโรคจิต ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ทางสูติกรรม เช่น เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะความดันโลหิตสูงในช่วงตั้งครรภ์ (preeclampsia), ภาวะรกผิดปกติ, ทารกน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ, คลอดก่อนกำหนด และ fetal distress^(32,35,95-99)

ในตอนนี้จะพูดถึงเพียงภาวะซึมเศร้าในช่วงตั้งครรภ์ เนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้บ่อย ซึ่งแต่เดิมมีความเข้าใจกันแบบผิด ๆ มาว่าช่วงตั้งครรภ์เป็นช่วงที่ผู้หญิงมีความสุขมากที่สุด และไม่น่าจะพบภาวะซึมเศร้าในช่วงนี้ แต่ที่จริงแล้วมีการศึกษาที่พบว่าความชุกของภาวะซึมเศร้าที่เกิดในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์พอ ๆ กับความชุกในช่วงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์เลยทีเดียว โดยอยู่ในช่วง 12-13.5 %^(31,32) ซึ่งบางครั้งเป็นภาวะที่อาจถูกมองข้าม โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาการนอน ความอยากอาหาร และอ่อนเพลียง่าย มักจะถูก

มองว่าเป็นภาวะปกติของการตั้งครรภ์มากกว่าจะมองว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะซึมเศร้า

มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า ในขณะที่ตั้งครรภ์ ปัจจัยเหล่านี้ได้แก่การตั้งครรภ์ตั้งแต่อายุยังน้อย ขาดแรงสนับสนุนทางสังคม อาศัยอยู่เพียงลำพัง และมีบุตรหลายคน นอกจากนี้ยังพบว่าถ้าผู้ป่วยมีภาวะซึมเศร้าในขณะที่ตั้งครรภ์ จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอดเพิ่มขึ้น ซึ่งในการรักษาภาวะซึมเศร้าในขณะที่ตั้งครรภ์นี้ ก็เป็นเรื่องที่ต้องใช้ความระมัดระวังอย่างมาก และควรจะใช้ยาต้านเศร้าก็ต่อเมื่อชั่งน้ำหนักความเสี่ยงของการรักษาและการไม่รักษาแล้วพบว่าถ้าไม่รักษาจะมีความเสี่ยงมากกว่า ดังแสดงในตารางที่ 7⁽¹⁾

ส่วนโรคทางจิตเวชที่พบหลังคลอด จะแบ่งเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ ตามความรุนแรงของโรคจากน้อยไปมาก ได้แก่ ภาวะอารมณ์เศร้าหลังคลอด (Postpartum blues หรือ maternity blues), โรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด (Postpartum depression) และโรคจิตในระยะหลังคลอด (postpartum psychosis) ตามลำดับ

โดยภาวะแรกภาวะอารมณ์เศร้าหลังคลอดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยถึง 85 % ของผู้หญิงหลังคลอด⁽³³⁾ โดยมีอาการได้ตั้งแต่วันที่ 2-4 วันแรกหลังการคลอด ได้แก่ ร้องไห้ง่าย อารมณ์แปรปรวน หงุดหงิด หรือวิตกกังวล มีการศึกษาถึงความเสี่ยง พบว่าผู้ป่วยหญิงที่เคยมีภาวะซึมเศร้าในช่วงตั้งครรภ์ หรือเคยมีอาการของโรคอารมณ์

แปรปรวนก่อนมีรอบเดือน จะเป็นกลุ่มเสี่ยงของการเกิดภาวะอารมณ์เศร้าหลังคลอดได้มากขึ้น โดยทั่วไปอาการภาวะอารมณ์เศร้าหลังคลอดจะดีขึ้นเองในเวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ การรักษาด้วยยาอาจไม่จำเป็นสำหรับภาวะนี้ แต่ให้เน้นไปในการประคับประคองให้กำลังใจ และสังเกตอาการของโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด

ภาวะที่สองโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด มักมีอาการหลังคลอดไปแล้ว 2-4 สัปดาห์ ซึ่งถือว่าเกิดช้ากว่าภาวะอารมณ์เศร้าหลังคลอด โดยความชุกของโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอดนั้นใกล้เคียงกับความชุกของโรคซึมเศร้าที่เกิดในช่วงอื่น ๆ ดังที่กล่าวมาแล้ว อาการที่เกิดขึ้นจะคงอยู่ได้นาน และส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัวอย่างมาก⁽¹⁰⁰⁾ โดยพบว่าผู้ป่วยหญิงที่มีโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด จะส่งผลกระทบต่ออาการเลี้ยงดูทารก ซึ่งจะมีผลต่อพัฒนาการทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจของทารกได้^(101,102) มีการศึกษาถึงความเสี่ยงในการเกิดโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด พบว่าผู้ป่วยหญิงที่เคยมีโรคซึมเศร้ามามาก่อน จะมีความเสี่ยงต่อโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอดมากขึ้นถึง 24 % และการมีอาการซึมเศร้าในขณะที่ตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงขึ้น 35 % ส่วนถ้าผู้ป่วยเคยมีภาวะโรคซึมเศร้าที่เกิดหลังคลอด ในการตั้งครรภ์ครั้งก่อน ๆ ก็จะมีโอกาสเกิดซ้ำถึง 50 %⁽¹⁰³⁾ การรักษาภาวะนี้ต้องทำด้วยกันหลาย ๆ ด้าน ทั้งทางด้าน การให้ยาต้านเศร้าและการให้การประคับประคองทางด้านจิตใจ

ตารางที่ 7. ความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการมีภาวะทางจิตเวชในช่วงตั้งครรภ์

การละเลยต่อการมาฝากครรภ์ (prenatal care)

ภาวะทุโภชนาการ และการขาดอาหาร

อันตรายต่อทารกในครรภ์ หรือ ทารกหลังคลอด

ไม่สามารถสังเกตหรือไม่สามารถดูแลตัวเองเมื่อเจ็บครรภ์หรือใกล้คลอด

ทำร้ายตัวเองหรือฆ่าตัวตาย

เกิดผลแทรกซ้อน เช่น คลอดก่อนกำหนด ทารกตัวเล็ก หรือ Apgar score ต่ำ

พฤติกรรมเสี่ยงอื่น ๆ ที่เกิดจากการควบคุมตนเองไม่ได้ เช่น ขับรถเร็ว การล่าสอนทางเพศ

การใช้สารเสพติดหรือแอลกอฮอล์

ภาวะสุดท้ายที่จะกล่าวถึงได้แก่ โรคจิตในระยะหลังคลอด ซึ่งถือว่าเป็นภาวะที่รุนแรงที่สุด โดยพบความชุก 1-2 รายต่อการคลอด 1,000 ราย⁽³³⁾ อาการที่เกิดขึ้นได้แก่ อารมณ์แปรปรวน กระวนกระวาย สับสนมีหูแว่วหรือภาพหลอนและนอนไม่หลับมีการศึกษาที่พบว่าโรคจิตในระยะหลังคลอดเป็นอาการแสดงในรูปแบบหนึ่งของโรคอารมณ์สองขั้ว (Bipolar disorder)⁽¹⁰⁴⁾ และพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคจิตในระยะหลังคลอดจะสามารถเกิดอาการอารมณ์สองขั้วในช่วงอื่น ๆ ของชีวิตได้อีกในภายหลัง⁽¹⁰⁵⁾

มีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของโรคจิตในระยะหลังคลอด พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยโรคอารมณ์สองขั้วมาก่อน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคจิตในระยะหลังคลอดได้ถึง 26-35 %^(106,107) และถ้าผู้ป่วยมีประวัติเคยเป็นทั้งโรคอารมณ์สองขั้วและโรคจิตในระยะหลังคลอดมาก่อน ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นถึง 38-50 % ในการเกิดโรคจิตในระยะหลังคลอดหลังการคลอดบุตรครั้งต่อไป^(105,107)

การที่ผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวเป็นโรคจิตในระยะหลังคลอด ทำให้มีความเสี่ยงมากขึ้น แต่มีการศึกษาพบว่า

การที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคจิตเภทไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคจิตในระยะหลังคลอด⁽¹⁰⁶⁾

เนื่องจากภาวะโรคจิตในระยะหลังคลอดเป็นภาวะที่มีความเสี่ยงสูงมาก ทั้งในเรื่องอันตรายต่อตัวผู้ป่วยเองและอันตรายต่อทารก การดูแลรักษาภาวะนี้จึงจำเป็นต้องรับไว้ในโรงพยาบาล และอาจตรวจร่างกายหรือตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาภาวะโรคทางกายที่อาจมีอาการคล้ายกันนี้ (เช่น postpartum thyroiditis, Sheehan's syndrome, ภาวะได้รับสารพิษหรือมีอาการถอนยา, โรคทางภูมิคุ้มกันที่สัมพันธ์กับการตั้งครรภ์, รอยโรคหรือเนื้องอกในสมอง) การรักษาควรให้ยากคุมควบคุมอารมณ์ (Mood stabilizers) และถ้าผู้ป่วยวุ่นวายมากอาจให้ยาต้านโรคจิต (antipsychotics) เพื่อควบคุมพฤติกรรม การให้ยาด้านเศร้าต้องให้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจกระตุ้นให้เกิดการเป็นโรคแบบ rapid cycling ได้⁽¹⁰⁸⁾ การสรุปทั้งสามภาวะนี้ทั้งในแง่ลักษณะอาการ ปัจจัยเสี่ยง และการรักษาจะสรุปไว้ในตารางที่ 8-1, 8-2 และ 8-3⁽¹⁾

ตารางที่ 8-1 Postpartum psychiatric disorders: incidence, time course, and clinical features.

Disorder	Incidence (%)	Time course	Clinical features
Postpartum blues	70-85	Onset within first postpartum week, abate after 10-14 days	Mood instability, tearfulness, anxiety, insomnia
Postpartum depression	10	Onset within first postpartum month; duration similar to that of major depressive episode	Depressed mood, guilt, anxiety, fear of harm coming to baby, obsessional features
Postpartum psychosis	0.1-0.2	Onset within first postpartum month; duration variable (weeks-months)	Disorientation, confusion, delusions, hallucinations, often rapid mood cycling

ตารางที่ 8-2. Risk factors for postpartum psychiatric disorders.

Disorder	Risk factors
Postpartum blues	Depressive symptoms during pregnancy History of depression History of PMDD
Postpartum depression	Depression during pregnancy History of depression, especially postpartum depression Dysfunctional marital relationship Inadequate social supports Stressful life events during pregnancy
Postpartum psychosis	History of bipolar disorder Primiparity Previous postpartum psychosis

ตารางที่ 8-3. Treatment options for postpartum psychiatric disorders.

Disorder	Treatment options
Postpartum blues	Education Support Reassurance
Postpartum depression	Reduction of psychosocial stressors Individual and/or group psychotherapy Antidepressants Electroconvulsive therapy (ECT) Hospitalization
Postpartum psychosis	Hospitalization Medical workup to rule out organic etiology Mood stabilizers Antipsychotics Antidepressants Benzodiazepines Electroconvulsive therapy (ECT)

โรคทางจิตเวชที่เกิดในช่วงวัยหมดประจำเดือน

สตรีในช่วงวัยเปลี่ยน (perimenopause) เป็นช่วงที่รังไข่มีการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลงอย่างมาก ทำให้ต่อมใต้สมองตอบสนองโดยการหลั่งฮอร์โมน FSH และ LH ที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้จากการที่รังไข่สร้างฮอร์โมน inhibin ลดลง ทำให้ลดการยับยั้งการหลั่ง FSH ทำให้ FSH มีระดับสูงขึ้น ซึ่งมีการศึกษาอธิบายว่าภาวะหมดระดูน่าจะเกิดจากการที่ต่อมใต้สมองไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนเอสโตรเจน (a relative hypothalamic-pituitary insensitivity to estrogen) ⁽¹⁰⁹⁾

จากที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อสารสื่อประสาทต่าง ๆ ในแง่การลดปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายต่อความเครียด ช่วยปรับอารมณ์และความจำ และช่วยปรับการแสดงออกของโรคทางจิตเวชในช่วงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเป็นช่วงที่มีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนลดลงอย่างมาก ทำให้ผู้ป่วยหญิงมีความเสี่ยงต่อโรคหรือภาวะทางจิตเวชต่าง ๆ เพิ่มขึ้น แต่ไม่จำเป็นต้องเกิดในผู้ป่วยหญิงทุกราย โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยหญิงที่มีความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ช่วงวัยหมดประจำเดือน ได้แก่กลุ่มที่เคยเป็นโรคซึมเศร้า หรือกลุ่มที่เคยมีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ในช่วงก่อนมีรอบเดือนหรือช่วงหลังคลอด ⁽⁵⁾

นอกจากปัจจัยทางด้านชีวภาพและฮอร์โมนแล้ว ปัจจัยทางด้านจิตใจก็เป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากช่วงวัยหมดประจำเดือนเป็นช่วงที่เพศหญิงมีการเปลี่ยนแปลงของรูปลักษณ์ภายนอก มีการสูญเสียความอ่อนเยาว์ ความสวยงาม เส้นหนวดคุดที่ลดลง ซึ่งสังคมปัจจุบันนี้ก็มีการเน้นในเรื่องรูปลักษณ์มาก ทำให้ส่งผลกระทบต่อความมั่นใจ และอารมณ์ของผู้ป่วยได้ นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงในช่วงวัยนี้ยังส่งผลกระทบต่อความสัมพันธ์ทางเพศกับคู่สมรส และปัญหาทางเพศอื่น ๆ ได้ ⁽¹¹⁰⁾

มีการศึกษาถึงภาวะซึมเศร้าที่เกิดในสตรีวัยเปลี่ยนพบว่าเกี่ยวข้องกับทั้งปัญหาสุขภาพทางร่างกายและปัญหาขาดแรงสนับสนุนทางสังคม ⁽⁵⁾ และพบว่า การให้การรักษาด้วย ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะช่วยลดอาการเหล่านี้ได้ ⁽¹¹¹⁾

นอกจากนี้ยังพบว่า การรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนร่วมกับยาต้านเศร้าชนิดออกฤทธิ์ที่เซโรโทนิน จะช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อยาต้านเศร้าได้มากขึ้น ⁽⁴⁷⁾ นอกจากนี้พบว่า การให้ฮอร์โมนเพศทดแทน (hormone replacement therapy, HRT) ยังช่วยทำให้อารมณ์ดีขึ้นและคุณภาพชีวิตดีขึ้นแม้ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ได้มีอาการซึมเศร้า ^(112,113)

มีการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยหญิงตั้งแต่วัยเปลี่ยนจนถึงวัยหมดประจำเดือนเป็นเวลา 4 ปี พบว่าเมื่อเทียบกับหญิงวัยเจริญพันธุ์แล้ว ผู้ป่วยหญิงที่อยู่ในวัยเปลี่ยนช่วงต้น มีโอกาสเสี่ยงต่ออาการซึมเศร้ามากกว่าประมาณ 55 % ส่วนผู้ป่วยหญิงที่อยู่ในวัยเปลี่ยนช่วงปลายจะมีโอกาสเสี่ยงต่อซึมเศร้ามากกว่าหญิงวัยเจริญพันธุ์ถึงประมาณ 300 % และเมื่อผู้ป่วยหญิงล่วงเข้าสู่ช่วงวัยหมดประจำเดือนแล้วจะมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้ามากกว่าหญิงวัยเจริญพันธุ์ลดลงกลับลงมาอยู่ที่ 66 % ⁽³⁾ จึงอาจสรุปได้ว่าถึงแม้ประโยชน์ของการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะมีมากมาย ทำให้ช่วงหลังมีการใช้ ฮอร์โมนเอสโตรเจนพรั้มเพิ่มมากขึ้น แต่จริง ๆ แล้วพบว่า การให้การรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนนั้นมีช่วงที่มีประโยชน์จริง (critical window) เพียงช่วงสั้น ๆ ที่ภาวะการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนจะส่งผลกระทบต่อเกิดภาวะซึมเศร้า ปัญหาเรื่องความจำ นอกจากนี้ ความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการให้การรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน เช่น ภาวะเลือดแข็งตัวยาก (thromboembolysis), ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis), โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) และโรคมะเร็งเต้านม ก็เป็นสิ่งที่ต้องนำมาคำนึงถึงในการตัดสินใจให้การรักษาด้วยฮอร์โมน ซึ่งการศึกษาต่าง ๆ ยังมีข้อถกเถียงกันอยู่ ดังนั้นองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา จึงมีข้อบ่งชี้ให้ใช้ ฮอร์โมนเอสโตรเจนเพื่อรักษาภาวะหมดประจำเดือนเฉพาะกรณีที่มีอาการด้าน vasomotor รุนแรง หรือมีอาการช่องคลอดแห้งจากการขาดฮอร์โมน โดยจะให้ ฮอร์โมนเอสโตรเจน ในขนาดต่ำที่สุดและให้เพียงช่วงสั้น ๆ โดยอาจพิจารณาให้เป็นราย ๆ ไป ^(110,114)

สรุป

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคทางจิตเวชที่เกิดในผู้ป่วยหญิงและฮอร์โมนเพศ เป็นเรื่องที่ซับซ้อนมาก โดยต่างก็มีผลซึ่งกันและกัน และต้องการการศึกษาที่มากขึ้นในอนาคต นอกจากนี้การประเมินผู้ป่วยหญิงที่มีโรคทางจิตเวช ควรกระทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากในผู้ป่วยเพศหญิงมีประเด็นต่าง ๆ ทั้งในแง่ชีวภาพ และจิตสังคมที่พิเศษไปจากการประเมินทั่วไป เช่น ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิดความสัมพันธ์ของอาการทางจิตเวชกับรอบเดือน การตั้งครรภ์ และวัยทอง นอกจากนี้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องอาศัยการทำงานร่วมกันระหว่างแพทย์เจ้าของไข้ จิตแพทย์ และสูตินรีแพทย์ รวมทั้งครอบครัวของผู้ป่วยด้วย

อ้างอิง

- Burt VK, Hendrick VC. Clinical Manual of Women's Mental Health. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2005.
- Seeman MV. Women and schizophrenia: from Medscape General Medicine. Medscape Women's Health eJournal [online]. 2000 [cited 2005 Nov 30];5:(2):1-10. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/408915>
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. Arch Gen Psychiatry 2004 Jan; 61(1):62-70
- Spinelli M. Intervention: Effects of steroids on mood/ depression In: Lobo RA, Kelsey JL, Marcus R, eds. Menopause: Biology and Pathophysiology. San Diego, CA: Academic Press, 1999: 563-81
- Stewart DE, Boydeell KM. Psychological distress during menopause: associations across the reproductive life cycle. Int J Psychiatry Med 1993;23(2):157-62
- McEwen BS. Basic research perspective: ovarian hormone influence on brain neurochemical functions, in contemporary issues in obstetrics and gynaecology. In: Gise LH, ed. The Premenstrual Syndromes. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone, 1985: 21-3
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H. Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001 Sep;40(9):1012-20
- Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H. Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001 Sep;40(9):1012-20
- McEwen BS. Steroid hormones are multifunctional messengers to the brain. Trends Endocrinol Metab 1991;2(2):62-67
- Rao ML, Kolsch H. Effects of estrogen on brain development and neuroprotection—implications for negative symptoms in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 2003 Apr;28 Suppl 2:83-96
- Soares CN, Poitras JR, Prouty J. Effect of reproductive hormones and selective estrogen receptor modulators on mood during menopause. Drugs Aging 2003;20(2):85-100
- Bedard PJ, Boucher R, Daigle M, Di Paolo T. Similar effect of estradiol and haloperidol on experimental tardive dyskinesia in monkeys. Psychoneuroendocrinology 1984;9(4):375-9

13. Di Paolo T. Modulation of brain dopamine transmission by sex steroids. *Rev Neurosci* 1994 Jan-Mar;5(1):27-42
14. Fink G, Sumner BE. Oestrogen and mental state. *Nature* 1996 Sep 26;383(6598):306
15. Travis MJ, Mulligan O, Mulligan RS, Gacinovic S, Waddington W, Ell PJ, Busatto GF, Kerwin RW, Checkley S, Pilowsky LS, et al. Preliminary investigation of the effect of oestradiol treatment on 5-HT_{2A} receptor binding: a single photon emission tomography (SPET) study using ¹²³I-5-I-R91150 [abstract]. *Neuroimage* 1999 Jun;9(6 Pt 2):S672
16. Spinelli MG. Neuroendocrine effects on mood. *Rev Endocr Metab Disord* 2005 May;6(2): 109-15
17. Spinelli MG. Depression and hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2004 Jun;47(2):428-36
18. Biegon A, McEwen BS. Modulation by estradiol of serotonin receptors in brain. *J Neurosci* 1982 Feb;2(2):199-205
19. Pajer K. New strategies in the treatment of depression in women. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(Suppl 2):30-7
20. van Praag HM. Neuroendocrine disorders in depression and their significance for the monoamine hypothesis of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1978 May;57(5):389-404
21. Schildkraut JJ, Green AI, Mooney JJ. Mood disorders: biochemical aspects. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 5th ed. Vol. I. Baltimore Maryland: William & Wilkins, 1989: 868-79
22. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Peterson LG, Snyder MB. Individual differences in changes in mood and platelet monoamine oxidase (MAO) activity during hormonal replacement therapy in menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1996 Oct;21(7): 575-92
23. Magos AL, Brewster E, Singh R, O'Dowd T, Brincat M, Studd JW. The effects of norethisterone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy: a model for the premenstrual syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1986 Dec;93(12):1290-6
24. Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2003: 534-6
25. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Jan;51(1): 8-19
26. Weissman MM, Bruce MI, Leaf PJ, et al: Affective disorders. In: Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric Disorders in America*. New York: Free Press, 1991: 53-80
27. วีระ ชูโรจพิร. วิธีการจัดการกับภาวะซึมเศร้าของคนไทย. *วารสารสุขภาพจิตแห่งประเทศไทย* 2542 มิ.ย.-ก.ย.;7(3):176-179
28. สมชาย พลอยล้อมแสง. ความเครียดและภาวะซึมเศร้าของคนไทยในเขตสาธารณสุข 10. *วารสารโรงพยาบาลสวนปรุง* 2540-2541 ก.ย.-เม.ย;13(3): 21-30
29. สำนักนโยบายและแผนสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข. อัตราผู้ป่วยทางสุขภาพจิตของ

- ประเทศไทยต่อประชากร 100,000 คน ปีงบประมาณ 2540-2545 [ออนไลน์]. 2001-2004 [เข้าถึงเมื่อ 6 ธ.ค. 2548]. เข้าถึงได้จาก: URL: <http://www.dmh.moph.go.th/report/population/pop1.asp>
30. Noble RE. Depression in women. *Metabolism* 2005 May;54(5 Suppl 1):49-52
 31. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004 Apr;103(4):698-709
 32. Evans J, Heron J, Francomb H, Oke S, Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001 Aug 4;323(7307):257-60
 33. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression- a meta-analysis. *Int Rev psychiatry* 1996;8(3):37-54
 34. Neugebauer R, Kline J, Shrout P, Skodol A, O'Connor P, Geller PA, Stein Z, Susser M. Major depressive disorder in the 6 months after miscarriage. *JAMA* 1997 Feb 5;277(5):383-8
 35. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005 Jan;162(1):79-91
 36. Sargeant JK, Bruce ML, Florio LP, Weissman MM. Factors associated with 1-year outcome of major depression in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1990 Jun;47(6):519-26
 37. Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H. A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993 Jun;50(6):457-65
 38. Kornstein SG, Sloan DM, Thase ME. Gender-specific differences in depression and treatment response. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(4 Suppl 3):99-112
 39. Silverstein B. Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am J Psychiatry* 2002 Jun;159(6):1051-2
 40. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984 Jan;41(1):72-80
 41. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984 Jan;41(1):72-80
 42. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD Jr, Regier DA. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984 Oct;41(10):949-58
 43. Burt VK. Women and depression: special considerations in assessment and management. In: Lewis-Hall F, Williams TS, Panetta JA, Herrera JM, eds. *Psychiatric Illness in Women: Emerging Treatments and Research*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002: 101-12

44. Lane HY, Chang YC, Chang WH, Lin SK, Tseng YT, Jann MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999 Jan;60(1):36-40
45. Pollock BG. Gender differences in psychotropic drug metabolism. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(2):235-41
46. Robinson GE. Woman and Psychopharmacology: from Medscape General Medicine. *Medscape Women's Health eJournal* [online]. 2000 [cited 2005 Nov 30];5(2):1-10. Available from: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/408915>
47. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997 Spring;5(2):97-106
48. Verburgge LM, Steiner RP. Prescribing drugs to men and women. *Health Psychol* 1985;4(1):79-98
49. Yonkers KA, Kidner CL. Sex difference in anxiety disorders. In: Lewis-Hall F, Williams TS, Panetta JA, Herrera JM, eds. *Psychiatric Illness in Women: Emerging Treatments and Research*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2002: 5-30
50. Majewska MD, Schwartz RD. Pregnenolone-sulfate: an endogenous antagonist of the gamma-aminobutyric acid receptor complex in brain? *Brain Res* 1987 Feb;404(2):355-60
51. Cameron OG, Smith CB, Lee MA, Hollingsworth PJ, Hill EM, Curtis GC. Adrenergic status in anxiety disorders: platelet alpha 2-adrenergic receptor binding, blood pressure, pulse, and plasma catecholamines in panic and generalized anxiety disorder patients and in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1990 Jul 1;28(1):3-20
52. Bethea CL. Colocalization of progesterin receptors with serotonin in raphe neurons of macaque. *Neuroendocrinology* 1993 Jan;57(1):1-6
53. Bourdon KH, Boyd JH, Rae DS, Burns BJ, Thompson JW, Locke BZ. Gender differences in phobias: result of the ECA community survey. *J Anxiety Disord* 1988;2:227-241
54. Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Apr;49(4):282-8
55. Marks IM. *Fears, Phobias and Rituals*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1987
56. Eaton WW, Dryman A, Weiss MM. Panic and phobia: the diagnosis of panic disorder and phobic disorder. In: Robins LN, Reiger DA, eds. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York: Free Press, 1991: 155-203
57. Scheibe G, Albus M. Age at onset, precipitating events, sex distribution, and co-occurrence of anxiety disorders. *Psychopathology* 1992;25(1):11-8
58. Lohr KN, Kamberg CJ, Keeler EB, Goldberg GA, Calabro TA, Brook RH. Chronic disease in a general adult population. Findings from the Rand Health Insurance Experiment. *West J Med* 1986 Oct;145(4):537-45
59. Facchinetti F, Romano G, Fava M, Genazzani AR. Lactate infusion induces panic attacks in

- patients with premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1992 May-Jun;54(3):288-96
60. Harrison WM, Sandberg D, Gorman JM, Fyer M, Nee J, Uy J, Endicott J. Provocation of panic with carbon dioxide inhalation in patients with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res* 1989 Feb;27(2):183-92
61. Le Melleo JM, Bradwejn J, Koszycki D, Bichet D. Premenstrual dysphoric disorder and response to cholecystokinin-tetrapeptide. *Arch Gen Psychiatry* 1995 Jul;52(7):605-6
62. Le Melleo JM, Van Driel M, Coupland NJ, Lott P, Jhangri GS. Response to flumazenil in women with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 2000 May;157(5):821-3
63. Crowe RR, Noyes R, Pauls DL, Slymen D. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983 Oct;40(10):1065-9
64. Blazer DG, Hughes D, George LK, Swartz M, Boyer J. Generalized anxiety disorder. In: Robins LN, Reiger DA, eds. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York: Free Press, 1991: 181-203
65. Shores MM, Glubin T, Cowley DS, Dager SR, Roy-Byrne PP, Dunner DL. The relationship between anxiety and depression: a clinical comparison of generalized anxiety disorder, dysthymic disorder, panic disorder, and major depressive disorder. *Compr Psychiatry* 1992 Jul-Aug;33(4):237-44
66. Noshirvani HF, Kasvikis Y, Marks IM, Tsakiris F, Monteiro WO. Gender-divergent aetiological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1991 Feb;158:260-3
67. Akhtar S, Wig NN, Varma VK, Pershad D, Verma SK. A phenomenological analysis of symptoms in obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1975 Oct;127:342-8
68. Dawson JH. The phenomenology of severe obsessive-compulsive neurosis. *Br J Psychiatry* 1977 Jul;131:75-78
69. Breslau N, Davis GC, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1991 Mar;48(3): 216-22
70. Kessler RC, McLeod JD. Sex differences in vulnerability to undesirable life events. *Am Sociol Rev* 1984;49(5):620-31
71. Hamilton J. Forging a women's health research agenda (conference proceeding). In: Blemental SJ, Parry B, Sherwin B, ed. *Clinical Pharmacology Panel Report*. Washington, DC: National Women's Health Resource Center, 1991: 1-27
72. Bardenstein KK, McGlashan TH. Gender differences in affective, schizoaffective and schizophrenic disorders. A review. *Schizophr Res* 1990 May-Jun;3(3):159-72
73. Lewine RJ, Seeman MV. Gender, brain and schizophrenia: anatomy of differences/ differences of anatomy. In: Seeman MV: *Gender and Psychopathology*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1995: 131-58
74. Hafner H, Riecher A, Maurer K, Loffler W, Munk-Jorgensen P, Stromgren E. How does gender influence age at first hospitalization for schizophrenia? A transnational case register

- study. *Psychol Med* 1989 Nov;19(4):903-18
75. Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1996 Mar;21(1):123-7
76. Johnson SR. The epidemiology and social impact of premenstrual symptoms. *Clin Obstet Gynecol* 1987 Jun;30(2):367-76
77. Andersch B, Wendeslam C, Hahn L, Ohman R. Premenstrual complaints. I. Prevalence of premenstrual symptoms in a Swedish urban population. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1986;5(1):39-49
78. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of premenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2001 Aug;104(2):110-6
79. Haskett RF, DeLongis A, Kessler RC. Premenstrual dysphoria: a community survey. Paper presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, IL, May 1987
80. Johnson SR, McChesney C, Bean JA. Epidemiology of premenstrual symptoms in a nonclinical sample. I. Prevalence, natural history and help-seeking behavior. *J Reprod Med* 1988 Apr;33(4):340-6
81. Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J. The Zurich Study XIX. Patterns of menstrual disturbances in the community: results of the Zurich cohort study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;243(1):23-32
82. Ramacharan S, Love EJ, Fick GH, et al. The epidemiological of premenstrual symptoms in a population based sample of 2650 urban women: attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol* 1992 Apr;45(4):377-82
83. Rivera-Tovar AD, Frank E. Late luteal phase dysphoric disorder in young women. *Am J Psychiatry* 1990 Dec;147(12):1634-6
84. Freeman EW, Rickels K, Schweizer E, Ting T. Relationships between age and symptom severity among women seeking medical treatment for premenstrual symptoms. *Psychol Med* 1995 Mar;25(2):309-15
85. Yonkers KA. The association between premenstrual dysphoric disorder and other mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 15:19-25
86. Bancroft J, Rennie D, Warner P. Vulnerability to perimenstrual mood change: the relevance of a past history of depressive disorders. *Psychosom Med* 1994 May-Jun;56(3):225-31
87. Schmidt PJ, Neiman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavior effects of gonadal steroids in women with and those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998 Jan 22;338(4):209-16
88. Epperson CN, Haga K, Mason GF, Sellers E, Gueorguieva R, Zhang W, Weiss E, Rothman DL, Krystal JH. Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 2002 Sep;59(9):851-8
89. Burt VK, Stein K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 7:9-15
90. Altshuler LL, Hendrick V, Parry B. Pharmacological management of premenstrual disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1995 Jan-Feb;2(5):233-45
91. Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, Bellew KM,

- Bridges IM, Steiner M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2004 Sep-Oct;66(5):707-13
92. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2003 Aug;28 Suppl 3:39-53
93. Yonkers KA, Guillion C, Williams A, Novak K, Rush AJ. Paroxetine treatment for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996 Feb;16(1):3-8
94. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank E, Parry B, Pearlstein T, Severino S, Stout A, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. Sertraline Premenstrual Dysphoric Collaborative Study Group. *JAMA* 1997 Sep 24;278(12):983-8
95. Chung TK, Lau TK, Yip AS, et al. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med* 2001 Sep-Oct; 63(5):830-4
96. Federenko IS, Wadhwa PD. Women's mental health during pregnancy influences fetal and infant development and health outcomes. *CNS Spectr* 2004 Mar;9(3):198-206
97. Kurki T, Hiilesmaa V, Raisatalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000 Apr;95(4):487-90
98. Orr ST, James SA, Blackmore Prince C. Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 2002 Nov 1;156(9):797-802
99. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992 Oct;45(10):1093-9
100. Zekowitz P, Milet TH. The course of postpartum psychiatric disorders in women and their partners. *J Nerv Ment Dis* 2001 Sep;189(9): 575-82
101. Brennan PA, Hammen C, Andersen MJ, Bor W, Najman JM, Williams GM. Chronicity, severity, and timing of postpartum depressive symptoms: relationship with child outcome at age 5. *Dev Psychol* 2000 Nov;36(6): 759-66
102. Lyons-Ruth K, Wolfe R, Lyubchik A, Steingard R. Depressive symptoms in parents of children under three: sociodemographic predictors, current correlates and associated parenting behaviors. In: Halfon N, Schuster M, Taaffe Young K, eds. *Child-Rearing in America: Challenges Facing Parents With Young Children*. New York: Cambridge University Press, 2002: 217-62
103. O'Hara MW. *Postpartum depression: causes and consequences*. New York: Springer-Verlag, 1995
104. Chaudron LH, Pies RW. The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 2003 Nov;64(11): 1284-92
105. Rohde A, Marneros A. Schizoaffective disorders with and without onset in the puerperium. *Eur*

- Arch Psychiatry Clin Neurosci 1992;242(1): 27-33
106. Miller LJ. Postpartum depression. JAMA 2002 Feb 13;287(6):762-5
107. Jones I, Craddock N. Familiarity of the puerperal trigger in bipolar disorder: result of a family study. Am J Psychiatry 2001 Jun;158(6): 913-7
108. Sichel DA. Psychiatric issues in the postpartum period. Currents in Affective Illness 1992;11: 5-12
109. Weiss G, Skurnick JH, Goldsmith LT, Santoro NF, Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. JAMA 2004 Dec 22;292(24):2991-6
110. Lolak S, Rashid N, Wise TN. Interface of Women's Mental and Reproductive Health. Curr Psychiatry Rep 2005 Jun;7(3):220-7
111. Schmidt PJ, Neiman LK, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, Rubinow DR. Estrogen replacement in perimenopausal-related depression: a preliminary report. Am J Obstet Gynecol 2000 Aug;183(2): 414-20
112. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. Obstet Gynecol 1991 Dec;78(6):991-5
113. Miller KJ. The other side of estrogen replacement therapy: outcome study results of mood improvement in estrogen users and nonusers. Curr Psychiatry Rep 2003 Dec;5(6):439-44
114. Scotland NL, Steward DE, Munce SE, et al. Obstetrics and Gynecology. In: Levinson JL, ed. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2004: 733-60