

Wenn das prämenstruelle Syndrom zur Last wird

Depressive Verstimmung, Angst, Reizbarkeit und somatische Beschwerden kennzeichnen die prämenstruelle dysphorische Störung

Die meisten Frauen im gebärfähigen Alter leiden in den Tagen vor der Menstruation an körperlichen Beschwerden wie Berührungsempfindlichkeit der Brüste und Blähungen oder an psychischen Symptomen. Meist sind die Beschwerden mild. Frauen mit starker Beeinträchtigung durch ein prämenstruelles Syndrom benötigen eine medikamentöse Therapie.

THE LANCET

In der prämenstruellen Phase des Menstruationszyklus nehmen fast alle Frauen ein oder mehrere emotionale oder körperliche Symptome bei sich wahr. Bei ungefähr 5 bis 8 Prozent sind die Symptome des prämenstruellen Syndroms (PMS) so ausgeprägt, dass sie die Alltagsaktivitäten einschränken und zu psychosozialen Auswirkungen führen. Bei klinisch signifikanten PMS-Formen spricht man auch von «prämenstrueller dysphorischer Störung» (premenstrual dysphoric disorder, PMDD). Bei PMDD werden folgende Veränderungen beobachtet:

1. Depressive Stimmung oder Dysphorie
2. Angst oder Anspannung
3. Affektlabilität
4. Reizbarkeit
5. geringeres Interesse an üblichen Aktivitäten
6. Konzentrationsschwierigkeiten
7. ausgeprägter Mangel an Energie
8. deutliche Veränderungen des Appetits, übermäßiges Essen, Heißhunger auf bestimmte Lebensmittel
9. Hypersomnie oder Insomnie
10. Gefühl der Überforderung
11. andere körperliche Symptome wie Spannungsgefühl in der Brust und Blähungen

Von den Symptomen 1 bis 4 muss mindestens eines vorliegen. Typischerweise führen die PMDD-Symptome zu Schwierigkeiten am Arbeitsplatz, in der Schule, bei sozialen Aktivitäten oder in der Beziehung.

Die Symptome können nur wenige Tage oder bis zu zwei Wochen anhalten, schreiben Kimberley Ann Yonkers und Kollegen in «The Lancet». Ungefähr zwei Tage vor dem Einsetzen der Regelblutung sind die Beschwerden am stärksten ausgeprägt. Per definitionem muss vor der nächsten Ovulation ein symptomfreies Intervall vorliegen. Im Allgemeinen klagen die betroffenen Frauen in jedem Zyklus über die gleichen Symptome.

Ätiologie und Pathophysiologie

Dass zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Menstruationszyklus ein eindeutiger Zusammenhang besteht, deutet darauf hin, dass Sexualhormone in der Pathophysiologie des PMS eine Rolle spielen. Dafür spricht auch, dass in anovulatorischen Zyklen, nach Ovariectomie oder unter der Behandlung mit Ovulationshemmern keine PMS-Symptome auftreten. Doch scheint das PMS nicht durch abnorme Konzentrationen an Sexualhormonen hervorgerufen zu werden, vielmehr werden die Beschwerden durch fluktuierende Hormonspiegel getriggert. Der Unterschied zwischen Patientinnen und Kontrollpersonen besteht lediglich darin, dass Patientinnen auf diese Hormonfluktuationen empfindlicher reagieren.

Da psychische Symptome zu den typischen PMS-Beschwerden zählen, ist anzunehmen, dass sich beim PMS Veränderungen im Gehirn abspielen. Tatsächlich passieren Sexualhormone die Blut-Hirn-Schranke, und viele Hirnregionen, die für die Regulation von Emotionen und Verhalten zuständig sind, weisen zahlreiche Rezeptoren für Sexualhormone auf. Eine wichtige Rolle für die Regulation von Emotionen und Verhalten spielt

Merksätze

- Etwa 5 bis 8 Prozent der Frauen im reproduktiven Alter leiden an einem schweren prämenstruellen Syndrom (PMS).
- Zur Behandlung eignen sich Medikamente, welche die Ovulation unterdrücken (GnRH-Analoga, Östrogene und einige neue orale Kontrazeptiva).
- Da beim PMS eine Störung des Serotoninstoffwechsels vorliegt, sind auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SRI) wirksam und werden von manchen Autoren als Mittel erster Wahl eingesetzt.

auch der Neurotransmitter Serotonin. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass ein Serotoninentzug Verhaltensaspekte fördert, die von Sexualsteroiden abhängen, beispielsweise Aggressivität und sexuelle Aktivität. Dies weist darauf hin, dass es zu den physiologischen Aufgaben von Serotonin gehört, Verhaltensweisen zu modulieren beziehungsweise zu dämpfen, die durch Sexualsteroiden gefördert werden. Dadurch scheint es plausibel, dass Serotonin in der Pathophysiologie des PMS eine Rolle spielt.

Ob somatische prämenstruelle Beschwerden wie Berührungsempfindlichkeit der Brüste, Blähungen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen auf Veränderungen in hormonempfindlichen peripheren Geweben oder auf eine verminderte Toleranz gegenüber körperlichen Beschwerden bei PMS-bedingter Dysphorie zurückzuführen sind, ist nicht geklärt.

Diagnostik

Es ist wichtig, das PMS/PMDD von anderen Diagnosen abzugrenzen, insbesondere von depressiven und Angststörungen sowie von prämenstruellen Exazerbationen anderer Erkrankungen. Ob tatsächlich ein (ausgeprägtes) PMS vorliegt, findet man am besten heraus, indem man die Patientin täglich ihre Beschwerden einstufen lässt – und zwar über mindestens einen Zyklus. Sinnvoll ist es, wenn der Hausarzt die Patientin bittet, ihre am stärksten ausgeprägten Symptome auszuwählen und täglich Buch darüber zu führen, wie ausgeprägt diese Symptome sind. Alternativ kann auch eine validierte Skala verwendet werden. Das Verschwinden der Symptome nach der Menstruation bestätigt die Diagnose PMS.

Behandlung

Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SRI): Die Wirksamkeit von SRI bei PMS/PMDD ist durch zahlreiche klinische Studien belegt. Die Ansprechraten lagen unter aktiver Behandlung bei 60 bis 90 Prozent, unter Placebo dagegen bei 30 bis 40 Prozent. Folgende SRI haben sich als effektiv erwiesen:

- das serotonerge trizyklische Antidepressivum Clomipramin (Anafranil®),
- die selektiven SRI (SSRI) Citalopram (Seropram® oder Generika), Escitalopram (Cipralex®), Fluoxetin (Fluoxetine® oder Generika), Paroxetin (Deroxat® oder Generika) und Sertralin (Zoloft® oder Generika)
- sowie der Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin (Efexor®).

SRI bessern sowohl psychische als auch somatische Beschwerden, sie bessern Lebensqualität und soziale Funktionen. Viele Autoren sind der Ansicht, dass SRI bei PMS-Patientinnen mit schweren psychischen Symptomen als Mittel erster Wahl eingesetzt werden sollten.

Die Wirkung von SRI beim PMS scheint nicht nur auf antidepressiven Effekten zu beruhen. Dafür spricht auch, dass die Wirkung von SRI bei PMS rasch eintritt, während der antidepressive Effekt verzögert einsetzt. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts ist es möglich, SRI bei PMS intermittierend

einzusetzen, also von der Mitte des Zyklus bis zum Einsetzen der Menstruation. Selbstverständlich können PMS-Patientinnen auch kontinuierlich mit SRI behandelt werden. SRI sind in den Vereinigten Staaten, Kanada und Australien zur Behandlung der PMDD zugelassen, nicht jedoch in Europa.

Hormonelle Interventionen: Da Sexualhormone prämenstruelle Symptome triggern, liegt es nahe, das PMS hormonell zu behandeln. Doch geht es nicht darum, eine hormonelle Anomalie zu korrigieren, vielmehr müssen die normalen zyklischen Vorgänge der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse unterbrochen werden, welche die Symptome triggern. Das kann durch einen lang wirksamen GnRH-Agonisten erreicht werden. Diese Substanzen sind zwar sehr effektiv, doch führen sie zu einer «medikamentösen Menopause», die mit Wechseljahrsbeschwerden einhergeht und bei Dauertherapie zu Osteoporose führen kann. Schuld an diesen Symptomen ist der Östrogenmangel, der durch einen Östrogenersatz verhindert werden kann. Allerdings muss gleichzeitig ein Gestagen gegeben werden, um eine östrogeninduzierte Endometriumhyperplasie zu verhindern. Eine vielversprechende Alternative besteht darin, einen GnRH-Agonisten mit Tibolon (Livial®) zu kombinieren, einem synthetischen Östrogen-, Gestagen- und Androgenrezeptoragonisten.

Die Gabe von Östrogen in Dosen, welche die Ovulation unterdrücken, ist eine der einfachsten Möglichkeiten, PMS-Symptome wirksam zu beseitigen. Meist wird nicht die orale Applikation empfohlen, sondern ein Östrogenpflaster oder ein subkutanes Implantat. Die erforderliche Dosierung ist meist höher als bei der Hormonersatztherapie, aber niedriger als bei oralen Kontrazeptiva. Bei Hormonpflastern können 100, 150 oder 200 µg erforderlich sein. Um eine Endometriumhyperplasie zu vermeiden, benötigen Patientinnen, die keine Hysterektomie hinter sich haben, ein Gestagen.

Viele Ärzte setzen zur Behandlung des PMS orale Kontrazeptiva ein, aber hierzu gibt es nur wenige placebokontrollierte Studien, und die meisten fielen negativ aus. Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, können während der siebentägigen hormonfreien Phase mehr Symptome aufweisen. Deshalb kann es günstig sein, orale Kontrazeptiva zu verordnen, die nur wenige hormonfreie Tage erforderlich machen. So belegen Studien, dass ein neues orales Kontrazeptivum, bei dem nur vier (statt sieben) hormonfreie Tage vorgesehen sind, wirksam ist. Die therapeutische Wirkung dieses Medikaments beruht möglicherweise zum Teil auf seiner Gestagenkomponente, dem Drospirenon (Yaz®), das Antialdosteron- und Antiandrogeneffekte entfaltet. ■

K.A. Yonkers (Departments of Psychiatry, Epidemiology and Public Health and Obstetrics and Gynecology and Reproductive Science, Yale School of Medicine) et al.: Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008; 371: 1200-1210.

Interessenkonflikte: Die Autoren geben Verbindungen zu verschiedenen Pharmafirmen an, für die sie beratend tätig sind bzw. von denen sie Forschungsstipendien oder Referentenhonorare erhalten.

Andrea Wülker