

Die prämenstruelle dysphorische Störung

Pathogenese, Diagnostik, Therapie

Viele Frauen fühlen sich in den Tagen vor der Regelblutung unwohl. Im Vordergrund stehen psychische Symptome wie Depressivität oder Ängstlichkeit, aber auch körperliche Symptome wie Brustspannen. Von einer prämenstruellen dysphorischen Störung, der schwersten Form des prämenstruellen Syndroms, sind dagegen nur wenige Frauen betroffen. Nach der Differenzialdiagnostik empfiehlt sich die Therapie symptomorientiert, dazu gehören SSRI sowie hormonelle Kontrazeptiva.

ANNELIESE SCHWENKHAGEN, KATRIN SCHAUDIG

Eine «premenstrual dysphoric disorder» (PMDD) kann die Frauen sehr belasten und ihre Lebensqualität stark einschränken. Das typische Beschwerdebild umfasst eine Kombination von psychischen und körperlichen Symptomen (z.B. Stimmungsschwankungen, Aggressivität und Angespanntheit, aber auch Brustspannen, Blähbauch und Wassereinlagerungen). Manche Frauen leiden nur geringfügig, andere haben so starke Beschwerden, dass sie ihren Alltag kaum oder gar nicht mehr bewältigen können.

Pathogenese

Die komplexe Pathophysiologie der Erkrankung ist nicht vollständig verstanden. Verschiedene Erklärungsversuche spiegeln den Stand der Wissenschaft wider:

19. Jahrhundert: «Menstrual madness»

Über Jahrhunderte hinweg hat man sich Gedanken darüber gemacht, was der Auslöser der prämenstruellen Verschlechterung des körperlichen und seeli-

schen Befindens sein könnte. Hippokrates vermutete, dass es sich um einen pathologischen Zustand handle, «bei dem es zu einer Akkumulation von schwarzer Galle in der Gebärmutter kommt, was sich dann in Form von Kopfschmerzen, Schwindel, Melancholie, schwarzem Urin und vaginalem Ausfluss manifestiert.» Ende des 19. Jahrhunderts wurde im viktorianischen England von «menstrual madness» gesprochen. Der englische Arzt Henry Maudsley erläuterte 1874: «Die mit der Pubertät beginnende monatliche Aktivität der Ovarien hat einen bemerkenswerten Einfluss auf Körper und Geist, was zu mentaler und physischer Verwirrung führen kann.» Im Jahr 1931 tauchte erstmals der Begriff «premenstrual tension» auf. Robert T. Frank beschrieb in 14 Kasuistiken eine prämenstruelle Zunahme von epileptischen Anfällen oder anderen medizinischen Problemen, Stimmungsschwankungen und/oder gesteigerter Libido, wobei alle diese Symptome in der ersten Zyklushälfte wieder völlig verschwanden (1).

Die Progesteronhypothese

Im Jahr 1953 vermuteten Greene und Dalton in ihrer Arbeit über das «prämenstruelle Syndrom» (PMS) als Ursache der Beschwerden ein Missverhältnis zwischen Östradiol und Progesteron beziehungsweise eine Östrogendominanz mit einem relativen (bzw. absoluten) Progesteronmangel. Sie nahmen an, dass die hieraus resultierende Wasserretention die Ursache der Beschwerden sei (2). Heute weiss man jedoch, dass sich bei Patientinnen mit prämenstrueller dysphorischer Störung (PMDD) und bei gesunden Kontrollen in der Regel keine signifikanten Unterschiede zwischen den peripher gemessenen Progesteronserumspiegeln nachweisen lassen. Auffällig ist jedoch eine im Vergleich zu gesunden Frauen erhöhte Pulsatilität von luteinisierendem Hormon (LH) und Progesteron (3).

Merkmale

Fazit für die Praxis:

- Eine PMDD kann viele Aspekte des Lebens von Frauen und ihres Umfelds sehr negativ beeinflussen.
- Bevor die Diagnose PMDD gestellt und eine effektive Therapie eingeleitet wird, können viele Jahre vergehen.
- Der Einsatz von Tagebüchern zur prospektiven Dokumentation der Beschwerden ist sinnvoll, da so der diagnostische Prozess effektiver gestaltet werden kann, andere schwerwiegende Erkrankungen nicht übersehen werden und sich die Diagnose absichern lässt.
- Als Therapien der ersten Wahl bei PMDD werden heute die kombinierte hormonelle Kontrazeption zur Ovulationsunterdrückung und die zyklische oder kontinuierliche Einnahme von SSRI oder SNRI angesehen.
- Je nach Symptomschwerpunkt (psychisch und/oder körperlich) und Rahmenbedingungen (Kontrazeptionsbedarf?) wird man individuell mit der Patientin entscheiden müssen, welche Behandlung geeignet ist.

Eine Progesterontherapie verbessert aber das Beschwerdebild oft nicht. Im Gegenteil: Bei PMDD-Patientinnen, die chirurgisch oder mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analoga in der Postmenopause behandelt wurden, lassen sich durch die Gabe von Progesteron sogar PMDD-ähnliche Beschwerden auslösen (4–6). Interessanterweise bessern sich die Symptome auch bei Gabe des Progesteron-Antagonisten Mifepriston nicht (7). Welche Rolle Östradiol bei der Entstehung einer PMDD spielt, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Klinische Daten lassen vermuten, dass hohe Östradiolkonzentrationen die progesteroninduzierten Symptome einer PMDD sogar noch weiter verstärken können (6).

Die Allopregnanolonthypothese

Gemäss einer anderen Hypothese ist nicht Progesteron selbst Auslöser der Symptomatik. Es wird vermutet, dass vielmehr die Progesteronmetaboliten Allopregnanolon und Pregnanolon über ihre Effekte am γ -Amino-Buttersäure-(GABA-)Rezeptor ursächlich für die Beschwerden sind (8). So fanden sich beispielsweise bei Patientinnen mit PMS oder PMDD signifikant niedrigere periphere Allopregnanolonspiegel als bei gesunden Kontrollen (9). Diskutiert wird auch die bimodale Wirkung von Allopregnanolon am GABA-Rezeptor, die dosisabhängig von einem aktivierenden bis zu einem sedierenden und anxiolytischen Effekt reichen kann (5, 8).

Die Serotoninhypothese

Als Hauptursache des Problems wird heute eine Störung im zentralen Serotoninstoffwechsel angesehen. So konnten bei PMDD-Patientinnen Polymorphismen im Bereich des 5-Hydroxytryptamin-(HT)-Typ-1A-Rezeptors nachgewiesen werden (10). Untersuchungen mit der Positronenemissionstomografie (PET) zeigen, dass es bei PMDD-Patientinnen in der Lutealphase im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht zu der sonst üblichen Zunahme der 5-HT_{1A}-Rezeptoren im Bereich der dorsalen Raphe kommt (11). Unterstützt wird diese Hypothese durch eine grosse Zahl klinischer Studien, die überzeugend zeigen konnten, dass sowohl eine kontinuierliche als auch eine zyklische Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zu einer relevanten Verbesserung der PMDD-Symptomatik führt (s. unten).

PMDD-Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens eine andere psychiatrische Erkrankung zu entwickeln. Umgekehrt besteht auch bei Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung ein erhöhtes PMDD-Risiko. Daher wird vermutet, dass diese Erkrankungen eine gemeinsame genetische Komponente haben, die eine erhöhte Vulnerabilität des zentralen Nervensystems (ZNS) gegenüber hormonellen Schwankungen zur Folge hat. Die Komor-

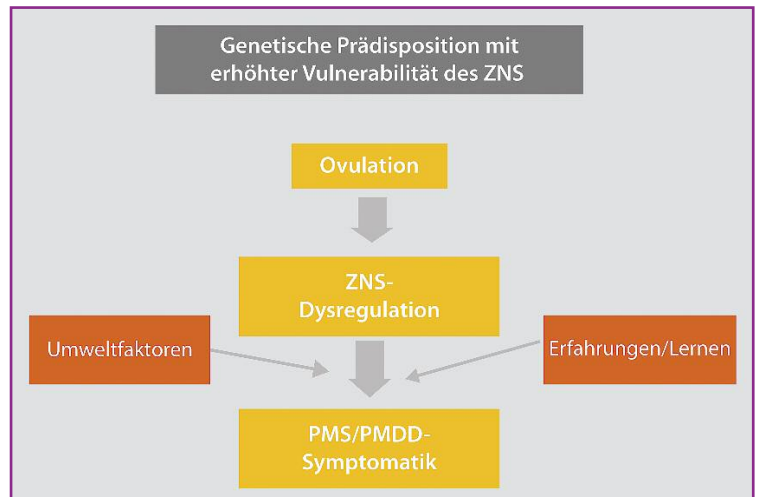


Abbildung 1: Multifaktorielle Pathogenese der PMDD (Premenstrual dysphoric disorder; prämenstruelle dysphorische Störung) und des PMS (prämenstruelles Syndrom)

biditätsrate wird auf etwa 30 bis 70% geschätzt. Besonders riskant scheint in dieser Hinsicht sowohl die Postpartalzeit als auch das Klimakterium zu sein. Besteht bereits eine psychiatrische Grunderkrankung, kann diese in der Lutealphase respektive prämenstruell exazerbieren (12).

Genetik und Umwelt

Neben der genetischen Prädisposition, den mit der Ovulation verbundenen hormonellen Schwankungen respektive deren oben diskutierten Auswirkungen auf das ZNS dürften bei der Pathogenese und der Ausprägung des PMDD-Schweregrads auch Umweltfaktoren, erlerntes Verhalten sowie Erfahrungen eine Rolle spielen (Abbildung 1).

Von PMS und PMDD müssen katameniale Erkrankungen abgegrenzt werden, die nicht in der zweiten Zyklushälfte, sondern während der Menstruation auftreten. Typische Beispiele sind die **menstruelle Migräne**, die auf den prämenstruellen Abfall des Östradiolspiegels zurückzuführen ist, und die **katameniale Epilepsie**, bei der das vermehrte Auftreten von Anfällen eine Folge des prämenstruellen Progesteronabfalls ist.

Epidemiologie und Definition

Belastbare Zahlen zur Häufigkeit des PMS sind in der wissenschaftlichen Literatur schwer zu finden. Das ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass es keine einheitliche Definition des PMS gibt. Etwas klarer ist das Bild bei der schwersten Form des PMS, der PMDD, von der etwa 5 bis 8% aller Frauen betroffen sind (12). Im Vordergrund stehen hier psychische Beschwerden, die nur in der zweiten Zyklushälfte präsent sind und oft in den letzten 5 Tagen vor Beginn der Blutung ihr Maximum erreichen. Typischerweise verschwinden die Symptome mit Beginn der Regelblutung wieder, wobei manchmal während der ersten

Tabelle:

Symptome der prämenstruellen dysphorischen Störung
(Adaptiert nach [13])

Kernsymptome	Weitere Symptome
Depressive Verstimmung oder Hoffnungslosigkeit	Antriebslosigkeit/Müdigkeit
Angst oder Anspannung	Appetitveränderung/Heißhunger/Fressattacken
Stimmungs labilität	Schlafstörungen oder erhöhtes Schlafbedürfnis
Reizbarkeit/Wutausbrüche	Gefühl der Überforderung/Kontrollverlust
	Sinkendes Interesse an üblichen Aktivitäten
	Konzentrationsprobleme
	Andere körperliche Symptome, z.B. Brustspannen, Blähbauch

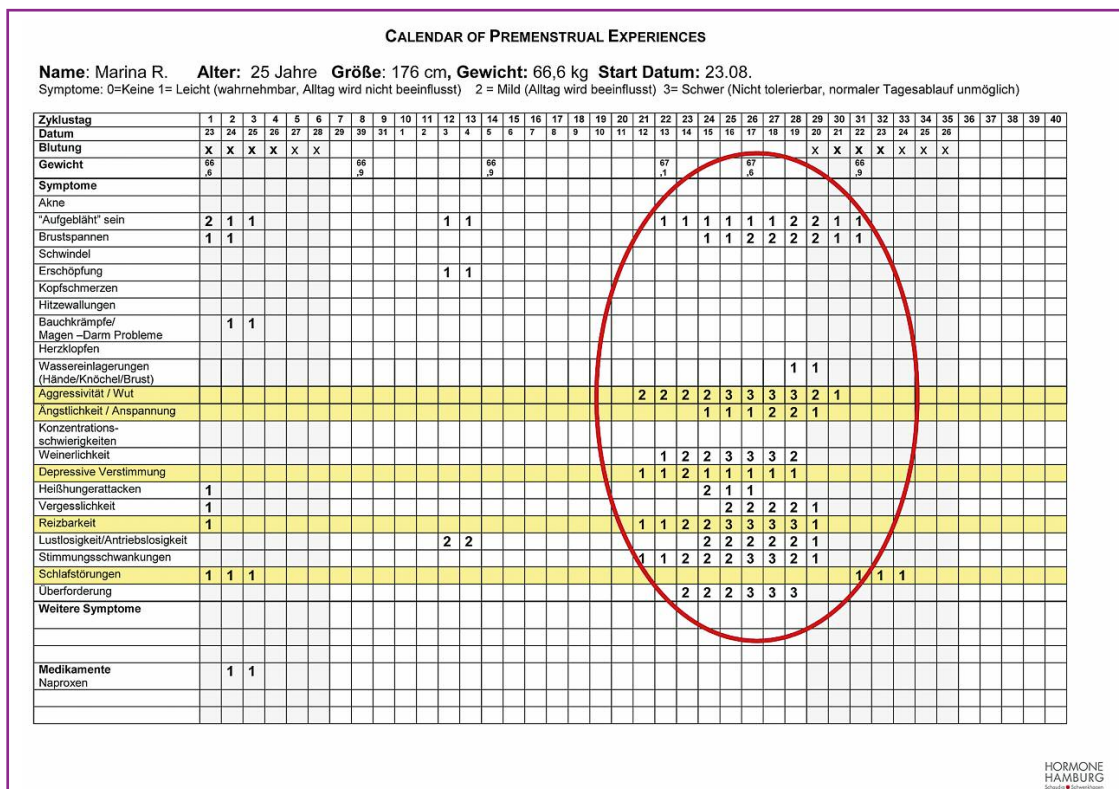


Abbildung 2: Typischer Symptomcluster einer Patientin mit prämenstrueller dysphorischer Störung in der Lutealphase (gelb = Kernsymptome; grau schattiert = Menstruationsblutung). (Deutsche Überarbeitung: K. Schaudig und A. Schwenkhagen)

Regeltage noch ein gewisser Überhang der Beschwerden zu beobachten ist, allerdings auf einem deutlich niedrigeren Niveau. Anschliessend stellt sich wieder völliges Wohlbefinden ein.

Die Kernsymptome

Für die Diagnose einer PMDD wird gefordert, dass mindestens 5 Symptome aus der *Tabelle* während der Mehrzahl der Zyklen im Verlauf des letzten Jahres in der zweiten Zyklushälfte aufgetreten sind, darunter ein Kernsymptom. Die Symptome dürfen nicht durch eine andere Erkrankung erklärbar sein und «müssen» Beruf, Schule und soziale Aktivitäten beeinträchtigen.

Diagnostik

Die vier wichtigsten Fragen

Die Diagnose einer PMDD ist eine *klinische Diagnose*. Zur rationalen Diagnostik und zur Differenzierung von anderen Erkrankungen sollten zunächst folgende Fragen geklärt werden:

- Passen die Symptome zu einer PMDD? Im Vordergrund stehen emotionale respektive psychische Verhaltensauffälligkeiten mit oder ohne physische Symptome.
- Interferieren die Symptome mit dem Alltag der Patientin, das heisst: Wird die Patientin oder ihr Umfeld dadurch belastet?
- Beginnen die Symptome 2 Wochen vor der Menstruation, und bilden sie sich unmittelbar nach dem Beginn der Menstruation zurück?

■ Handelt es sich um Fluktuationen respektive Exazerbationen einer anderen Erkrankung? Gerade dieser Punkt ist für die Planung des therapeutischen Vorgehens wichtig, da sich viele Erkrankungen zyklusabhängig in ihrer Intensität und Ausprägung verändern können. Dies gilt insbesondere für psychische Erkrankungen.

Fragebogen zur Diagnostik

Um den diagnostischen Prozess so effektiv wie möglich zu gestalten, andere schwerwiegende Erkrankungen nicht zu übersehen und die Diagnose abzusichern, werden Tagebücher zur prospektiven Dokumentation der Beschwerden verwendet. Ihr Einsatz hat sich bewährt. Idealerweise sollte die Dokumentation über mindestens zwei Zyklen hinweg erfolgen. Sofern dies nicht möglich ist, empfiehlt es sich, zumindest einen vollständigen Zyklus und die darauf folgende Menstruationsphase zu erfassen, um sicher differenzieren zu können, ob es sich um *ein PMS, eine PMDD oder eine menstruationsgebundene Problematik* handelt.

Im englischsprachigen Raum stehen mittlerweile diverse validierte Fragebogen zur Verfügung, die teilweise auch als App heruntergeladen werden können. Im deutschsprachigen Raum ist dies leider nicht der Fall. Im klinischen Alltag kann man die Patientin natürlich bitten, die Symptome strukturiert selbst zu erfassen. In vielen Fällen wird jedoch mit aus dem Englischen übersetzten Fragebogen gearbeitet, um die Arbeit zu erleichtern. Ein typisches Beispiel ist in *Abbildung 2* gezeigt.

Die Bedeutung der Laboranalytik

Es gibt keinen Labortest, mit dem die Diagnose einer PMDD abgesichert werden kann. Aus klinischer Sicht hat es sich aber bewährt, parallel zur Dokumentation der Beschwerden eine laboranalytische Kontrolle der Follikelreifung (idealerweise zwischen 3. und 5. Zyklustag) und der Lutealphase (idealerweise zur maximalen Blüte des Corpus luteum in der Mitte der zweiten Zyklushälfte bzw. 5 bis 7 Tage nach vermuteter Ovulation) durchzuführen. So will man vermeiden, dass zusätzliche Störungen und Differenzialdiagnosen übersehen werden. Je nach klinischer Situation kann es erforderlich werden, auch die hormonellen Rahmenbedingungen der Follikelreifung zu überprüfen, um eine Hyperprolaktinämie, Schilddrüsendiffunktion und Hyperandrogenämie auszuschließen. So wird sichergestellt, dass begleitende Probleme wie eine perimenopausale Übergangssituation, Lutealphaseninsuffizienz oder Schilddrüsenunterfunktion erfasst werden.

Therapie

Wie oben beschrieben, werden die PMDD-typischen Symptome durch die mit der Ovulation verbundenen

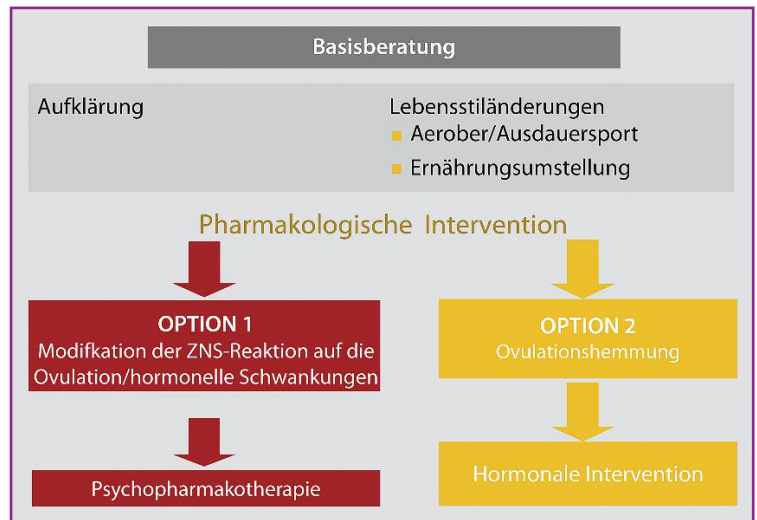


Abbildung 3: Therapieoptionen bei prämenstrueller dysphorischer Störung

hormonellen Veränderungen beziehungsweise durch deren Wirkung auf das ZNS ausgelöst. Hieraus lassen sich die beiden wichtigsten Therapiestrategien ableiten (*Abbildung 3*):

- Modifikation der ZNS-Reaktion auf die ovulationsbedingten Veränderungen des Neurotransmitterstoffwechsels. Zum Einsatz kommen hierbei SSRI oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), in Einzelfällen auch anxiolytisch wirksame Substanzen.
- Ovulationshemmung durch eine hormonelle Intervention (z.B. mithilfe eines hormonellen Kontrazeptivums).

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass beide Verfahren Placebo überlegen sind, wobei sich allerdings auch immer wieder hohe Ansprechraten bei einer Placebobehandlung zeigen.

Psychopharmakotherapie mit SSRI oder SNRI

Klinische Studien belegen die Effektivität der SSRI Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram und Escitalopram, aber auch des SNRI Venlafaxin (12, 14–16). Dabei bessern sich insbesondere die psychischen Beschwerden; der Effekt auf die körperlichen Symptome ist deutlich geringer (15, 16). Signifikante positive Effekte wurden nicht nur für die kontinuierliche, sondern auch für die zyklische Gabe gezeigt (16). Die Behandlung sollte jeweils periovulatorisch, also 14 Tage vor dem erwarteten Einsetzen der nächsten Blutung, begonnen werden.

Während es in der Behandlung einer Depression typischerweise erst nach mehreren Wochen zu einer Besserung der Beschwerden kommt, ist bei einer Patientin mit PMDD – sofern die Diagnose stimmt – davon auszugehen, dass die Symptome bereits im ersten SSRI-Einnahmezyklus relevant nachlassen (17). Dies gilt sowohl für die kontinuierliche als auch für die zyklische Einnahme, was abermals unterstreicht,

dass es sich bei Depression und PMDD um unterschiedliche Erkrankungen handelt.

Die Verträglichkeit der Therapie ist im Allgemeinen gut, was auch damit zu tun haben dürfte, dass in den meisten Fällen bereits geringe Dosen ausreichen, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. Im Alltag hat es sich bewährt, zunächst mit der niedrigsten Dosierung zu beginnen. Sollte die Behandlung nicht ausreichend wirksam sein, kann die Dosierung im nächsten Zyklus erhöht werden, sofern keine intolerablen Nebenwirkungen auftreten. Zu Beginn der Behandlung klagen die Patientinnen gelegentlich über Übelkeit und andere gastrointestinale Beschwerden, die sich in der Regel aber rasch bessern. Auch über das vermehrte Auftreten von Schweißausbrüchen, Müdigkeit und Adynamie wird berichtet. Als klassische Nebenwirkung von SSRI können sexuelle Probleme auftreten, insbesondere eine verminderte Libido und Orgasmusstörungen.

Die Wirksamkeit der SSRI scheint auf ihrem starken Einfluss auf das Serotoninsystem und weniger auf die allgemein antidepressiven Effekte zurückzuführen zu sein. So sind Antidepressiva, wie Desipramin, Bupropion oder Maprotilin, deren Wirkung nicht vorwiegend auf das Serotoninsystem zielt, nicht wirksamer als Placebo (17). Clomipramin hat eine starke serotonerge Wirksamkeit und ist in niedrigen Dosierungen auch bei PMDD effektiv, wird aber im Vergleich zu den oben genannten SSRI deutlich schlechter vertragen.

Stehen Ängste im Vordergrund des Beschwerdebilds, kann in Einzelfällen auch der Einsatz von *Anxiolytika* diskutiert werden. Wegen ihres hohen abhängigkeitsauslösenden Potenzials sollte eine solche Therapie allerdings möglichst vermieden werden und wenn überhaupt nur so kurz und niedrig dosiert wie irgend möglich erfolgen (17).

Hormonelle Therapieoptionen

Schon seit vielen Jahren herrscht Klarheit darüber, dass eine *Ovulationsunterdrückung mit GnRH-Analoga* zu einer dramatischen Verbesserung des Beschwerdebilds führen kann (18). Die Behandlung induziert allerdings einen Östrogenmangel. Um diesen abzufangen, ist in den meisten Fällen eine *Add-back-Therapie* erforderlich, die erneut zum Auftreten PMS/PMDD-typischer Beschwerden führen kann.

Östradiol- oder LNG-IUS-Gabe

Im Rahmen einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass eine *ergänzende Östradiol-Monotherapie* am verträglichsten war, während die Zugabe von Progesteron sofort zu einem Wiederauftreten der Symptome führte (6). Eine Option könnte in diesem Zusammenhang die Einlage eines *Levonorgestrel-(LNG-)freisetzenden intrauterinen Systems (IUS)* sein. Diese Therapie würde den Endometrium-

schutz sicherstellen. Der Abstrom von LNG ist sehr gering. Es kann allerdings nicht ganz ausgeschlossen werden, dass auch diese geringen Mengen in Einzelfällen einer depressiven Symptomatik Vorschub leisten. Bisher gibt es leider keine Studien, die eine Kombinationsbehandlung der PMDD mit einem GnRH-Analogen, Östradiol und einem LNG-IUS gezielt untersucht hätten.

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva

Im Praxisalltag dürfte es in vielen Fällen am einfachsten sein, der Patientin zunächst ein *hormonelles Kontrazeptivum* zu empfehlen, um die Ovulation und damit den Auslöser der Erkrankung zu unterbinden (ggf. auch kontinuierlich ohne hormonfreies Intervall). Weitgehend unklar ist allerdings, ob zwischen den verschiedenen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva Unterschiede im Hinblick auf ihre Effektivität in der Behandlung einer PMDD bestehen. Im Rahmen kontrollierter klinischer Studien wurden Kombinationen von Ethinylöstradiol mit Norethisteron (19), Desogestrel und LNG (20, 21) oder Drospirenon getestet.

Drospirenon wurde sehr weitreichend und differenziert untersucht (22–26). In den USA ist es mittlerweile in Kombination mit Ethinylöstradiol zur Therapie der PMDD zugelassen. Die Behandlung folgt einem 24+4-Schema (24 Tage Verum, danach 4 Placebotage) mit 20 µg Ethinylöstradiol und 3 mg Drospirenon. In einer Metaanalyse von Studien zu drospirenonhaltigen hormonellen Kontrazeptiva kommt die Cochrane-Gruppe zum Schluss, dass diese Therapie in der Behandlung der PMDD hilfreich sein kann. Die Autoren machen aber einige kritische Anmerkungen. Neben einem starken Placeboeffekt weisen sie darauf hin, dass weder die Effektivität über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten noch die Wirksamkeit bei Frauen mit leichteren Beschwerden geklärt sei. Gleiches gilt für die tatsächliche Überlegenheit gegenüber anderen hormonellen Kontrazeptiva (27).

Sofern es bei einer PMS/PMDD-Patientin unter Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums nach dem konventionellen 21+7-Schema zu einer Besserung der Beschwerden kommt, im hormonfreien Intervall aber noch Symptome bestehen, die dann möglicherweise auf den Östrogenentzug zurückzuführen sind, kann es von Vorteil sein, das hormonfreie Intervall zu verkürzen oder ganz darauf zu verzichten. Die Therapie wird dann also kontinuierlich im Langzyklus angewendet. Besonders hilfreich ist eine kontinuierliche Suppression der hormonellen Schwankungen natürlich auch bei Patientinnen, deren Beschwerden prinzipiell nicht in der Lutealphase, sondern im Zusammenhang mit der Menstruation und den in dieser Phase niedrigen Östradiolspiegeln auftreten. Typische Symptome können in dieser Situation beispielsweise Schlafstörungen, Schweiß-

ausbrüche und Depressivität sein. In einer klinischen Studie mit depressiven Patientinnen, die unter Anwendung einer drospirenon- und ethinylöstradiolhaltigen Kombinationspille nach dem 21+7-Schema über eine Verschlechterung der Symptomatik im hormonfreien Intervall klagten, hat sich auch die Überbrückung des hormonfreien Intervalls durch die Gabe von Ethinylöstradiol als Option erwiesen (28).

Spezielle Situationen

Im klinischen Alltag gibt es noch eine weitere Gruppe von Patientinnen, nämlich solche, die bei oraler hormoneller Kontrazeption in der zweiten oder dritten Einnahmewoche über PMS-ähnliche psychische und körperliche Symptome klagen. Per definitionem lassen sich solche Beschwerden nicht durch eine Ovulation erklären, da diese durch die orale Kontrazeption unterbunden wird. Möglicherweise erklärt sich das Phänomen zumindest bei einem Teil der Patientinnen durch die im hormonfreien Intervall sofort wieder beginnende Follikelentwicklung und den begleitenden Östradiolanstieg, der sich auch nach erneutem Beginn der Pilleneinnahme nach der 7-tägigen Hormonpause noch über einige Tage fortsetzen kann. Es ist denkbar, dass der darauf folgende Abfall des Östradiolspiegels bei einigen Patientinnen auch unter Anwendung des Kombinationspräparats zu einer gewissen *Entzugssymptomatik* führt, obwohl dieses eigentlich eine ausreichende Östrogenversorgung sicherstellen sollte. Theoretisch wäre auch vorstellbar, dass die Symptome zumindest teilweise auf eine dauerhafte nicht suffiziente Suppression der Ovarialfunktion durch das Kombinationspräparat zurückzuführen sind; laboranalytisch liesse sich das durch erhöhte Östradiolspiegel nachweisen, die eine persistierende Follikelstimulation belegen. In beiden Fällen bietet sich an, das hormonfreie Intervall zu verkürzen, beispielsweise auf 4 Tage, um so den suppressiven Effekt der Behandlung zu erhöhen. Eine maximale Hemmung der Follikelreifung und der damit verbundenen endogenen Östradiolbildung wird durch die kontinuierliche Anwendung des Ovulationshemmers erreicht.

Sofern Kontraindikationen gegen Ethinylöstradiol oder orales Östradiol bestehen, sollte man den Einsatz eines östrogenfreien Ovulationshemmers in Erwägung ziehen (75 µg Desogestrel). Alternativ besteht auch die Möglichkeit, die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse durch eine *kontinuierliche Gestageneinnahme in doppelter Ovulationshemmdosis* zu supprimieren (z.B. mit 4 mg Chlormadinonacetat pro Tag). Im Einzelfall ist nicht vorhersehbar, wie stark die Achse durch diese Behandlung unterdrückt wird. Um einen Östrogenmangel zu vermeiden, wird es daher in vielen Fällen erforderlich sein, ergänzend ein Östrogen zu applizieren. Ob man hierbei einer transdermalen oder einer oralen Östradioltherapie den

Vorzug gibt, hängt von den klinischen Bedürfnissen respektive vom Risikoprofil der Patientin ab.

Der zyklische Einsatz von Progesteron kann bei PMDD-Patientinnen aus den oben diskutierten Gründen möglicherweise sogar kontraproduktiv sein und eine Zunahme der Beschwerden zur Folge haben. Hat die Patientin allerdings klassische Symptome einer Lutealphaseninsuffizienz wie Brustspannen, Wasserspeicherung oder Blähbauch und stehen im Wesentlichen die somatischen und nicht die psychischen Symptome im Sinne einer PMDD im Vordergrund, kann der zyklische Einsatz von Progesteron oder eines anderen Gestagens für die Patientin von Nutzen sein.

Steht eine Ödembildung im Vordergrund der Beschwerden und liegen Kontraindikationen oder andere Bedenken gegen die Verordnung eines Hormonpräparats vor, kann auch die zyklische Verordnung von 100 mg Spironolacton ab dem 14. Zyklustag und bis zum Einsetzen der Blutung in Erwägung gezogen werden. Im Rahmen einer plazebokontrollierten Studie konnte hierdurch bei Patientinnen mit einem PMS eine signifikante Verbesserung der psychischen und körperlichen Symptome erreicht werden (29).

Alternative Therapiestrategien

Für die Behandlung des PMS respektive der PMDD werden viele alternative Therapiestrategien empfohlen, beispielsweise eine *Ernährungsumstellung* auf häufige Mahlzeiten, die bevorzugt komplexe Kohlenhydrate enthalten, oder eine zusätzliche Zufuhr von *Vitamin B₆, Magnesium, Vitamin E und Sojaiso flavonen*. Belastbare klinische Daten, die gegenüber Plazebo eine überlegene Wirksamkeit zeigen, finden sich aber nur für die Anwendung von *Kalzium und Agnus castus* (30).

Da *Ausdauersport* vermutlich über eine Beeinflussung des β -Endorphin-Stoffwechsels auch bei vielen anderen psychischen Erkrankungen zu einer Verbesserung des Beschwerdebilds führen kann, wird ein Ausdauertraining auch bei Patientinnen mit PMS oder PMDD empfohlen, auch wenn klinische Studien hierzu fehlen. Positive Effekte sind auch für eine *kognitive Verhaltenstherapie* beschrieben (17).

Versagen der Therapie

Die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der PMDD ist eine Herausforderung. Manchmal lässt sich mit keiner der oben diskutierten Therapiestrategien eine Verbesserung der Symptomatik erreichen. Auch klinische Studien konnten zeigen, dass etwa 40% der Patientinnen auf keine der verfügbaren Therapien ansprechen (inklusive Plazebo; [31]). Im klinischen Alltag wird man in einer solchen Situation auf jeden Fall hinterfragen müssen, ob die Diagnose einer PMDD tatsächlich korrekt gestellt wurde. ■

Dr. med. Anneliese Schwenkhagen
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: schwenkhagen@hormone-hamburg.de

Dr. med. Katrin Schaudig

Praxis für gynäkologische Endokrinologie,
HORMONE HAMBURG
Altonaerstrasse 59
D-20357 Hamburg

Interessenkonflikte: keine.

Erstpublikation in *Gynäkologische Endokrinologie* 2015; 13: 245–256.
DOI 10.1007/s1030401500351 Online.

Die Übernahme erfolgte mit freundlicher Genehmigung der Autorinnen und des Springer Verlags Berlin Heidelberg.

Quellen:

- Frank RT (1931) The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neurol Psych* 26(5): 1053–1057.
- Greene R, Dalton K (1953) The premenstrual syndrome. *Br Med J* 1(4818): 1007–1014.
- Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Nappi G, Genazzani AR (1993) Neuroendocrine changes in luteal function in patients with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 76(5): 1123–1127.
- Henshaw C, Foreman D, Belcher J, Cox J, O'Brien S (1996) Can one induce premenstrual symptomatology in women with prior hysterectomy and bilateral oophorectomy? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 17(1): 21–28.
- Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T (2009) Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology* 34(8): 1121–1132.
- Segeblad B, Borgström A, Nyberg S, Bixo M, Sundström-Poromaa I (2009) Evaluation of different addback estradiol and progesterone treatments to gonadotropinreleasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 201(2): 139. e1–e8.
- Chan AF, Mortola JF, Wood SH, Yen SS (1994) Persistence of premenstrual syndrome during lowdose administration of the progesterone antagonist RU 486. *Obstet Gynecol* 84(6): 1001–1005.
- Bäckström T, Bixo M, Johansson M, Nyberg S, Ossewaarde L, Ragagnin G, Savić I, Strömberg J, Timby E, van Broekhoven F, van Wingen G (2014) Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol* 113: 88–94.
- Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB (1997) Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 90(5): 709–714.
- Yen JY, Tu HP, Chen CS, Yen CF, Long CY, Ko CH (2014) The effect of serotonin 1A receptor polymorphism on the cognitive function of premenstrual dysphoric disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264(8): 729–739.
- Jovanovic HA (2006) PET study of 5HT1A receptors at different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatr Res* 148: 185–193.
- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E (2008) Premenstrual syndrome. *Lancet* 371(9619): 1200–1210.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4. Aufl. American Psychiatric Association, Arlington/VA.
- Shah NR, Jones JB, Aperi J, Shemtov R, Karne A, Borenstein J (2008) Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 111(5): 1175–1182.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Rickels K, Sondheimer SJ (2011) Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment. *Obstet Gynecol* 118(6): 1293–1300.
- Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K (2013) Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD001396.
- Nevatte T, O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, Eriksson E, Freeman EW, Halbreich U, Ismail K, Panay N, Pearlstein T, Rapkin A, Reid R, Rubinow D, Schmidt P, Steiner M, Studd J, Sundström-Poromaa I, Yonkers K, Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders (2013) ISPMD consensus on the management of premenstrual disorders. *Arch Womens Ment Health* 16(4): 279–291.
- Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S (2001) Efficacy of progestone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 323(7316): 776–780.
- Graham CA, Sherwin BB (1992) A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. *J Psychosom Res* 36(3): 257–266.
- Bäckström T, Hansson Malmström Y, Lindhe BA, Cavalli Björkman B, Nordenström S (1992) Oral contraceptives in premenstrual syndrome: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 46(3): 253–268.
- Freeman EW, Halbreich U, Grubb GS, Rapkin AJ, Skouby SO, Smith L, Mirkin S, Constantine GD (2012) An overview of four studies of a continuous oral contraceptive (levo norgestrel 90 mcg/ethinylestradiol 20 mcg) on premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome. *Contraception* 85(5): 437–445.
- Marr J, Heinemann K, Kunz M, Rapkin A (2011) Ethinyl estradiol 20 µg/drospirenone 3 mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int J Gynaecol Obstet* 113(2): 103–107.
- Marr J, Niknian M, Shulman LP, Lynen R (2011) Premenstrual dysphoric disorder symptom cluster improvement by cycle with the combined oral contraceptive ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen. *Contraception* 84(1): 81–86.
- Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson Landers C, Rapkin A (2005) Efficacy of a new low dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 106(3): 492–501.
- Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA (2005) Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 72(6): 414–421.
- Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, Zhang P, Patel H, Foegh M, PMS/PMDD Research Group (2001) Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gen Based Med* 10(6): 561–569.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM (2012) Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD006586. DOI 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
- Joffe H, Petrillo LF, Viguera AC, Gottschall H, Soares CN, Hall JE, Cohen LS (2007) Treatment of premenstrual worsening of depression with adjunctive oral contraceptive pills: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 68(12): 1954–1962.
- Wang M, Hammarbäck S, Lindhe BA, Bäckström T (1995) Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a doubleblind, placebocontrolled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74(10): 803–808.
- Dante G, Facchinetti F (2011) Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 32(1): 42–51.
- Halbreich U (2008) Selective serotonin reuptake inhibitors and initial oral contraceptives for the treatment of PMDD: effective but not enough. *CNS Spectr* 13(7): 566–572.