

Das prämenstruelle Syndrom (PMS)

Zyklusbedingte Beschwerden, insbesondere vor der Menstruation, sind ein sehr häufiger Konsultationsgrund in der Praxis. Im Folgenden wird der heutige Stand zu Ätiologie, Symptomatik und Therapieoptionen im Überblick vorgestellt.

Definition und Häufigkeiten

Charakteristisch für das prämenstruelle Syndrom (PMS) sind wiederkehrende, zyklusabhängige Veränderungen mit körperlichen und psychischen Symptomen, vor allem in der Lutealphase. Mit dem Einsetzen der Menstruation sistieren diese. Die Prävalenz liegt bei 20 bis 30% (1).

Das PMS mit vorwiegend psychischer Symptomatik wird als prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS) bezeichnet und betrifft zirka 2 bis 8% der Frauen. Es besteht eine hohe Komorbidität von PMDS und psychiatrischen Erkrankungen (2). Postpartal (3) und perimenopau-

sal geht es diesen Patientinnen durchschnittlich deutlich schlechter als anderen Frauen. In der Schwangerschaft und vor dem Einsetzen der Pubertät bestehen typischerweise keine Beschwerden. Der Begriff «premenstrual disorders» (PMD) umfasst übergreifend das PMS und das PMDS.

Ursachen

Die Genese des PMS/PMDS ist multifaktoriell. Die Haupthypothese ist die einer genetisch determinierten Prädisposition mit Neigung zur zerebralen Dysregulation und eingeschränkten Anpassungsmechanismen (1) mit folgenden Erklärungen:

- Zyklusbedingte Schwankungen der gonadalen Hormone beeinträchtigen bei entsprechender Vulnerabilität die zerebrale Homöostase.
- Imbalance verschiedener Neurotransmittersysteme (z.B. Serotonin, Noradrenalin, GABA) und/oder gestörter Rückkopplungsmechanismus zwischen Neurotransmittern und hormonellen Systemen (4).

Ergänzend hierzu weisen Studien darauf hin, dass eine latente Hyperprolaktinämie, welche begleitend bei PMS nachgewiesen wurde (5–10), ebenfalls für die Symptome des PMS mitverantwortlich sein könnte. Erhöhte Prolaktinspiegel könnten dabei die Entwicklung des Corpus luteum beeinträchtigen und dadurch eine Reduktion der Progesteronsekretion in der Lutealphase bewirken (11).

Symptome

Die häufigsten Symptome der prämenstruellen Störungen, PMS und PMDS, sind in der *Tabelle* aufgeführt.



In dieser Serie stellen **Dr. med. Gesa Otti-Rosebrock**, **PD Dr. med. Petra Stute** und **Prof. Dr. med. Michael von Wolff** als Team der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Inselspital Bern wichtige Themen aus ihrem Fachbereich für die Praxis vor.

Diagnostik

Die Diagnostik basiert vorwiegend auf der persönlichen Anamnese (12). Bei familiärer Häufung kann sie ergänzend durch die Familienanamnese untermauert werden. Typisch sind:

- Symptome treten in ovulatorischen Zyklen auf
- Symptomqualität ist nicht spezifiziert
- keine Mindestzahl von Symptomen
- Symptomfreiheit nach der Menstruation und vor der Ovulation
- Wiederauftreten der Symptome in der Lutealphase
- prospektive Symptomdokumentation (mindestens 2 Zyklen)
- Symptome sind stark beeinträchtigend (z.B. Arbeit, Schule, Sozialleben, zwischenmenschliche Beziehungen, Dysstress).

Als weitere Varianten (12) finden sich:

- *die prämenstruelle Exazerbation*: Symptome nehmen entsprechend der Ko-Morbidität signifikant zu (z.B. Depression, Angststörung, ADHS, Äthyl- und Drogenmissbrauch, Essstörung, Migräne, Hypothyreoidismus, Endometriose, Reizdarmsyndrom, Asthma, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankung)
- *das gestageninduzierte PMS/PMDS*: Symptome treten aufgrund einer exogenen Gestagentherapie auf (z.B. levonorgestrelhaltiges Intrauterinpessar, Progesterin-only-Pill, Östrogen-Gestagen-Hormontherapie)



Kasten 1: Rückblick

- Etwa 370 v. Chr. beschreibt Hippokrates: «Frauen haben monatliche Unruhezustände, die sich vom Kopf in die Gebärmutter bewegen.»
- 1913 benennt Kraepelin ein «prämenstruelles Irresein».
- 1931 fasst Frank erstmals die Kombination von physischen und psychischen Symptomen unter dem Begriff «premenstrual tension» zusammen.
- 1953 prägt Dalton den Begriff des «prämenstruellen Syndroms».
- 1983 definiert das National Institute of Mental Health (USA) Diagnosekriterien für das PMS.
- 1987 definiert die American Psychiatric Association im DSM III-R (= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third edition) den Begriff «late luteal phase dysphoric disorder».
- 1994 wird die schwere Form des PMS nach DSM IV als «premenstrual dysphoric disorder» (PMDD) bezeichnet.

■ *das PMS/PMDS tritt bei unterdrückter Menstruation auf:* Symptome treten beispielsweise nach Hysterektomie ohne Adnexektomie oder nach Endometriumablation auf.

Eine Labordiagnostik ist für die Diagnose prämenstrueller Störungen nicht erforderlich. Sinnvoll kann der Ausschluss eines Eisenmangels sein, um eine Eisenmangeldepression nicht zu verpassen (34).

Wesentlich für die Diagnostik ist eine prospektive Symptomdokumentation über mindestens zwei Zyklen. Im englischsprachigen Raum existieren verschiedene validierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung der PMS-Symptomatik (z.B. DRSP = daily record of severity of problems; COPE = calendar of premenstrual experiences). Im deutschsprachigen Raum steht ein validierter DSM-IV-TR-basierter Fragebogen zum PMS zur Verfügung (13).

Therapie

Initial sollte das Krankheitsbild mit seinem zyklischen Charakter gut erklärt und von psychiatrischen Erkrankungen differenziert werden. Eine Optimierung des Lebensstils unter Einbezug der Ernährung und Nahrungsergänzung bildet die Grundlage für die weiteren Interventionen.



Mönchspfeffer mit Biene
(mit Genehmigung von Dorin Ritzmann)

Tabelle:

Häufigste Symptome der prämenstruellen Störungen PMS und PMDS (1)

Körper	Verhalten	Psyche
■ Ödemneigung	■ Schlafstörungen	■ Müdigkeit
■ Mastodynie	■ Appetitveränderungen	■ Reizbarkeit
■ Unterbauchschmerzen	■ Konzentrations- und Gedächtnisstörungen	■ Stimmungsschwankungen
■ Migräne	■ Interessensverlust	■ Ängstlichkeit
■ Gewichtszunahme	■ sozialer Rückzug	■ Depressivität
■ Adynamie	■ erhöhte Impulsivität	■ Kontrollverlust
		■ kognitive Beeinträchtigung

Phytotherapeutika, allen voran der Mönchspfeffer, haben sich als wirksame und gut verträgliche Arzneimittel bewährt (14, 15); perimenopausal mit Erfolg **auch in Kombination mit Johanniskraut** (16).

Selektive Serotonin-(Noradrenalin)-Re-Uptake-Hemmer (SSRI und SNRI) haben nachweislich einen positiven Effekt auf Psyche, Verhalten und körperliche Symptome (17), nicht aber Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer, trizyklische Antidepressiva und Lithium. Sowohl die kontinuierliche als auch die intermittierende Gabe in der Lutealphase, also ab dem Ovulationstag bis zum ersten Zyklustag, ist wirksam. Das abrupte Absetzen der SSRI am ersten Zyklustag während der intermittierenden Applikation ist nicht mit Entzugserscheinungen assoziiert. Die Wirkung der SSRI setzt im Gegensatz zur Therapie bei affektiven Störungen rasch ein. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit (ca. 20%), Schlaflosigkeit (ca. 10%), Kopfschmerzen (ca. 15%) und Libidomangel (ca. 10%).

Hormonale Ansätze

Die Einflussnahme auf das hormonelle Zyklusgeschehen durch eine **Suppression der Ovulation** ist ein weiterer Therapieansatz. Initial zeigte sich in verschiedenen Studien jedoch kein eindeutiger Benefit. Möglicherweise lag dies jedoch am Gestagentyp (2. Generation), der selbst PMDS-ähnliche Symptome verursachen kann.

2006 wurde in den USA von der FDA die **Pille Yaz®** (20 µg Ethinylestradiol + 3 mg Drospirenon) mit Reduktion des pillenfreien Intervalls auf vier Tage (24/4) für die PMDS-Behandlung für Frauen mit

Kontrazeptionswunsch zugelassen (18). Es ist anzunehmen, dass auch andere kombinierte Kontrazeptiva mit verkürztem pillenfreiem Intervall (21/4, 26/2 oder kontinuierlich) einen positiven Einfluss auf das PMS besitzen. In der schweizweit durchgeführten Praxisstudie unter Gabriele Merki-Feld (19, 20) konnte mit dem **Vaginalring (NuvaRing®)** eine Verbesserung bei PMS gezeigt werden. Vor allem Frauen mit physischen Beschwerden (Kopfschmerz, Gewichtsverschiebungen, Dysmenorrhö) profitierten. Zurückgeführt wird dies auf die kontinuierlich niedrigen Hormonspiegel und den geringen Hormonabfall bei Entfernung des Ringes.

Weitere Behandlungsmassnahmen

1. **Optimierung des Lebensstils** (21, 22) (möglicherweise wirksam):

- Aerober/Ausdauersport
- Stressmanagement, Reflexologie
- Regelmässiger Schlafrhythmus
- Akupunktur.

2. **Ernährung und Nahrungsergänzung**

- Kohlenhydratreich, protein- und salzarm (möglicherweise wirksam)
- Verzicht auf Kaffee, Zucker, Alkohol und Nikotin (möglicherweise wirksam)
- Nachtkerzenöl (Epogam 3 g/Tag) (23) und/oder Vitamin E (400 mg/Tag) (24)
- Kalzium 4 x 300 mg/Tag (25)
- Magnesium sequenziell (26)
- Vitamin B₆ ≤ 100 mg/Tag (27).

3. **Phytotherapie**

- Vitex agnus-castus (Mönchspfeffer) (28, 14)
- Hypericum perforatum (Johanniskraut) erwies sich bei der Verbesse-



Kasten 2:
Durchblick

- Persönliche und Familienanamnese
- Prospektive Symptombdokumentation/ Fragebogen
- Lifestyle, Ernährung und Nahrungsergänzung
- Phytotherapeutika
- Antidepressiva (SSRI/SNRI)
- Ovulationssuppression



Kasten 3:
Ausblick

Neue Therapieansätze bei PMS werden zurzeit in diversen Studien untersucht (<http://www.clinicaltrial.gov>) mit folgenden Fragestellungen:

- Gibt es einen veränderten Metabolismus von Kalzium und Vitamin D bei PMS/PMDD ?
- Ist die Ovulationssuppression kontinuierlich versus intermittierend sinnvoller?
- Welchen Einfluss hat eine Lichttherapie auf die Schlaf-Wach-Rhythmik und den Affekt bei Frauen mit PMD?
- Welchen Einfluss hat der Menstruationszyklus auf die Entwicklung einer bipolaren Erkrankung?

rung der physischen Symptome (Essgelüste, Schwellungen) und der Verhaltenssymptome («poor coordination», Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Weinerlichkeit, Müdigkeit) gegenüber Placebo als statistisch signifikant überlegen (29)

- Kombination Mönchspfeffer/Johanniskraut, perimenopausal (30)
- Nachtkerzenöl in Kapselform (3 g/Tag) (23)
- Ginkgo biloba 160 mg/Tag sequenziell (31)
- Cimifuga racemosa (Silbertraubenkerze), perimenopausal.

4. *Antidepressiva* (kontinuierlich oder luteal)

Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI):

- Fluoxetin (20 mg/Tag)
- Sertralin 50–150 mg/Tag)
- Paroxetin (20–30 mg/Tag)
- Citalopram (20–30 mg/Tag)
- Escitalopram (10–20 mg/Tag).

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRI):

- Venlafaxin (50–200 mg/Tag).

5. *Ovulationssuppression*

- Kombinierte orale Kontrazeptiva (off label, wenn kein Kontrazeptionsbedarf besteht)
- Kombinierte vaginale Kontrazeption (off label, wenn kein Kontrazeptionsbedarf besteht)
- Transdermale Kontrazeption (off label, wenn kein Kontrazeptionsbedarf besteht),
- Östradiolpflaster, 2 x 100 µg/Woche (32); bei intaktem Uterus zusätzliche Endometriumprotektion mit einem Gestagen.

6. *Andere Medikamente* (luteal)

- Bromokriptin (Dopaminagonist) bei Mastodynie
- Spironolaktone (Diuretikum) (33)
- Nicht steroidale Antirheumatika bei Schmerzen.

Verlauf

Auch wenn die Grenze zu psychiatrischen Krankheitsbildern fließend ist, ist es bedeutsam, eine klare Diagnose zu stellen, da sich die Behandlungsansätze unterscheiden. Die Assoziation zur gynäkologisch-endokrinologischen Genese gilt es unbedingt zu klären und die Diagnostik entsprechend zu erweitern.

Fazit

Das PMS/PMDS geht weit über eine Befindlichkeitsstörung hinaus. Durch die Symptommenvielfalt wird es oft erst spät diagnostiziert und möglicherweise durch Ko-Morbiditäten verkannt. Die genaue Erhebung der persönlichen Anamnese, ergänzt durch die Familienanamnese und gegebenenfalls unterstützt durch Fragebögen, führt zur Diagnose.

Individuell muss entschieden werden, welches der richtige therapeutische Weg ist, wobei physische und psychische Beschwerden gegebenenfalls unterschiedliche Ansätze erfordern. Eine erhöhte Compliance kann durch das Erläutern der Arbeitshypothesen erreicht werden. Therapie der ersten Wahl ist bei guter Wirksamkeit und entsprechender Compliance die Phytotherapie. Viele Frauen stehen der Einnahme eines Antidepressivums skeptisch gegenüber. Dennoch ist es vor allem bei PMDS gut wirksam. Bei Wahl eines kombinierten Kontrazeptivums dürfen die Risiken nicht vergessen werden, insbesondere ohne Kontrazeptionsbedarf («off label use»). Nicht zu vergessen ist der Risikofaktor PMS für die Entwicklung einer postpartalen Depression. Da die Beschwerden mit Schwangerschaftseintritt deutlich bessern, kann die Diagnose PMS bei Erhebung der persönlichen Anamnese zu Beginn der Schwangerschaft verloren gehen. Diese Frauen sollten postpartal aber eng betreut werden, um eine frühe Diagnose und Intervention zu ermöglichen. ■

Erstautorin: Dr. med. Gesa Otti-Rosebrock

*Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Petra Stute
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital
3010 Bern
E-Mail: petra.stute@insel.ch*

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Michael von Wolff, Petra Stute: *Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Das Praxisbuch.* Verlag Schattauer 2013.
2. Pearlstein TB, Frank E, et al.: *Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. J Affect Disord 1990; 20: 129–34.*
3. Buttner MM1, Mott SL, Pearlstein T, et al.: *Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. Arch Womens Ment Health 2013; 16(3): 219–25.*
4. Fritz MA, Speroff L.: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Verlag Lippincott Williams & Wilkins, 8. Auflage, 2011.
5. Halbreich U, Ben-David M, Assael M, Bornstein R.: *Serum prolactin in women with premenstrual syndrome. Lancet 1976; 2: 654–56.*
6. Muhlenstedt D, Bohnet HG, Hanker JP, Schneider HP.: *Short luteal phase and prolactin. Int J Fertil 1978; 23: 213–18.*
7. Dietrich M, Hinney B, Link M, et al.: *Latent hyperprolactinaemia as a cause of mastodynia and luteal function impairment. Kyoto, Japan: 5th International Congress Prolactin; 1988.*

8. Wuttke W, Gorkow C, Jarry H.: Dopaminergic compounds in *Vitex agnus-castus*. In: Leow D, Rietbrock N, (Hrsg.): *Phyto-pharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*.: Steinkopff Verlag; 1995: 81–91.
9. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, et al.: Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003; 10: 348–57.
10. Wuttke W.: The use of chasteberry (*Vitex agnus castus*) extract in gynecology. *Gynäkol- Endokrinol* 2008; 6: 82–86.
11. Yen S.: The human menstrual cycle: neuroendocrine regulation. *Reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management*. Verlag WB Saunders Company; 1999; 191–217.
12. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, et al.: Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMDD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14: 13–21.
13. Ditzel B, Nussbeck F, Drobnjak S, et al.: Validierung eines deutschsprachigen DSM-IV-TR basierten Fragebogens zum Prämenstruellen Syndrom. *Zeitschr f Klin Psychol Psychoth* 2011; 40: 149–59.
14. van Die MD, Burger HG, Teede HJ et al.: *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013; 79(7): 562–75.
15. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E.: Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 19–95.
16. van Die MD, Bone KM, Burger HG et al.: Effects of a combination of *Hypericum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. *J Altern Complement Med*. 2009; 15(9): 1045–48.
17. Brown J, O'Brien PM, Marjoribanks J, et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2): CD001396
18. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM.: Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD006586
19. Merki-Feld GS, Hund M.: Clinical experience with the combined contraceptive vaginal ring in Switzerland, including a subgroup analysis of previous hormonal contraceptive use. 25th Annual Meeting of ESHRE, Amsterdam 2009. *Hum Reprod*. 2009 24 (Supplement1); 170.<http://posters.webges.com/eshre/09onsite/e-poster>
20. Roumen F.J.M.E.: The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception* 2007; 75: 420–49.
21. O'Brien PM, Rapkin AJ, Schmidt PJ.: The premenstrual syndromes: PMS and PMDD. *Informa Healthcare* 2007.
22. Steege JF, Blumenthal JA.: The effects of aerobic exercise on premenstrual symptoms in middleaged women: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1993; 37: 127–33.
23. Pashby NL, Mansel RE, Hughes LE, et al.: A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. *Br J Surg* 1981; 68: 801.
24. Parsay S, Olfati F, Nahidi S.: Therapeutic effects of vitamin E on cyclic mastalgia. *Breast J* 2009; 15: 510–14.
25. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, et al.: Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 444–52.
26. Facchinetti F, Bolzella P, Sances G, et al.: Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 177–81.
27. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, et al.: Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318: 1375–81.
28. Schellenberg R.: Treatment of the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–37.
29. Canning S, Waterman M., Orsi N. et al.: The efficacy of *Hypericum perforatum* (St John's wort) for the treatment of premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*. 2010; 24(3): 207–25.
30. Jarvis CI, Lynch AM, Morin AK.: Management Strategies for Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder. *The Annals of Pharmacotherapy* 2008; 42: 967–78.
31. Tamborini A, Taurelle R. Value of standardized *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in the management of congestive symptoms of premenstrual syndrome. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1993; 88: 447–57.
32. Studd J.: Treatment of premenstrual disorders by suppression of ovulation by transdermal estrogens. *Menopause Int*. 2012; 18: 65–67.
33. Wang M., Hammarbäck S., Lindhe BA., et al.: Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995; 74: 803–08.
34. Lomagno KA, Hu F, Riddell LJ et al.: Increasing Iron and Zinc in Pre-Menopausal Women and Its Effects on Mood and Cognition: A Systematic Review. *Nutrients*. 2014; 14;6(11): 5117–41.

Bildausschnitte aus einem Werk von Vero Kallen.