

PMS und PMDS: Neuere Erkenntnisse für die Praxis

Das Prämenstruelle Syndrom (PMS) und vor allem die prämenstruelle dysphorische Störung (PMDS) sind ein relevantes Problem in der gynäkologischen Praxis. Trotzdem dauert es manchmal Jahre, bis das Problem erkannt und einer dann meist erfolgreichen, oft personalisierten Therapie zugeführt wird.

Deshalb macht es Sinn, im Sinne unserer Leserschaft aber kurz und bündig, auf wichtige neuere Forschungserkenntnisse, welche auch das therapeutische Spektrum erweitern, einzugehen.

Was ist PMS/PMDS?

PMS/PMDS ist eine Erkrankung, die in der 2. Zyklushälfte auftritt und physische und psychische Symptome beinhaltet, die zu einem grossen Leidensdruck mit erheblichen sozialen und beruflichen Auswirkungen führen kann. Typisch ist, dass die Symptome bis zur Menstruation anhalten, dann relativ rasch verschwinden, um im folgenden Zyklus erneut aufzutreten.

Epidemiologie und Symptomatik

In einer Metaanalyse kam man global auf eine Prävalenz von ca. 50% aller Frauen im reproduktiven Alter (J. Clin. Diagn. Res. 2011;8: 106). Für die Schweiz

ermittelte man ca. 10% (Forrer-Krauss C. et al., BMC Public Health 2011;11: 796).

Die meisten Frauen haben 1–2 Tage vor der Menstruation milde psychische und emotionale Symptome, während 2–5% unter belastenden, vor allem psychischen Störungen (PMDS) leiden, wobei diese Zahl wohl eher die Spitze des Eisbergs ist. *Meiner eigenen Erfahrung nach sind Frauen in der zweiten Hälfte des dritten Lebensjahrzehnts am häufigsten betroffen.*

Wichtig ist die Abgrenzung zu einer Exazerbation anderer zugrunde liegender psychiatrischer Erkrankungen. Frauen mit PMDS haben häufiger allgemeine Angststörungen, depressive Erkrankungen, Essstörungen, Nikotin- und Alkoholabusus und Schlafstörungen, stellen also ein psychoaffektives Risikokollektiv dar, was zu wissen bei einer longitudinalen Betreuung durch Hausärzte bzw. Gynäkologinnen hilfreich ist.

Klinik und Diagnose

Bei der Vielfalt affektiver und physischer Symptome (Hartlage SA et al., Arch. Gen. Psychiatry 2012;69: 300, Tab. 1) ist eine ausführliche Anamnese am zielführendsten. Die Kenntnis dieser vielen Symptome ermöglicht eine umfassende Erfassung, da die Betroffenen mit einer vollständigen Selbstschilderung

Tabelle 1. Physische und psychische Symptome von PMS/PMDS

Physische Symptome	Psychische Symptome
Aufgetriebenes Abdomen (bloating)	Irritabilität
Fatigue	Stimmungsschwankungen
Mastodynie	Anspannung
Kopfschmerzen	Aggressivität/Wutausbrüche
Wallungen	Depressivität
Schwindel	Ängstlichkeit
	Inappetenz
	Rückweisungssensitivität (Ablehnung empfindlicher wahrnehmen)

manchmal überfordert sind. Dies alleine führt dann zur eindeutigen Diagnose.

Eine prospektive Erfassung der Symptome über zwei Zyklen mittels Symptombuch ist sicher im Rahmen von Forschungsprojekten sinnvoll, im klinischen Alltag aber wenig praktikabel, weil bei hohem Leidensdruck so ein nötiger Therapiebeginn verzögert wird.

Neue Erkenntnisse zu Ätiologie und Pathophysiologie führen zu neuen therapeutischen Ansätzen

Die Ätiologie ist multifaktoriell. Konstitutionelle, genetische (Tiranini L, Faculty Reviews 2022;11: 11) und Umweltfaktoren (Reaktion auf Stressoren, inflammatorische Prozesse) (Cheng M, et al., Frontiers.Endocrinol. 2025; doi:10.3389/fendo.2025.1561848) sind beteiligt.

Die Tatsache, dass zwischen Betroffenen und Gesunden kein Unterschied bei den zyklischen Hormonschwankungen festgestellt wurde, deutet darauf hin, dass nicht eine hormonelle Imbalance, sondern eine erhöhte Sensibilisierung des ZNS für eine sonst physiologische, endokrine Variabilität besteht.

Neuere Forschung (PET-Studien) zeigte, dass zyklisch die Verfügbarkeit des Serotonin-1-A-Receptors (5-HT_{1A}) bei Gesunden von der Follikel-zur späten Lutealphase in der dorsalen Raphe zunimmt, nicht aber bei Frauen mit PMDS, was auf eine **Dysregulation des serotoninergen Systems** hinweist (Jovanovic H et al., Psychiatry Res 2006;148: 185).

Die Beeinflussung des serotoninergen Systems steht deshalb bei der Therapie des PMDS an erster Stelle.

Daneben sind weitere neurochemische Systeme beteiligt: Das im Hirn **dominante inhibitorische System (GABA; Gammaaminobuttersäure)** und sein Receptor A soll beim PMDS eine wichtige Rolle spielen als Andockstelle für das Neurosteroid Allopregnenolone (Allo-P, einem neuroaktiven Steroid) – ein Progesteronmetabolit, der im ZNS gebildet wird, wobei sowohl

Progesteron (P) wie auch Estradiol (E₂) frei die Blut-Hirnschranke passieren.

GABA-als haupthemmender Neurotransmitter im ZNS ist ein kritisch wichtiger Regulator von

- Stress,
- Angstzuständen,
- Wachsamkeit.

Allopregnenolone führt zu Sedation durch Aktivierung des GABA-Receptors.

Bei Patientinnen mit schwerem PMS/PMDS findet man zwar normale Plasmaspiegel von Allo-P und P. Schwankungen der Allo-P-Spiegel verändern aber den GABA-Receptor, was z. B. zu Angstzuständen führen kann (Shen H et al., Neuropharmacology 2005; 49: 573).

Daraus gibt sich ein therapeutischer Ansatz: Stabilisierung des Allo-P signaling

Inflammation

Der Abfall von E und P in der Lutealphase führt zu erhöhtem oxidativem Stress im Endometrium und zur Synthese von proinflammatorischen Prostaglandinen, Cyto- und Chemokinen sowie Metalloproteinasen, was z. B. die Abstoßung des Endometriums veranlasst.

Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass E und P die inflammatorische Aktivität auch im ZNS regulieren können und das Risiko, an einem PMS/PMDS zu erkranken, sei direkt beeinflusst von einer ZNS-Inflammation. Wobei eine Neuroinflammation über das GABAergische System zu PMS/PMDS führen soll (Bannister F, There is increasing evidence that brain inflammation could play a key role in the aetiology of psychiatric illness. Could inflammation be a cause of the premenstrual syndrome PMS and PMDD? Post. Reprod. Health 2019;25: 157).

Bei Frauen mit PMS/PMDS fand man erhöhte periphere Spiegel von proinflammatorischem Interleukin

und TNFalpha, micro CRP war assoziiert mit der Schwere der Symptome.

Therapie

Zunehmend wird die Bedeutung **nichtmedikamentöser Therapien** erkannt. So waren bei leichtem und mittelschwerem PMS/PMDS *Entspannungstechniken* wirksam, bei schweren Fällen brauchte es eine 1 zu 1 *kognitive Verhaltenstherapie* (Cognitive behavioral therapy, CBT) (Karcheva-Landolt N, Psychol Health 2021;26: 515).

Die erste internetbasierte, prospektive, randomisiert kontrollierte CBT-Studie war sehr erfolgreich (Welse C et al., Psychother. Psychosom, 2019;88: 16). Dies ist für die Zukunft wichtig, da so u.U ein einfacherer Zugang zu CBT möglich würde, was die Praxistauglichkeit erhöhte und evt. auch die Compliance verbesserte. Nach wie vor stehen **medikamentöse Therapien im Vordergrund, auch weil sie rasch wirken, einfach zu handhaben sind mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil.**

Unter den **medikamentösen Therapien** haben **pflanzliche Mittel** bei Patientinnen eine grosse Akzeptanz (Stute P. et al. Interdisciplinary consensus on management of premenstrual disorders in Switzerland. Gynecol Endocrinol. 2017; 33:342–8).

Früchte des Mönchspfeffers (Vitex Agnus Castus) erwiesen sich in einer plazebokontrollierten Studie als wirksam (Csupor D et al., Complement Ther. Med. 2019; 47:102190) (van Die, MD. et al. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med 2013; 79:562–75).

SSRI (Serotoninwiederaufnahmehemmer stehen aufgrund der zentralen Rolle des SSRI-Systems in der Pathogenese ganz im Vordergrund. Der schnelle Wirkeintritt soll auf der simultanen Wirkung an den 5-HT-Rezeptoren und einer Interaktion mit Allo-P-Spiegeln im ZNS so indirekt die Funktion der GABAA-Rezeptoren modulierend, zurückgehen.

Fluoxetine, Paroxetin, Sertralin und Escitalopram kommen infrage.

Im Gegensatz zu depressiven Erkrankungen tritt hier die Wirkung rasch ein und eine intermittierende Behandlung ist gleich wirksam wie eine kontinuierliche, was auch die Compliance erhöht (Cochrane Database Syst Rev 2019;2013[6] CD 000 396).

Mir hat sich Fluctine R 20 mg/die, Start zwei Tage vor Symptombeginn bis zur Menstruation, bewährt. Bei ungenügender Wirkung durchgehende Gabe (mit Pause wie bei Ovulationshemmern).

Alternativen

Aufgrund der Erkenntnis, dass das PMS/PMDS bei anovulatorischen Frauen, unter GnRH-Agonisten, in der Schwangerschaft und Menopause nicht beobachtet wurde, basiert der Einsatz von **monophasischen Ovulationshemmern welche Hormonspiegelschwankungen eliminieren.**

Am wirksamsten scheint Drosperinone mit Ethinylestradiol zu sein (Lopez LM et al., Cochrane Database Syst Rev 2012; [2] CD 0006 586). Allerdings gilt es, mögliche Nebenwirkungen wie depressive Verstimmungen zu beachten, besonders bei diesbezüglich bekannter Vorgeschichte.

Wesentlich invasiver ist eine **Dauertherapie mit GnRH-Analoga**, wobei insbesondere bei add-back Zusatz die Symptome wieder auftreten können.

Bei der Vielfalt von Therapiemöglichkeiten ist die früher bei sonst therapieresistenten Fällen durchgeführte bilaterale Adnexektomie weitgehend obsolet geworden.

Weitere und neue therapeutische Ansätze

Die **Syntheseblockade von Allo-P** mittels der Steroid-5a-Reductase (Finasterid R – sonst bei Prostatahyperplasie eingesetzt) wurde in einer kleinen plazebokontrollierten Studie erfolgreich getestet (Martinez PE et al., Neuropsychopharmacol 2016;41:10939).

Isoallo-P(Sepranolone), welches die **Wirkung des Allo-P am GABAA-Receptor** antagonisiert, ist in einer größeren randomisierten Doppelblindstudie erfolgreich geprüft worden (Bäckström T et al., Psychoneuroendocrinol 2021;133: 105426).

Der Mechanismus, durch welchen P-Schwankungen in der Lutealphase ein PMDS triggern, ist nicht bekannt.

P-Rezeptoren kommen im ganzen Hirn vor inkl. in für Kognition und Affekt wichtigen Arealen (Amygdala, präfrontaler Cortex, Hippocampus und anderen).

Selektive Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM), die sich an P-Rezeptoren im Gehirn andocken und diese so hemmen, wurden ebenfalls getestet im Sinne einer top-down Regulation von Emotionen bei Frauen mit PMDS.

Ulipristal acetat (UPA), in der Gynäkologie sonst für die Notfallkontrazeption und bei Myomen eingesetzt, wurde in „low dosis“ (5 mg/die) über längere Zeit beim PMS in einer kleineren prospektiven, kontrollierten Studie getestet (Comaso E et al., Am J. Psychiatry

2021;178.256). Es ist nicht klar, ob UPA durch die verursachte Anovulation oder über zentrale Mechanismen wirkt.

Zusammengefasst gibt es heute eine relativ breite therapeutische Palette, wobei für die neuesten Medikamente noch zu wenig Daten vorliegen, um diese für die klinische Praxis empfehlen zu können.

Kernaussagen

- Das Prämenstruelle Syndrom/Prämenstruelle Dysphorische Störung (PMS/PMDS) ist ein klinisch sehr relevantes, häufig aber unterdiagnostiziertes Problem.
- Die Diagnose ist klinisch und beruht auf einer umfassenden Anamnese.
- Das therapeutische Spektrum ist relativ breit, was heute eine individualisierte Therapie ermöglicht, die fast allen Situationen gerecht wird.