

**Elias Eriksson**, professor, avdelningen för farmakologi, institutionen för fysiologi och farmakologi

**Björn Andersch**, docent, överläkare, avdelningen för obstetrik och gynekologi

**Hoi-Por Ho**, med mag, doktorand, avdelningen för farmakologi, institutionen för fysiologi och farmakologi

**Mikael Landén**, med dr, specialistläkare, avdelningen för psykiatri

**Charlotta Sundblad**, med dr, avdelningen för farmakologi, institutionen för fysiologi och farmakologi; samtliga Göteborgs Universitet

## Serotoninupptagshämmare ger snabb lindring vid premenstruell dysfori

### Rön som belyser hur könshormonrelaterat beteende moduleras av serotonin

■ Mellan fem och tio procent av alla kvinnor i fertil ålder lider av uttalad premenstruell irritabilitet och nedstämdhet. Upptäckten att behandling med serotoninåterupptagshämmare (serotonin reuptake inhibitors, SRI) framkallar en snabb symtomreduktion vid detta tillstånd är av klinisk betydelse, eftersom effektiv och skonsam behandling tidigare saknats. Men den är också av teoretiskt intresse eftersom den ökar vår kunskap om SRI-preparatens farmakologiska egenskaper, och om hur hjärnans serotonerga neuron modulerar könshormonsstyrt beteende.

Det mest karakteristiska för denna typ av besvär är att symtomen regelbundet uppträder kring ägglossning, eller kort därefter, och försvinner restlöst någon eller några dagar efter det att menstruationen har börjat [1-6]. Irritabilitet framstår i många fall som kardinalsymtom, men svartsyn, nedstämdhet och affektlabilitet är också vanliga yttringar. En fängslande litterär skildring av hur premenstruell dysfori kan prägla en kvinnas tillvaro ges i Sara Lidmans två senaste romaner [7, 8].

Många kvinnor erfar också kroppsliga symtom – som bröstspänning, svullnadskänsla och huvudvärk – under premenstruell fas, men dessa är i allmänhet av mindre klinisk betydelse. Det är de mentala symtomen, snarare än de somatiska, som är ämnet för denna artikel.

Premenstruellt syndrom (PMS) är den mest vedertagna benämningen på olika konstellationer av symtom som regelbundet dyker upp under lutealfasen. Som medicinsk diagnos är detta begrepp dock mindre lyckat, eftersom det inte sällan använts som benämning på den lindriga form av premenstruella besvär som förekommer hos en majoritet av kvinnor i fertil ålder. Dessutom baseras de flesta definitioner av PMS på antagandet att alla de skiftande symtom som kan drabba kvinnor i premenstruell fas – både mentala och kroppsliga – bör ses som uttryck för ett och samma tillstånd. Med tanke på att till exempel irritabilitet, huvudvärk och bröstspänning uppenbart är manifestationer av delvis olika biologiska mekanismer, kanske inte kausalt relaterade till varandra, och del-

#### SAMMANFATTAT

Premenstruell dysfori är en allvarlig variant av premenstruellt syndrom som drabbar 5–10 procent av alla kvinnor i fertil ålder.

Symtomen uppträder regelbundet kring ägglossning, eller kort därefter, och försvinner restlöst någon eller några dagar efter det att menstruationen har börjat.

Kardinalsymtom är irritabilitet, affektlabilitet och nedstämdhet.

Tillståndet har allvarliga konsekvenser för patientens livskvalitet och funktionsförmåga, och bör därför inte negligeras eller banaliseras.

En förhöjd centralnervös känslighet för könshormoner är sannolikt en viktig orsak till besvärens uppkomst.

Serotoninåterupptagshämmare – men inte icke-serotonerga antidepressiva medel – utövar en markant symptomlindrande effekt.

Effekten av serotoninåterupptagshämmare är snabbt insättande, vilket möjliggör intermitterant medicinering enbart under lutealfas.

Forskningen inom detta område belyser det faktum att hjärnans serotonerga neuron tycks ha som central funktion att modulera könshormonrelaterat beteende, och att irritabilitet är ett symtom som står under uttalad serotonerg kontroll.

vis svarar selektivt på olika farmakologiska interventioner, kan detta synsätt dock ifrågasättas. För referenser, se [6].

Amerikanska psykiatriska föreningen har i sin klassifikation över psykiatriska sjukdomar (DSM-IV) [9] introducerat begreppet »premenstrual dysphoric disorder« (PMDD), och denna diagnos har av amerikanska och engelska myndigheter nyligen godkänts som indikation för farmakologisk behandling (se nedan). Den väsentliga skillnaden mellan PMS och PMDD är att den senare diagnosen förutsätter att man har uttalade mentala symtom, och inte enbart kroppsliga besvär, samt att tillståndet är tillräckligt allvarligt för att påtagligt påverka patientens livskvalitet och funktionsförmåga.

Det finns skäl att ifrågasätta hur man i DSM-IV valt att definiera PMDD. Den lista på elva symtom som anges i kriterierna är således ganska godtycklig. Det framgår inte att irritabilitet bör ses som kardinalsymtom, och det faktum att man alls inkluderat somatiska besvär (som ett av elva symtom) kan ifrågasättas. Att man skall erfara minst fem av de uppräknade symtomen för att uppfylla diagnosen saknar vetenskapligt stöd; vissa patienter kan vara svårt plågade av till exempel premenstruell irritabilitet, men negera alla övriga symtom. Kravet i DSM-IV att symtomen skall skattas dagligen under två konsekutiva cykler innan man anser att diagnosen är bekräftad bör tillämpas i vetenskapliga studier, men är troligen inte praktiskt hanterligt i den kliniska situationen. Trots dessa invändningar bör dock framhållas att intentionen i DSM-IV att från den heterogena grupp av tillstånd som benämns PMS avgränsa och definiera den allvarliga variant som karakteriseras av uttalade mentala symtom är lovvärd, och har gagnat forskningen inom fältet.

Med premenstruell dysfori (PMD) brukar åsyftas ett tillstånd som karakteriseras av symtom som irritabilitet och nedstämdhet, och som vad avser allvarlighetsgrad överensstämmer med den definition på PMDD som ges i DSM-IV, men som i övrigt inte nödvändigtvis uppfyller alla de delvis diskutabla kriterier som anges i denna manual [6].

### Irritabilitet dominerande symtom

En ofta framförd missuppfattning är att PMS/PMD är ett modernt påfund, och ett typiskt uttryck för den livsstil som präglar den västerländska kulturen av idag [10]. Mot detta synsätt kan anföras att tillståndet beskrivits redan av Hippokrates 600 f Kr, av Trotula från Salerno under 1000-talet och av ett stort antal författare under renässansen och framåt, – för referenser, se [6, 10] – samt att epidemiologiska studier visar att det är vanligt förekommande också i kulturer mycket olika vår egen. För referenser, se [6].

Prevalensen av premenstruella besvär i Europa och USA har belysts i ett stort antal studier, med relativt samstämmiga resultat. Dessa undersökningar talar för att milda premenstruella besvär förekommer hos en majoritet av kvinnor i fertil ålder, och att en allvarlig variant – motsvarande PMD – drabbar cirka 5–10 procent. För referenser, se [6]. Att det är irritabiliteten som av de flesta kvinnor med allvarliga premenstruella besvär uppfattas som det dominerande symtomet vinner stöd i aktuella epidemiologiska undersökningar [Jules Angst, Zürich, pers medd, 2001].

Det faktum att irritabilitet relaterad till estruscykel kan noteras hos många typer av försöksdjur i sexuellt icke-receptiv fas (se nedan), samt att milda cykelrelaterade besvär förekommer hos en majoritet av kvinnor i fertil ålder, understryker att premenstruell humörpåverkan inte i sig bör ses som något patologiskt. Var gränsen bör dras mellan milda, »fysiologiska« besvär och PMD kan synas godtyckligt, men att den procentuella andelen kvinnor i fertil ålder som upplever sig ha en allvarlig, behandlingskrävande variant av detta tillstånd är så pass konsistent i många olika epidemiologiska studier ta-

lar för att denna gränsdragning faller sig ganska naturlig. Det finns ju för övrigt andra psykiatriska sjukdomar – social fobi, generaliserat ångestsyndrom, dystymi, ätstörning – för vilka gränsdragningen mellan vad som kan betraktas som »normala« besvär och sjukdom inte är knivskarp, men där det ändå är viktigt att de med allvarliga symtom erbjuds diagnos och behandling.

Att en mild och inte behandlingskrävande form av premenstruella besvär är vanligt förekommande har ofta lett till att man trivialiserat eller negligerat den allvarliga varianten av detta tillstånd. Det bör därför understrykas att flera aktuella studier talar för att diagnosen premenstruell dysfori under de dagar patienten erfår symtom innebär en lika uttalad nedläggning av livskvalitet och funktionsförmåga som till exempel depressionssjukdom [11], och att de sociala komplikationerna är uttalade. Det är också värt att beakta att en kvinna som uppfyller PMD-diagnos från sen pubertet till menopaus – vilket är ett vanligt naturlförlopp – kan förväntas lida av premenstruella symtom under totalt cirka 4 000 dagar, motsvarande en sammanhängande period om mer än 10 år. Aktuella epidemiologiska studier visar att premenstruell dysfori är förenat med en påtagligt ökad förekomst av självmordstankar och självmordsförsök [HU Wittchen, München, pers medd, 2001], och det är välbelagt att kvinnor med premenstruell dysfori löper förhöjd risk att insjukna i egentlig depression. För referenser, se [6].

Flera studier har visat att premenstruell dysfori är ärftligt [12], men ännu vet man inget om vilka specifika gener som är involverade.

### Betydelsen av könshormoner vid premenstruell dysfori

Redan det faktum att symtomen vid premenstruell dysfori är tidsmässigt relaterade till menstruationscykeln ger skäl att misstänka att de på något sätt hänger samman med den fluktuerande insöndringen av könshormoner från ovarierna. Ett mer påtagligt bevis för denna hypotes utgörs av det faktum att symtomen uteblir under anovulatoriska cykler [13], och att de kan lindras genom ovariectomi och genom behandling med ovulationshämmande GnRH-analoger [14-19].

Många studier har belyst frågeställningen huruvida kvinnor med premenstruell dysfori skiljer sig från kvinnor utan premenstruella symtom med avseende på halterna av estrogen och progesteron i blodet under olika faser av menstruationscykeln. Även om resultaten varierat blir intrycket av den samlade litteraturen att det inte föreligger några sådana skillnader. För referenser, se [6]. Huruvida man erfår premenstruella symtom eller inte förefaller således inte bero på hur mycket estrogen och progesteron som insöndras från ovarierna, utan på hur känslig hjärnan är för dessa hormoner. Detta synsätt vinner stöd i det faktum att behandling med p-piller av kombinationstyp – som ju innebär att de endogena könshormonerna ersätts med exogena – oftast inte leder till symtomfrihet [20]. Vidare har nyligen visats att man, hos kvinnor med premenstruell dysfori som blivit symtomfria genom tillförsel av en GnRH-analog kan framkalla PMD-symtom genom tillförsel av kvinnligt könshormon, men att kvinnor utan premenstruella besvär inte erfår några symtom när de undergår samma behandling [18]. Av stort intresse i detta sammanhang är också studier från Bäckström och medarbetare i Umeå, som visat att menopausala kvinnor som medicinerar med sekventiell hormonbehandling ofta erfår PMD-liknande symtom under de dagar de medicinerar med gestagent hormon [21], och att detta framför allt drabbar dem som tidigare lidit av premenstruell dysfori [22].

Det har tidigare föreslagits att det är de sjunkande halterna av framför allt progesteron under sen lutealfas som utlöser de premenstruella besvären; man har således betraktat premen-

**Tabell I.** Effekter av serotonerg manipulering på symtomen vid premenstruell dysfori.

Behandling	Effekt på serotonerg nervtransmission	Effekt på symtomatologin vid premenstruell dysfori
Citalopram Klomipramin Fluoxetin Paroxetin Sertralin	Hämmat återupptag = faciliterad transmission	Markant symtomlindring
Fenfluramin mCPP	Ökad frisättning = faciliterad transmission	Symtomlindring
Buspiron	Aktivering av 5HT <sub>1A</sub> - receptorer = faciliterad 5HT <sub>1A</sub> -medierad transmission	Symtomlindring
Tryptofan	Ökad syntes = faciliterad transmission	Symtomlindring
Tryptofanfri diet	Minskad syntes = hämrad transmission	Förräddade symtom (särskild irritabilitet)

struell dysfori som ett uttryck för »progesteronabstinens«. Studier av gestageninducerad dysfori talar dock för att det är de höga nivåerna av gestagent hormon runt ovulation som inducerar symtom, ibland med några dagars fördröjning, snarare än de fallande halterna premenstruellt [18, 21]. För detta talar också det faktum att tillförsel av gestagent hormon (eller estrogen) under senare delen av lutealfasen inte är en effektiv behandling av premenstruell dysfori. För referenser, se [6].

Det är väl känt att androgener kan framkalla irritabilitet. Vi har föreslagit att en måttlig hyperandrogenicitet kan öka benägenheten för premenstruell dysfori [23]; denna teori vinner stöd i två studier vari vi funnit högre nivåer av testosteron i blodet hos kvinnor med premenstruella besvär än hos kontroller, men det finns andra undersökningar som inte har kunnat replikera denna observation. För referenser, se [23]. Vad som dock talar för att androgener kan spela en roll för uppkomsten av premenstruell dysfori är det faktum att medel med antiandrogen effekt tycks kunna lindra symtomen [23, opubl data]. Vidare kan vår aktuella iakttagelse att kvinnor med premenstruell dysfori oftare än kontroller uppvisar den abdominella typen av fettdistribution (= hög midja-höftkvot) [opubl data] ses som indirekt stöd för hypotesen att premenstruell dysfori är relaterat till testosteron, eftersom midja-höftkvoten hos kvinnor korrelerar mycket starkt med graden av androgenicitet [24].

### Transmittorfunktion vid premenstruell dysfori

Hjärnans komplexitet och svåråtkomlighet för studium utgör ett bekymmer för all biologisk psykiatrisk forskning, och givetvis även för studier avseende centralnervösa mekanismer av betydelse för premenstruell dysfori. Det finns således ännu inga direkta, robusta bevis för att vissa specifika signalämnen är involverade i uppkomsten av detta tillstånd. Dock är de indirekta indicier som talar för att hjärnans serotonerga aktivitet spelar en viktig roll i detta sammanhang nu ganska många.

För det första är det känt att hjärnans serotonerga neuron hos försöksdjur påverkar framför allt de aspekter på beteende som också styrs av könshormoner, till exempel aggressivitet/irritabilitet och sexuellt beteende. För referenser, se [25]. Det tycks således som om en av de viktigaste fysiologiska effekterna av serotonin är att modulera könshormonsstyrt beteende, vilket ju premenstruell dysfori i hög grad kan sägas ut-

göra ett exempel på. Och särskilt notabelt är förstås det faktum att serotonin, av djurförsök att döma, kan motverka den aspekt på beteende som utgör kardinalsymtom vid premenstruell dysfori, det vill säga irritabilitet. Härtill kommer att också andra symtom som är vanliga hos kvinnor med premenstruell dysfori – som nedstämdhet och kolhydratsug – sedan länge ansetts vara under serotonerg kontroll. För referenser, se [25].

För det andra har kvinnor med premenstruell dysfori visats avvika från kontroller vad avser vissa markörer som anses indirekt reflektera hjärnans serotonerga nervtransmission: monoaminoxidas i trombocyter [26], serotonintransportörer i trombocyter [27], kvoten mellan dopaminmetaboliten HVA och serotoninmetaboliten 5-HIAA i ryggmärgsvätskan [28] och serotoninmedierad prolaktininsöndring. För referenser, se [6]. Även om tolkningen av denna typ av data är svår är mångfalden av positiva rapporter avseende möjliga samband mellan premenstruell dysfori och potentiellt »serotoninrelaterade« parametrar ganska bestickande.

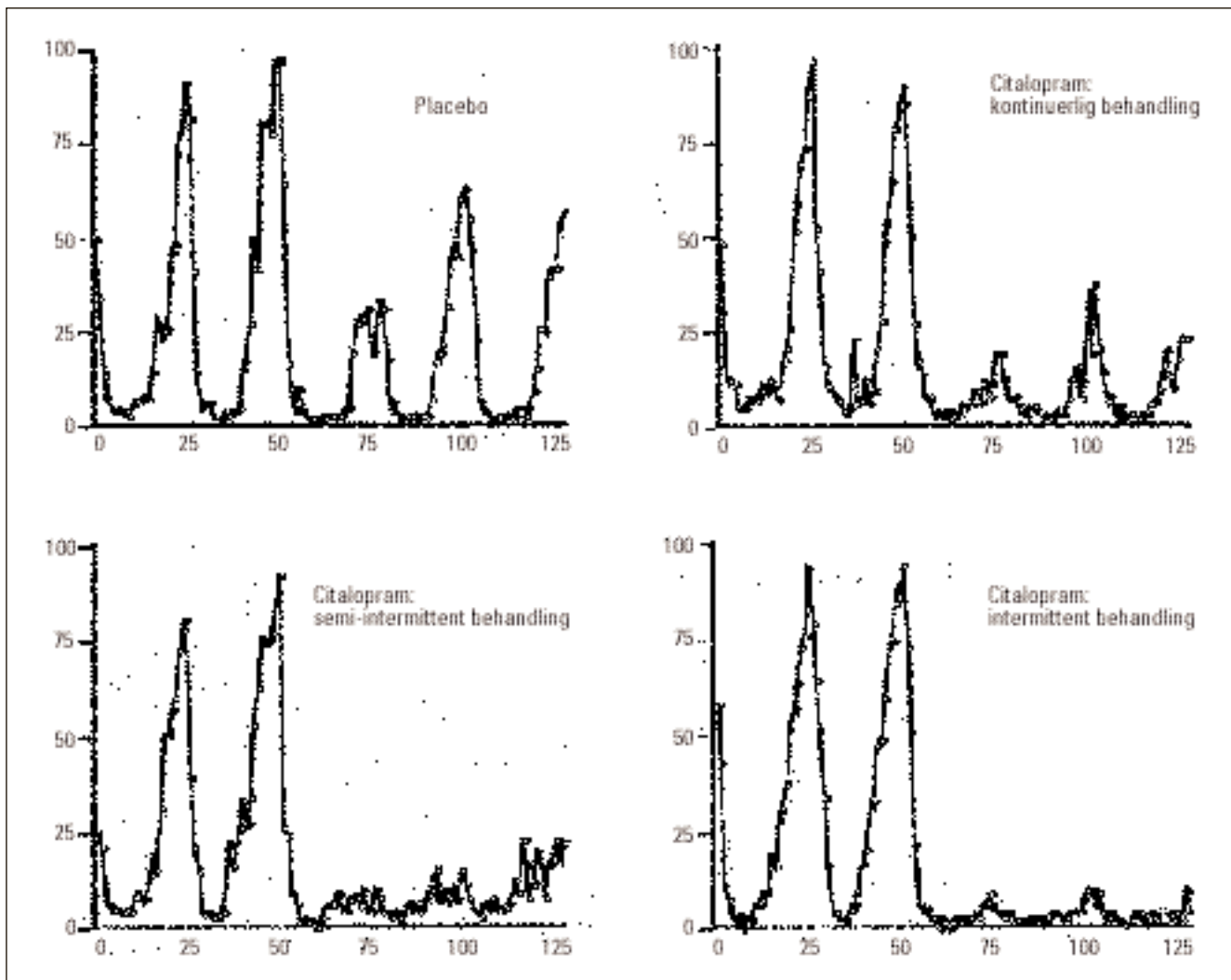
Det tredje och viktigaste argumentet för att serotonerga neuron är av betydelse vid premenstruell dysfori är dock det faktum att medel som faciliterar serotonerg transmission framkallar en mycket effektiv symtomreduktion hos de flesta patienter [29]. Som kommer att diskuteras i det följande är de medel som hämmar det transportprotein som avlägsnar serotonin från synapsklyftan – SRI-preparaten – de härvidlag bäst dokumenterade (och sannolikt mest effektiva), men det är intressant att notera att också serotoninfrisättande ämnen (fenfluramin och mCPP) [30, 31], serotoninprekursor tryptofan [32] och en stimulerare av serotonerga 5HT<sub>1A</sub>-receptor, (buspiron) [33, 34] har visats utöva gynnsam effekt (Tabell I). Och omvänt har man funnit att en hämning av serotonerg funktion – vilket kan åstadkommas genom att man under några dygn utesluter tryptofan från dieten – förvärrar irritabiliteten hos kvinnor med premenstruell dysfori [35]. Vitamin B<sub>6</sub> har i några studier tillskrivits viss symtomlindring vid premenstruell dysfori – för referenser, se [6]; eventuellt kan denna effekt hänföras till att detta vitamin är en kofaktor för ett enzym av betydelse för syntesen av serotonin (tryptofanhydroxylas) [25].

Även om det alltså finns övertygande argument för att serotonin spelar en roll för uppkomsten av premenstruell dysfori skall man inte ignorera möjligheten att också andra signalämnen är involverade. Enligt en aktuell hypotes skulle premenstruella symtom till exempel kunna vara relaterade till de väletablerade effekterna av ett progesteronderivat – allopregnanolon – på receptorer för GABA [36-41]; till stöd för denna teori har till exempel Sundström och medarbetare funnit tecken på att kvinnor med premenstruell dysfori avviker från symtomfria kvinnor med avseende på GABA A-receptorkänslighet [42, 43]. Huruvida denna hypotes kan leda fram till nya effektiva behandlingsmetoder återstår dock att se. Det mest väl etablerade sättet att facilitera GABA A-aktiviteten farmakologiskt – tillförsel av benzodiazepiner – förefaller ha endast måttlig effekt vid premenstruell dysfori – för referenser se [4] – och bör i allmänhet undvikas med tanke på tillväjningsrisken.

Det har föreslagits att effekten av SRI-preparat vid premenstruell dysfori skulle bero på en direkt interaktion med ett enzym som deltar i bildningen av allopregnanolon [44], och således faktiskt vara helt oberoende av serotonin. Med tanke på att premenstruella symtom kan påverkas av en rad andra substanser som på olika sätt modulerar den serotonerga aktiviteten (se ovan) ter sig denna teori dock tämligen osannolik.

### Behandling med SRI-preparat

Den första studie som påvisade effekt av farmaka med uttalad effekt på återupptaget av serotonin vid premenstruell



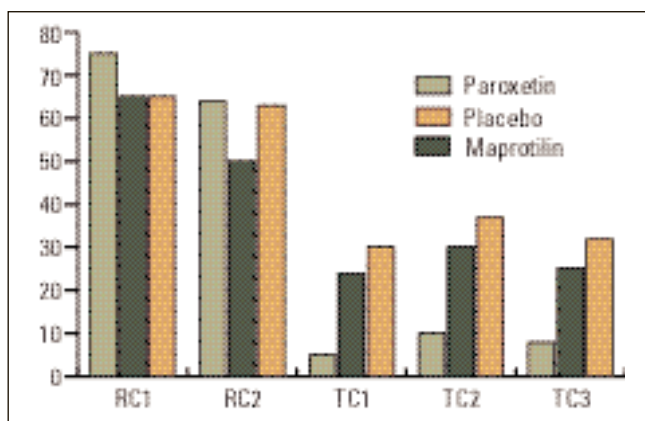
**Figur 1.** Effekt av citalopram vid premenstruell dysfori. Daglig självskattning (visuell analog skala 1–100; medianer) av symtomet irritabilitet hos kvinnor med premenstruell dysfori under två referenscykler och tre behandlingscykler. Behandlingen var placebo, kontinuerlig medicinering med SRI-preparatet citalopram ( $20 \pm 10$  mg/dag) varje dag under cykeln, semi-intermittent behandling med citalopram (5 mg/dag under follikelfas,  $20 \pm 10$  mg/dag under lutealfas) och intermittent behandling med citalopram (placebo under follikelfas,  $20 \pm 10$  mg/dag under lutealfas).  $N=17-18$ /grupp. Medicinering med citalopram intermittent innebar under tredje behandlingscykeln en mer uttalad symtomlindring både jämfört med behandling med placebo ( $P=0,0004$ ) och jämfört med behandling med citalopram kontinuerligt ( $P=0,002$ ).

dysfori utfördes redan för tolv år sedan [45]. I denna öppna studie påvisades att kontinuerlig behandling under hela menstruationscykeln med låga doser av det tricykliska preparatet klomipramin mycket effektivt lindrar premenstruell irritabilitet och nedstämdhet. Den gynnsamma effekten av klomipramin har sedermera bekräftats i två placebokontrollerade studier, och dessutom har fyra av de mer selektiva SRI-preparaten – citalopram, fluoxetin, paroxetin och sertralin – nu visats mer effektiva än placebo. För referenser se [29]. Totalt föreligger ett tjugotal kontrollerade studier som bekräftar SRI-medlens goda effekt, varav två har varit mycket omfattande i storlek – publicerade i *New England Journal of Medicine* respektive *JAMA* [46, 47]. Att SRI-behandling verkligen är effektiv (och bör ses som förstahandsbehandling) konstaterades nyligen i en metaanalys-baserad översiktsartikel i *Lancet* [48]. Det SRI-medel för vilket den mest omfattande dokumentationen föreligger är fluoxetin, och denna substans har också nyligen fått PMDD som godkänd indikation i flera länder, inklusive USA och England. Att i Sverige ännu inget SRI-preparat är godkänt för behandling av denna åkomma bör således inte leda till

slutsatsen att denna form av behandling inte är evidensbaserad.

Vid alla etablerade indikationer för SRI-medel – som depression, paniksyndrom och tvångssyndrom – uppträder inte den gynnsamma effekten förrän behandlingen pågått i 2–3 veckor [25]. Vi blev därför förvånade när vi fann att den symptomreducerande effekten av klomipramin vid premenstruell dysfori inträder redan någon eller några dagar efter det att medicineringen startat [49]. Denna iakttagelse är av praktisk betydelse såtillvida att den innebär att kvinnor med premenstruell dysfori kan medicinera intermittent, enbart under de veckor de normalt erfar symtom. Men den är också av teoretisk, farmakologisk betydelse, eftersom den utgör det första exemplet på att SRI-medel faktiskt kan utöva snabb symtomlindring. Att den gynnsamma effekten av SRI vid till exempel depression låter vänta på sig har ofta tagits till stöd för hypotesen att dessa farmaka – på grund av receptormedierade återkopplingsmekanismer – inte ger någon mer uttalad akut ökning av halten av transmittor i de serotonerga synapserna [50]. Upptäckten att den gynnsamma effekten av SRI vid PMD – liksom vissa serotoninmedierade biverkningar –





**Figur 2.** Effekt av paroxetin respektive maprotilin vid premenstruell dysfori. Daglig självskattning av symtomet irritabilitet (redovisat som medelvärde av fem dagar i premenstruell fas) hos kvinnor med premenstruell dysfori under två referenscykler och tre behandlingscykler (visuell analog skala 1–100; medianer). Behandlingen utgjordes av SRI-preparatet paroxetin ( $20 \pm 10$  mg/dag), noradrenalinåterupptagshämmaren maprotilin ( $100 \pm 50$  mg/dag) eller placebo.  $N=21$ – $22$ /grupp. Medicinering med paroxetin innebar under tredje behandlingscykeln en mer uttalad symtomlindring, både jämfört med behandling med placebo ( $P=0,004$ ) och jämfört med behandling med maprotilin ( $P=0,01$ ).

uppträder i det närmaste momentant efter det att medicineringen inlett talar dock för att dessa medel i åtminstone vissa serotonerga synapser verkligen ger en akut facilitering av transmissionen.

Att SRI-medel kan ges intermittent vid premenstruell dysfori har nu bekräftats i ett stort antal kontrollerade studier [29]. Enligt en aktuell undersökning, där citalopram användes, fann vi att intermittent medicinering faktiskt var mer effektivt än kontinuerlig behandling (Figur 1) [51]; detta oväntade fynd kunde senare bekräftas i en amerikansk studie, där man i stället gav sertralin [52]. Enda rimliga förklaringen till dessa iakttagelser är att kontinuerlig behandling med vissa SRI-medel vid premenstruell dysfori kan vara förenat med viss toleransutveckling, och att man undgår denna genom att ge medicineringen intermittent.

Depression kan behandlas ungefär lika effektivt med farmaka som främst faciliterar noradrenerg transmission som med farmaka som preferentiellt påverkar serotonin. Vid premenstruell dysfori råder inte motsvarande förhållande; således har vi kunnat visa att ett noradrenergt verkande antidepressivt medel (maprotilin) är klart mindre effektivt än SRI-preparatet paroxetin (Figur 2) [53]. Att serotonergt verkande antidepressiva är mer effektiva vid premenstruell dysfori än antidepressiva som utövar sin effekt på annat sätt har senare bekräftats i två studier [54, 55]. På motsvarande sätt har serotonerga antidepressiva tidigare visats mer effektiva än noradrenerga antidepressiva vid tvångssyndrom [56] och paniksyndrom [57].

Sammanfattningsvis kan premenstruell irritabilitet och nedstämdhet alltså effektivt behandlas med endera av SRI-preparaten citalopram, klomipramin, fluoxetin, paroxetin och sertralin. Effekten är ofta uttalad; många blir helt symtomfria, och andelen som svarar på medicineringen är stor – mellan 60 och 100 procent [29]. I en aktuell, ganska omfattande men ännu inte publicerad studie, i vilken gavs paroxetin intermittent eller kontinuerligt, noterade vi exempelvis en 90-procentig reduktion av självskattad irritabilitet och nedstämdhet i båda de grupper som gavs aktiv behandling, även andelen individer som erfor en markant symtomreduktion låg kring 90 procent [opubl data]. Också vad av-

ser kroppsliga besvär, som bröstspänning och svullnads-känsla, ernås ofta viss förbättring – för referenser se [29]; om denna effekt är sekundär till att patienten har lättare att fördrå de kroppsliga symtomen genom reduktionen i mentala symtom eller om det rör sig om en primär effekt på de kroppsliga symtomen återstår att visa. Dosering av SRI vid premenstruell dysfori bör vara som vid depression eller lägre; vad avser klomipramin kan dosen vara mycket lägre (depression: 150 mg/dag, premenstruell dysfori: 10–50 mg/dag). För flertalet patienter är intermittent behandling att föredra framför kontinuerlig medicinering. För de patienter som erfar initiala biverkningar varje gång de startar medicinering med SRI-medel kan dock kontinuerlig medicinering vara att föredra. Biverkningarna av selektiva SRI-medel är oftast lindriga. Den vanligaste önskade effekten under längre tids behandling är påverkan på sexuell funktion (anorgasmi, nedsatt libido); genom intermittent medicinering kan dessa effekter dock begränsas till två veckor av fyra, varigenom de oftast blir väl fördragbara.

De alternativa farmakologiska behandlingsmetoder som föreslagits vid premenstruell dysfori kännetecknas av ingen (preglandin, progesteron) eller mindre markant (vitamin B<sub>6</sub>, p-piller, spironolaktin, alprazolam, tryptofan, buspiron) effekt, av önskade bieffekter (ovulationshämmare) eller så är de ännu otillräckligt utvärderade (kalcium, johannesört). För referenser, se [4, 6].

## Varför är SRI effektiva vid premenstruell dysfori?

Det faktum att antidepressiva farmaka är effektiva vid premenstruell dysfori skulle kunna leda till slutsatsen att detta tillstånd är att betrakta som en ekvivalent till depression. Mot detta talar dock: 1. att doseringen, framför allt vad avser klomipramin, är väsentligt lägre vid premenstruell dysfori än vid depression; 2. att tillslagstiden är mycket kortare vid premenstruell dysfori än vid depression; 3. att de noradrenerga antidepressiva medlen inte är effektiva vid premenstruell dysfori. Att SRI fungerar vid premenstruell dysfori är således sannolikt inte ett uttryck för dessa medels antidepressiva egenskaper [29].

I stället tror vi att den gynnsamma effekten av SRI vid premenstruell dysfori främst är att hänföra till det faktum att serotonin i en rad djurmodeller visats hämma aggressivitet och irritabilitet. Av intresse i detta sammanhang är aktuella undersökningar där vi funnit att den irritabilitet/aggressivitet som uppvisas av honråttor när man placerar en inkräktare i deras revir, i likhet med symtomen vid premenstruell dysfori, för det första varierar med estruscykelns fas, för det andra försvinner efter ovariektomi och återuppstår efter tillförsel av estrogen plus progesteron samt för det tredje minskas drastiskt genom behandling med SRI-medel [58]. Att hormonrelaterad irritabilitet kan påverkas av serotonerga substanser är således inte unikt för människa.

Att effekten av SRI-preparat bör ses som ett uttryck för inflytandet av serotonin på irritabilitet och aggressivitet vinner också stöd i det snabba tillslaget. Aktuella studier talar således för att den gynnsamma effekten av SRI-medel på symtom som irritabilitet och affektabilitet hos patienter med till exempel depression, stroke, demens eller hjärnskada också inträder mycket kort efter det att behandlingen startat (till skillnad från den antidepressiva effekten). För referenser se [29].

Det finns således skäl att anta att de serotonerga synapser – och de postsynaptiska serotonerga receptorer – som medierar effekten av SRI-medel vid premenstruell dysfori inte är identiska med dem som utövar medlens gynnsamma effekt vid depression, och att den förra effekten framför allt utövas i de neuronala kretsar som styr irritabilitet och här till relaterade aspekter på beteende. Den goda effekten av SRI



# Annons

# Annons

vid premenstruell dysfori kan också ses som en bekräftelse på hypotesen att en huvuduppgift för hjärnans serotonerga neuron är att modulera könshormonrelaterat beteende. Att sexuell dysfunktion är den oftast förekommande biverkningen vid mediciner med SRI-preparat [59] utgör också stöd för detta synsätt, liksom det faktum att postpartum-depression och depression i samband med menopaus tycks kunna behandlas antingen med SRI-medel eller med estrogen [60-63]. Vi tror att framtida studier kan komma att visa att könshormoner spelar en viktig roll också för andra serotonrelaterade psykiatriska sjukdomar.

## Referenser

2. Bäckström T, Hammarbäck S. Premenstrual syndrome – psychiatric or gynaecological disorder. *Ann Med* 1991;23:625-33.
6. Eriksson E, Sundblad C, Yonkers KA, Steiner M. Premenstrual dysphoria and related conditions: symptoms, pathophysiology and treatment. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, editors. *Mood disorders in women*. London: Dunitz; 2000. p. 269-94.
14. Muse KA, Cetel NS, Futterman LA, Yen SC. The premenstrual syndrome. Effects of »medical ovariectomy«. *N Engl J Med* 1984; 311:1345-9.
18. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:209-16.
21. Hammarbäck S, Bäckström T, Holst J, von Schoultz B, Lyrenäs S. Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:393-7.
23. Eriksson E, Sundblad C, Landén M, Steiner M. Behavioural effects of androgens in women. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, editors. *Mood disorders in women*. London: Dunitz; 2000. p. 233-46.
29. Eriksson E. Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of premenstrual dysphoria. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14 Suppl 2:27-33.
34. Landén M, Eriksson O, Sundblad C, Andersch B, Naessén T, Eriksson E. Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone, and placebo. *Psychopharmacology*. In press.
40. Sundstrom I, Backstrom T, Wang M, Olsson T, Seippel L, Bixo M. Premenstrual syndrome, neuroactive steroids and the brain. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:206-20.
45. Eriksson E, Lisjö P, Sundblad C, Andersson K, Andersch B, Modigh K. Effect of clomipramine in the premenstrual syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:87-8.
46. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, et al. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995;332:1529-34.
47. Yonkers KA, Halbreich U, Freeman E, Brown C, Endicott J, Frank E, et al. Symptomatic improvement of premenstrual dysphoric disorder with sertraline treatment. A randomized controlled trial. *JAMA* 1997;278:983-8.
48. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PMS. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000;356:1131-6.
49. Sundblad C, Hedberg MA, Eriksson E. Clomipramine administered during the luteal phase reduces the symptoms of premenstrual syndrome: a placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1993;9:133-45.
51. Wikander I, Sundblad C, Andersch B, Dagnell I, Zylberstein D, Bengtsson F, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:390-8.
52. Freeman EW, Rickels K, Arredondo F, Kao LC, Pollack SE, Sondheimer SJ. Full- or half-cycle treatment of severe premenstrual syndrome with a serotonergic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:A3-8.
53. Eriksson E, Hedberg A, Andersch B, Sundblad C. The SRI paroxetine is superior to the noradrenaline reuptake inhibitor maprotiline in the treatment of premenstrual syndrome: A placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:167-76.
54. Pearlstein TB, Stone AB, Lund SA. Comparison of fluoxetine, bupropion, and placebo in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:261-6.
55. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:B932-9.
58. Ho HP, Olsson M, Westberg L, Melke J, Eriksson E. The serotonin reuptake inhibitor fluoxetine reduces sex steroid-related aggression in female rats: An animal model of premenstrual dysphoria? *Neuropsychopharmacology* 2001;24:502-10.

En fullständig referenslista kan erhållas från författaren.

## SUMMARY

Serotonin reuptake inhibitors provide rapid relief from premenstrual dysphoria; new findings sheds light on how serotonin modulates sex steroid-driven behavior

**Elias Eriksson, Björn Andersch, Hoi-Por Ho, Mikael Landén, Charlotta Sundblad**

*Läkartidningen; 98: 3524-30*

Premenstrual dysphoria (PMD) is a severe form of premenstrual syndrome, afflicting 5-10% of all women. The cardinal symptom – surfacing between ovulation and menstruation, and disappearing within a few days after the onset of the bleeding – is irritability. Serotonin reuptake inhibitors (SRIs), but not non-serotonergic antidepressants, reduce the symptoms of PMD very effectively. Since the onset of action of SRIs is rapid when used for PMD, medication may be restricted to the luteal phase. The finding that SRIs are effective for PMD lends support for the hypothesis that a major role for brain serotonin is to modulate sex steroid-driven behavior.

*Correspondence: Elias Eriksson, Dept of Pharmacology, Göteborg University, Box 431, SE-405 30 Göteborg, Sweden*