

Senaste nytt (december månad 2008) om bakgrunden till PMS och PMDD

1. Det är numera ett etablerat faktum att inverkan av progesteron-metaboliter utgör bakgrunden till PMS hos människa. Hos **känsliga** individer förorsakar progesteron-metaboliterna också PMDD.

Det är nödvändigt att förstå att den depression som uppstår hos kvinnor med PMDD är skild från den mer vanliga "endogena" depressionen. Även om SSRI-preparat kan användas för att lindra båda typerna av depression, kan SSRI-preparat ges **diskontinuerligt** (och i **låg dos**) för att bota PMDD. Det gör att de så ofta beskrivna biverkningarna till SSRI preparat (vilka man så ofta varnar för) har mindre (eller ingen) betydelse när det gäller att behandla den depression som är knuten till PMDD.

2. Allopregnanolone (en av progesteronets nedbrytningsprodukter) är en neuro-aktiv steroid med "motsägande" effekter. Sedativa, anxiolytiska och anestetiska effekter har beskrivits såväl som motsatserna: anxiogena och aggressiva egenskaper.

En "bimodal" effektmekanism mellan allopregnanolone-koncentrationen i blod och inverkan på "mood" (sinnesstämning) har således observerats och beskrivits.

3. Det har visats att progesteron-metaboliter orsakar negativa förändringar av sinnesstämning ("mood") genom sin verkan på GABA-receptorn. Men denna verkan är inte "konstant" och inte "alltid aktiv". Utveckling av tolerans har beskrivits som ett resultat av långvarig exposition för GABA-agonister. Detta kan exemplifieras med toleransutvecklingen mot allopregnanolone under långa perioder av stress såväl som den tolerans som utvecklas under den 9 månader långa graviditeten. På samma sätt utvecklas en "tolerans" under långa perioder av intag av syntetiska gestagener (t.ex. under årtal av intag av Kliogest).

4. För att på djupet förstå progesteron-inducerade förändringar av sinnesstämning ("mood") måste man veta att progesteron metaboliseras till såväl allopregnanolone som pregnanolone. Båda dessa metaboliter är karakteriserade som agonister för GABA-A receptor-komplexet i hjärnan. GABA signalsystemet representerar det huvudsakliga "dämpande", "motverkande", "hämmande" systemet i centrala nervsystemet. När den "genuina" substansen "gamma-amino-butyric acid" binder sig till GABA-A receptorn ökar inflödet av klorid-joner genom cellmembranerna. Detta minskar cellernas "retbarhet" och/eller "svar på stimulans".

Allopregnanolone är den GABA receptor modulator vilken gör att den endogena substansen gamma-amino-butyric acid får en ökad effekt. Den allmänna konsekvensen av detta kan jämföras med effekten av barbiturater, benzodiazepiner och etanol.

5. Nyligen publicerade humanstudier visar att GABA-A receptor agonister i låg dos och hos "känsliga" personer ger upphov till ångslan, irritabilitet och aggression. Starka effekter ses hos 3 – 6 % av kvinnor medan milda/moderata effekter ses hos 20-30% av kvinnor. **Detta**

speglar på ett märkligt sätt den 3-8% prevalensen av PMDD hos kvinnor i fertil ålder och den 25-35% prevalensen av mild PMS.

6. Nyligen publicerade forskningsresultat inbegriper också amygdala-strukturerna av centrala nervsystemet i diskussionen. Progesteron och dess metaboliter ökar aktiviteten hos amygdala, som är inbegripen i ett brett område av sinnesstämme-förändringar. Ett exempel är den klarlagda ökade svarsmekanismen hos "hypotalamus-hypofys-binjure axeln" (the HPA axis) under lutealfasen hos PMS kvinnor.

7. Den nyligen ökade kunskapen kan sammanfattas på följande sätt:

Steroider som påverkar GABA systemet produceras i hjärnan, i binjurarna och i äggstockarna. Samtliga dessa substanser verkar i hög dos anxiolytiska, de löser spänning och medför lugn. Men i låga koncentrationer ger dessa substanser upphov till oro, irritabilitet, aggressivitet och depression.

8. En internationell kommitté har bildats med syfte att formulera definitioner och diagnostiska kriterier för PMS och PMDD. Hoppet står till att kommitténs definitioner skall kunna vara av värde för design och upplägg av kommande studier på PMS och PMDD - studier som har en ökad förståelse för bakgrundsmekanismer och etiologi än vad man hittills har visat sig besitta i sina studieupplägg och i sina diskussioner av resultaten.

9. Japanska forskare arbetar just nu intensivt med att karakterisera det autonoma nervsystemets aktivitet under lutealfas hos kvinnor utan PMS, hos PMS kvinnor och hos kvinnor med PMDD.

Om resultaten av de japanska forskarnas arbeten kommer att bli kliniskt applicerbara kommer de att kunna bidra till införandet av diagnostiska metoder att särskilja kvinnor med PMS och PMDD från dem som har icke-hormonella (endogena) orsaker till förändringar i sinnesstämning.