RUBBAD TERMOSTAT GER KLIMAKTERIEBESVÄR

Värmevallningar och svettningar är lika vanliga hos män som genomgått kastrationsbehandling på grund av prostatacancer som hos kvinnor i övergångsåldern. Mellan 50 och 75 procent drabbas. Orsaken är troligen att stabiliteten i temperaturcentrum rubbas, bland annat därför att bildningen av β-endorfin minskar. Kvinnor som har sämre stresshantering verkar få mer besvär.

Värmevallningar och svettningar, så kallade vegetativa besvär, är välkända och mycket vanliga symtom hos kvinnor omkring och efter menopaus [1-4]. Vad som är mindre väl känt är att liknande symtom uppträder hos män i allmänhet men framför allt hos män som behandlas för prostatacancer [5-9].

Kvinnor som besväras av värmevallningar och svettningar, men som också behandlats för bröstcancer, anses fortfarande inte lämpade för hormonell behandling utan alternativa behandlingsformer är angelägna. För att finna sådana måste vi lära oss mera om de bakomliggande mekanismerna och vad som gör att vissa kvinnor har besvär medan andra kan passera samma hormonella förändringar kring menopausen utan att utveckla några som helst symtom. Kunskaperna inom området är fortfarande begränsade men ökar.

Värmevallningar kan mätas

Värmevallningar och svettningar hos kvinnor eller män beskrivs ofta på ett typiskt sätt; de börjar vanligen i övre delen av bröstet som ett tryck med samtidig värmekänsla, vilken sprider sig ut i armarna och via halsen till ansiktet [10-14]. Vallningen kan pågå under bara någon till några minuter men vid enstaka tillfällen upp till en timme. Eftersom symtomen kommer såväl i pressade situationer som helt utan förvarning upplevs de både obehagliga och olämpliga i den sociala situation personen befinner sig i. En lärare som plötsligt känner att hon blir blossande röd inför sina elever generas över sina symtom. Om hon dessutom börjar svettas och känner sig genomvåt blir situationen inte bättre.

Många av de beskrivna symtomen kan objektiveras. Med hjälp av pletysmografi och termografi kan man under en blodvallning påvisa ökat blodflöde i framför allt armar och händer och ökad genomblödning med hudtemperaturökning [5, 10, 11, 13, 14]. Temperaturstegringen tycks vara kraftigare ju svalare huden är före attacken. Samtidigt minskar hudresistensen som tecken på svettning. Det föreligger en mycket hög överensstämmelse mellan de subjektivt rapporterade symtomen och de i laboratoriemiljö objektivt registrerbara förändringarna, såväl under vaket tillstånd som under sömn [15]. Nattetid kan man påvisa hur sömndjupet minskar i samband med fluktuationer i blodflöde och

Författare

MATS HAMMAR
docent, överläkare, universitetslektor, avdelningen för obstetrik och gynekologi, kvinnokliniken

JESSICA FRISK
läkarstuderande

ELIZABETH NEDSTRAND
leg läkare, forskarstuderande, avdelningen för obstetrik och gynekologi, kvinnokliniken

CONSTANCE SKARSGÅRD
läkarstuderande

ELVAR THEODORSSON
professor, överläkare, centrumchef, Laboratoriemedicinskt centrum

YVONNE WYON
leg läkare, forskarstuderande, avdelningen för obstetrik och gynekologi; samtliga Universitetssjukhuset och Hälsouniversitetet i Linköping

EBERHARD VARENHORST
docent, överläkare, urologavdelningen, kirurgkliniken, Vrinnevisjukhuset, Norrköping.

hudtemperatur, ibland ledande till att personen i fråga vaknar till.

Temperaturreglering i olag

Mekanismerna som utlöser värmevallningarna och svettningarna är fortfarande oklara. Symtomen utlöses dock sannolikt av att temperaturinställningen i termostaten, som är belägen i hypotalamus, förändras och ställs in på en lägre nivå [11,16]. Detta leder till signaler som sänker kroppstemperaturen, bland annat genom att blod leds ut till ytliga subkutana kärl, där värme avges mot omgivningen och genom att svettning sätts igång, varvid avdunstningen leder till energiåtgång och temperatursänkning. Signalerna regleras nervöst, vilket bland annat visats genom att de hos en man med oerhört mycket besvär kunde blockeras ensidigt med lokalanestesimedel i ganglion stellatum [17].

Östrogen- respektive androgennivåerna i hypotalamus spelar uppenbarligen roll för temperaturregleringen, men troligen inte genom egna direkta effekter [12]. Till exempel har ju inte prepubertala flickor eller pojkar instabilitet i sin termostat. En kvinna med ovariell dysgenesi utvecklar heller inte värmevallningar eller svettningar i vuxen ålder annat än om hon använder substitutionsbehandling en tid och därefter avbryter behandlingen.

Hypofyshormonet LH stiger vanligen snabbt i början av en vallning, men inte heller detta är orsaken till symtomen [12]. LH-toppen kan nämligen blockeras med olika behandlingar utan att symtomen försvinner, till exempel hos män som behandlas med GnRH-analog (gonadotropin releasing hormone) för prostatacancer [9].

Troligtvis medieras steroideffekterna via transmittorsystem i CNS. Ett indicium för detta är stegringen av LH i början av en värmevallning och såväl LH- som FSH-stegringen efter menopaus. LH frigörs som ett direkt svar på frisättning av GnRH från neuron som utgår från hypotalamus i närheten av temperaturcentrum. Dessa GnRH-neuron moduleras av såväl dopaminerga som noradrenerga neuron, som i sin tur påverkas av bland annat β-endorfinneuron. Länken mellan den förändrade LH-insöndringen, GnRH-pulsatiliteten och östrogenfallet efter menopaus är troligen bland annat β-endorfin, vars produktion regleras av könssteroider. Sålunda påverkar östrogen normalt bildningen av β-endorfin i speciella neuron i hypotalamus [16]. I första hand påverkas bildningen av prohormonet POMC, proopiomelanokortin, genom direkta effekter på genomet, något som elegant visats i råttförsök [18, 19]. POMC spjälkas sedan till olika peptider, varav β-endorfin hämmar GnRH-neuronen [16]. Vid fysiologisk könssteroidbildning hålls därmed GnRH-frisättningen, och därtill sekundärt även LH-nivån, under kontroll via β-endorfin [20]. Det finns faktiskt enstaka studier av den centrala β-endorfinaktiviteten hos kvinnor. Nappi och medarbetare [21] mätte β-endorfinkoncentrationen i cerebrospinalvätska hos kvinnor i fertil ålder och hos kvinnor efter menopaus. Man fann lägre koncentrationer i den senare gruppen och även en positiv korrelation mellan östradiol i plasma och β-endorfin hos kvinnorna. Detta överensstämmer med rapporter om att opioidantagonisten naloxon stimulerar LH-sekretionen hos kvinnor i fertil ålder men inte före puberteten, efter menopaus eller hos hypogonadala patienter när östrogennivåerna är låga [22-23, 24].

β-endorfin påverkar termostaten

Cellkärnorna för GnRH-neuronen ligger mycket nära termostaten i hypotalamus. På liknande sätt som β-endorfinneuron balanserar GnRH-insöndringen kan de tänkas balansera och stabilisera termostatens inställning. Vid ett bortfall av β-endorfin skulle då termostaten bli labil med möjlighet till snabba växlingar i inställningen. Direkt injektion av β-endorfin och andra opioider i CNS har i djurförsök visat sig påverka termostatens inställning och höja den centrala temperaturen [25, 26].

Temperaturstegringen medieras via opioidsystemets myreceptor och blockeras av receptorblockeraren naltrexon [25], medan stimulering av kappareceptorn leder till hypotermi [27, 28]. Injektion av β-endorfin i en sidoventrikel hos apa höjer påtagligt temperaturen, tydligast hos äldre apor [29]. Hos kanin har β-endorfin injicerat i hypotalamus visats leda till temperaturstegring via nervös påverkan på perifera mekanismer som vasomotorik och svettning, men också via påverkan på beteendet [30]. Även andra transmittorer som kolecystokinin [31], neurotensin [32] och CGRP (calcitonin gene-related peptide) tycks själva eller via effekter på endorfinsystemet påverka temperaturinställningen [33].

Hos kvinnor efter menopaus minskar kroppstemperaturen vid blockering av opioidreceptorer med naloxoninfusion men inte med koksaltsinfusion [34, 35], talande för att β-endorfin bibehåller en stabil temperatur. Effekten av opioidreceptorblockering på temperaturregleringen förstärktes av såväl en antidopaminerg drog (veraliprid) som en dopaminagonist (bromokriptin). Hos kvinnor efter menopaus med Parkinsons sjukdom sågs ingen temperatursänkning under naloxoninfusion, talande för att interaktionen mellan dopamin- och endorfinsystemet är störd hos dessa individer [36]. Endogena opioider verkar vara generellt involverade i temperaturregleringen, t ex under muskelarbete [37] och bastubad [38].

En teoretisk modell till varför östrogenfallet efter menopaus ofta leder till värmevallningar och svettningar är alltså att bildningen av POMC och därmed β-endorfin minskar, varvid termostatens stabilitet försämras. När inställningen i termostaten plötsligt sänks avges energi genom svettning och ökat blodflöde i ytliga blodkärl.

Peptid en viktig ledtråd

CGRP är en mycket potent vasodilaterande substans, som bildas i både det centrala och det perifera nervsystemet [39-43]. Substansen har prövats för att öka tagfrekvensen vid hudtransplantationer inom plastikkirurgin. Vid kontroll av peptidens effekter på friska manliga försökspersoner visade det sig att intravenös tillförsel av CGRP framkallade värmekänsla och hudrodnad i framför allt övre delen av bröstet, armarna och halsen; alltså något som mycket liknar de vegetativa symtom ▶

ANNONS

som förekommer efter menopaus [44]. CGRP-bildningen i perifera nerver tycks bl a regleras av den centrala β-endorfinaktiviteten [45]. Man kan av dessa orsaker tänka sig att CGRP har relevans för de vegetativa symtomen.

I en studie av effekten av akupunktur på vegetativa besvär hos kvinnor efter menopaus fann vi att dygnsutsöndringen av CGRP i urin var signifikant lägre sedan kvinnorna erhållit behandling under åtta veckor och symtomen klart minskat [46]. Vi har nu också funnit att kvinnor efter menopaus utan vegetativa besvär har lägre dygnsutsöndring av CGRP i urin än kvinnor med påtagliga vegetativa besvär (Wyon et al; opublicerade data). Chen och medarbetare [47] fann högre serumnivåer av CGRP hos kvinnor som hade värmevallningar än hos dem som inte hade sådana besvär; nivåerna var också högre just när de hade vallningen än annars. Även Valentini och medarbetare fann högre CGRP-nivåer i plasma under vallningen än mellan vallningar hos en liten grupp kvinnor [48]. De fann också att plasmanivåerna av CGRP var lägre hos 15 kvinnor efter menopaus än hos 11 kvinnor i fertil ålder, hos vilka prov togs under follikelfas.

Majoritet av kvinnorna får besvär

Naturligtvis finns andra mekanismer än rent biologiska som påverkar förekomsten av vegetativa besvär. Tiden runt menopaus sammanfaller ofta med stora förändringar i familjen; barnen flyttar hemifrån, de egna föräldrarna åldras, svårigheter uppkommer kanske i yrkeslivet. Vissa studier visar att kvinnor som upplever sig ha en viktig roll i familjen eller på sin arbetsplats får mindre besvär än kvinnor med sämre självkänsla och som i lägre grad bekräftas av sin omgivning. Hur man upplever somatiska symtom och sensationer varierar också mellan olika individer [49].

Kulturella skillnader finns, och framför allt kvinnor från delar av Asien har visat sig sällan ha vegetativa besvär [50]. Olikheter i kvinnoroll, genetiska faktorer och livsstil kan förklara detta. En kost rik på fytoöstrogener och sojaproteiner, som kan utöva östrogenliknande effekter, har bland annat framförts som bidragande orsak [51].

När det gäller hur vanliga värmevallningar och svettningar är hos kvinnor finns såväl tvärsnittsundersökningar som prospektiva undersökningar där kvinnor följts från den premenopausala perioden, med helt regelbundna menstruationer, till menopausen när hon således inte har menstruerat under minst ett år [1-4, 52]. Dessa undersökningar visar att mellan 50 och 80 procent av kvinnor har perioder med värmevallningar och svettningar. Besvären tycks kvarstå under några år hos de flesta men finns hos 15–20 procent fortfarande kvar 15 år efter menopaus. Omkring var tionde kvinna rapporterar vegetativa besvär redan när hon har regelbunden mens, oftast just före eller i början av blödningsdagarna.

Besvären också hos män

Det har länge varit känt att det finns ett samband mellan mannens reproduktiva förmåga, den sexuella funktionen och testiklarna. Det är därför näraliggande att förknippa mannens med åldern avtagande sexuella förmåga med testiklarnas funktion. Till skillnad från kvinnan och hennes klimakterium finns hos mannen inget avbrott i den reproduktiva funktionen. Hos den åldrande mannen sjunker androgenproduktionen gradvis, men under en betydligt längre tid än hos kvinnan [53]. Det finns hos män också en stor individuell variation, och alla män blir inte hypogonadala på en kliniskt signifikant nivå [54]. Prevalensen av åldersbetingad hypogonadism och av detta tillstånd framkallade symtom i den manliga befolkningen är för närvarande okänd. Bortsett från prostatacancerpatienter har i den medicinska litteraturen endast förekommit sporadiska rapporter av fall med svettningar och vallningar efter förlust av den testikulära funktionen efter trauma, operation av annan anledning än prostatacancer eller efter inflammatoriska tillstånd. Cabot studerade i slutet av förra seklet effekten av kastration som behandling av godartad prostatahyperplasi och beskrev sannolikt första gången »uncomfortable flushes of heat, similar to those experienced by women at the time of the menopause» [55]. Fenomenet sågs också vid postpubertal hypogonadism i 7 av 12 fall [56]. Heller och Meyers [57] rapporterade att 62 procent av deras fall med hypogonadism hade svettningar och värmevallningar. Werner, som 1939 första gången använde begreppet »manligt klimakterium» [58], redovisade några år senare ett material med 273 män med symtom som ansågs vara karakteristiska för gonadal hypofunktion [59]. Knappt en tredjedel av dessa män, som var i genomsnitt 54 år, hade värmevallningar och 18 procent hade svettningar. Det framgick dock inte hur materialet var selekterat.

Även hos män som blivit hypogonadala på grund av hypofystumör finns vegetativa besvär beskrivna [7], medan det finns synnerligen lite kunskap om förekomst av vegetativa besvär hos normala män i olika åldrar. En dansk studie angav att knappt en femtedel av friska 51-åriga män själva uppfattade att de led av klimakteriella besvär, bland annat bestående av vegetativa symtom [6].

Efter en plötslig hormonell förändring är värmevallningar och svettningar vanliga, såsom efter orkektomi eller behandling med GnRH-analog på grund av prostatacancer.

Symtomen hos män liknar dem hos kvinnor efter menopaus och kan liksom hos kvinnor objektiveras med till exempel evaporimeter och laserdoppler med flödesmätning [5]. Redan för mer än 50 år sedan rapporterades symtomen vid behandling av prostatacancer, och incidensen tycks vara densamma som hos kvinnor efter menopaus; mellan hälften och tre fjärdedelar av alla män som genomgår en farmakologisk eller kirurgisk kastration får denna typ av besvär.

I en retrospektiv undersökning av 77

TECKNING: CECILIA TORUDD (UR KLIMAKTERIEBOKEN. BONNIERS 1991)

ANNONS

ANNONS

män, som under en femårsperiod genomgått orkektomi eller fått GnRH-analog behandling, kunde vi kartlägga hur länge symtomen kvarstod [8]. Åttiofyra procent besvarade enkäten mellan 5 och 10 år efter insatt behandling. Av dessa hade ca 70 procent haft värmevallningar och svettningar efter påbörjad behandling, 48 procent hade fortfarande kvar sina besvär 5 år senare. Fortfarande 8 år efter kastrationen hade mer än 40 procent kvar sina symtom. De flesta män rapporterade att besvären hade samma frekvens och duration som när de debuterade men att de hade lärt sig leva med symtomen [8].

Samband mellan stress och värmevallningar

Eftersom minskade östrogennivåer bidrar till de vegetativa besvären har man antagit att överviktiga kvinnor, med högre perifer bildning av östrogen, borde kunna ha mindre vegetativa besvär. En enstaka studie har visat att så var fallet, men senare undersökningar har inte kunnat verifiera detta.

Vi lät en grupp kvinnor helt utan vegetativa besvär besvara ett så kallat stresshanteringsformulär, där de angav hur de reagerar i en lång rad olika situationer som innebär plötslig stress [60]. För att avgöra stabiliteten i testet lät vi kvinnorna åter besvara formuläret tre månader senare. Samtidigt ombads en annan grupp kvinnor, som sökt vår mottagning på grund av måttliga till svåra värmevallningar och svettningar, att besvara samma formulär såväl före som efter tre månaders ren östrogenbehandling. Kvinnorna genomgick också Eisencks personlighetstest.

Det visade sig att de kvinnor som överhuvudtaget inte hade haft några vegetativa besvär hade en bättre stresshantering än kvinnor med vegetativa besvär. Stresshanteringen, enligt formuläret, var oförändrad tre månader senare i båda grupperna. Således rapporterades fortfarande samma typ av stresshantering även sedan kvinnorna med vegetativa besvär blivit av med dessa med hjälp av östrogenbehandling. Kvinnorna med vegetativa besvär hade en högre grad av neuroticism, men samma grad av extrovertism enligt Eisencks personlighetstest.

Vår tolkning är att stresshantering och neuroticism kan spela roll för i vilken utsträckning man får och upplever vegetativa besvär.

Koppling till premenstruella besvär

Premenstruella besvär är synnerligen vanliga hos kvinnor i reproduktiv ålder, även om endast en mindre del av kvinnorna söker medicinsk hjälp för sina besvär [61, 62]. En av de få hormonella karakteristika man funnit hos kvinnor med uttalade premenstruella besvär är att de har en högre LH-pulsatilitet premenstruellt, vilket kan tänkas tala för en ökad känslighet för minskningen i β-endorfin före mens eller en mer påtaglig minskning under denna period [63]. Om känsligheten är mer påtaglig skulle det kunna innebära att de kvinnor som har påtagliga premenstruella besvär också löper en större risk att få vegetativa besvär efter menopaus, eftersom förändringar i β-endorfinaktiviteten också under den perioden troligen har betydelse.

Vi undersökte drygt 1 300 Linköpingskvinnor för att se om det fanns ett samband mellan tidigare premenstruella besvär och vegetativa besvär efter menopaus [64]. Svarsfrekvensen var ca 85 procent bland kvinnorna, som var 55 eller 56 år gamla. En signifikant association förelåg mellan vegetativa besvär efter menopaus och tidigare premenstruella besvär [64]. Denna association innehöll också ett slags »dos-respons» eftersom de kvinnor som ansåg sig ha mest uttalade vegetativa besvär också i störst utsträckning haft premenstruella besvär. I samma studie fann vi också att kvinnor med vegetativa besvär oftare angav att deras mödrar haft vegetativa besvär [64].

Sammanfattningsvis är alltså vegetativa besvär mycket vanliga hos kvinnor efter menopaus och hos män som genomgått kastrationsbehandling, men förekommer även hos regelbundet menstruerande kvinnor. Naturligtvis måste man i den kliniska situationen överväga att det finns andra typer av värmevallningar än de som orsakas av förändrad könssteroidbildning, till exempel vid tyroideasjukdom, feokromocytom eller karcinoid.

Orsaken till de vegetativa symtomen verkar vara att termostatens stabilitet rubbats, och detta i sin tur beror troligen på förändrad neurotransmittoraktivitet i hypotalamus, bland annat i β-endorfinaktiviteten. CGRP är en potent vasodilaterande peptid, som möjligen medierar värmevallningarna genom att frisättas från perivaskulära nerver. Livsstilsfaktorer och stressbenägenhet påverkar i vilken utsträckning kvinnor får respektive upplever vegetativa besvär efter menopaus.

Referenser

1. Berg G, Gottvall T, Hammar M, Lindgren R. Climacteric symtoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden, in 1986. Maturitas 1988; 10: 193-9.
4. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Maturitas 1992; 14: 103-15.
5. Frödin T, Ålund G, Varenhorst E. Measurements of skin blood-flow and water evaporation as a means of objectively assessing hot flushes after orchidectomy in patients with prostatic cancer. Prostate 1985; 7: 203-5.
8. Karling P, Hammar M, Varenhorst E. Prevalence and duration of vasomotor symtoms after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. J Urol 1994; 152; 1170-3.
10. Rebar R, Spitzer I. The physiology and measurements of hot flushes. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1284-8.
15. Freedman R, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flushes: Evaluation by ambulatory monitoring. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 436-9.
19. Chowen JA, Argente J, Vician L, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin messenger mRNA in hypothalamic neurons is increased by testosterone through aromatization to estradiol. Neuroendocrinology 1990; 52: 581-8.
21. Nappi C, Petralgia F, Gambardella A, De Masellis G, Di Carlo C, Genazanni AR et al. Relationship between cerebrospinal fluid β-endorphin and plasma pituitary-gonadal hormone levels in women. J Endocrinol Invest 1990: 13; 149-53.
25. Widdowson PS, Griffiths EC, Slater P. Body temperature effects of opioids administered into the periaqueductal grey area of the rat brain. Regul Pept 1983; 7: 259-67.
26. Spencer RL, Hruby VJ, Burks TF. Alteration of thermoregulatory set point with opioid agonists. J Pharmacol Exp Ther 1990; 252: 696-705.
39. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenco PE, River J et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. Nature 1983; 304: 129-35.
41. Wimalawansa SJ. Effects of in vivo stimulation on molecular forms of circulatory calcitonin gene-related peptide in man. Mol Cell Endocrinol 1990; 71: 13-9
43. Brain SD, Williams TJ, Tupins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. Nature 1989; 813: 54-64.
44. Jernbeck J, Edner M, Dalsgaard CJ, Pernow B. The effect of calcitonin gene-related peptide (CGRP) on human forearm blood flow. Clin Physiol 1990; 10: 335-43.
46. Wyon Y, Lindgren R, Lundeberg T, Hammar M. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symtoms, quality of life and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. Menopause 1995; 2: 3-12.
47. Chen JT, Hirai Y, Seimiya Y, Hasumi K, Shiraki M. Menopausal flushes and calcitonin-gene-related peptide. Lancet 1993; 342: 49.
48. Valentini A, Petralgia F, De Vita D, Nappi C, Margutti A, Uberti E et al. Changes of plasma calcitonin gene-related peptide levels in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 638-42.
51. Murkies AL, Lombard C, Strauss B, Wilcox G, Burger H, Morton M. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes; Effect of soy and wheat. Maturitas 1995; 21: 189-95.
54. Gooren LJG. The age-related decline of androgen levels in men: clinically significant? Br J Urol 1996; 78: 763-8.
63. Facchinetti F, Genazzani AD, Martignoni E, Fioroni L, Sances G, Genazzani AR. Neuroendocrine correlates of premenstrual syndrome: changes in the pulsatile pattern of plasma LH. Psychoneuroendocrinology 1990; 15: 269-77.

En fullständig referenslista kan erhållas från Mats Hammar, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping.