

Præmenstruel dysfori overses ofte

Kristian Høj Reveles Jensen^{1,2} & Karen Sinclair¹

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Afdeling
Esbjerg, Psykiatrien i
Region Syddanmark
2) Institut for
Neurovidenskab,
Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V05180382

Cykliske gener er en naturlig del af kvinders menstruationscyklus. I lutealfasen får mange kvinder fysiske og psykiske symptomer som bl.a. oppustethed, mangel på energi, øget appetit og irritabilitet, hvilket betegnes præmenstruelt syndrom (PMS). Præmenstruel dysfori (PMD) er derimod en lidelse med betydelig funktionsnedsættelse og sværere psykiske gener end ved PMS, f.eks. selvmordstanker.

PMD adskiller sig fra andre affektive lidelser, som er præget af angst og depression, ved at symptomerne er afhængige af menstruationscyklussen, varer i gennemsnit seks dage, sædvanligvis topper to dage, før menstruationen starter, og aftager, når menstruationen starter, således at kvinden i resten af cyklussen er i velbefindende og normalt fungerende [1]. Men symptomerne resulterer i sygedage og berører sociale relationer og arbejde også uden for den symptomatiske periode, hvilket påvirker livskvaliteten og derfor kan sammenlignes med invaliderende tilstande som arthritis eller kronisk depression [2, 3].

3-5% af kvinderne i den fertile alder menes at have PMD og selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) er påvist at kunne give en hurtig lindring af symptomerne [1-4]. Alligevel er diagnosen kontroversiel og kritiseres for at sygeliggøre kvinder og forstærke negative forestillinger, f.eks. at kvinder er hysteriske eller utilregnelige pga. deres cyklus [5, 6].

PMD er anerkendt i Sverige og Norge [6], men manglende litteratur i Danmark efterlader muligvis kvinder, som har PMD, stigmatiserede, fejldiagnosticerede eller ubehandlede. I denne statusartikel gives derfor en oversigt over diagnostik, prævalens, mulig ætiologi samt nuværende behandling af PMD.

PRÆMENSTRUEL DYSFORI

PMD er en formel affektiv lidelse i DSM-5 og giver bety-

delig funktionsnedsættelse, sværere psykiske symptomer og færre somatiske gener end PMS (Figur 1). PMD indgår ikke i ICD-10-klassifikationen, men i udkastet til ICD-11 foreslås det, at tilstanden bliver tildelt en unik kode og bliver dobbeltkodet under både »sygdomme i det genitourinære system« og »depressive lidelser«.

Udredning

Der mangler konsensus om, hvilke specifikke fysiske fund eller biologiske markører der bør anvendes til at stille diagnosen PMD [3]. Kritisk for diagnosen er, som før nævnt, at symptomerne debuterer efter ovulationen og aftager efter menstruationens start, og at der er en symptomfri periode før den næste ovulation, hvilket udelukker en cyklisk forværring af anden psykopatologi [2].

Differentialdiagnoser bør naturligvis udelukkes; somatiske sygdomme som migræne og irritabel tyktarm kan forværres op til menstruationen, og det er ligeledes nødvendigt at have bl.a. perimenopause, endometriose, polycystisk ovarie-syndrom, hyperprolaktinæmi og hypothyroidisme in mente, idet de kan forveksles med PMD [7], og op mod 40%, der henvender sig med formodet PMD, har en cyklisk forværring af en anden affektiv lidelse, såsom depression eller angst [8].

I de fleste studier anbefales det, at man bruger selvurderingsskemaet Daily Record of Severity of Problems (DRSP) i to måneder for at få bekræftet den cykliske symptomatologi og udelukke evt. forværring af anden sygdom [2, 9, 10]. Skemaet er udviklet specifikt til diagnosticering af PMD med en sekspunktsskala, hvor der evalueres 11 domæner af psykologiske og fysiske symptomer og tre punkter, der måler funktionsnedsættelse [9]. Skemaet er oversat til dansk af forfatterne (<https://goo.gl/xu6BVy>). Det anbefales desuden at anvende DRSP til vurdering af behandlingseffekten. Alternativt kan kvinden anvende en menstruations-app til smartphone som f.eks. »CLUE«[®], der er anbefalet af The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) til alle kvinder, eller »Me v PMDD«, som er designet specifikt til PMD af den amerikanske PMD-støtteforening.

Se Figur 2 med udredningsalgoritme.

Prævalens

I DMS-5 angives en prævalens af PMD på 3-5% af de fertile kvinder, mens prævalensen i et review af 16 epidemiologiske studier fra USA, Europa og Asien i peri-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Op mod 8% af kvinder i den fertile alder opfylder kriterierne for præmenstruel dysfori (PMD), der dækker over affektive symptomer som angst og depression i ugen op til menstruation.
- ▶ Den danske udgave af selvurderingsskemaet til diagnostik af PMD vil kunne anvendes til at øge antallet af kvinder, der behandles korrekt, og bidrage til at udelukke cyklisk forværring af anden sygdom.
- ▶ Symptomerne kan bl.a. behandles med selektive serotoningenoptagelseshæmmere alene i lutealfasen, hvilket giver lindring med begrænsede bivirkninger.

oden 1982-2002 estimeres til 3-8% [11]. I samme studie kritiseres de stringente kriterier i DMS-IV, og det hævdes, at reelt 13-18% lider af PMD, idet mange kvinder kan være nær tærsklen for at opfylde de nuværende PMD-kriterier. I et studie manglede kun et af kriterierne, oftest social og arbejdsmæssig dysfunktion, hos op mod 18% af kvinderne i alderen 14-24 år, for at de kunne klassificeres som havende PMD [12].

De fleste studier på området er dog retrospektive og mindre pålidelige pga. *recall bias* [1]. I et prospektivt studie fra USA udfyldte 1.246 kvinder i alderen 13-55 år DRSP, og deres urin blev testet dagligt i to sammenhængende cyklusser for at bestemme cyklusfasen. Her blev psykiatriske lidelser udelukket, og der blev kun fundet en prævalens af PMD på 1,3% [13].

Ætologi

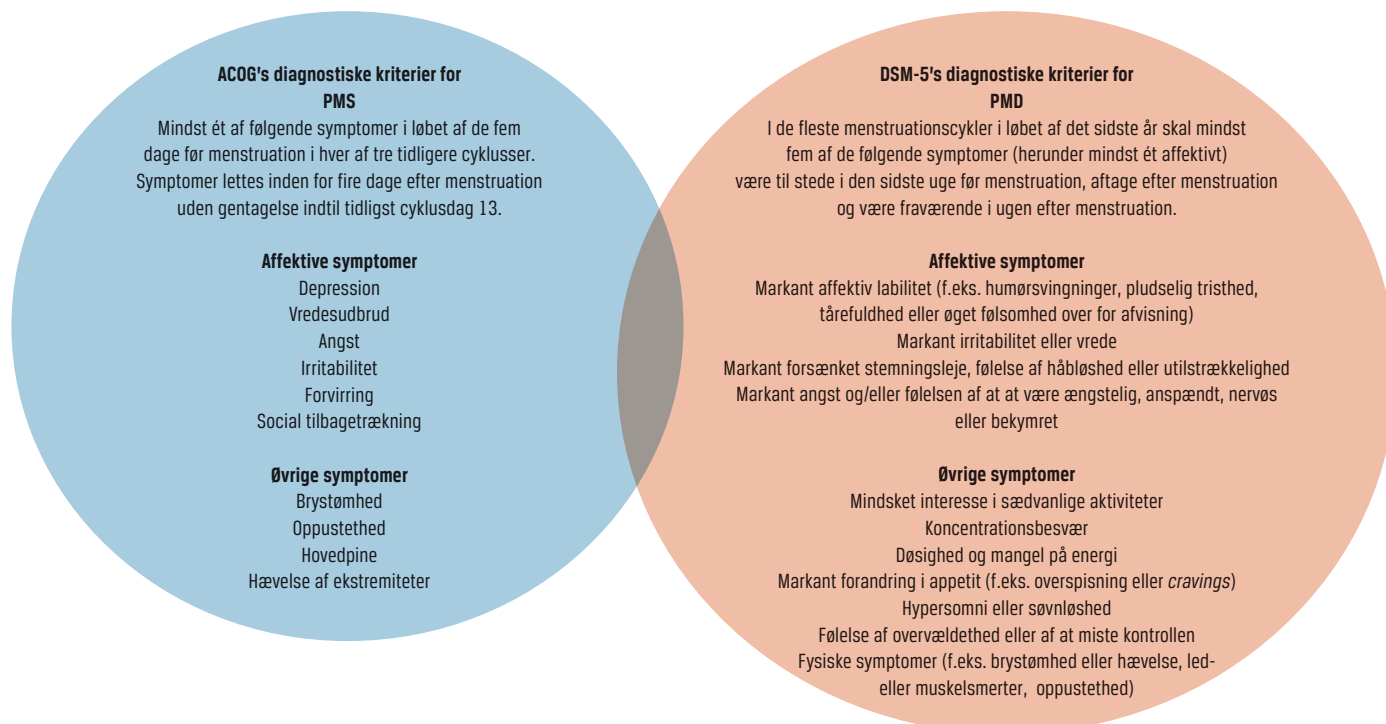
Patofysiologien bag PMD er ufuldstændigt forstået, men menes at kunne være resultatet af ændret følsomhed i hjernen for de normale hormonudsving under menstrationscyklus (Figur 3). Progesteronniveauet (P4) stiger kraftigt ved ovulation og falder hurtigt i de

sidste tre dage før menstruationen. Men effekten er formentlig ikke induceret af selve P4, da symptomerne ikke lindres af receptorantagonisten mifepriston [14]. Flere studier tyder på, at progesteronmetaboliten allopranolon (ALLO) spiller en central rolle [2, 14]. ALLO er som benzodiazepiner og alkohol en positiv modulator af gammaaminobutyrylsyre (GABA)-systemet og udøver anxiogene og anxiolytiske virkninger hos kvinder i en omvendt U-formet dosis-responskurve, men mistænkes for at have en paradoks anxiogen effekt ved PMD ligesom benzodiazepiner og alkohol hos visse individer af begge køn [14, 15]. Den formodede årsag til det ændrede respons på ALLO ved PMD er strukturel plasticitet af GABA_A-receptoren, da kombinationen af subunitter og farmakologiske egenskaber har vist sig at være ændrede ved forskellige reproduktive tilstande [14] og muligvis være induceret af længervarende stress [15].

I et lille studie (24 kvinder) havde kvinder med PMD hyppigere oplevet seksuelt misbrug, havde flere stressorer i hverdagen og et større stressrespons end raske kontrolpersoner [16]. Ligeledes har funktionel

FIGUR 1

Symptomer^a og diagnostiske kriterier for PMS og PMD. PMD medfører betydelig funktionsnedsættelse samt giver sværere psykiske symptomer og færre somatiske gener end PMS og omfatter symptomer, der ikke er medtaget i ACOG's kriterier for PMS. Det hyppigst rapporterede symptom ved PMD er irritabilitet (46%), hvilket tyder på, at irritabilitet kan være det kardinale træk ved PMD snarere end depressive symptomer [5]. PMD optrådte første gang i et appendix til DMS-III-R i 1987 under navnet *late luteal phase dysphoric disorder* og skiftede navn til *premenstrual dysphoric disorder* i DSM-IV-TR og fik tilføjede kriterier i punkt 4: *feelings of being keyed up or on edge*, hvilket kan oversættes til at være ængstelig, anspændt eller nervøs eller »letantændelig«. PMD er en formel affektiv lidelse i DSM-5, men indgår ikke i ICD-10. I udkastet til ICD-11 er PMD dobbeltkodet under »Sygdomme i det genitourinære system« og »Depressive lidelser«.



ACOG = The American College of Obstetricians and Gynecologists; PMD = præmenstruel dysfori; PMS = præmenstruelt syndrom.

a) Symptomerne giver markant forstyrrelse af arbejde, skole, sociale aktiviteter eller relationer til andre og er ikke forværring af anden sygdom eller medicinudløst.

MR-skanningsstudier vist ændringer i hjerneaktiviteten under menstruationscyklussen hos kvinder med PMD, især i lutealfasen i amygdala, der antages at generere følelsesmæssige reaktioner, og hvor koncentration af P4 er højest [17].

Depressive symptomer er også en del af PMD. Ændret serotonerg transmission er observeret ved PMD [3, 17], og både SSRI og tryptofan (et forstadie til serotonin) reducerer symptomerne [4, 19], men er ikke effektivt hos alle. Ved depression indtræder virkningen af SSRI efter uger, hvorimod virkningen ved PMD indtræder inden for dage [4], hvilket støtter en teori om midlertidig serotonerg dysfunktion [2, 15]. Den hurtige virkning menes dog af andre forskere at være resultatet af en interaktion med neuroaktive steroider, og at SSRI øger følsomheden af GABA_A-receptorer eller fremmer dannelsen af mere ALLO [14]. Derudover er der ikke fundet associationer til specifikke polymorfier i serotonintransporteren [20], hvilket yderligere støtter teorien om, at PMD ikke primært bundes i en serotonerg dysfunktion [14, 15].

Tvillingestudier har vist en heritabilitet på 35-56%

[19]. Ud over den manglende association til serotonintransporteren har studier af polymorfier i østrogenreceptorer vist modstridende resultater, hvorfor det er uklart, om de bidrager til patogenesen [20].

Uagtet usikkerheden om den eksakte biokemiske mekanisme tyder data på, at symptomerne er forårsaget af en ændring i central følsomhed snarere end en perifer hormonal abnormitet.

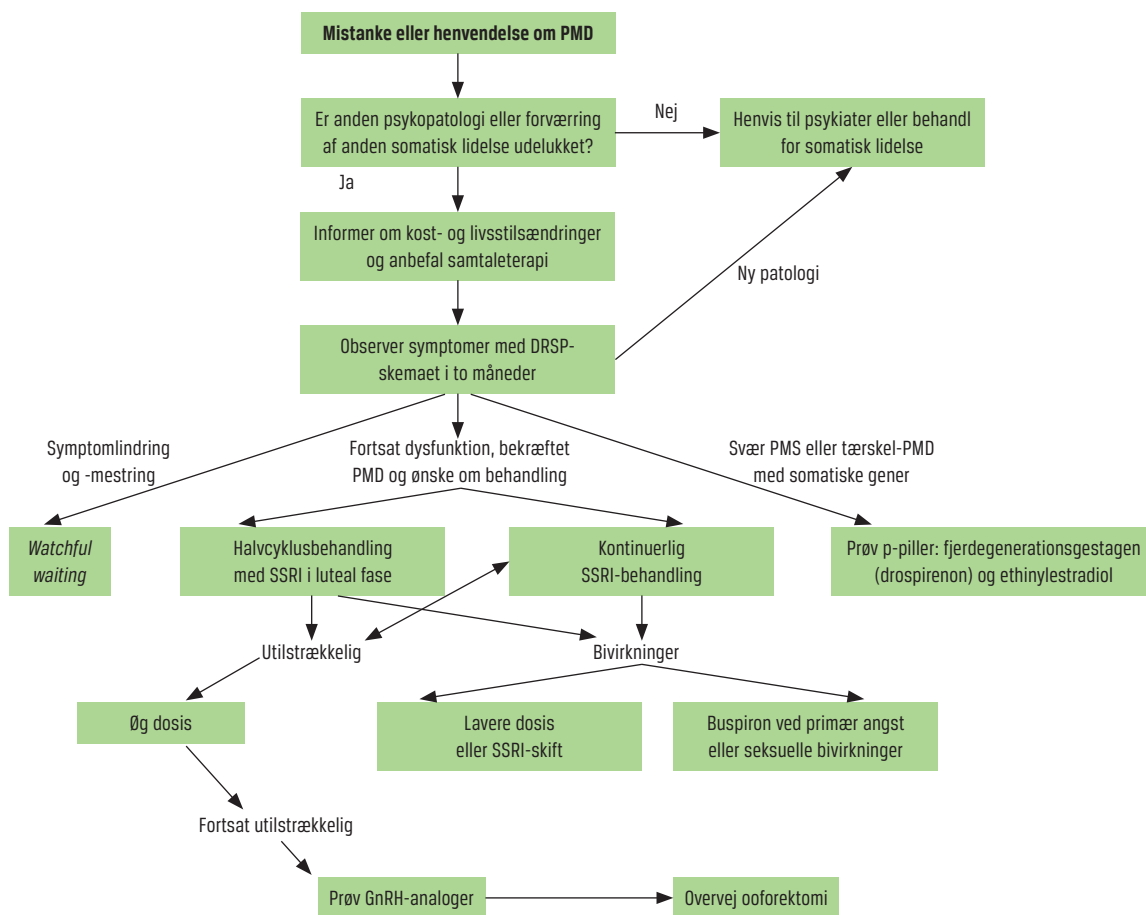
BEHANDLING

Nonfarmakologisk

Kvinder med PMS og PMD har et større alkoholforbrug end kvinder, der ikke har PMS og PMD, og affektive symptomer er en risikofaktor for overforbrug [21]. Kognitiv adfærdsterapi, hvor negative eller maladaptive tankemønstre identificeres og korrigeres for at fremme bedre mestringsstrategier, er i tre randomiserede kliniske forsøg (RCT) påvist at kunne reducere præmenstruelle symptomer [22]. I et RCT med 108 kvinder, som havde PMD, var terapi, SSRI-præparatet fluoxetin og kombination heraf ligeværdige efter seks måneder, men i terapigruppen var der efter et år færre,

FIGUR 2

Anbefalet udredning og behandling af PMD.



der opfyldte kriterierne for diagnosen, end i de to andre grupper [23].

Kvinder med PMD har ændret døgnrytme af kropstemperatur og melatoninniveau (nedsat sekretion svarende til som ved svær depression), og symptomerne menes at forværres i vintermånederne. Med den nuværende evidens kan lysterapi dog hverken anbefales eller afvises [2, 24, 25], og melatonintilskud er ikke undersøgt.

Håndkøbspræparater

Mange kvinder med PMD opsøger hverken læge eller ønsker receptpligtig medicin, men anvender i stedet håndkøbspræparater og akupunktur for at lindre de præmenstruelle gener.

Perikon har en kendt SSRI-lignende virkning, men er som flere andre naturpræparater uden dokumenteret effekt på PMD [26]. I et RCT (41 kvinder) sammenlignede man over to måneder virkningen af *Vitex agnus-castus* og fluoxetin på PMD og fandt dem overordnet ligeværdige [26]. Fluoxetin var imidlertid mere effektiv til de psykiske symptomer, mens *Vitex* mindskede de fysiske symptomer. Samlet er evidensgrundlaget for *Vitex* dog ikke overbevisende [26].

Hypokalæmi er forbundet med affektive symptomer. Calciumtilskud og D-vitamin tilskud anses for at stabilisere calciumhomøostasen, der svinger under menstruationscyklussen. I to studier har man fundet, at calciumtilskud lindrer PMS-symptomer såsom humørsvingninger og fysiske gener [27], mens der er utilstrækkelig evidens for effekt af D-vitamin. B₆-vitamin er en kofaktor i serotonin syntesen, men evidensen er ligesom for D-vitamin ikke overbevisende. Enkelte studier viser dog marginal lindring af de psykiske PMS-symptomer [26].

Se **Tabel 1** for oversigt over de undersøgte behandlinger.

Farmakologisk behandling

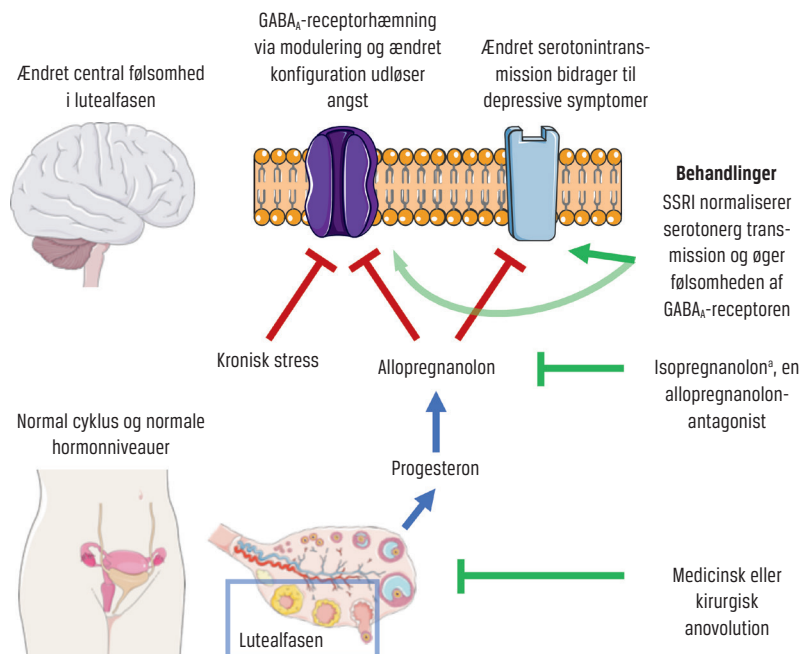
Baseret på teorier om de underliggende årsager til PMD er der to behandlingsstrategier. Den ene er målrettet hjernens GABA- og serotonin-system og den anden er rettet mod at modvirke svingninger i hormonniveauer (Figur 2 og Figur 3).

Selektive serotoninoptagelsehæmmere

SSRI er i en metaanalyse af 31 RCT'er påvist at lindre både psykiske og fysiske symptomer og bedre psykosociale funktioner hos op til 60-80% af kvinderne med PMD [4]. Typisk for kvinder med PMD er den hurtige behandlingseffekt af SSRI: Inden for den første cyklus og generelt inden for 1-2 dage ses der en effekt. Det hurtige respons muliggør intermitterende behandling i lutealfasen alene, hvilket minimerer seksuelle bivirkninger [4]. Valget af kontinuerlig kontra intermitte-

FIGUR 3

Patofysiologi og behandling af PMD. Symptomernes cykliske natur kan lede til den antagelse, at PMD er resultatet af en hormonal ubalance. Men kvinder med PMD har en intakt hypothalamus-hypofyse-gonade-akse og normale hormonniveauer gennem hele cyklus. PMD menes at være resultatet af øget følsomhed i hjernen for normale hormonudsving. Progesteron og metabolitten allopregnanolon stiger ved ovulation og falder hurtigst i de sidste tre dage før menstruation, hvilket menes at medføre ændret serotonerg transmission og en modulering af GABA_A-receptorer, hvilket giver depressive symptomer og angstsymptomer [14, 15]. Kronisk stress menes også at ændre GABA-receptorens konfiguration [15] og medføre et ændret stressrespons [16]. Evolutionært kan luteale humørsvingninger være rester af en »brunstyklus«, hvor den øgede aggression efter usuccesfuld befrugtning ville fremme brud med infertile partnere og muliggøre nye mere succesfulde parninger [18]. Denne teori antager dog monogami, hvilket er omdiskuteret i evolutionære sammenhænge. Se reference [3, 14-17] for en mere uddybende gennemgang af den formodede patofysiologi. Behandling retter sig mod ændring af neurotransmittorniveauer med SSRI eller at inducere anovulation.



GABA = gammaaminobutyrylsyre; PMD = præmenstruel dysfori; SSRI = selektiv serotoninoptagelsehæmmer.

a) Isopregnanolon (eller isoallopregnanolon) er ikke en godkendt behandling, men testes p.t. i kliniske fase 2-forsøg.

rende dosering tages under hensyntagen til aktuelle symptomer, bivirkninger, behandlingsrespons og ikke mindst kvindens præferencer.

Anden psykofarmaka

Nonserotonergiske antidepressiva er ikke effektive til behandling af PMD, men for buspiron, en partiel 5-HT₁-agonist, der anvendes mod angst, er der påvist en effekt. [28]. Buspiron kan være et alternativ til kvinder, der rammes af bivirkninger fra SSRI i form af nedsat libido eller anorgasme [1]. Sildenafil kan også bruges mod de seksuelle bivirkninger.

Hvis symptomerne overvejende er angst eller irritation, kan anxiolytika være en behandling. Enkelte studier viser en gevinst ved behandling med lavdosisalprazolam, men ikke andre benzodiazepiner [2, 7]. Pga. sedation og muligheden for misbrug er benzodiazepiner ikke førstvalg.

Hormonel behandling

P-piller med fjerdegenerationsgestagenet drospirenon og lavdosisethinylestradiol reducerer PMD-symptomer og er et alternativ til psykofarmaka [29].

Højdosisøstrogenplaster kan forsøges og skal gives med samtidig progestogen for at forhindre endometrial hyperplasi. Gonadotropin-releasing hormone-analoger undertrykker ovulation, men kan give svære bivirkninger og kræver samtidig hormonsubstitution, hvorfor de ikke kan anbefales som førstevalg [2, 30]. Ooforektomi er en permanent og invasiv løsning, der kun bør overvejes i svære tilfælde, hvor der ikke er opnået effekt af medicinsk behandling [1, 2].

Isopregnanolon, en GABA-modulerende steroidantagonist, der specifikt hæmmer ALLO, er på vej

som mulig injektionsbehandling for PMD og bliver p.t. afprøvet i kliniske fase 2-forsøg [14].

KONKLUSION

PMD er en overset affektiv lidelse hos op mod 8% af kvinder i den fertile alder. Der kræves en grundig udredning med DRSP for at udelukke cyklisk forværring af anden sygdom. Kvinder gennemgår 400-500 menstruationscykluser i deres levetid, og ubehandlet påvirker PMD livskvaliteten som ved kronisk sygdom. Patofysiologien menes primært at være en dysfunktion i GABA-systemet, men SSRI er nuværende førstevalg i behandlingen pga. den hurtig indtrædende effekt og de få bivirkninger.

TABEL 1

Oversigt over undersøgte behandlinger. Serotoningenoptagelseshæmmere er førstevalg.

Behandling, dagsdosis	Bivirkninger og interaktioner	Referencer
<i>SSRI'er</i>		
Escitalopram ^a , 10-20 mg	Seksuel dysfunktion: anorgasmi og nedsat libido	[1, 4, 7]
Citalopram ^a , 10-40 mg	Søvnbesvær: søvnløshed, sedation eller hypersomni	
Sertralin ^a , 50-150 mg	Gastrointestinalt: kvalme og diarré	
Paroxetin ^a , 20-30 mg		
Paroxetin-CR, 12,5-25 mg		
Fluoxetin ^a , 10-60 mg		
Venlafaxin ^c , 50-200 mg		[1, 7]
<i>Anxiolytika</i>		
Buspiron, 15-30 mg	Svimmelhed, hovedpine, nervøsitet, mareridt, og gastrointestinal	[28]
Alprazolam, 1-2 mg	Sedation og tolerans	[7]
<i>Hormoner</i>		
P-piller: drospirenon og ethinylestradiol, 3 mg og 20 µg	Smerter, kvalme, mastalgi, hovedpine, humørforstyrrelser, acne og vaginal candidiasis	[29]
Estradioldepotplaster hele cyklus og progesteron i 4 dage før menstruation, 100-200 µg og 100 mg	Vægtøgning, abdominalsmerter, kvalme, hovedpine, søvnløshed, myalgi, brystspænding og -hypertrofi	
Langvarig behandling medfører en stigende risiko for mammacancer.	[2, 30]	
GnRH-analoger ^d med hormonsubstitution	Hedetur, osteoporose og koronararteriesygdom	
<i>Kirurgi</i>		
Bilateral ooforektomi, permanent	Efterfølgende hormonsubstitution er nødvendig	[1, 2]
<i>Håndkøb</i>		
Pyridoxin: vitamin B ₆ , 50-100 mg	Perifer neuropati ved høje doser > 100 mg/dag	[26]
Calcium, 1.200-1.600 mg	Obstipation	[26, 27]
<i>Hypericum perforatum</i> : prikbladet perikon, 900 mg	Aktiverer CYP450-systemet og øger effekten af SSRI'er, bivirkninger og risiko for serotonerget syndrom samt nedsætter effekten af p-piller og fotosensibilisering	[26]
<i>Vitex agnus-castus</i> : kyskhedstræ, 20-40 mg	Kvalme, kløe, hovedpine, søvnbesvær og vægtøgning	[26]
L-tryptofan, 6.000 mg	Som SSRI'er	[18]
<i>Terapi</i>		
Kognitiv adfærdsterapi, 10-12 sessioner over 3-6 mdr. som gruppeterapi eller individuelle sessioner	-	[22, 23]
Lysterapi, > 2.500 lux, morgen eller aften i præmenstruationsfasen	-	[25]

CR = *controlled release*; CYP450 = cytokrom P450; GnRH = gonadotropin-releasing hormone; PMD = præmenstruel dysfori; SSRI = selektiv serotoningenoptagelseshæmmer.

a) Godkendt af Food and Drug Administration, USA, specifikt til PMD.

b) Også godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur til PMD.

c) Serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmer.

d) Typisk leuprorelin 3,75 mg subkutan hver 4. uge.

SUMMARY

Kristian Høj Reveles Jensen & Karen Sinclair:

Premenstrual dysphoric disorder is often overlooked

Ugeskr Læger 2018;180:V05180382

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) is a cluster of severe affective symptoms recurring during the luteal phase of the menstrual cycle, and it affects up to 8% of menstruating women. In Denmark, this disorder is often overlooked. Unlike in the treatment of anxiety and depression, selective serotonin reuptake inhibitors need not be given continuously but can be effective when used only in the luteal phase. This review provides an overview of the current knowledge on the diagnosis and treatment of PMDD in Denmark.

KORRESPONDANCE: Kristian Høj Reveles Jensen.

E-mail: krijen@sund.ku.dk

ANTAGET: 14. september 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. november 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008;371:1200-10.
- Rapkin AJ, Lewis EI. Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Womens Health (Lond)* 2013;9:537-56.
- Matsumoto T, Asakura H, Hayashi T. Biopsychosocial aspects of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:67-73.
- Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001396.
- di Giulio G, Reissing ED. Premenstrual dysphoric disorder: prevalence, diagnostic considerations, and controversies. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009;27:201-10.
- Festin K, Hovellius B. Premenstruellt dysforiskt syndrom – dold sjukdom eller säljande idé? *Läkartidningen* 2007;104:2432-6.
- Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 2003;348:433-8.
- Bailey JW, Cohen LS. Prevalence of mood and anxiety disorders in women who seek treatment for premenstrual syndrome. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:1181-4.
- Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health* 2006;9: 41-9.
- Elliott H. Premenstrual dysphoric disorder. *N C Med J* 2002;63:72-5.
- Halbreich U, Borenstein J, Pearstein T et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(suppl 3):1-23.
- Wittchen HU, Becker E, Lieb R et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002;32:119-32.
- Gehlert S, Song IH, Chang CH et al. The prevalence of premenstrual dysphoric disorder in a randomly selected group of urban and rural women. *Psychol Med* 2009;39:129-36.
- Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010) – a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017;80:46-55.
- Bäckström T, Bixo M, Johansson M et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol* 2014;113:88-94.
- Girdler SS, Pedersen CA, Straneva PA et al. Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1998;81:163-78.
- Comasco E, Sundström-Poromaa I. Neuroimaging the menstrual cycle and premenstrual dysphoric disorder. *Current Psychiatry Rep* 2015;17:77.
- Gillings MR. Were there evolutionary advantages to premenstrual syndrome? *Evol Appl* 2014;7:897-904.
- Steinberg S, Annable L, Young SN et al. A placebo-controlled clinical trial of l-tryptophan in premenstrual dysphoria. *Biol Psychiatry* 1999;45:313-20.
- McEvoy K, Osborne LM, Nanavati J et al. Reproductive affective disorders: a review of the genetic evidence for premenstrual dysphoric disorder and postpartum depression. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:94.
- Nyberg S, Wahlström G, Bäckström T et al. Altered sensitivity to alco-

- hol in the late luteal phase among patients with premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:767-77.
- Lustyk MK, Gerrish WG, Shaver S et al. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2009;12:85-96.
- Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ et al. A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2009;23:193-9.
- Maskall DD, Lam RW, Misri S et al. Seasonality of symptoms in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1436-41.
- Krasnik C, Montori VM, Guyatt GH et al. The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:658-61.
- Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e407-e429.
- Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. Cyclical changes in calcium metabolism across the menstrual cycle in women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2952-9.
- Landén M, Eriksson O, Sundblad C et al. Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria: a comparison of buspirone, nefazodone and placebo. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:292-8.
- Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD006586.
- Green LJ, O'Brien PMS, Panay N et al, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. *BJOG* 2017;124:e73-e105.