

Menstrual cycle variation in catecholamine signaling and central nervous system function in relation to ADHD

Abstract

Ovarian steroids influence neural signaling, but the mechanisms connecting menstrual-cycle variation to attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) remain uncertain. This critical narrative review integrates clinical ADHD studies with human neuroimaging and cognitive research, endocrine manipulation in premenstrual dysphoric disorder (PMDD), and animal and cellular experiments. Literature identification used eleven Europe PMC search families through 5 September 2026, supplemented by targeted reference searches. Sources were selected for clinical relevance, mechanistic specificity and informative counterevidence; the search did not constitute systematic eligibility screening. Small prospective studies support cycle-associated symptom variation in some participants, while the timing of vulnerability differs across populations. No direct ADHD study in the selected evidence set established a cycle-dependent central dopamine or norepinephrine mechanism. Preclinical estradiol effects are region-, endpoint- and exposure-dependent, and human dopamine imaging includes null findings. A large meta-analysis argues against a universal average cycle-phase deficit in objective cognition, without resolving clinically susceptible subgroups or everyday impairment. PMDD manipulation studies provide stronger causal evidence for sensitivity to changing steroid exposure, but their mechanisms cannot be assumed to generalize to ADHD. Perceived variation in medication benefit must be distinguished from altered drug exposure, pharmacodynamic response and additional mood, sleep or pain burden. The review develops eight competing hypotheses and a staged research programme combining prospective phenotyping, hormone-informed sampling, pharmacokinetic assessment and randomized intervention. Current evidence supports investigating individual vulnerability while leaving universal cycle-based treatment rules unestablished.

Keywords: menstrual cycle; estradiol; progesterone; dopamine; norepinephrine; ADHD; premenstrual dysphoric disorder

1 Introduction

Reports of menstrual variation in attention, emotional regulation and treatment benefit raise an important question in ADHD: does ovarian steroid variation alter the neurobiology of the disorder, add a partly independent burden, or change how impairment is perceived and managed? These explanations imply different measurements and interventions. Recent reviews identify a small and heterogeneous literature spanning menstrual symptoms and other reproductive transitions. Treating these observations as a single demonstration that low estrogen reduces dopamine and worsens ADHD would exceed the available evidence. [1, 2]

The challenge is partly one of scale. Cellular regulation of a catecholamine enzyme, striatal receptor binding, performance on a working-memory task and difficulty completing everyday responsibilities are related but distinct outcomes. Evidence at one level can motivate a hypothesis at another without establishing its magnitude, direction or clinical importance. This distinction is especially consequential when interpreting menstrual symptoms during stimulant treatment: greater impairment under medication does not, by itself, indicate a smaller treatment effect.

This review examines menstrual variation in catecholamine signaling and broader central nervous sys-

tem (CNS) function to evaluate plausible mechanisms of ADHD-related symptom change. Its central argument is that the literature supports heterogeneous sensitivity to ovarian hormone context, while leaving the mediating pathways unresolved. Human ADHD observations are considered alongside mechanistic and contrary evidence, rather than given a neurotransmitter explanation in advance. PMDD is treated as a clinically informative comparator; objective cognition, neuroimaging, sleep, stress and pain are included where they constrain interpretation or suggest testable alternatives. Pregnancy, postpartum, menopause and hormonal contraception provide context but are not pooled with natural ovulatory cycles.

2 Review methods

2.1 Literature identification and selection

This critical narrative review was developed from a broad literature discovery exercise conducted on 5 September 2026. Eleven title-and-abstract query families in the Europe PMC application programming interface covered ADHD and reproductive hormones; menstrual catecholamines; cognition; imaging; neurosteroids; sleep, stress and autonomic function; neurological symptoms; ovarian-hormone catecholamine mechanisms; stimulant pharmacology; hormonal contraception; and PMDD. First-publication dates were restricted to 1 January 1800 through 5 September 2026. No language filter was applied at retrieval, although this does not imply evaluation of every language or inaccessible source. Targeted PubMed, PubMed Central, publisher and reference-list searches supplemented the database search. Exact principal queries and retrieval accounting are provided in Supplementary Material S1.

The discovery corpus contained 11,383 deduplicated records. Deduplication prioritized lowercase DOI, then PMID when DOI was unavailable, and otherwise database source and identifier. Removal of 455 patent and 29 thesis records, followed by 14 targeted additions, produced a candidate library of 10,913 records. These counts describe retrieval, not fully screened studies or independent samples. The source report prioritized 136 references; the present article selects a focused subset for clinical relevance, mechanistic specificity, informative design and counterevidence. References were not selected through a prospectively registered systematic-review protocol. Independent human duplicate screening, exhaustive citation chasing and standardized study-level risk-of-bias assessments were not performed.

2.2 Evidence interpretation

Available abstracts and accessible full-text material were examined. Where only abstract-level evidence was available, interpretation was restricted to reported findings and access limitations were retained. Preprints were not used as evidential anchors in the main synthesis. Human clinical observations, human mechanistic measures and experimental animal or cellular findings were considered separately before integration. Sample overlap, endocrine ascertainment, medication handling, outcome specificity and null or unreplicated results informed qualitative appraisal. No new meta-analysis or formal certainty grading was undertaken. The proposed mechanisms and experiments are interpretive products of the synthesis, not empirical results. AI assistance in source discovery, synthesis and manuscript preparation is described in the disclosure statement.

3 Ovarian hormone exposure as a dynamic variable

In an ovulatory cycle, estradiol generally rises before ovulation, falls, and exhibits a smaller luteal rise; progesterone increases after ovulation and declines before menstruation. Consequently, early follicular low-steroid exposure, the immediate postovulatory transition, mid-luteal progesterone exposure and late-luteal withdrawal are distinct physiological conditions. The luteal phase cannot be treated as a uniformly low-estrogen interval. Calendar dates alone can misclassify these states because cycle length and ovulation timing vary. Methodological guidance therefore emphasizes appropriate phase ascertainment and prospective tracking. [3]

Hormone concentration and hormone change also require separate interpretation. A concentration below a participant's average need not be actively declining. Testing withdrawal sensitivity requires sufficiently frequent sampling to estimate trajectories, whereas a person-centered concentration model addresses relative exposure. Duration of exposure and prior hormonal state may matter if receptor or circuit adaptation produces different responses on rising and falling trajectories. Hormonal contraception presents a different exposure: synthetic formulations and hormone-free intervals cannot be inferred from endogenous-cycle phase labels. A withdrawal bleed does not establish ovulation.

Population definition should therefore record reproductive physiology and exogenous hormone exposure alongside diagnostic and demographic characteristics. Much existing research enrolled participants described as women or females, often with regular cycles. Its generalizability to gender-diverse menstruating populations, irregular or anovulatory cycles, and different contraceptive formulations remains uncertain. These limitations concern sampling and physiology; they do not imply that menstrual sensitivity is universal within any sex or gender category.

4 Catecholamine mechanisms and their translational limits

4.1 Dopamine synthesis release and receptor availability

Dopamine and norepinephrine regulate attention and control through circuits whose responses depend on receptor, region, task and arousal state. Prefrontal catecholamine modulation is often described by an inverted-U relationship: both insufficient and excessive stimulation can impair particular control functions. This framework cautions against assuming that every increase in dopamine improves cognition, or that a clinical diagnosis identifies an individual's position on a neurochemical response curve. [4]

Rodent preparations demonstrate rapid estradiol effects on stimulated striatal dopamine release. Subsequent receptor-manipulation work implicates interactions between estrogen signaling and metabotropic glutamate receptors in particular experimental conditions. These results establish biological plausibility and experimentally tractable pathways. They do not establish the size of an intact human menstrual-cycle effect, and ovariectomy with hormone replacement is not equivalent to natural cycling. [5, 6, 7]

Direct human evidence is less consistent with a simple monotonic account. A small repeated-measures PET study detected no phase difference in D2 receptor binding, and a study of ten women detected no follicular-luteal difference in striatal dopamine-transporter availability. A later D2-type PET investigation also reported no significant cycle-related binding change despite endocrine separation. Its inconsistent sample counts across sections limit precise sample reporting, but do not justify discarding the null result. [8, 9, 10]

These studies constrain specific markers, rather than all dopamine function. Binding potential depends on available sites, affinity, endogenous competition and analytic assumptions; transporter availability does

not measure phasic release. Conversely, a null finding in a small sample is not an equivalence demonstration. A cross-sectional PET study comparing 15 hormonal-contraception users, 21 naturally cycling women and 20 male comparators found higher synthesis capacity among users without corresponding differences in D2/3 binding or methylphenidate-evoked release. The separation among endpoints is informative, while nonrandomized exposure prevents a causal contraceptive interpretation. [11]

4.2 Catecholamine metabolism and cell context

Estradiol reduced COMT transcription in cellular experiments using human regulatory sequences. Follow-up work found suppression in MCF-7 cells but no COMT-mRNA response in a U138MG glial line. Such cell specificity is central to translation: a promoter effect in a cancer-cell preparation is not a measurement of cortical catecholamine clearance during menstruation. [12, 13]

A study of 24 women linked estradiol, COMT genotype and working-memory performance, providing a human hypothesis about state-dependent modulation. It remains an indirect inference about dopamine, not a validated biomarker or basis for genotype-guided ADHD treatment. Replication must address task dependence, repeated testing, genotype subgroup size and multiple comparisons. Mechanistic experiments should connect transcription to protein, enzyme activity and clearance in relevant neural preparations before assuming that these steps change together. [14]

4.3 Norepinephrine and arousal

Norepinephrine is particularly relevant to ADHD because locus-coeruleus and prefrontal pathways contribute to arousal and control. Yet the direct longitudinal human evidence connecting menstrual hormones, central norepinephrine and ADHD is sparse. Animal results also differ by endpoint. Estradiol increased expression of norepinephrine-synthetic enzymes in one protocol, whereas electrophysiological work found suppressed spontaneous locus-coeruleus firing after estradiol and increased firing after progesterone in estradiol-primed rats. A rhesus study found no steroid-related change in locus-coeruleus norepinephrine-transporter mRNA. These observations cannot be summarized as a uniform rise in norepinephrine output. [15, 16, 17]

Peripheral measures require similar restraint. A placebo-controlled reboxetine crossover in 16 healthy women found phase- and posture-dependent cardiovascular responses to transporter inhibition, not cortical transporter activity or ADHD efficacy. Plasma catecholamines, cardiovascular responses and integrated CSF metabolites do not selectively quantify synaptic norepinephrine in a particular brain region. Pupillometry can contribute to convergent investigation, but pupil diameter also reflects other neural and autonomic processes. An arousal hypothesis therefore needs behavior, endocrine characterization and independently informative physiological measures. [18, 19, 20, 21]

5 Neurosteroid sensitivity and the PMDD comparison

Progesterone-derived allopregnanolone positively modulates GABA-A receptors, but the behavioral consequences depend on receptor composition, exposure history and circuit context. Molecular enhancement of inhibition does not predict a uniformly calming clinical response. Neurosteroid sensitivity is a plausible alternative or complement to catecholamine explanations of cycle-linked emotional and attentional difficulty. [22]

PMDD provides unusually informative human manipulation evidence. Ovarian suppression followed

by hormone add-back elicited symptom recurrence in susceptible participants, with different responses in controls. A later experiment associated recurrence with the transition to add-back, followed by improvement during continued stable exposure. These findings support sensitivity to changing exposure rather than a necessary abnormality in absolute circulating concentrations. They do not establish that hormone withdrawal is the only relevant transition, or that ADHD without PMDD shares the same mechanism. [23, 24]

A small dutasteride experiment further implicated progesterone conversion pathways, with symptom mitigation in the higher-dose PMDD cohort. Because several steroid products are affected and the relevant cohort contained eight PMDD participants, the result does not isolate one receptor mechanism or establish an ADHD intervention. More direct receptor-manipulation experiments in mice support inhibitory adaptation as a biological possibility, while preserving the species and disease boundaries. [25, 26, 27]

The larger randomized sepranolone trial did not meet its primary symptom endpoint, illustrating that pathway plausibility does not guarantee clinical efficacy. [28]

Other human molecular evidence reinforces a broader model. Cycle-related serotonin-transporter binding changes have been reported in PMDD, but binding is not a direct readout of synaptic serotonin. Collectively, the PMDD literature suggests a strategy for ADHD research: ascertain cyclic affective symptoms prospectively and test neurosteroid-sensitive phenotypes separately from persistent ADHD symptoms. It does not justify assigning all menstrual inattention to either PMDD or dopamine deficiency. [29]

6 Cognition imaging and everyday functioning

6.1 Objective performance and clinical heterogeneity

A 2025 meta-analysis of 102 articles, 3,943 participants and 730 comparisons found no robust systematic phase differences across objectively scored cognitive domains. This argues against a universal average menstrual cognitive deficit. However, calendar-phase harmonization, imputation of some missing information, heterogeneous ascertainment and the populations represented limit the interpretation. A non-significant pooled contrast is not evidence that all individuals or clinical subgroups are equivalent across phases. [30]

Repeated-cycle research illustrates the importance of replication: initial hormone-cognition associations in 88 participants did not recur in the 68 assessed in a second cycle. In contrast, a randomized estradiol crossover investigation in a sample enriched for recent suicidal ideation reported perimenstrual effects on working memory and verbal fluency, but not inhibition; 44 participants entered the intention-to-treat analysis and 23 the per-protocol analysis. That clinical experiment was not an ADHD trial and cannot establish general cognitive enhancement. [31, 32]

Objective task performance, effort and daily functioning should consequently remain separate endpoints. Preserved laboratory accuracy may coexist with greater fatigue, reduced persistence or difficulty organizing unstructured activities. Conversely, perceived cognitive fog may occur without a measurable working-memory deficit. These possibilities require measurement rather than an assumption that either subjective or objective evidence is intrinsically decisive.

6.2 Imaging and physiological specificity

Dense neuroimaging has identified hormone-associated variation in network organization and brain structure. A six-phase 7T study in 27 participants linked hormones to medial temporal measures while accounting for blood flow and water content. Such work demonstrates the value of repeated sampling, but structural or connectivity changes alone do not establish functional impairment or identify dopamine as the mediator. [33, 34]

Hemodynamic interpretation is especially important. In a three-phase study of 26 participants, higher estradiol and progesterone were associated with greater perfusion and shorter arterial arrival time. Hormone-associated BOLD changes may therefore contain vascular as well as neural contributions. Joint assessment of perfusion, vascular reactivity, electrophysiology and performance can distinguish some alternatives; a visually compelling activation map cannot do so by itself. [35]

6.3 Sleep stress and pain

Sleep research reports relatively consistent menstrual variation in spindle activity and luteal temperature, with more heterogeneous changes in perceived sleep and other sleep measures. A meta-analysis of 121 longitudinal studies involving 2,641 participants found a small follicular-luteal basal cortisol difference, rather than evidence of a uniformly large menstrual stress effect. Cortisol, vagal activity and catecholamine signaling are different physiological outcomes. [36, 37, 38]

Migraine, menstrual pain and catamenial epilepsy demonstrate clinically meaningful hormone-associated vulnerability in particular disorders, but their mechanisms and treatment findings are diagnosis-specific. [39, 40] A randomized progesterone trial in 294 participants with epilepsy was negative on its primary responder comparison; subgroup signals cannot be generalized to ADHD. Similarly, a community study relating ADHD-screen status to heavy bleeding did not establish iron deficiency as a mechanism; ferritin was not measured, and its observational design could not establish mediation. Sleep, pain, mood and longer-term iron status are therefore potential contributors to impairment that should be characterized rather than presumed to mediate every cycle effect. [41, 42]

7 Direct evidence concerning ADHD

7.1 Prospective trajectories and lived experience

Roberts and colleagues followed 32 regularly cycling young women for 35 days, collecting saliva daily and assaying steroids every other day alongside daily ADHD symptom reports. Low person-relative estradiol in high progesterone or testosterone contexts predicted more next-day symptoms, particularly at higher trait impulsivity. Phase analyses suggested early postovulatory and early follicular vulnerability. This was a community symptom sample, not a cohort of 32 diagnosed ADHD patients, and the concentration models do not demonstrate effects of the rate of estradiol decline. [43]

Zaritsky and colleagues extended prospective observation to 30 participants treated with amphetamine salts. Across 35 daily surveys, symptoms were greatest during menstruation and lower in the mid-follicular interval, with associated negative mood variation. The available abstract supports symptoms varying during treatment, but does not establish serial drug concentrations or a randomized efficacy comparison. In 30 adolescent girls diagnosed with ADHD, Padilla and colleagues reported exploratory cognitive profiles across two cycle sessions; access to the publisher abstract was insufficient to appraise

hormone confirmation and medication handling. These observations are informative early signals rather than replicated biological subtypes. [44, 45]

Qualitative interviews with ten stimulant-treated participants described perceived cycle-linked changes, including mid-luteal difficulty and uncertainty about medication benefit. Such accounts identify outcomes and hypotheses that laboratory studies can miss, but selected interviews cannot estimate prevalence or a causal effect. Across these designs, the vulnerable interval is not uniform. Differences may reflect hormone ascertainment, age, treatment, affective comorbidity, outcome selection or real biological heterogeneity. Table 1 summarizes the principal direct studies. [46]

Table 1 Selected direct clinical evidence concerning ADHD and the menstrual cycle

Study and design	Sample and assessment	Finding and interpretive limit
Roberts et al 2018 [43]	32 community participants; 35 days; saliva collected daily and steroids assayed every other day.	Relative hormone levels predicted next-day symptoms in some hormonal and impulsivity contexts. Not a diagnosed ADHD cohort; does not establish hormone-slope effects.
Zaritsky et al 2026 [44]	30 amphetamine-treated participants; 35 daily surveys.	Greater menstrual than mid-follicular symptoms, associated with negative mood. Abstract-level appraisal; no demonstrated exposure or treatment-effect change.
Padilla et al 2026 [45]	30 adolescent girls with ADHD; two cognitive-testing visits.	Exploratory declining and stable profiles. Abstract-only methods; small derived groups need replication.
Bürger et al 2024 [46]	10 selected stimulant-treated participants; qualitative interviews.	Perceived cycle-linked functioning and medication variation, including mid-luteal difficulty. No prevalence or causal estimate.
Broughton et al 2025 [47]	715 online respondents; overlapping ADHD definitions; retrospective PMDD screening.	Provisional PMDD 31.4% in reported clinical ADHD versus 9.8% in reference group. Selected screening proportions, not population diagnostic prevalence.
de Jong et al 2023 [48]	9 ADHD clinic patients; individualized premenstrual stimulant increases; 6-24 months.	All reported improvement and continuation. Uncontrolled and unblinded; generates a trial hypothesis rather than an efficacy or general safety estimate.

7.2 ADHD PMDD and premenstrual exacerbation

ADHD, PMDD and premenstrual exacerbation address different temporal patterns. Persistent developmental ADHD symptoms can coexist with a cyclic affective syndrome or worsen alongside pain, sleep disruption and mood symptoms. A high late-luteal symptom score alone does not distinguish these possibilities.

In an online survey of 715 participants, provisional PMDD was reported in 31.4% of those reporting a clinical ADHD diagnosis and 9.8% of the non-ADHD reference group; an overlapping ASRS-defined group had a higher proportion. These are recruited-group screening estimates, not population diagnostic prevalence. Retrospective screening cannot reliably distinguish prospectively confirmed PMDD from exacerbation of another condition. A small clinical-ADHD subgroup without reported depression or anxiety also yielded imprecise estimates, leaving the contribution of affective comorbidity unresolved. [47]

A repeated-phase study of 58 participants with PMDD and 50 controls found attention-related and impulsivity difficulties, including greater late-luteal burden. These were self-reported outcomes rather than objective cognitive test results. A larger specialist ADHD clinic sample also reported reproductive mood-symptom burden, but selection and retrospective measurement limit causal interpretation. The appropriate next comparison crosses clinically established ADHD with prospectively assessed PMDD, retaining both comorbid and single-diagnosis groups. [49, 50]

7.3 Medication benefit and exposure

Small placebo-controlled laboratory studies in healthy women reported phase-related differences in subjective d-amphetamine effects under some conditions. Such endpoints concern acute drug experience and cannot be equated with sustained ADHD symptom control. A nine-patient ADHD case series subsequently described improvement after individualized premenstrual stimulant increases, with follow-up of 6-24 months. Its absence of blinding and a concurrent control, heterogeneous medications and comorbidities, and evolving assessment procedures preclude a general efficacy or safety estimate. [48, 51, 52, 53]

At least four explanations remain possible when benefit seems reduced: lower exposure, altered pharmacodynamic response, greater background impairment, or added sleep, pain and mood burden. Stable prescription dose does not demonstrate stable exposure. Conversely, equivalent plasma exposure would not establish equal brain exposure or equal drug effect. A predose measurement during chronic treatment is not necessarily untreated, and a pre-post dose comparison can be affected by time and practice. Estimating treatment benefit requires an appropriate randomized contrast. The evidence reviewed therefore leaves a universal cycle-adjusted dosing algorithm unestablished.

8 Integrative interpretation and research priorities

8.1 Competing mechanisms

The evidence favors a multilevel research model in which hormone context can affect several pathways while daily functioning depends on treatment and environmental demands. This model is a set of testable alternatives, not an assertion that every pathway operates in every patient. In particular, the total association between hormone trajectory and functioning differs from a treatment-by-hormone interaction or a pathway-specific causal effect. Adjusting for mood may remove a mediated component of interest, whereas ignoring pre-existing affective illness may leave confounding; covariate selection must follow the question.

Table 2 states eight hypotheses and the observations that would discriminate among them. Hormone-transition sensitivity and neurosteroid adaptation concern exposure history; altered drug exposure concerns pharmacokinetics; sleep, pain and mood may add or transmit burden. State-dependent catecholamine effects, vascular contributions to imaging, stress-related arousal vulnerability and cell-specific COMT regulation provide more constrained mechanistic questions. These proposals arise from the reviewed evidence but are not established findings. They should be prespecified and tested against their nearest alternatives, including informative negative results.

Table 2 Competing hypotheses and discriminating tests

Hypothesis	Discriminating experiment	Finding that would weaken it
1 Hormone transitions	Repeated dense endocrine sampling; compare level and trajectory models in held-out cycles.	Trajectory terms add no meaningful predictive information beyond concentration with adequate measurement precision.
2 Neurosteroid sensitivity	Cross ADHD and prospectively confirmed PMDD; compare endocrine transition with stable exposure.	No reproducible transition sensitivity in the proposed subgroup despite appropriate exposure and target engagement.
3 Altered drug exposure	Observed dosing and serial concentrations in verified hormone states; prespecified equivalence margins.	Exposure equivalence with reproducible functional variation weakens a systemic pharmacokinetic explanation.
4 Sleep pain or mood pathways	Prospective temporal measurement followed by a targeted intervention and matched control.	Reliable mediator improvement without meaningful functional benefit weakens the proposed causal pathway.
5 State-dependent catecholamines	Hormone-state by task-demand or randomized perturbation interaction; independent baseline and replication.	No reproducible prespecified interaction despite adequate exposure and task sensitivity.
6 Vascular contribution or compensation	Combine perfusion-calibrated imaging, EEG, performance equivalence and effort outcomes.	Convergent neural change after vascular control weakens a vascular-only account; no added effort weakens compensation.
7 Stress-related arousal vulnerability	Randomized stress and neutral conditions across verified phases; lapses and convergent physiology.	Effects limited to peripheral resting measures, without a replicable phase-by-stress behavioral interaction.
8 Cell-specific COMT regulation	Multiple donor neural cultures; changing versus matched constant exposure; COMT knockdown and rescue.	Absent neural COMT effects with receptor engagement, or clearance effects that persist after COMT removal.

8.2 A staged empirical programme

The first priority is a reproducible clinical phenotype. A longitudinal study should distinguish ADHD and PMDD status in four groups, establish cyclic symptoms prospectively over at least two screening cycles, and observe additional cycles for estimation and validation. Hormone-informed sampling should distinguish concentration from change, with denser measurements around transitions. Brief daily functional outcomes, medication timing, mood, sleep, pain and bleeding should accompany endocrine measures. Repeated laboratory visits can add objective control, response-time variability and effort outcomes, but longer-recall ADHD scales should not simply be relabeled as validated daily measures.

A pharmacokinetic substudy should use observed, formulation-specific dosing and serial concentrations at verified endocrine states, together with adherence and relevant physiological information. Exposure equivalence requires a prespecified margin and adequate precision, not a nonsignificant test. A clinical crossover trial can then test a clinician-selected adjustment against an indistinguishable control during prospectively established vulnerable windows while maintaining the underlying regimen where appropriate. Randomization, allocation blinding, adverse-effect assessment and repeated cycles are nec-

essary to estimate benefit rather than expectancy. Detailed proposed designs are provided in Supplementary Material S2; they are research proposals, not prescribing schedules.

Analyses should distinguish participant, cycle and day, separate within-person hormone deviations from between-person differences, and address serial correlation and informative missingness. Defining vulnerability and testing it in the same data risks optimistic subgroup claims. More daily observations do not replace independent participants for interaction estimation. Sample size should be based on simulation of the actual design, incorporating measurement error, missingness and a clinically meaningful primary estimand. Target engagement and temporal ordering strengthen mechanistic tests, but observational mediation remains dependent on assumptions about confounding.

9 Limitations

This review prioritizes explanatory coherence and counterevidence rather than exhaustive eligibility-based coverage. The broad retrieval library contains adjacent literature and does not provide a denominator for the prevalence of positive findings. Selection was purposive, access depth varied, and formal study-level risk-of-bias assessment and independent human duplicate screening were not completed. Quantitative effects across heterogeneous populations and outcomes were not pooled. These features limit any claim of completeness or graded certainty.

The underlying clinical evidence is also constrained by small samples, selected recruitment, retrospective symptom attribution, inconsistent hormone confirmation and limited control of medication exposure. Several recent ADHD reports were accessible only at abstract level. Repeated measures improve temporal resolution but do not establish population representativeness. General-cognition findings do not settle clinical subgroups, and disease-specific endocrine manipulation does not automatically transfer from PMDD or epilepsy to ADHD. Animal and cellular experiments isolate mechanisms at the cost of physiological and clinical comparability.

The article's hypotheses therefore require independent prospective testing. The strongest translational claim currently supported is that individual cycle-associated impairment merits careful characterization. The reviewed evidence does not establish a menstrual catecholamine deficiency syndrome, a diagnostic hormone threshold, or a generally effective cycle-based medication strategy.

10 Conclusions

Menstrual-cycle variation offers a plausible context for changes in ADHD-related functioning, but direct evidence linking those changes to central catecholamines remains incomplete. Preclinical findings support several hormone-sensitive mechanisms, while human dopamine imaging and general cognitive research constrain a universal impairment model. PMDD experiments establish clinically relevant steroid sensitivity in a susceptible population and motivate, rather than confirm, analogous mechanisms in ADHD. Progress depends on distinguishing hormone levels from transitions, symptoms under treatment from treatment effects, and direct neural measurements from physiological proxies. Prospective phenotyping followed by targeted and randomized experiments can convert these distinctions into clinically informative evidence.

Disclosure of AI assistance

OpenAI Codex was used to assist literature discovery, source summarization, evidence organization, manuscript drafting and revision, hypothesis development, bilingual translation, and preparation of tables and supplementary materials. This assistance does not constitute independent human screening or peer review. No original human-participant data were collected for this review.

Supplementary materials

Supplementary Material S1 provides the principal search queries, retrieval accounting and source-verification notes. Supplementary Material S2 describes proposed experimental designs. The reference list and its numbering are identical in the English and Japanese editions; the Japanese edition is a translation of the same review rather than an independent study.

References

- [1] Osianlis E, Thomas EHX, Jenkins LM, Gurvich C. ADHD and Sex Hormones in Females: A Systematic Review. *J Atten Disord*. 2025;29(9):706-723. <https://doi.org/10.1177/10870547251332319>
- [2] Kennedy G, Baran-Goldwax M, Lippé S. Menstrual health and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A scoping review. *Womens Health (Lond)*. 2026;22:17455057261460285. <https://doi.org/10.1177/17455057261460285>
- [3] Schmalenberger KM, Tauseef HA, Barone JC, Owens SA, Lieberman L, Jarczok MN, et al. How to study the menstrual cycle: Practical tools and recommendations. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;123:104895. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104895>
- [4] Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e113-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- [5] Becker JB. Direct effect of 17 beta-estradiol on striatum: sex differences in dopamine release. *Synapse*. 1990;5(2):157-164. <https://doi.org/10.1002/syn.890050211>
- [6] Becker JB. Estrogen rapidly potentiates amphetamine-induced striatal dopamine release and rotational behavior during microdialysis. *Neurosci Lett*. 1990;118(2):169-171. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90618-j](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90618-j)
- [7] Song Z, Yang H, Peckham EM, Becker JB. Estradiol-Induced Potentiation of Dopamine Release in Dorsal Striatum Following Amphetamine Administration Requires Estradiol Receptors and mGlu5. *eNeuro*. 2019;6(1):ENEURO.0446-18.2019. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0446-18.2019>
- [8] Nordström AL, Olsson H, Halldin C. A PET study of D2 dopamine receptor density at different phases of the menstrual cycle. *Psychiatry Res*. 1998;83(1):1-6. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(98\)00021-3](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(98)00021-3)
- [9] Best SE, Sarrel PM, Malison RT, Laruelle M, Zoghbi SS, Baldwin RM, et al. Striatal dopamine transporter availability with [123I]beta-CIT SPECT is unrelated to gender or menstrual cycle. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;183(2):181-189. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0158-5>
- [10] Petersen N, Rapkin AJ, Okita K, Kinney KR, Mizuno T, Mandelkern MA, et al. Striatal dopamine D2-type receptor availability and peripheral 17 β -estradiol. *Mol Psychiatry*. 2021;26(6):2038-2047. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01000-1>
- [11] Taylor CM, Furman DJ, Berry AS, White RL 3rd, Jagust WJ, D'Esposito M, et al. Striatal dopamine synthesis and cognitive flexibility differ between hormonal contraceptive users and nonusers. *Cereb Cortex*. 2023;33(13):8485-8495. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad134>
- [12] Xie T, Ho SL, Ramsden D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol*. 1999;56(1):31-38. <https://doi.org/10.1124/mol.56.1.31>
- [13] Jiang H, Xie T, Ramsden DB, Ho SL. Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*. 2003;45(7):1011-1018. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(03\)00286-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(03)00286-7)
- [14] Jacobs E, D'Esposito M. Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health. *J Neurosci*. 2011;31(14):5286-5293. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.6394-10.2011>
- [15] Serova L, Rivkin M, Nakashima A, Sabban EL. Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus. *Neuroendocrinology*. 2002;75(3):193-200. <https://doi.org/10.1159/000048237>

- [16] Szawka RE, Rodovalho GV, Monteiro PM, Carrer HF, Anselmo-Franci JA. Ovarian-steroid modulation of locus coeruleus activity in female rats: involvement in luteinising hormone regulation. *J Neuroendocrinol.* 2009;21(7):629-639. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01880.x>
- [17] Schutzer WE, Bethea CL. Lack of ovarian steroid hormone regulation of norepinephrine transporter mRNA expression in the non-human primate locus coeruleus. *Psychoneuroendocrinology.* 1997;22(5):325-336. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(97\)00031-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00031-0)
- [18] Moldovanova I, Schroeder C, Jacob G, Hiemke C, Diedrich A, Luft FC, et al. Hormonal influences on cardiovascular norepinephrine transporter responses in healthy women. *Hypertension.* 2008;51(4):1203-1209. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.107433>
- [19] Parry BL, Gerner RH, Wilkins JN, Halaris AE, Carlson HE, Hershman JM, et al. CSF and endocrine studies of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 1991;5(2):127-137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1930615/>
- [20] Eriksson E, Alling C, Andersch B, Andersson K, Berggren U. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites. A preliminary study of their relation to menstrual cycle phase, sex steroids, and pituitary hormones in healthy women and in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 1994;11(3):201-213. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1380107>
- [21] Joshi S, Li Y, Kalwani RM, Gold JJ. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron.* 2016;89(1). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.028>
- [22] Hantsoo L, Epperson CN. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol Stress.* 2020;12:100213. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100213>
- [23] 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(4):209-216. <https://doi.org/10.1056/nejm199801223380401>
- [24] Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK, Koziol DE, Thompson KD, Schenkel L, et al. Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Following Ovarian Suppression: Triggered by Change in Ovarian Steroid Levels But Not Continuous Stable Levels. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):980-989. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101113>
- [25] Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, Koziol DE, Morrow AL, Schiller CE, et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(4):1093-1102. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.246>
- [26] Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci.* 2005;8(6):797-804. <https://doi.org/10.1038/nn1469>
- [27] Maguire J, Mody I. Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABA(A) receptors: relevance to the ovarian cycle and stress. *J Neurosci.* 2007;27(9):2155-2162. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4945-06.2007>
- [28] Bäckström T, Ekberg K, Hirschberg AL, Bixo M, Epperson CN, Briggs P, et al. A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;133:105426. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105426>
- [29] Sacher J, Zsido RG, Barth C, Zientek F, Rullmann M, Luthardt J, et al. Increase in Serotonin Transporter Binding in Patients With Premenstrual Dysphoric Disorder Across the Menstrual Cycle: A Case-Control Longitudinal Neuroreceptor Ligand Positron Emission Tomography Imaging Study. *Biol Psychiatry.* 2023;93(12):1081-1088. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.12.023>

- [30] Jang D, Zhang J, Elfenbein HA. Menstrual cycle effects on cognitive performance: A meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(3):e0318576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0318576>
- [31] Leeners B, Kruger THC, Geraedts K, Tronci E, Mancini T, Ille F, et al. Lack of Associations between Female Hormone Levels and Visuospatial Working Memory, Divided Attention and Cognitive Bias across Two Consecutive Menstrual Cycles. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:120. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00120>
- [32] Schmalenberger KM, Mulligan EM, Barone JC, Nagpal A, Divine MM, Maki PM, et al. Effects of acute estradiol administration on perimenstrual worsening of working memory, verbal fluency, and inhibition in patients with suicidal ideation: A randomized, crossover clinical trial. *Psychiatry Res*. 2024;342:116188. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116188>
- [33] Pritschet L, Santander T, Taylor CM, Layher E, Yu S, Miller MB, et al. Functional reorganization of brain networks across the human menstrual cycle. *Neuroimage*. 2020;220:117091. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117091>
- [34] Zsido RG et al. Ultra-high-field 7T MRI reveals changes in human medial temporal lobe volume in female adults during menstrual cycle. *Nature Mental Health*. 2023;1:761-771. <https://doi.org/10.1038/s44220-023-00125-w>
- [35] Wright ME, Driver ID, Crofts C, Davies S, Chandler H, Germuska M, et al. Endocrine modulation of cortical and retinal baseline perfusion across the menstrual cycle. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2026;46(7):1889-1904. <https://doi.org/10.1177/0271678x261421106>
- [36] Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Med*. 2007;8(6):613-622. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.09.011>
- [37] Alzueta E, Baker FC. The Menstrual Cycle and Sleep. *Sleep Med Clin*. 2023;18(4):399-413. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2023.06.003>
- [38] Klusmann H, Schulze L, Engel S, Bücklein E, Daehn D, Lozza-Fiacco S, et al. HPA axis activity across the menstrual cycle - a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Front Neuroendocrinol*. 2022;66:100998. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100998>
- [39] MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67(12):2154-2158. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233888.18228.19>
- [40] Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur J Pain*. 2015;19(10):1389-1405. <https://doi.org/10.1002/ejp.714>
- [41] Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, Kalayjian LA, Heck CN, Sperling MR, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology*. 2012;78(24):1959-1966. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318259e1f9>
- [42] MacLean B, Buissink P, Louw V, Chen W, Richards T. Women with Symptoms Suggestive of ADHD Are More Likely to Report Symptoms of Iron Deficiency and Heavy Menstrual Bleeding. *Nutrients*. 2025;17(5):785. <https://doi.org/10.3390/nu17050785>
- [43] Roberts B, Eisenlohr-Moul T, Martel MM. Reproductive steroids and ADHD symptoms across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;88:105-114. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.11.015>
- [44] Zaritsky R, Reed SC, Evans SM. Changes in ADHD Symptoms and Mood Across the Menstrual Cycle in Females Treated With Stimulants: A Pilot Study. *J Atten Disord*. 2026;30(3):329-341. <https://doi.org/10.1177/10870547251400038>

- [45] Padilla M, Varela P, Hernandez H, Daví E, Ollé I, Ragull M, et al. Cognitive variability across the menstrual cycle in adolescent girls with ADHD: clinical profiles from a cluster analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2026;35(6):1997-2006. <https://doi.org/10.1007/s00787-026-02977-w>
- [46] Bürger I, Erlandsson K, Borneskog C. Perceived associations between the menstrual cycle and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A qualitative interview study exploring lived experiences. *Sex Reprod Healthc*. 2024;40:100975. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2024.100975>
- [47] Broughton T, Lambert E, Wertz J, Agnew-Blais J. Increased risk of provisional premenstrual dysphoric disorder (PMDD) among females with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): cross-sectional survey study. *Br J Psychiatry*. 2025;226(6):410-417. <https://doi.org/10.1192/bjp.2025.104>
- [48] de Jong M, Wynchank DSMR, van Andel E, Beekman ATF, Kooij JJS. Female-specific pharmacotherapy in ADHD: premenstrual adjustment of psychostimulant dosage. *Front Psychiatry*. 2023;14:1306194. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1306194>
- [49] Lin PC, Long CY, Ko CH, Yen JY. Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2024;33(9):1267-1275. <https://doi.org/10.1089/jwh.2023.0907>
- [50] Dorani F, Bijlenga D, Beekman ATF, van Someren EJW, Kooij JJS. Prevalence of hormone-related mood disorder symptoms in women with ADHD. *J Psychiatr Res*. 2021;133:10-15. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.005>
- [51] White TL, Justice AJ, de Wit H. Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;73(4):729-741. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\)00818-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(02)00818-3)
- [52] Justice AJ, de Wit H. Acute effects of d-amphetamine during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;145(1):67-75. <https://doi.org/10.1007/s002130051033>
- [53] Justice AJ, De Wit H. Acute effects of d-amphetamine during the early and late follicular phases of the menstrual cycle in women. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66(3):509-515. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00218-5](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00218-5)

Supplementary Material S1

Search strategy and retrieval accounting

The principal discovery search was executed on 5 September 2026. The following queries are reproduced verbatim, including the publication-date interval. Counts are database retrieval accounting, not a systematic-review screening flow.

The searches produced 11,383 deduplicated discovery records. Removing 455 patent records and 29 thesis records, then adding 14 targeted records, yielded 10,913 candidate bibliographic records. These include adjacent literature and 351 preprints; they are not 10,913 individually reviewed or independent studies. The source report prioritized 136 references. The present manuscript cites a narrower subset.

One query logged 2,117 retrieved records against a final API hit count of 2,116. Both values are preserved; this pagination/index discrepancy does not justify relabeling retrieval as eligibility screening.

ADHD and reproductive hormones

API hits 2116; retrieved 2117

```
((TITLE_ABS:ADHD OR TITLE_ABS:"attention deficit hyperactivity" OR  
TITLE_ABS:"attention-deficit/hyperactivity" OR TITLE_ABS:"attention-deficit hyperactivity") AND  
(TITLE_ABS:menstrual OR TITLE_ABS:premenstrual OR TITLE_ABS:hormon* OR TITLE_ABS:estradiol OR  
TITLE_ABS:estrogen OR TITLE_ABS:progesterone OR TITLE_ABS:menopause OR TITLE_ABS:puberty OR  
TITLE_ABS:pregnancy)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and catecholamines

API hits 547; retrieved 547

```
((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR  
TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:dopamin* OR  
TITLE_ABS:catecholamin* OR TITLE_ABS:norepinephrine OR TITLE_ABS:noradren* OR TITLE_ABS:COMT OR  
TITLE_ABS:adrenergic OR TITLE_ABS:epinephrine)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and cognition

API hits 1541; retrieved 1541

```
((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR  
TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:cognit* OR  
TITLE_ABS:attention OR TITLE_ABS:"working memory" OR TITLE_ABS:"executive function" OR  
TITLE_ABS:impulsiv* OR TITLE_ABS:reward)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and brain imaging

API hits 471; retrieved 471

```
((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR  
TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:neuroimag* OR  
TITLE_ABS:fMRI OR TITLE_ABS:"brain structure" OR TITLE_ABS:"brain connectivity" OR  
TITLE_ABS:"functional connectivity" OR TITLE_ABS:"gray matter" OR TITLE_ABS:"grey matter" OR  
TITLE_ABS:hippocamp* OR TITLE_ABS:PET)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and neurosteroids

API hits 955; retrieved 955

((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:GABA OR TITLE_ABS:allopregnanolone OR TITLE_ABS:neurosteroid* OR TITLE_ABS:glutamate OR TITLE_ABS:serotonin)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Cycle and sleep stress autonomic

API hits 1990; retrieved 1990

((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:sleep OR TITLE_ABS:circadian OR TITLE_ABS:cortisol OR TITLE_ABS:"stress response" OR TITLE_ABS:autonomic OR TITLE_ABS:sympathetic)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Cycle neurological symptoms

API hits 1985; retrieved 1985

((TITLE_ABS:menstrual OR TITLE_ABS:catamenial OR TITLE_ABS:premenstrual) AND (TITLE_ABS:migraine OR TITLE_ABS:epilepsy OR TITLE_ABS:seizure OR TITLE_ABS:"pain sensitivity" OR TITLE_ABS:"pain perception" OR TITLE_ABS:psychosis OR TITLE_ABS:"bipolar disorder")) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Ovarian hormones catecholamine mechanisms

API hits 2301; retrieved 2301

((TITLE_ABS:estradiol OR TITLE_ABS:estrogen OR TITLE_ABS:progesterone) AND (TITLE_ABS:dopamin* OR TITLE_ABS:noradrenergic OR TITLE_ABS:catecholamin* OR TITLE_ABS:"locus coeruleus") AND (TITLE_ABS:brain OR TITLE_ABS:prefrontal OR TITLE_ABS:striat* OR TITLE_ABS:neur* OR TITLE_ABS:COMT)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Cycle and stimulant pharmacology

API hits 331; retrieved 331

((TITLE_ABS:menstrual OR TITLE_ABS:estradiol OR TITLE_ABS:progesterone) AND (TITLE_ABS:amphetamine OR TITLE_ABS:methylphenidate OR TITLE_ABS:atomoxetine OR TITLE_ABS:lisdexamfetamine OR TITLE_ABS:guanfacine OR TITLE_ABS:clonidine)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Hormonal contraception CNS

API hits 800; retrieved 800

(TITLE_ABS:contracepti* AND (TITLE_ABS:dopamin* OR TITLE_ABS:ADHD OR TITLE_ABS:cognit* OR TITLE_ABS:"brain structure" OR TITLE_ABS:"functional connectivity")) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

PMDD causal biology

API hits 183; retrieved 183

```
((TITLE_ABS:"premenstrual dysphoric disorder" OR TITLE_ABS:"premenstrual syndrome") AND  
(TITLE_ABS:"ovarian suppression" OR TITLE_ABS:neurobiolog* OR TITLE_ABS:neurophysiol* OR  
TITLE_ABS:neurosteroid* OR TITLE_ABS:allopregnanolone OR TITLE_ABS:"hormone sensitivity" OR  
TITLE_ABS:"steroid levels")) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Source verification and access limits

Detailed numerical claims were restricted to material available for appraisal. Several recent ADHD studies, including Zaritsky, Padilla and Lin, were assessed at abstract level; methodological details not available in those sources are not inferred. The Petersen PET paper contains inconsistent sample counts; the article reports its null finding without assigning an unverified analysis sample. Quantitative claims from the Louis COMT report were omitted because the scope of its linked erratum could not be established from accessible material. The larger negative sepranolone trial is retained as counterevidence.

The accompanying discovery library preserves metadata, abstracts where available, and search topics. Thirty-six obtainable full texts were archived for the source report as XML and readable text; archive availability is not a statement that every section was appraised. No formal human duplicate screening or standardized risk-of-bias scoring is claimed.

Supplementary Material S2

Supplement S2. Proposed experiments to distinguish competing mechanisms

Study population and longitudinal phenotype. The following designs are proposals derived from the review, not completed experiments, established protocols or prescribing recommendations. A foundational adult cohort would cross clinically assessed ADHD with prospectively confirmed PMDD, producing four groups: ADHD with PMDD, ADHD without PMDD, PMDD without ADHD, and neither condition. Structured ADHD assessment would include developmental history; two screening cycles would characterize PMDD and distinguish it from premenstrual exacerbation of persistent symptoms. Two subsequent observation cycles would measure twice-daily symptoms and functional impairment, sleep, mood, pain, bleeding, contextual demands and medication exposure. Recruitment beyond specialist clinics would improve generalizability. A daily impairment measure should be selected with participant input and supported for its intended recall interval; longer-recall scales should not simply be relabeled. Naturally cycling adults would form the initial cohort, with hormonal-contraception exposures investigated separately. Irregular and anovulatory cycles would be retained in prespecified strata rather than assigned to a standard cycle. The principal estimand would be a predefined within-person hormone-function association and its modification by diagnostic group.

Hormone concentration versus transition. Sampling would distinguish current concentration, deviation from the participant's mean, recent change and exposure history. Fixed-time hormone measurements three times weekly could support broad trajectories, but daily sampling around periovulatory and premenstrual windows would be necessary to estimate one-day changes. Urinary LH testing and biochemical confirmation of luteal activity would support event-based alignment, with follow-up through the next menses and serum validation of home measurements in a subset. Prespecified competing models would compare estradiol level, level-by-progesterone interaction and short-lag hormone change, including whether equal concentrations have different associations on rising and falling trajectories. One observation cycle would support estimation and the second temporal validation, followed by independent replication; adjacent days should not be randomly divided between training and testing. Measurement-error models are essential because differencing magnifies assay noise. Reliable hormone variation with no clinically meaningful incremental prediction from transitions, or failure to recur in the held-out cycle, would weaken the transition hypothesis.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics. A nested study would examine one stable stimulant formulation at hormone-confirmed visits within replicated cycles, comparing a reference window with each participant's prospectively established vulnerable window. Observed dosing, meals, clock time, sleep opportunity and caffeine would be standardized, with predose and serial postdose active-drug concentrations, matched behavioral outcomes, and cardiovascular and adverse-effect monitoring. A prespecified pharmacokinetic model would estimate exposure over the supported interval; truncated sampling should not be labeled complete exposure without justification. Equivalent plasma exposure with persistent outcome differences would weaken a systemic pharmacokinetic explanation but would not establish identical brain exposure. A concentration-response interaction would motivate pharmacodynamic investigation. Predose measurements during chronic treatment are not necessarily untreated baselines, and pre-post improvement is not itself a drug effect. Where clinically justified, a separately blinded active-placebo comparison would identify treatment benefit. Equivalence margins, assay precision and adherence would be specified before interpreting apparently similar concentrations.

Randomized add-on crossover. Adults with reproducible cycle-related impairment despite stable treatment could enter a double-blind, placebo-controlled trial after at least two characterization cycles. Across four treatment cycles, a balanced sequence would compare a clinician-selected active adjustment with an indistinguishable placebo add-on during the predefined vulnerable window. Background treatment would remain comparable where appropriate, with medication-specific eligibility, return-to-baseline-regimen intervals, carryover provisions, pharmacy blinding and rescue rules established separately. This proposal

specifies no drug or dose. The primary outcome would be functional impairment within the predetermined window; secondary outcomes would include symptoms, objective performance, sleep, appetite, cardiovascular effects and functioning outside that window. PMDD status would support a prespecified treatment interaction, and treatment guesses would assess possible unblinding. A clinically meaningful active-placebo difference with acceptable harms would support only the tested strategy and population. Negligible benefit, sleep deterioration or adverse effects would constrain its clinical value.

Neurosteroid-sensitive perturbation. An initial observational substudy would measure estradiol, progesterone and allopregnanolone alongside affect, ADHD symptoms, sedation and converging physiological measures; MRS GABA would not be treated as a direct assay of receptor adaptation. After feasibility and specialist reproductive and psychiatric safety evaluation, a blinded adult hormone-stabilization/transition experiment could compare stable exposure with change. Retaining PMDD-negative controls and both ADHD strata is essential to estimate a PMDD-by-transition interaction rather than merely demonstrate symptom change in a selected symptomatic group. The causal contrast and exposure history would be specified in advance. Comparable transition effects across PMDD groups, or confirmed exposure change without the predicted clinical response, would weaken the subgroup hypothesis. An isolated null MRS finding would not exclude receptor-level sensitivity, and peripheral allopregnanolone would not be equated with local brain synthesis.

Imaging, effort and cellular clearance. Repeated imaging would combine task fMRI with perfusion and vascular-reactivity measurements and, where feasible, EEG. Equivalent accuracy with greater effort or fatigue would be consistent with compensation but would not prove it; nonsignificant accuracy differences would not establish equivalence. Neural changes persisting after vascular calibration and supported by electrophysiology would weaken a vascular-only account. A complementary cellular experiment would use multiple donor-derived neuron-astrocyte cultures, independent differentiations and isogenic COMT variants. Changing hormone profiles would be compared with constant exposure matched for cumulative dose and with vehicle. COMT expression, activity and catecholamine clearance would be measured with receptor target engagement, cell-health controls and transporter assays. Controlled catecholamine input or validated coculture is necessary because cortical cultures lack normal afferents. COMT knockdown and rescue would test specificity. Clearance changes persisting after COMT removal would favor another mechanism. Donors and differentiation batches, rather than replicate wells, would define biological replication; positive cellular results would not validate an ADHD treatment rule.

Statistical design and falsifiability. Recruitment targets would be determined by simulation of the actual estimand and design, not by importing a simple paired-test calculation. Simulations would incorporate participant and cycle heterogeneity, random slopes, serial correlation, hormone measurement error, adherence, carryover where relevant, and informative missingness. Before recruitment, investigators would specify one primary contrast, the smallest meaningful effect, an equivalence margin where appropriate, and multiplicity control. Additional daily observations cannot replace sufficient independent participants for subgroup interactions. Missingness may increase on the most impaired days and requires sensitivity analyses. Mediator analyses would state assumptions about temporal ordering and mediator-outcome confounding; regression attenuation alone would not establish a pathway. Each mechanism should face a predefined finding that would weaken it, together with checks that exposure and target engagement were adequate. Failure to reject a null hypothesis would not, by itself, demonstrate equivalence or definitively exclude a mechanism.

注意欠如・多動症との関連からみた月経周期に伴うカテコールアミン シグナル伝達および中枢神経系機能の変動

要旨

卵巣ステロイドは神経シグナル伝達に影響を及ぼすが、月経周期に伴う変動を注意欠如・多動症（ADHD）と結びつける機序は、依然として明らかではない。本批判的ナラティブレビューでは、ADHD の臨床研究、ヒトの神経画像および認知研究、月経前不快気分障害（PMDD）における内分泌操作研究、ならびに動物・細胞実験の知見を統合する。文献の同定には、2026 年 9 月 5 日までを対象とした Europe PMC の 11 群の検索式を用い、個別の参考文献検索により補完した。臨床的関連性、機序に関する特異性、および解釈上重要な反証の知見を基準に文献を選定したが、体系的な適格性スクリーニングは実施していない。小規模な前向き研究は、一部の参加者における周期関連の症状変動を支持する一方、脆弱性が現れる時期は集団間で異なる。選定したエビデンスに含まれる ADHD の直接的研究のうち、周期に依存する中枢ドパミンまたはノルアドレナリン機序を確立したものはなかった。前臨床研究におけるエストラジオールの作用は、脳領域、評価項目、曝露条件に依存しており、ヒトのドパミン画像研究には有意な変化を認めない結果も含まれる。大規模メタ解析は、客観的認知機能に周期相に伴う普遍的な平均的低下が存在するという見方に否定的であるが、臨床的に感受性の高い下位集団や日常生活上の機能障害については結論を与えていない。PMDD における内分泌操作研究は、変化するステロイド曝露への感受性について、より強い因果的エビデンスを提供するものの、その機序が ADHD にも一般化できるとは仮定できない。薬物治療の便益に関する主観的な変動は、薬物曝露量の変化、薬力学的反応の変化、および気分・睡眠・疼痛による追加的負担と区別する必要がある。本レビューでは、競合する 8 つの仮説と、前向き表現型評価、ホルモン状態に基づくサンプリング、薬物動態評価、および無作為化介入を組み合わせた段階的研究計画を提示する。現時点のエビデンスは個人ごとの脆弱性を検討することを支持するが、普遍的な周期別治療原則は確立していない。

キーワード：月経周期；エストラジオール；プロゲステロン；ドパミン；ノルアドレナリン；ADHD；月経前不快気分障害

1 緒言

注意、情動調節、および治療の便益に月経周期に伴う変動がみられるという報告は、ADHD に関する重要な問いを提起する。すなわち、卵巣ステロイドの変動は ADHD の神経生物学的機序を変化させるのか、部分的に独立した負担を加えるのか、あるいは機能障害の認識と対処のあり方を変えるのか、という問いである。これらの説明が必要とする測定と介入は、それぞれ異なる。近年のレビューが示すのは、月経関連症状から他の生殖移行期にわたる、小規模で異質性の高い文献群である。これらの観察を、低エストロゲンがドパミンを減少させ ADHD を悪化させることの一元的な実証とみなすことは、利用可能なエビデンスを超える。[1, 2]

この課題の一部は、分析する階層の違いにある。カテコールアミン関連酵素の細胞レベルでの調節、線条体の受容体結合、ワーキングメモリ課題の成績、および日常の責務を遂行する際の困難は、相互に関連するものの異なる評価項目である。ある階層の知見は、別の階層における仮説の根拠となり得るが、その効果の大きさ、方向、または臨床的重要性を確立するものではない。この区別は、精神刺激薬治療中の月経関連症状を解釈する際に、とりわけ重

要である。服薬下で機能障害が大きいという事実だけでは、治療効果が小さいとはいえない。

本レビューでは、ADHDに関連する症状変化の妥当な機序を評価するため、月経周期に伴うカテコールアミンシグナル伝達と、より広範な中枢神経系（CNS）機能の変動を検討する。本稿の中心的な論点は、文献が卵巣ホルモンの状態に対する異質な感受性を支持する一方で、それを媒介する経路は未解明であるという点にある。ヒトのADHDに関する観察については、あらかじめ神経伝達物質による説明を付与することなく、機序研究および相反する知見と併せて考察する。PMDDは臨床的に有用な比較対象と位置づけ、客観的認知機能、神経画像、睡眠、ストレス、および疼痛については、解釈を制約する、または検証可能な代替説明を示唆する範囲で取り上げる。妊娠、産後、閉経、およびホルモン避妊は背景情報として扱うが、自然排卵周期と一括して分析しない。

2 レビューの方法

2.1 文献の同定と選定

本批判的ナラティブレビューは、2026年9月5日に実施した広範な文献探索を基に作成した。Europe PMCのアプリケーション・プログラミング・インターフェースを用いた11群のタイトル・抄録検索式は、ADHDと生殖ホルモン、月経周期とカテコールアミン、認知、画像研究、神経ステロイド、睡眠・ストレス・自律神経機能、神経症状、卵巣ホルモンとカテコールアミンの機序、精神刺激薬の薬理、ホルモン避妊、およびPMDDを対象とした。初回公表日は1800年1月1日から2026年9月5日までに制限した。検索時には言語フィルターを適用しなかったが、これは、すべての言語の文献やアクセス不能な資料を評価したことを意味しない。PubMed、PubMed Central、出版社サイト、および参考文献一覧を対象とする個別検索により、データベース検索を補完した。主要な検索式の全文および検索性の内訳は、補足資料S1に示す。

探索コーパスには、重複除去後の11,383件のレコードが含まれた。重複除去では小文字化したDOIを優先し、DOIがない場合にはPMIDを、いずれもない場合にはデータベースの情報源と識別子を用いた。特許455件と学位論文29件を除外し、個別検索による14件を追加した結果、候補文献ライブラリは10,913件となった。これらは検索で得られたレコード数であり、完全にスクリーニングされた研究数や独立した標本数を表すものではない。基礎となる報告書では136件の文献を重点的に取り上げた。本論文では、その中から臨床的関連性、機序に関する特異性、有用な研究デザイン、および反証的知見を基準として、焦点を絞った一部を選定した。文献の選定は、事前登録されたシステマティックレビューのプロトコルに基づくものではない。人間の評価者による独立した重複スクリーニング、網羅的な引用文献追跡、および標準化された研究単位のバイアスリスク評価は実施しなかった。

2.2 エビデンスの解釈

利用可能な抄録とアクセス可能な全文資料を検討した。抄録レベルの情報のみが利用可能な場合は、解釈を報告された結果の範囲に限定し、アクセス上の制約を明示した。主要な統合的考察の根拠としてプレプリントを用いなかった。ヒトの臨床的観察、ヒトにおける機序関連の測定、および動物・細胞の実験的知見を、それぞれ別個に検討した上で統合した。標本の重複、内分泌状態の確認方法、薬物治療の取り扱い、評価項目の特異性、ならびに有意な効果や差を認めない結果や再現されていない結果を、質的評価に反映した。新たなメタ解析や正式なエビデンスの確実性評価は行わなかった。提案する機序と実験は、知見の統合から導

いた解釈的産物であり、実証的結果ではない。文献探索、知見の統合、および原稿作成における AI の支援については、開示事項に記載する。

3 動的変数としての卵巣ホルモン曝露

排卵周期では、エストラジオールは一般に排卵前に上昇し、その後低下して、黄体期により小さな再上昇を示す。プロゲステロンは排卵後に増加し、月経前に低下する。したがって、卵泡期早期の低ステロイド曝露、排卵直後の移行、黄体期中期のプロゲステロン曝露、および黄体期後期のホルモン低下は、それぞれ異なる生理学的状態である。黄体期を一律な低エストロゲン期間とみなすことはできない。周期長や排卵時期には変動があるため、暦日だけではこれらの状態を誤分類し得る。このため、方法論上の指針では、適切な周期相の確認と前向きな記録が重視されている。[3]

ホルモン濃度とホルモンの変化も、分けて解釈する必要がある。参加者自身の平均を下回る濃度であっても、その時点で低下しつつあるとは限らない。ホルモン低下に対する感受性の検証には、軌跡を推定できるだけの十分に高頻度なサンプリングが必要である一方、個人平均で中心化した濃度モデルが扱うのは相対的な曝露である。受容体や神経回路の適応によって上昇過程と下降過程で反応が異なる場合には、曝露期間や先行するホルモン状態が重要となり得る。ホルモン避妊では異なる曝露が生じ、合成製剤の組成や休薬期間について、内因性周期の周期相ラベルから推定することはできない。消退出血があることは、排卵があったことを意味しない。

したがって、対象集団の定義に際しては、診断および人口統計学的特性と併せて、生殖生理と外因性ホルモン曝露を記録すべきである。既存研究の多くは、女性または生物学的に女性と記述された参加者を登録しており、その周期はしばしば規則的であった。月経のある多様なジェンダーの人々、不規則周期や無排卵周期、および異なる避妊製剤への一般化可能性は、依然として不明である。これらはサンプリングと生理に関する限界であり、いかなる性別またはジェンダーのカテゴリー内でも、月経に対する感受性が普遍的であることを意味しない。

4 カテコールアミン機序とその臨床への橋渡しにおける限界

4.1 ドパミンの合成、放出、および受容体の利用可能性

ドパミンとノルアドレナリンは、受容体、脳領域、課題、および覚醒状態に応じて反応が変化する回路を介して、注意と制御機能を調節する。前頭前野におけるカテコールアミンの調節作用は、しばしば逆 U 字型の関係として記述される。すなわち、刺激が不足していても過剰であっても、特定の制御機能が損なわれ得る。この枠組みは、ドパミンの増加が常に認知機能を改善すると仮定することや、臨床診断によって神経化学的反応曲線上の個人の位置が特定できると仮定することに、注意を促す。[4]

げっ歯類の実験系では、刺激誘発性の線条体ドパミン放出に対するエストラジオールの急速な作用が示されている。その後の受容体操作研究では、特定の実験条件下におけるエストロゲンシグナルと代謝型グルタミン酸受容体の相互作用が示唆された。これらの結果は、生物学的妥当性と実験的に検討可能な経路を示す。しかし、卵巣機能を保ったヒトにおける月経周期効果の大きさを確立するものではなく、卵巣摘出後のホルモン補充は自然周期と同等ではない。[5, 6, 7]

ヒトの直接的エビデンスは、単純な単調変化による説明との整合性が低い。小規模な反復

測定 PET 研究では D2 受容体結合の周期相差は検出されず、女性 10 人を対象とした研究でも、線条体ドパミントランスポーターの利用可能性に卵胞期と黄体期の差は認められなかった。後年の D2 型 PET 研究でも、内分泌状態に差があるにもかかわらず、周期に関連する有意な結合変化は報告されなかった。この研究では論文の節によって標本数の記載に不一致があり、正確な標本数の報告に制約があるが、それは有意な変化を認めない結果を退ける根拠にはならない。[8, 9, 10]

これらの研究が制約するのは特定の指標に関する解釈であり、ドパミン機能全体ではない。結合能は、利用可能な結合部位、親和性、内因性物質との競合、および解析上の仮定に依存する。トランスポーターの利用可能性は、一過性の放出を測定するものではない。逆に、小標本で有意な差を認めないことも同等性の実証ではない。ホルモン避妊使用者 15 人、自然周期を有する女性 21 人、および男性比較対象 20 人を比較した横断的 PET 研究では、使用者で合成能が高かった一方、それに対応する D2/3 結合やメチルフェニデート誘発性放出の差は認められなかった。評価項目間のこうした乖離は有用であるが、曝露が無作為化されていないため、避妊薬の因果的作用として解釈することはできない。[11]

4.2 カテコールアミン代謝と細胞環境

ヒトの調節配列を用いた細胞実験では、エストラジオールによって COMT 転写が低下した。続く研究では、MCF-7 細胞で抑制が認められた一方、U138MG グリア細胞株では COMT mRNA の反応は認められなかった。このような細胞特異性は、臨床への橋渡しにおいて本質的である。がん細胞を用いた実験系でのプロモーターへの作用は、月経中の大脳皮質におけるカテコールアミンクリアランスの測定ではない。[12, 13]

女性 24 人を対象とした研究では、エストラジオール、COMT 遺伝子型、およびワーキングメモリ成績の関連が示され、状態依存的な調節に関するヒトでの仮説が提示された。しかし、これは依然としてドパミンに関する間接的推論であり、妥当性が確認されたバイオマーカーでも、遺伝子型に基づく ADHD 治療の根拠でもない。追試では、課題依存性、反復検査、遺伝子型別下位群の標本数、および多重比較を検討する必要がある。これらの段階が一体として変化すると仮定する前に、機序実験によって、関連する神経実験系における転写、タンパク質、酵素活性、およびクリアランスを結びつけるべきである。[14]

4.3 ノルアドレナリンと覚醒

ノルアドレナリンは、青斑核および前頭前野の経路が覚醒と制御機能に関与するため、ADHD との関連で特に重要である。しかし、月経関連ホルモン、中枢ノルアドレナリン、および ADHD を結びつけるヒトの直接的な縦断的エビデンスは乏しい。動物研究の結果も評価項目によって異なる。ある実験プロトコルではエストラジオールによりノルアドレナリン合成酵素の発現が増加した一方、電気生理学的研究では、エストラジオール投与後に青斑核の自発発火が抑制され、エストラジオールで前処置したラットへのプロゲステロン投与後には発火が増加した。アカゲザルの研究では、青斑核のノルアドレナリントランスポーター mRNA にステロイド関連の変化は認められなかった。これらの観察を、ノルアドレナリン出力の一般的な増加として要約することはできない。[15, 16, 17]

末梢指標の解釈にも同様の慎重さが求められる。健康な女性 16 人を対象としたレボキセチンのプラセボ対照クロスオーバー試験で示されたのは、トランスポーター阻害に対する周期相および体位依存的な心血管反応であり、大脳皮質のトランスポーター活性や ADHD に対する有効性ではない。血漿カテコールアミン、心血管反応、および統合的な情報を反映する脳脊髄液中の代謝物は、特定の脳領域のシナプスにおけるノルアドレナリンを選択的に定量する

ものではない。瞳孔計測は複数の知見を組み合わせた検討に寄与し得るが、瞳孔径には他の神経過程や自律神経過程も反映される。したがって、覚醒に関する仮説の検証には、行動、内分泌状態の特定、およびそれぞれ独立した情報を与える生理指標が必要である。[18, 19, 20, 21]

5 神経ステロイド感受性と PMDD との比較

プロゲステロン由来のアロプレグナノロンは GABA-A 受容体を正に調節するが、その行動上の帰結は、受容体構成、曝露歴、および神経回路の状態に依存する。分子レベルでの抑制増強から、一様な臨床的鎮静反応を予測することはできない。神経ステロイド感受性は、周期に関連する情動や注意の困難について、カテコールアミンによる説明に代わる、またはそれを補完する妥当な候補である。[22]

PMDD では、ヒトの内分泌操作から特に有用なエビデンスが得られている。卵巣機能抑制後のホルモン再投与により、感受性のある参加者で症状が再燃し、対照群とは異なる反応が認められた。その後の実験では、再投与への移行に伴って再燃が生じ、安定した曝露の継続中に改善することが示された。これらの知見は、絶対的な血中濃度の異常を必要条件とするのではなく、変化する曝露への感受性を支持する。しかし、ホルモン低下のみが関連する移行であることや、PMDD を伴わない ADHD が同じ機序を共有することを確立するものではない。[23, 24]

小規模なデュタステリド実験では、高用量の PMDD コホートで症状の軽減が認められ、プロゲステロンの代謝変換経路の関与がさらに示唆された。複数のステロイド産物が影響を受け、該当コホートの PMDD 参加者は 8 人であったことから、この結果は単一の受容体機序を特定するものでも、ADHD に対する介入を確立するものでもない。マウスを用いた、より直接的な受容体操作実験は、抑制性機能の適応を生物学的可能性として支持するが、種差および疾患の違いを考慮する必要がある。[25, 26, 27]

より大規模なセプラノロンの無作為化試験では、症状に関する主要評価項目は達成されなかった。これは、経路の妥当性が臨床的有效性を保証するわけではないことを示している。[28]

他のヒト分子研究の知見も、より広範なモデルを支持する。PMDD では周期に関連するセロトニントランスポーター結合の変化が報告されているが、結合はシナプスのセロトニンを直接読み取る指標ではない。PMDD の文献を総合すると、ADHD 研究では、周期性の情動症状を前向きに確認し、神経ステロイド感受性の表現型を持続的な ADHD 症状とは分けて検証するという方針が示唆される。すべての月経関連の不注意を、PMDD またはドパミン欠乏のいずれかに帰属させる根拠はない。[29]

6 認知、画像所見、および日常生活機能

6.1 客観的成績と臨床的異質性

2025 年のメタ解析は、102 論文、3,943 人の参加者、および 730 件の比較を対象とし、客観的に採点された認知領域全体にわたって、頑健で系統的な周期相差を認めなかった。これは、普遍的な平均的月経関連認知機能低下という見方に否定的である。ただし、暦に基づく周期相の統一、一部の欠測情報の補完、状態確認方法の異質性、および対象集団の範囲は、解釈を制限する。統合された比較が有意でないことは、すべての個人または臨床的下位集団が周期相間で同等であることを意味しない。[30]

複数周期を対象とする研究は、再現性の重要性を示す。88 人の参加者で当初認められたホルモンと認知の関連は、第 2 周期で評価された 68 人では再現されなかった。一方、最近の希死念慮を有する参加者の割合が高い標本を対象とした、エストラジオールの無作為化クロスオーバー研究では、月経周辺期のワーキングメモリと語流暢性に効果が報告されたが、抑制機能には効果が認められなかった。intention-to-treat 解析には 44 人、per-protocol 解析には 23 人が含まれた。この臨床実験は ADHD を対象とした試験ではなく、一般的な認知機能向上を確立するものではない。[31, 32]

したがって、客観的課題成績、努力、および日常生活機能は、別々の評価項目として扱うべきである。実験室での正答率が保たれていても、疲労の増大、持続性の低下、または構造化されていない活動を組織する困難が併存し得る。逆に、測定可能なワーキングメモリ低下を伴わずに、主観的な頭のかすみが生じる場合もある。これらの可能性は、主観的または客観的エビデンスのいずれかが本質的に決定的であると仮定するのではなく、測定によって検討する必要がある。

6.2 画像研究と生理学的特異性

高密度に反復測定を行う神経画像研究では、ネットワーク構成と脳構造にホルモン関連の変動が認められている。27 人を対象とした 6 周期相の 7T 研究では、血流と水分含量を考慮した上で、ホルモンと内側側頭葉の指標との関連が示された。このような研究は反復サンプリングの価値を示すが、構造または結合性の変化だけでは、機能障害を確立することも、ドパミンを媒介因子として特定することもできない。[33, 34]

血行動態の解釈は特に重要である。26 人を対象とした 3 周期相の研究では、エストラジオールとプロゲステロンが高いほど、灌流量が多く、動脈到達時間が短いという関連が認められた。したがって、ホルモンに関連する BOLD 変化には、神経性の寄与に加えて血管性の寄与が含まれ得る。灌流、血管反応性、電気生理、および課題成績を併せて評価すれば、代替説明の一部を区別できる。視覚的に印象的な賦活マップだけでは、それはできない。[35]

6.3 睡眠、ストレス、および疼痛

睡眠研究では、睡眠紡錘波活動と黄体期の体温について比較的一貫した月経周期変動が報告される一方、主観的睡眠やその他の睡眠指標の変化には、より大きな異質性がみられる。121 件の縦断研究、2,641 人の参加者を対象としたメタ解析で認められたのは、卵胞期と黄体期の基礎コルチゾール値の小さな差であり、一様に大きい月経関連ストレス効果を示すエビデンスではない。コルチゾール、迷走神経活動、およびカテコールアミンシグナル伝達は、異なる生理学的評価項目である。[36, 37, 38]

片頭痛、月経痛、および月経随伴性てんかんは、特定の疾患において臨床的に意味のあるホルモン関連の脆弱性を示すが、その機序と治療に関する知見は診断に特異的である。[39, 40] てんかん患者 294 人を対象としたプロゲステロンの無作為化試験では、主要評価項目である反応者割合の比較で有効性は認められなかった。下位群での示唆的所見を ADHD に一般化することはできない。同様に、ADHD スクリーニング結果と過多月経を関連づけた地域住民研究でも、鉄欠乏を機序として確立してはいない。フェリチンは測定されておらず、その観察研究デザインでは媒介を確立できなかった。したがって、睡眠、疼痛、気分、およびより長期的な鉄の状態は、機能障害への潜在的な寄与因子として特性を把握すべきであり、あらゆる周期効果を媒介すると仮定すべきではない。[41, 42]

7 ADHD に関する直接的エビデンス

7.1 前向き症状軌跡と当事者の経験

Roberts らは、規則的な周期を有する若年女性 32 人を 35 日間追跡し、唾液を毎日採取してステロイドを隔日で測定するとともに、ADHD 症状を毎日記録した。プロゲステロンまたはテストステロンが高い状態で、個人平均に対してエストラジオールが低いことは、翌日の症状増加を予測し、特性衝動性が高い場合に特に顕著であった。周期相解析では、排卵後早期および卵胞期早期の脆弱性が示唆された。これは地域から募集した症状評価の標本であり、ADHD と診断された患者 32 人のコホートではない。また、この濃度モデルはエストラジオールの低下速度の効果を実証するものではない。[43]

Zaritsky らは、アンフェタミン塩による治療を受けている 30 人へと前向き観察を拡張した。35 日間の毎日の調査では、症状は月経中に最も強く、卵胞期中期には弱く、陰性感情の変動との関連が認められた。利用可能な抄録は、治療中に症状が変動することを支持するが、薬物濃度の連続測定や無作為化された有効性比較が行われたことを示していない。ADHD と診断された思春期女子 30 人を対象として、Padilla らは周期内の 2 回の評価から探索的な認知プロファイルを報告した。出版社の抄録へのアクセスだけでは、ホルモン状態の確認方法や薬物治療の取り扱いを評価するには不十分であった。これらの観察は有用な初期的所見であり、再現された生物学的亜型ではない。[44, 45]

精神刺激薬治療を受けている 10 人への質的インタビューでは、黄体期中期の困難や薬物治療の便益に対する不確かさを含め、周期に関連すると認識された変化が語られた。このような報告は、実験室研究が見落とし得る評価項目と仮説を明らかにするが、選択された対象へのインタビューから有病割合や因果効果を推定することはできない。これらの研究デザインを通じてみると、脆弱性が現れる期間は一樣ではない。相違は、ホルモン状態の確認、年齢、治療、情動面の併存症、評価項目の選択、または実際の生物学的異質性を反映している可能性がある。表 1 に、主要な直接的研究を要約する。[46]

表 1 ADHD と月経周期に関する主要な臨床研究

研究とデザイン	対象と評価	所見と解釈上の限界
Roberts ら 2018 [43]	地域住民 32 人。35 日間。唾液を毎日採取し、ステロイドを隔日測定。	ホルモン環境および衝動性の条件によって、個人内の相対的ホルモン濃度が翌日の症状を予測した。ADHD 診断群ではなく、濃度変化率の効果を示すものではない。
Zaritsky ら 2026 [44]	アンフェタミン治療中の 30 人。35 日間の毎日評価。	月経期の症状が卵胞中期より強く、陰性気分の変動と関連した。抄録に基づく評価であり、薬物曝露量や治療効果の変化は示されていない。
Padilla ら 2026 [45]	ADHD の思春期女子 30 人。認知検査を 2 回実施。	探索的解析で成績低下群と安定群を認めた。方法の確認は抄録に限られ、少人数から事後的に得た群の再現性検証が必要。
Bürger ら 2024 [46]	選択された精神刺激薬治療中の 10 人。質的面接。	黄体中期の困難を含め、周期に伴う機能と薬効の変化が自覚されていた。有病割合や因果効果の推定はできない。

研究とデザイン	対象と評価	所見と解釈上の限界
Broughton ら 2025 [47]	オンライン回答者 715 人。ADHD 群の定義に重複があり、PMDD は後方視的スクリーニング。	臨床的 ADHD 診断を申告した群の暫定的 PMDD 割合は 31.4%、参照群は 9.8%。選択された集団のスクリーニング割合であり、母集団の診断上の有病率ではない。
de Jong ら 2023 [48]	ADHD 外来患者 9 人。月経前の精神刺激薬増量を個別調整し、6～24 か月追跡。	全員が改善を報告し、調整を継続した。対照群と盲検化を欠き、有効性や一般的安全性の推定ではなく、試験仮説を提示する。

7.2 ADHD、PMDD、および月経前増悪

ADHD、PMDD、および月経前増悪が対象とするのは、それぞれ異なる時間的パターンである。発達に関連する持続的な ADHD 症状には、周期性の情動症候群が併存し得るほか、疼痛、睡眠障害、および気分症状に伴って悪化する場合もある。黄体期後期の症状得点が高いという事実だけでは、これらの可能性は区別できない。

715 人を対象としたオンライン調査では、暫定的 PMDD は、ADHD の臨床診断を受けたと申告した群の 31.4%、非 ADHD 参照群の 9.8% で報告され、これらと一部重複する ASRS 基準群ではさらに高い割合であった。これらは募集された集団におけるスクリーニングに基づく推定値であり、一般集団で診断された症例の有病割合ではない。後ろ向きスクリーニングでは、前向きに確認された PMDD と他の状態の増悪を確実に区別することはできない。うつ病または不安症の報告がない、臨床的 ADHD の小さな下位群でも推定は不精確であり、情動面の併存症の寄与は未解決のままである。[47]

PMDD のある 58 人と対照 50 人を周期相ごとに反復評価した研究では、注意関連の困難と衝動性の問題が認められ、黄体期後期の負担増加も示された。これらは自己報告の評価項目であり、客観的な認知検査の結果ではない。より大規模な ADHD 専門外来標本でも、生殖に関連する気分症状の負担が報告されたが、対象選択と後ろ向き測定が因果的解釈を制限する。次に行うべき比較では、臨床的に確立された ADHD と前向きに評価された PMDD を組み合わせ、併存群と単独診断群の両方を保持することが適切である。[49, 50]

7.3 薬物治療の便益と曝露

健康な女性を対象とした小規模なプラセボ対照実験室研究では、一部の条件下で、d-アンフェタミンの主観的作用に周期相に関連する差が報告された。このような評価項目は急性の薬物体験に関するものであり、持続的な ADHD 症状の制御と同一視できない。その後、ADHD 患者 9 人の症例集積研究において、個別化した月経前の精神刺激薬増量後の改善が記述され、6～24 か月の追跡が行われた。盲検化と同時並行対照がないこと、薬剤と併存症が不均一であること、および評価手順が途中で変化したことから、一般的な有効性または安全性の推定はできない。[48, 51, 52, 53]

便益が減少したように感じられる場合にも、少なくとも 4 つの説明が残る。すなわち、曝露量の低下、薬力学的反応の変化、背景となる機能障害の増大、または睡眠・疼痛・気分による追加的負担である。処方用量が一定であることは、曝露量が一定であることを示さない。逆に、血漿曝露量が同等であっても、脳内曝露量や薬効が等しいことは確立されない。慢性投与中の服薬前測定は、必ずしも無治療状態の測定ではなく、服薬前後の比較には時刻と練習の影響が及び得る。治療の便益を推定するには、適切な無作為化比較が必要である。したがっ

て、検討したエビデンスからは、普遍的な周期別用量調整アルゴリズムは確立されていない。

8 統合的解釈と研究上の優先課題

8.1 競合する機序

エビデンスが支持するのは、ホルモン状態が複数の経路に影響し得る一方、日常生活機能は治療と環境からの要求にも依存する、という多階層の研究モデルである。このモデルは検証可能な代替説明の集合であり、すべての経路がすべての患者で働くとは主張するものではない。特に、ホルモン軌跡と機能との総関連は、治療とホルモンの交互作用や、特定経路の因果効果とは異なる。気分で調整すると、関心のある媒介成分を取り除く可能性がある一方、既存の情動障害を無視すると交絡が残り得る。共変量の選択は、研究上の問いに従う必要がある。

表2には、8つの仮説と、それらを区別し得る観察結果を示す。ホルモン移行への感受性と神経ステロイド適応は曝露歴に関するものであり、薬物曝露量の変化は薬物動態に関するものである。睡眠、疼痛、および気分は、負担を追加または媒介し得る。状態依存性なカテコールアミン作用、画像所見への血管性の寄与、ストレス関連の覚醒脆弱性、および細胞特異的なCOMT調節は、より対象を絞った機序上の問いを提示する。これらの提案は検討したエビデンスに基づくが、確立された知見ではない。情報価値のある否定的結果も含め、最も近い代替説明と比較して、事前規定した上で検証すべきである。

表2 競合する仮説と識別のための検証

仮説	識別のための実験	仮説を弱める所見
1 ホルモンの移行	内分泌指標を高頻度で反復測定し、検証用に留保した周期で濃度モデルと軌跡モデルを比較する。	測定精度が十分でも、軌跡項が濃度を超える意味のある予測情報を加えない。
2 神経ステロイド感受性	ADHD と前方視的に確認したPMDDを交差分類し、内分泌の移行と安定曝露を比較する。	適切な曝露と標的への作用が確認されても、想定した亜群で移行感受性が再現されない。
3 薬物曝露量の変化	ホルモン状態を確認し、服薬を観察して濃度を経時測定する。同等性限界を事前規定する。	曝露量の同等性が示されても機能変動が再現されれば、全身薬物動態による説明は弱まる。
4 睡眠疼痛気分の経路	前方視的な時系列測定の後、特定経路への介入と対応する対照条件を比較する。	媒介因子が確実に改善しても意味のある機能改善が得られなければ、想定した因果経路は弱まる。
5 状態依存性カテコールアミン作用	独立したベースライン評価と再現性検証を用い、ホルモン状態と課題負荷または無作為化した摂動の交互作用を調べる。	曝露と課題感度が十分でも、事前規定した交互作用が再現されない。
6 血管性寄与または代償	灌流を考慮した画像、EEG、遂行成績の同等性、努力指標を組み合わせる。	血管要因を調整しても神経変化が複数手法で一致すれば血管のみの説明は弱まり、努力増大がなければ代償説は弱まる。
7 ストレス関連の覚醒脆弱性	確認した周期相でストレス条件と中性条件を無作為化し、注意の脱落と複数の生理指標を測定する。	効果が安静時の末梢指標に限られ、行動上の周期相とストレスの交互作用が再現されない。

仮説	識別のための実験	仮説を弱める所見
8 細胞種に依存する COMT 調節	複数ドナーの神経培養系で変動曝露と対応する一定曝露を比較し、COMT ノックダウンとレスキューを行う。	受容体への作用があっても神経系の COMT 効果がない、または COMT 除去後もクリアランスへの効果が残る。

8.2 段階的な実証研究計画

第一の優先課題は、再現可能な臨床表現型を得ることである。縦断研究では、ADHD と PMDD の有無を 4 群に分け、少なくとも 2 回のスクリーニング周期で周期性症状を前向きに確認し、推定と検証のために追加の周期を観察すべきである。ホルモン状態に基づくサンプリングでは、移行期の測定密度を高めることにより、濃度と変化を区別する必要がある。内分泌測定には、簡潔な日々の機能評価、服薬時刻、気分、睡眠、疼痛、および出血の測定を伴わせるべきである。実験室での反復評価によって、客観的な制御機能、反応時間変動、および努力に関する評価項目を追加できるが、より長い期間の想起を求める ADHD 尺度を、そのまま妥当性の確認された日次尺度と呼び替えるべきではない。

薬物動態サブスタディでは、投与を観察下で実施し、製剤を区別した上で、確認された内分泌状態における薬物濃度を時系列で測定するとともに、服薬遵守と関連する生理情報を収集すべきである。曝露量の同等性には、事前に規定した許容範囲と十分な精度が必要であり、検定が非有意であるだけでは不十分である。その後、臨床クロスオーバー試験において、前向きに確認した脆弱な期間中に、必要に応じて基礎治療を維持しながら、臨床医が選択した調整と識別不能な対照を比較できる。期待効果ではなく便益を推定するには、無作為化、割付の盲検化、有害作用の評価、および複数周期の反復が必要である。詳細な提案デザインは補足資料 S2 に示す。これらは研究提案であり、処方スケジュールではない。

解析では、参加者、周期、および日を区別し、個人内のホルモン偏差を個人間の差から分離するとともに、系列相関と情報性のある欠測に対処すべきである。同じデータで脆弱性を定義して検証すると、下位群に関する結論が過度に楽観的になる危険がある。交互作用の推定において、日次観察数の増加は、独立した参加者数の代わりにはならない。標本数は、測定誤差、欠測、および臨床的に意味のある主要推定対象を組み込んだ、実際のデザインのシミュレーションに基づいて決定すべきである。標的への作用の確認と時間的順序の把握は機序検証を強化するが、観察研究の媒介分析は依然として交絡に関する仮定に依存する。

9 限界

本レビューは、適格性基準に基づく網羅的な収載よりも、説明の整合性と反証的知見を優先した。広範な検索ライブラリには隣接領域の文献が含まれており、肯定的な結果の頻度を評価するための分母にはならない。選定は目的に応じて行われ、資料へのアクセスの深度には差があった。また、正式な研究単位のバイアスリスク評価と、人間の評価者による独立した重複スクリーニングは完了していない。異質な集団と評価項目にわたる定量的効果は統合しなかった。これらの特徴により、完全性や段階づけされた確実性に関する主張には限界がある。

基礎となる臨床的エビデンスにも、小標本、選択された対象の募集、後ろ向きの症状帰属、一貫しないホルモン状態の確認、および薬物曝露の限定的な管理という制約がある。近年の ADHD 報告の一部は、抄録レベルでしかアクセスできなかった。反復測定は時間分解能を高めるが、集団の代表性を確立するものではない。一般的な認知機能の知見は臨床的下位集団

について決着をつけるものではなく、疾患特異的な内分泌操作の知見が PMDD やてんかんから ADHD へ自動的に適用できるわけでもない。動物・細胞実験は、機序を分離して検討できる一方で、生理学的・臨床的な比較可能性を犠牲にする。

したがって、本論文の仮説には独立した前向き検証が必要である。現時点で支持される、臨床への橋渡しに関する最も強い主張は、個人ごとの周期関連機能障害を慎重に特徴づける意義がある、ということである。検討したエビデンスは、月経関連カテコールアミン欠乏症候群、診断用のホルモン閾値、または一般に有効な周期別薬物治療戦略を確立するものではない。

10 結論

月経周期の変動は、ADHD に関連する機能変化が生じる妥当な生理的背景となるが、その変化を中枢カテコールアミンと結びつける直接のエビデンスは不十分である。前臨床の知見は複数のホルモン感受性機序を支持する一方、ヒトのドパミン画像研究と一般的な認知研究は、普遍的な機能障害モデルの適用を制約する。PMDD の実験は、感受性のある集団における臨床的に重要なステロイド感受性を確立しており、ADHD における類似機序を確認するのではなく、その検討を動機づける。研究の進展には、ホルモン濃度と移行、治療中の症状と治療効果、ならびに直接的な神経測定と生理学的代理指標を区別することが必要である。前向きの表現型評価に続いて、標的を絞った実験と無作為化実験を行うことで、これらの区別を臨床的に有用なエビデンスへと変換できる。

11 AI 支援の開示

OpenAI Codex を、文献探索、情報源の要約、エビデンスの整理、原稿の起草と改訂、仮説の策定、二言語間の翻訳、ならびに表および補足資料の作成の支援に使用した。この支援は、人間による独立したスクリーニングや査読に相当するものではない。本レビューのために、ヒト参加者を対象とする新規データは収集していない。

補足資料

補足資料 S1 には、主要な検索式、検案件数の内訳、および情報源の確認に関する注記を示す。補足資料 S2 には、提案する実験デザインを記載する。参考文献一覧とその番号は英語版と日本語版で同一であり、日本語版は同じレビューの翻訳であって、独立した研究ではない。

参考文献

- [1] Osianlis E, Thomas EHX, Jenkins LM, Gurvich C. ADHD and Sex Hormones in Females: A Systematic Review. *J Atten Disord*. 2025;29(9):706-723. <https://doi.org/10.1177/10870547251332319>
- [2] Kennedy G, Baran-Goldwax M, Lippé S. Menstrual health and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms: A scoping review. *Womens Health (Lond)*. 2026;22:17455057261460285. <https://doi.org/10.1177/17455057261460285>
- [3] Schmalenberger KM, Tauseef HA, Barone JC, Owens SA, Lieberman L, Jarczok MN, et al. How to study the menstrual cycle: Practical tools and recommendations. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;123:104895. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104895>
- [4] Cools R, D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e113-25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.028>
- [5] Becker JB. Direct effect of 17 beta-estradiol on striatum: sex differences in dopamine release. *Synapse*. 1990;5(2):157-164. <https://doi.org/10.1002/syn.890050211>
- [6] Becker JB. Estrogen rapidly potentiates amphetamine-induced striatal dopamine release and rotational behavior during microdialysis. *Neurosci Lett*. 1990;118(2):169-171. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90618-j](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90618-j)
- [7] Song Z, Yang H, Peckham EM, Becker JB. Estradiol-Induced Potentiation of Dopamine Release in Dorsal Striatum Following Amphetamine Administration Requires Estradiol Receptors and mGlu5. *eNeuro*. 2019;6(1):ENEURO.0446-18.2019. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0446-18.2019>
- [8] Nordström AL, Olsson H, Halldin C. A PET study of D2 dopamine receptor density at different phases of the menstrual cycle. *Psychiatry Res*. 1998;83(1):1-6. [https://doi.org/10.1016/s0925-4927\(98\)00021-3](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(98)00021-3)
- [9] Best SE, Sarrel PM, Malison RT, Laruelle M, Zoghbi SS, Baldwin RM, et al. Striatal dopamine transporter availability with [123I]beta-CIT SPECT is unrelated to gender or menstrual cycle. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;183(2):181-189. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0158-5>
- [10] Petersen N, Rapkin AJ, Okita K, Kinney KR, Mizuno T, Mandelkern MA, et al. Striatal dopamine D2-type receptor availability and peripheral 17 β -estradiol. *Mol Psychiatry*. 2021;26(6):2038-2047. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01000-1>
- [11] Taylor CM, Furman DJ, Berry AS, White RL 3rd, Jagust WJ, D'Esposito M, et al. Striatal dopamine synthesis and cognitive flexibility differ between hormonal contraceptive users and nonusers. *Cereb Cortex*. 2023;33(13):8485-8495. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad134>
- [12] Xie T, Ho SL, Ramsden D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. *Mol Pharmacol*. 1999;56(1):31-38. <https://doi.org/10.1124/mol.56.1.31>
- [13] Jiang H, Xie T, Ramsden DB, Ho SL. Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*. 2003;45(7):1011-1018. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(03\)00286-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(03)00286-7)
- [14] Jacobs E, D'Esposito M. Estrogen shapes dopamine-dependent cognitive processes: implications for women's health. *J Neurosci*. 2011;31(14):5286-5293. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.6394-10.2011>
- [15] Serova L, Rivkin M, Nakashima A, Sabban EL. Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus. *Neuroendocrinology*. 2002;75(3):193-200. <https://doi.org/10.1159/000048237>

- [16] Szawka RE, Rodovalho GV, Monteiro PM, Carrer HF, Anselmo-Franci JA. Ovarian-steroid modulation of locus coeruleus activity in female rats: involvement in luteinising hormone regulation. *J Neuroendocrinol*. 2009;21(7):629-639. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01880.x>
- [17] Schutzer WE, Bethea CL. Lack of ovarian steroid hormone regulation of norepinephrine transporter mRNA expression in the non-human primate locus coeruleus. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(5):325-336. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(97\)00031-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00031-0)
- [18] Moldovanova I, Schroeder C, Jacob G, Hiemke C, Diedrich A, Luft FC, et al. Hormonal influences on cardiovascular norepinephrine transporter responses in healthy women. *Hypertension*. 2008;51(4):1203-1209. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.107.107433>
- [19] Parry BL, Gerner RH, Wilkins JN, Halaris AE, Carlson HE, Hershman JM, et al. CSF and endocrine studies of premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 1991;5(2):127-137. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1930615/>
- [20] Eriksson E, Alling C, Andersch B, Andersson K, Berggren U. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites. A preliminary study of their relation to menstrual cycle phase, sex steroids, and pituitary hormones in healthy women and in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychopharmacology*. 1994;11(3):201-213. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1380107>
- [21] Joshi S, Li Y, Kalwani RM, Gold JJ. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron*. 2016;89(1). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.028>
- [22] Hantsoo L, Epperson CN. Allopregnanolone in premenstrual dysphoric disorder (PMDD): Evidence for dysregulated sensitivity to GABA-A receptor modulating neuroactive steroids across the menstrual cycle. *Neurobiol Stress*. 2020;12:100213. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100213>
- [23] 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(4):209-216. <https://doi.org/10.1056/nejm199801223380401>
- [24] Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK, Koziol DE, Thompson KD, Schenkel L, et al. Premenstrual Dysphoric Disorder Symptoms Following Ovarian Suppression: Triggered by Change in Ovarian Steroid Levels But Not Continuous Stable Levels. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):980-989. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101113>
- [25] Martinez PE, Rubinow DR, Nieman LK, Koziol DE, Morrow AL, Schiller CE, et al. 5 α -Reductase Inhibition Prevents the Luteal Phase Increase in Plasma Allopregnanolone Levels and Mitigates Symptoms in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(4):1093-1102. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.246>
- [26] Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci*. 2005;8(6):797-804. <https://doi.org/10.1038/nn1469>
- [27] Maguire J, Mody I. Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABA(A) receptors: relevance to the ovarian cycle and stress. *J Neurosci*. 2007;27(9):2155-2162. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4945-06.2007>
- [28] Bäckström T, Ekberg K, Hirschberg AL, Bixo M, Epperson CN, Briggs P, et al. A randomized, double-blind study on efficacy and safety of sepranolone in premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;133:105426. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105426>
- [29] Sacher J, Zsido RG, Barth C, Zientek F, Rullmann M, Luthardt J, et al. Increase in Serotonin Transporter Binding in Patients With Premenstrual Dysphoric Disorder Across the Menstrual Cycle: A Case-Control Longitudinal Neuroreceptor Ligand Positron Emission Tomography Imaging Study. *Biol Psychiatry*. 2023;93(12):1081-1088. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.12.023>

- [30] Jang D, Zhang J, Elfenbein HA. Menstrual cycle effects on cognitive performance: A meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(3):e0318576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0318576>
- [31] Leeners B, Kruger THC, Geraedts K, Tronci E, Mancini T, Ille F, et al. Lack of Associations between Female Hormone Levels and Visuospatial Working Memory, Divided Attention and Cognitive Bias across Two Consecutive Menstrual Cycles. *Front Behav Neurosci*. 2017;11:120. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00120>
- [32] Schmalenberger KM, Mulligan EM, Barone JC, Nagpal A, Divine MM, Maki PM, et al. Effects of acute estradiol administration on perimenstrual worsening of working memory, verbal fluency, and inhibition in patients with suicidal ideation: A randomized, crossover clinical trial. *Psychiatry Res*. 2024;342:116188. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116188>
- [33] Pritschet L, Santander T, Taylor CM, Layher E, Yu S, Miller MB, et al. Functional reorganization of brain networks across the human menstrual cycle. *Neuroimage*. 2020;220:117091. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117091>
- [34] Zsido RG et al. Ultra-high-field 7T MRI reveals changes in human medial temporal lobe volume in female adults during menstrual cycle. *Nature Mental Health*. 2023;1:761-771. <https://doi.org/10.1038/s44220-023-00125-w>
- [35] Wright ME, Driver ID, Crofts C, Davies S, Chandler H, Germuska M, et al. Endocrine modulation of cortical and retinal baseline perfusion across the menstrual cycle. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2026;46(7):1889-1904. <https://doi.org/10.1177/0271678x261421106>
- [36] Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep Med*. 2007;8(6):613-622. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.09.011>
- [37] Alzueta E, Baker FC. The Menstrual Cycle and Sleep. *Sleep Med Clin*. 2023;18(4):399-413. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2023.06.003>
- [38] Klusmann H, Schulze L, Engel S, Bücklein E, Daehn D, Lozza-Fiacco S, et al. HPA axis activity across the menstrual cycle - a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Front Neuroendocrinol*. 2022;66:100998. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100998>
- [39] MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67(12):2154-2158. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233888.18228.19>
- [40] Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur J Pain*. 2015;19(10):1389-1405. <https://doi.org/10.1002/ejp.714>
- [41] Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD, Kalayjian LA, Heck CN, Sperling MR, et al. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology*. 2012;78(24):1959-1966. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e318259e1f9>
- [42] MacLean B, Buissink P, Louw V, Chen W, Richards T. Women with Symptoms Suggestive of ADHD Are More Likely to Report Symptoms of Iron Deficiency and Heavy Menstrual Bleeding. *Nutrients*. 2025;17(5):785. <https://doi.org/10.3390/nu17050785>
- [43] Roberts B, Eisenlohr-Moul T, Martel MM. Reproductive steroids and ADHD symptoms across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;88:105-114. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.11.015>
- [44] Zaritsky R, Reed SC, Evans SM. Changes in ADHD Symptoms and Mood Across the Menstrual Cycle in Females Treated With Stimulants: A Pilot Study. *J Atten Disord*. 2026;30(3):329-341. <https://doi.org/10.1177/10870547251400038>

- [45] Padilla M, Varela P, Hernandez H, Daví E, Ollé I, Ragull M, et al. Cognitive variability across the menstrual cycle in adolescent girls with ADHD: clinical profiles from a cluster analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2026;35(6):1997-2006. <https://doi.org/10.1007/s00787-026-02977-w>
- [46] Bürger I, Erlandsson K, Borneskog C. Perceived associations between the menstrual cycle and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A qualitative interview study exploring lived experiences. *Sex Reprod Healthc*. 2024;40:100975. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2024.100975>
- [47] Broughton T, Lambert E, Wertz J, Agnew-Blais J. Increased risk of provisional premenstrual dysphoric disorder (PMDD) among females with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): cross-sectional survey study. *Br J Psychiatry*. 2025;226(6):410-417. <https://doi.org/10.1192/bjp.2025.104>
- [48] de Jong M, Wynchank DSMR, van Andel E, Beekman ATF, Kooij JJS. Female-specific pharmacotherapy in ADHD: premenstrual adjustment of psychostimulant dosage. *Front Psychiatry*. 2023;14:1306194. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1306194>
- [49] Lin PC, Long CY, Ko CH, Yen JY. Comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2024;33(9):1267-1275. <https://doi.org/10.1089/jwh.2023.0907>
- [50] Dorani F, Bijlenga D, Beekman ATF, van Someren EJW, Kooij JJS. Prevalence of hormone-related mood disorder symptoms in women with ADHD. *J Psychiatr Res*. 2021;133:10-15. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.005>
- [51] White TL, Justice AJ, de Wit H. Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;73(4):729-741. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\)00818-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(02)00818-3)
- [52] Justice AJ, de Wit H. Acute effects of d-amphetamine during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle in women. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;145(1):67-75. <https://doi.org/10.1007/s002130051033>
- [53] Justice AJ, De Wit H. Acute effects of d-amphetamine during the early and late follicular phases of the menstrual cycle in women. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66(3):509-515. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00218-5](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00218-5)

補足資料 S1

検索戦略と取得件数

主要な文献探索は 2026 年 9 月 5 日に実施した。以下に、刊行日の範囲を含む検索式を原文どおり示す。件数はデータベースからの取得記録であり、システムティックレビューの選定フローではない。

重複を除いた探索記録は 11,383 件であった。特許 455 件と学位論文 29 件を除き、個別探索で 14 件を追加した結果、候補文献記録は 10,913 件となった。周辺領域の文献とプレプリント 351 件を含み、10,913 件すべてを個別評価したことや、独立した研究であることを意味しない。基礎となる報告書では 136 文献を重点的に扱い、本稿ではさらに対象を絞った。

一つの検索では取得数が 2,117 件、最終的な API の該当件数が 2,116 件と記録された。両方を保持しており、このページ取得または索引上の不一致を理由に、取得を適格性選定と言い換えることはできない。

ADHD and reproductive hormones

API 該当件数 2116 取得件数 2117

```
((TITLE_ABS:ADHD OR TITLE_ABS:"attention deficit hyperactivity" OR  
TITLE_ABS:"attention-deficit/hyperactivity" OR TITLE_ABS:"attention-deficit hyperactivity") AND  
(TITLE_ABS:menstrual OR TITLE_ABS:premenstrual OR TITLE_ABS:hormon* OR TITLE_ABS:estradiol OR  
TITLE_ABS:estrogen OR TITLE_ABS:progesterone OR TITLE_ABS:menopause OR TITLE_ABS:puberty OR  
TITLE_ABS:pregnancy)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and catecholamines

API 該当件数 547 取得件数 547

```
((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR  
TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:dopamin* OR  
TITLE_ABS:catecholamin* OR TITLE_ABS:norepinephrine OR TITLE_ABS:noradren* OR TITLE_ABS:COMT OR  
TITLE_ABS:adrenergic OR TITLE_ABS:epinephrine)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and cognition

API 該当件数 1541 取得件数 1541

```
((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR  
TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:cognit* OR  
TITLE_ABS:attention OR TITLE_ABS:"working memory" OR TITLE_ABS:"executive function" OR  
TITLE_ABS:impulsiv* OR TITLE_ABS:reward)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and brain imaging

API 該当件数 471 取得件数 471

```
((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR  
TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:neuroimag* OR  
TITLE_ABS:fMRI OR TITLE_ABS:"brain structure" OR TITLE_ABS:"brain connectivity" OR  
TITLE_ABS:"functional connectivity" OR TITLE_ABS:"gray matter" OR TITLE_ABS:"grey matter" OR  
TITLE_ABS:hippocamp* OR TITLE_ABS:PET)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

Cycle and neurosteroids

API 該当件数 955 取得件数 955

((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:GABA OR TITLE_ABS:allopregnanolone OR TITLE_ABS:neurosteroid* OR TITLE_ABS:glutamate OR TITLE_ABS:serotonin)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Cycle and sleep stress autonomic

API 該当件数 1990 取得件数 1990

((TITLE_ABS:"menstrual cycle" OR TITLE_ABS:"menstrual phase" OR TITLE_ABS:premenstrual OR TITLE_ABS:perimenstrual OR TITLE_ABS:"ovarian cycle") AND (TITLE_ABS:sleep OR TITLE_ABS:circadian OR TITLE_ABS:cortisol OR TITLE_ABS:"stress response" OR TITLE_ABS:autonomic OR TITLE_ABS:sympathetic)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Cycle neurological symptoms

API 該当件数 1985 取得件数 1985

((TITLE_ABS:menstrual OR TITLE_ABS:catamenial OR TITLE_ABS:premenstrual) AND (TITLE_ABS:migraine OR TITLE_ABS:epilepsy OR TITLE_ABS:seizure OR TITLE_ABS:"pain sensitivity" OR TITLE_ABS:"pain perception" OR TITLE_ABS:psychosis OR TITLE_ABS:"bipolar disorder")) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Ovarian hormones catecholamine mechanisms

API 該当件数 2301 取得件数 2301

((TITLE_ABS:estradiol OR TITLE_ABS:estrogen OR TITLE_ABS:progesterone) AND (TITLE_ABS:dopamin* OR TITLE_ABS:noradrenergic OR TITLE_ABS:catecholamin* OR TITLE_ABS:"locus coeruleus") AND (TITLE_ABS:brain OR TITLE_ABS:prefrontal OR TITLE_ABS:striat* OR TITLE_ABS:neur* OR TITLE_ABS:COMT)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Cycle and stimulant pharmacology

API 該当件数 331 取得件数 331

((TITLE_ABS:menstrual OR TITLE_ABS:estradiol OR TITLE_ABS:progesterone) AND (TITLE_ABS:amphetamine OR TITLE_ABS:methylphenidate OR TITLE_ABS:atomoxetine OR TITLE_ABS:lisdexamfetamine OR TITLE_ABS:guanfacine OR TITLE_ABS:clonidine)) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

Hormonal contraception CNS

API 該当件数 800 取得件数 800

(TITLE_ABS:contracepti* AND (TITLE_ABS:dopamin* OR TITLE_ABS:ADHD OR TITLE_ABS:cognit* OR TITLE_ABS:"brain structure" OR TITLE_ABS:"functional connectivity")) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]

PMDD causal biology

API 該当件数 183 取得件数 183

```
((TITLE_ABS:"premenstrual dysphoric disorder" OR TITLE_ABS:"premenstrual syndrome") AND  
(TITLE_ABS:"ovarian suppression" OR TITLE_ABS:neurobiolog* OR TITLE_ABS:neurophysiol* OR  
TITLE_ABS:neurosteroid* OR TITLE_ABS:allopregnanolone OR TITLE_ABS:"hormone sensitivity" OR  
TITLE_ABS:"steroid levels")) AND FIRST_PDATE:[1800-01-01 TO 2026-09-05]
```

原典確認とアクセス上の制約

詳細な数値に関する記述は、評価可能な資料の範囲に限定した。Zaritsky、Padilla、Lin らの最近の ADHD 関連研究は抄録を中心に評価し、入手できない方法の詳細は推測していない。Petersen らの PET 論文では対象数の記載に不一致があるため、未確認の解析対象数を割り当てず、帰無的所見を記述した。Louis らの COMT 研究は、関連する訂正記事の範囲を入手資料から確認できなかったため、数値的主張を採用していない。より大規模な sepranolone 試験の陰性結果は反証的資料として保持した。

付属の探索ライブラリには、書誌情報、入手可能な抄録、検索領域を保存している。基礎報告書では入手可能な 36 件の全文を XML と可読テキストで保存したが、保存は全節の評価を意味しない。人による正式な独立二重選定や標準化されたバイアスリスク評価を実施したとは主張しない。

補足資料 S2

補足資料 S2. 競合する機序を識別するための実験案

研究対象と縦断的な表現型評価。以下の研究計画は本総説から導いた提案であり、実施済みの実験、確立された研究手順、処方上の推奨ではない。基盤となる成人コホートでは、臨床的に評価した ADHD の有無と、前向きに確認した PMDD の有無を組み合わせ、ADHD・PMDD 併存群、PMDD を伴わない ADHD 群、ADHD を伴わない PMDD 群、両者を認めない群の 4 群を設定する。構造化した ADHD 評価には発達歴を含める。2 周期のスクリーニングにより PMDD を評価し、持続する症状の月経前増悪と区別する。その後の 2 観察周期では、1 日 2 回の症状および生活機能障害に加え、睡眠、気分、疼痛、出血、日常の課題負荷、薬物曝露を測定する。専門外来以外からも募集することで一般化可能性を高める。日々の生活機能障害の尺度は参加者の意見を取り入れて選び、予定する想起期間に対する妥当性を確認する。長い想起期間を前提とした尺度を、そのまま日次尺度と呼び替えてはならない。初期コホートは自然月経周期を有する成人を対象とし、ホルモン避妊薬への曝露は別に検討する。不規則周期および無排卵周期は標準的な周期へ割り当てず、事前に定めた層に保持する。主要な推定対象は、事前に定義した個人内のホルモンと生活機能との関連、および診断群によるその関連の修飾とする。

ホルモン濃度と変化過程の識別。採取計画では、現時点の濃度、参加者自身の平均値からの偏差、直近の変化、過去の曝露を区別する。週 3 回の一定時刻での測定は大きな推移の把握に役立つが、1 日単位の変化を推定するには排卵周辺期および月経前の期間に毎日採取する必要がある。尿中 LH 検査と黄体活動の生化学的確認により、生理学的事象を基準とした時点の整列を行う。次回月経まで追跡し、一部の参加者では自宅測定を血清測定で検証する。事前に定めた競合モデルで、エストラジオール濃度、濃度とプロゲステロンとの交互作用、短い時間遅れを伴うホルモン変化を比較する。同じ濃度でも上昇過程と下降過程で関連が異なるかも検討する。1 観察周期を推定に、もう 1 周期を時間的な検証に用い、その後に独立した再現研究を行う。隣接する日を訓練用と検証用へ無作為に分割すべきではない。差分は測定誤差を増幅するため、測定誤差モデルが不可欠である。ホルモン変動を信頼性高く捉えても変化過程が臨床的に意味のある予測改善をもたらさない場合、または検証用周期で再現されない場合には、変化過程を重視する仮説は弱まる。

薬物動態と薬力学。コホート内の補助研究では、安定して使用されている単一の刺激薬製剤を対象に、複数周期にわたりホルモンで時期を確認した来院評価を行う。基準となる期間と、各参加者について前向きに定めた脆弱な期間とを比較する。確認下での服薬、食事、測定時刻、睡眠機会、カフェイン摂取を標準化し、服薬前および服薬後の複数時点で活性薬物濃度を測定する。同時刻の行動指標、心血管指標、有害作用も評価する。事前に規定した薬物動態モデルにより、測定で裏付けられる時間範囲の曝露を推定する。限られた採取時間から、根拠なく全曝露を評価したと記述してはならない。血漿曝露が同等でもアウトカム差が持続する場合、全身の薬物動態による説明は弱まるが、脳内曝露まで同一であるとはいえない。濃度と反応の關係に交互作用が認められれば、薬力学的検討の根拠となる。慢性治療中の服薬前測定は必ずしも未治療の基準値ではなく、服薬前後の改善そのものも薬効ではない。臨床的に妥当な場合には、別途盲検化した実薬とプラセボの比較によって治療利益を推定する。濃度が見かけ上類似していると解釈する前に、同等性マージン、測定精度、服薬遵守の評価方法を定める。

追加治療の無作為化クロスオーバー試験。安定した治療下でも周期に関連する生活機能障害が再現性をもって認められる成人を対象に、少なくとも 2 周期の特徴把握を経て、二重盲検プラセボ対照試験を実施することが考えられる。4 治療周期にわたり、順序を均衡化して、事前に定義した脆弱な期間中の医師が選択した実薬による調整と、識別できないプラセボ追加とを比較する。適切な範囲で基礎治療を条件間で同等に保つ。薬剤ごとの適格基準、通常の治療法へ戻す期間、持越し効果への対処、薬剤部門による盲検化、救済治療の規則は別途

定める。この提案は薬剤や用量を指定するものではない。主要アウトカムは、事前に定めた期間内の生活機能障害とする。副次アウトカムには、症状、客観的課題成績、睡眠、食欲、心血管作用、および当該期間外の生活機能を含める。PMDDの有無による治療交互作用を事前に規定し、参加者による治療条件の推測を記録して盲検化の破綻の可能性を評価する。臨床的に意味のある実薬とプラセボの差が認められ、有害作用が許容範囲であった場合でも、支持されるのは検証した戦略と対象集団に限られる。利益がごく小さい場合、睡眠が悪化する場合、または有害作用が生じる場合には、その臨床的価値は制限される。

ニューロステロイド感受性に関する介入。まず観察的な補助研究で、エストラジオール、プロゲステロン、アロプレグナノロンとともに、感情状態、ADHD症状、鎮静、および相互に補完する生理学的指標を測定する。MRSで得られるGABAを受容体適応の直接的な検査として扱ってはならない。実施可能性を確認し、生殖医学および精神医学の専門家が安全性を評価した後に、成人を対象とする盲検化したホルモン安定化・変化実験により、安定した曝露と曝露の変化を比較することが考えられる。選択された有症状群で症状変化を示すだけでなく、PMDDと曝露変化の交互作用を推定するには、PMDD陰性の対照群を残し、ADHDの有無の両層を含めることが不可欠である。因果的に比較する条件と過去の曝露を事前に規定する。PMDD群間で曝露変化の効果が同等である場合、または曝露の変化を確認しても予測した臨床反応が生じない場合には、このサブグループ仮説は弱まる。MRSのみの陰性所見から受容体レベルの感受性を否定することはできず、末梢のアロプレグナノロンを局所的な脳内合成と同一視することもできない。

画像、努力、および細胞での消失過程。反復画像測定では、課題fMRIに脳灌流および血管反応性の測定を組み合わせ、実施可能な場合はEEGも用いる。正答率が同等で努力や疲労が増す所見は代償機構と整合するが、その証明ではない。正答率の差が有意でないことから同等性を結論してはならない。血管要因を補正しても神経活動の変化が残り、電気生理学的所見によっても支持される場合には、血管要因のみの説明は弱まる。これを補完する細胞実験では、複数ドナー由来のニューロン・アストロサイト培養、独立した分化実験、COMTのアイソジェニック変異株を用いる。変動するホルモン曝露を、累積投与量を一致させた一定曝露および溶媒対照と比較する。COMTの発現、活性、カテコールアミンの消失を測定し、受容体への標的作用、細胞健全性の対照評価、トランスポーター測定を併用する。皮質培養には通常の求心性入力がないため、制御したカテコールアミン入力または検証済みの共培養が必要である。COMTのノックダウンとレスキューにより特異性を検証する。COMTを除去しても消失過程の変化が続く場合は、別の機序が支持される。生物学的反復の単位は反復ウェルではなく、ドナーおよび独立した分化バッチとする。細胞実験が陽性であっても、ADHDの治療規則が妥当と確認されたことにはならない。

統計計画と反証可能性。募集人数は、単純な対応のある検定の計算を流用するのではなく、実際の推定対象と研究計画のシミュレーションによって決定する。シミュレーションには、参加者間および周期間の異質性、ランダム傾き、系列相関、ホルモン測定誤差、服薬遵守、該当する場合の持越し効果、および情報を伴う欠測を組み込む。募集前に、主要な比較を1つ選び、最小限意味のある効果、適切な場合の同等性マージン、多重性の制御方法を定める。日々の観察数を増やしても、サブグループ交互作用を評価するために必要な独立した参加者数の代わりにはならない。生活機能障害が最も強い日に欠測が増える可能性があり、感度分析が必要である。媒介分析では、時間的順序と媒介変数・アウトカム間の交絡に関する仮定を明示する。回帰係数の減衰だけでは経路は確立されない。各機序について、その仮説を弱める所見を事前に定義し、曝露と標的作用が十分であったことの確認も行う。帰無仮説を棄却できなかったことだけでは、同等性を示したことにも、ある機序を決定的に排除したことにもならない。