

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

以研究領域診斷模式探究經期前情緒障礙症之憂鬱及症狀機轉：
壓力-皮質醇、腦生理、與自律神經系統之易病特性-第二、三
年計畫 (L03)

報告類別：成果報告
計畫類別：個別型計畫
計畫編號：NSTC 112-2629-B-037-002-
執行期間：112年08月01日至113年07月31日
執行單位：高雄醫學大學醫學系精神科

計畫主持人：顏如佑
共同主持人：柯志鴻、龍震宇

計畫參與人員：學士級-專任助理：林祺

本研究具有政策應用參考價值：否 是，建議提供機關
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現：否 是

中華民國 113 年 10 月 25 日

中文摘要：經期前情緒障礙症 (Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD) 是指部分育齡期女性在黃體末期出現一系列情緒、認知、睡眠和食慾方面的症狀。過去的文獻根據治療結果推測，女性荷爾蒙、血清素和發炎機制可能是PMDD的病因。因此，本研究假設PMDD存在易感體質，在月經因素（包括荷爾蒙）的誘發下，促成症狀的發生。本研究採用研究領域診斷模式，探討PMDD的易感體質與誘發機制，包括壓力皮質醇、發炎或抗炎（滋養）、自律神經、睡眠、血清素和荷爾蒙系統。

目前，本研究收集58位PMDD患者和50位對照組，並在排卵前期、黃體中期和黃體末期進行上述各系統的調查，包括腦波、荷爾蒙、基因多型性、血液、生理、認知功能和行為問卷的調查。在Go/Nogo任務的事件相關腦電位分析中，PMDD組在黃體末期的大腦一致性有所變化，執行注意力或反應抑制等功能時，大腦同步的時間點有所延遲，其機制尚需進一步分析。

荷爾蒙的廣義估計方程分析顯示，除了雌激素和黃體素如預期隨月經週期波動外，MCP-1、sTREM-2、B-NGF、sRAGE、CX3CL1等發炎因子與月經週期顯著相關。本研究證實月經週期確實與發炎因子有關，雖然與PMDD無顯著關聯，後續研究應著重於對激素波動的敏感度。

PMDD患者的生理疲勞感與對照組無顯著差異，但心理疲勞症狀在黃體中期和黃體末期顯著上升。廣義估計方程分析顯示，黃體後期與PMDD診斷有顯著交互作用，表明心理疲勞症狀在黃體後期顯著惡化。這也顯示，整體而言，心理疲勞的反應更接近PMDD的核心症狀表現。

睡眠分析顯示，嗜睡症狀在黃體中期和末期顯著高於對照組。進一步的廣義估計方程分析顯示，無論是黃體中期還是黃體後期，與PMDD診斷均有顯著交互作用，表明嗜睡症狀在黃體中期即顯著惡化，早於核心症狀，可能是PMDD的預測指標之一。

合併情緒共病的PMDD患者在排卵前期即有較高的憂鬱和焦慮症狀，而無情緒共病的PMDD患者，其憂鬱和焦慮症狀在黃體末期顯著惡化。相關分析顯示，情緒管理惡化及韌性下降與憂鬱和焦慮症狀有關。這些因素顯示，情緒管理、韌性、憂鬱和焦慮在月經週期中有不同的惡化時程，須注意情緒共病的影響。

綜上所述，以上相關因子應結合荷爾蒙、自律神經和基因多型性進行全面分析。本研究團隊將持續收集更多個案，以進一步了解相關因素。

中文關鍵詞：經期前情緒障礙症、月經週期、發炎、事件性腦波、睡眠、疲勞、共病、情緒管理、韌性。

英文摘要：Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) refers to a series of emotional, cognitive, sleep, and appetite symptoms that occur in some women of reproductive age during the late luteal phase. Previous literature, based on treatment outcomes, suggests that female hormones, serotonin, and inflammatory mechanisms may be the etiological factors of PMDD. Therefore, this study hypothesizes that PMDD has a predisposition, and under the influence of menstrual

factors (including hormones), symptoms are triggered. This study employs a research domain diagnostic model to explore the predisposition and triggering mechanisms of PMDD, including stress cortisol, inflammatory or anti-inflammatory (nourishing) factors, autonomic nervous system, sleep, serotonin, and hormonal systems.

Currently, this study has collected data from 58 PMDD patients and 50 control subjects, conducting investigations of the aforementioned systems during the pre-ovulatory phase, mid-luteal phase, and late luteal phase. These investigations include EEG, hormones, gene polymorphisms, blood, physiological measures, cognitive function, and behavioral questionnaires. Event-related potential analysis of the Go/Nogo task indicates that the PMDD group shows changes in brain coherence during the late luteal phase, with delayed synchronization during tasks involving attention or response inhibition, requiring further analysis of the underlying mechanisms.

Generalized estimating equations analysis of hormones shows that, in addition to the expected cyclical fluctuations of estrogen and progesterone, inflammatory factors such as MCP-1, sTREM-2, B-NGF, sRAGE, and CX3CL1 are significantly associated with the menstrual cycle. This study confirms that the menstrual cycle is indeed related to inflammatory factors, although no significant association with PMDD was found. Future research should focus on sensitivity to hormonal fluctuations.

Physiological fatigue in PMDD patients does not significantly differ from the control group, but psychological fatigue symptoms significantly increase during the mid and late luteal phases. Generalized estimating equations analysis shows a significant interaction between the late luteal phase and PMDD diagnosis, indicating that psychological fatigue symptoms significantly worsen during the late luteal phase. This suggests that psychological fatigue responses are more closely aligned with core PMDD symptoms.

Sleep analysis shows that hypersomnia symptoms are significantly higher in the PMDD group during the mid and late luteal phases compared to the control group. Further generalized estimating equations analysis indicates significant interactions between both the mid and late luteal phases and PMDD diagnosis, suggesting that hypersomnia symptoms significantly worsen during the mid-luteal phase, earlier than core symptoms, potentially serving as a predictive indicator of PMDD.

PMDD patients with comorbid emotional disorders exhibit higher levels of depression and anxiety symptoms during the

pre-ovulatory phase, whereas those without comorbid emotional disorders show significant worsening of depression and anxiety symptoms during the late luteal phase. Correlation analysis indicates that deterioration in emotional regulation and resilience is associated with depression and anxiety symptoms. These factors suggest that emotional regulation, resilience, depression, and anxiety have different worsening timelines throughout the menstrual cycle, necessitating attention to the impact of comorbid emotional disorders.

In summary, the aforementioned factors should be analyzed comprehensively in conjunction with hormones, autonomic nervous system, and gene polymorphisms. Our research team will continue to collect more cases to further understand the related factors.

英文關鍵詞：PMDD, Menstrual cycle, inflammation, event EEG, sleepness, comorbidity, emotional regulation, resilience

目錄

前言	1
研究目的	1
文獻探討	1
研究方法	6
結果與討論	8
結論與建議	31
參考文獻	32

壹、前言

研究背景：精神疾患診斷與統計手冊第 5 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition)後續簡寫為 DSM-5™ 將經期前情緒障礙症歸類為憂鬱症(American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013)。但經期前情緒障礙症應該歸類為獨立之荷爾蒙疾病還是屬於憂鬱症，目前則缺乏學理上的依據。其重要理由在於經由黃體期投與抗憂鬱劑(血清素回收抑制劑; SSRI 或血清素及正腎上腺素回收抑制劑; SNRI)可有效緩解經期前情緒障礙症症狀。但其臨床表現相對於憂鬱症也較複雜，除了核心的憂鬱或易怒情緒外，還包含其他注意力、睡眠、胃口、疲勞、等身體與認知症狀。這些症狀也雖與憂鬱症之表現重複，但仍有所差異，如食慾是變好，睡眠卻變多，但睡不好。最特別的是經期前情緒障礙症之症狀初發於黃體中其到末期的一週中，於月經來潮後顯著減輕。故不易以憂鬱症之血清素接受器之去敏感化或腦部長期壓力下之反應來解釋。同時經由荷爾蒙處置，讓月經暫停下，其症狀亦緩解。這些明確的臨床證據顯示，經期前情緒障礙症與月經周期和女性荷爾蒙應該有高度的關聯。在這些差異下，經期前情緒障礙症應為獨立的荷爾蒙相關情緒障礙或是屬於憂鬱症的一類，成為疾病分類與治療必須釐清的問題。本研究之目的在探究經期前情緒障礙症與憂鬱症是否具有相同重要的機轉理論。然而，目前經期前情緒障礙症最重要的機轉論述包括女性荷爾蒙變異、血清素功能異常、月經過程之發炎或壓力相關機轉等。然而，除了女性荷爾蒙以外，這些機轉也是憂鬱症之重要因素，故有需要針對這些機轉，於經期前情緒障礙症做進一步之研究，以釐清經期前情緒障礙症之本質。除此之外，由於這些症狀在月經來潮後顯著下降，顯然並非是某個系統的變異，而是對月經週期的某個因素敏感，故研究方向應以易病體質(vulnerability model)的方式進行。然而、經期前情緒障礙症狀有高度的臨床差異性，同時具有多面向之表現(認知、情緒、生理症狀)，加上主觀症狀的感受可能受到疾病影響，需使用更客觀之機轉調查來比較經期前情緒障礙症與憂鬱症之異同。本研究採用美國國家衛生研究院所提出，用於探究精神疾病致病因素之研究領域診斷模式(research domains criteria)之研究方式，針對經期前情緒障礙症進行壓力-皮質醇、腦生理、與自律神經系統之易病體質研究。

貳、研究目的：本研究之目的在探究經期前情緒障礙症與壓力-皮質醇、腦生理、基因多型性、與自律神經系統間之關聯，並進一步初探經期前情緒障礙症之致病機轉。

參、文獻探討

一、經期前情緒障礙症 (PMDD) 的概念:經期前情緒障礙症 (Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD) 是一種與月經週期有關的心理疾病，患者在月經來潮前的一週左右，會出現嚴重的情緒波動、身體不適等症狀，嚴重影響日常生活功能。相較於常見的經前症候群 (PMS)，PMDD 的

症狀更為嚴重，且對患者的生活造成更大的負擔。

二、診斷標準：根據《精神疾病診斷與統計手冊》(DSM-5)，PMDD 的診斷標準主要包括以下幾點：

(一) 症狀的週期性：症狀在月經週期中的黃體期（排卵後到月經來潮前）出現，且在月經來潮後數天內明顯減輕或消失。

(二) 症狀的嚴重性：患者至少出現五種核心症狀，且嚴重程度足以影響日常生活功能。

(三) 症狀的排他性：排除其他可能導致相似症狀的生理或心理疾病。

(四) 常見的 PMDD 症狀包括：

1. 情緒症狀：憂鬱、焦慮、易怒、情緒不穩定、自我價值感降低等。
2. 認知症狀：注意力困難、記憶力減退、難以集中精神等。
3. 身體症狀：乳房脹痛、腹脹、頭痛、疲倦、水腫等。

三、PMDD 的概念：與月經週期密切相關，PMDD 被認為與女性荷爾蒙的波動有關，特別是黃體素的升高。PMDD 的症狀嚴重程度足以影響患者的工作、學業、人際關係等方面。PMDD 需要專業治療的疾病，治療方式包括藥物治療、心理治療和生活方式調整。

四、經期前情緒障礙症之流行病學：

曾有研究顯示 20-32% 的婦女至少有輕微之症狀(Biggs & Demuth, 2011) (Biggs & Demuth, 2011)；Burt 則發現 5%的婦女符合 DSM-IV 經期前情緒障礙症之診斷準則(Burt & Hendrick, 2001)；另一文獻回顧顯示 3-8% 生產年齡的女性達到經期前情緒障礙症之診斷準則 (Biggs & Demuth, 2011)。根據精神疾患診斷與統計手冊第 5 版指出，嚴格的評估下，約有 1.3% 的女性符合目前的診斷準則 (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013)。在亞洲國家經期前情緒障礙症的發生率則約為 1.3%到 2.8%(Schatz et al., 2012)。經期前情緒障礙症可能在初經開始後任一個時期發病，不會發生在停經後之婦女或未有月經之小孩(Burt & Stein, 2002)。通常在停經後症狀會停止，但週期性的補充荷爾蒙可能誘發症狀復發 (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013)

五、病因：目前仍未明，為一個多重因子的疾病(Rapkin & Akopians, 2012)，包括：

(一) 由於經期前情緒障礙症僅出現於孕齡期女性，症狀出發於黃體中期以後，於月經來前達到最高點，月經來後 1-3 天則明顯改善。抑制卵巢功能之藥物可以消除經期前情緒障礙症之症狀，所以卵巢的功能，尤其是與月經週期有關之雌激素(estrogen) 或黃體素(progesterone)一直是極為可能的病因之一(Shulman, 2011)多數的研

究卻顯示經期前情緒障礙症患者與一般人的雌激素或黃體素濃度無異。不少研究者推論濃度高低的轉變並非是造成經期前情緒障礙症的主因，而是敏感的個體對正常的濃度轉變產生不適之反應(Biggs & Demuth, 2011)。在罹患經前症候群之婦女身上使用促性腺素釋放激素促效劑(gonadotropin-releasing hormone agonist)來中止月經週期後，可以減少症狀。若再投予雌激素，則症狀會再出現(Schmidt et al., 1998)。但是，對於異常反應或異常敏感性之機轉為何卻無進一步之研究結果。

- (二) 然而，若在黃體期早期抑制黃體素的活性，則症狀可以改善，顯示在黃體期早期的荷爾蒙變化仍扮演重要之角色，但近來的研究認為神經傳導物質的異常導致對黃體素過度敏感可能是經期前情緒障礙症的重要機轉之一(enhanced progesterone sensitivity)(Indusekhar & O'Brien, 2008)。同時，女性荷爾蒙接受器 α (estrogen receptor α) 與經期前情緒障礙症相關(Huo et al., 2007)，支持女性荷爾蒙在這個疾病上重要的角色。但截至目前為止，荷爾蒙與症狀間之關連，幾乎多數的研究都沒有顯著的結果，本團隊的研究結果亦呈現相同的結果。
- (三) 血清素：血清素雖然在療效上十分明確，但其致病之機轉為何，目前尚未了解，多數的研究著重於血清素相關基因多形性的研究，其中結果多集中於 transporter gene 5-HTPPLPR(Magnay, El-Shourbagy, Fryer, O'Brien, & Ismail, 2010)及 serotonin 1A receptor(Dhingra et al., 2007)之相關，近來有研究證實經前週邊血清素濃度與情緒症狀成負相關，但卻非針對經前不悅症患者(Kikuchi et al., 2010)。故仍待進一步研究，然而，血清素基因多型性可在代表體質性因素，而影響婦女於經前的情緒易感受性，亦值得進一步研究。
- (四) 在女性的月經週期過程中，在排卵期後，卵巢分泌雌激素與黃體素上升，使子宮內膜增厚建構需要的組織，作為受精卵著床，以備可能的懷孕。卵巢排卵後，如果沒有受孕，則新增的內膜組織則需要脫落，以讓子宮可以準備下一循環的受孕。這涉及複雜的發炎反應，黃體素下降後，誘發 Interleukin-8 上升，同時促發 Monocyte chemotactic peptide-1(MCP-1) 與 COX-2 上升。同時抑制了 prostaglandin dehydrogenase (PGDH)在子宮內膜的作用，與 COX-2 合併下誘發高量的 prostaglandins，造成局部血管收縮與子宮收縮，誘發內膜組織的缺氧而造成子宮內膜崩解。除此之外，黃體素快速下降誘發了 MCP-1 而 active monocyte 而增加各種 proinflammatory factors 如 IL-8, IL-1, PGD, protease, 而促發了 matrix metalloproteinases (MMPS)，而促進組織(extra cellular matrix)崩解。這些作用，最後側成子宮內膜脫離子宮而崩解，而形成月經週期。

這些發炎反應由黃體素下降誘發，直到月經來潮停止。這段期間，也就是經期前情緒障礙症症狀出現的期間。是否由黃體素下降在子宮誘發的一系列發炎反應，是否參與了經期前情緒障礙症的症狀誘發，或是促成部分的症狀，有需要進一步之調查(Bannister, 2019)。

(五) 壓力與抗發炎機轉: 然而，從發炎機轉的角度延伸，越來越多研究針對曾經在憂鬱症被廣泛研究的壓力皮質醇系統的異常進行研究，包括 cortisol 可能對於壓力的反應鈍化，或使起床反應的鈍化。同時，但也許多研究顯示長期沒有明顯的差異。具有經期前情緒障礙症婦女，BDNF(減少發炎之滋養因子)於黃體期較濾泡期低，為具有經期前情緒障礙症之婦女則無此傾向(Cubeddu et al., 2011)。但 Oral 等人則發現經期前情緒障礙症婦女於黃體期之 BDNF 濃度高於濾泡期，且為一種 compensatory response(Oral et al., 2015)。這些研究都顯示，壓力反應系統與滋養系統，可能在經期前情緒障礙症扮演一定的角色。(Behboudi-Gandevani, Hariri, & Moghaddam-Banaem, 2018; Huang, Zhou, Wu, Wang, & Zhao, 2015; Sampalis et al., 2003)

(六) 小結: 如果以易病體質的角度來分析上述的研究結果，**易病體質**可能是對荷爾蒙的變化、或月經來潮前的發炎過程有過度的反應，而導致階段性的症狀。但由於症狀的多樣化，除了易病體質外，易病體質如何誘發一系列的症狀，也是經期前情緒障礙症致病機轉的重要部分。依據上述的文獻回顧，我們認為經期前情緒障礙症具有 **1 特定的易病體質**，而對月經週期因素產生敏感性的反應; **2 這樣的反應誘發了後續之症狀機轉**，而引發一系列情緒、睡眠、食慾、認知等症狀的變化。所以當月經潮後，**症狀的 trigger** 消失，這些症狀亦隨之改善。所以，**易病體質、誘發關鍵(trigger)、症狀機轉為致病的三大要素**。

六、經期前情緒障礙症之應用: 經期前情緒障礙症正是這樣一個多面向的疾病，可以從下表來看，經期前情緒障礙症之表現包括: 1)情緒層面: 主要為憂鬱、焦慮、憤怒; 2)認知層面: 注意力下降、工作記憶下降、執行功能弱化; 3)食慾變化: 增加食慾，食慾失控; 4)睡眠症狀: 嗜睡、想睡、睡不好; 5)衝動等形式，如下表可與 RdoC 各層面對照，並進行不同層次的調查。

Domains presentation of PMDD		評估方式
Negative valence	焦慮症狀	基因、腦迴路、荷爾蒙、行為、問卷
Positive valence	增加食慾	荷爾蒙、行為、問卷
Cognition	注意力下降	腦迴路
System for social process	社交能力一般正常，	

	但於經前互動容易易怒。	
Arousal/Regulatory Systems	嗜睡、沒有精神、覺得睡不飽，但也睡不好。	基因、腦迴路、荷爾蒙、行為、問卷
Sensorimotor Systems	衝動性增加、執行功能弱化	腦迴路、荷爾蒙、行為、問卷

七、**本研究之假設**：雖然本研究團隊並未發現經期前情緒障礙症婦女雌激素與黃體素與對照組間的差異，但如上圖，經期前情緒障礙症組的確在黃體末期症狀明顯上升，到了月經來潮後，明顯下降。這說明了經期前情緒障礙症與月經來潮間的明確相關，在雌激素與黃體素濃度沒有差異下，我們假設經期前情緒障礙症婦女對月經來潮(荷爾蒙或其他生理改變)有顯著的易感受性體質，而在此階段經由症狀機轉出現一系列情緒、行為、認知、與食慾的改變，本研究之目的在於與 RdoC 的模式來呈現這樣的易病體質及此疫病體質相關因素與症狀誘發的機轉：

- (一) 本研究假設其他系統的脆弱性或敏感性差異，使特定各體在相同的雌激素變化下，產生明顯的症狀，從臨床症狀(壓力反應、睡眠、食慾、認知)推論，可能的症狀誘發系統包括下視丘皮質醇系統(壓力機轉)、自律神經系統(壓力反應)、腦執行或情緒管理迴路等系統。這樣的易病體質，使個體在濾泡期正常運作，但在黃體期則促發一系列的症狀機轉，而使得經期前情緒障礙症婦女出現一系列的症狀。這樣的易病體質應有以下的特性與表現: 1)存在於症狀出現前; 2)或持續存在於個體。基本上應該是同時存在於濾泡期與黃體期，但僅在黃體期誘發症狀。故其本身不會直接造成症狀(因為濾泡期並無症狀)，但可於荷爾蒙變化下，誘發症狀機轉而產生後續一系列症狀的能力。故具有此易病體質之個案，將於黃體末期出現症狀。(如同化學反應中催化劑的角色)
- (二) 第二個假設為這些系統既有的脆弱性(在濾泡期就存在，但到黃體期更明顯)在相同的女性荷爾蒙轉變化，卻出現顯著的相關症狀。在這樣的假設下，經期前情緒障礙症於濾泡期應該就有輕度的症狀，只是這樣的症狀再黃體期便明顯。在這樣的情況下，這樣既有的脆弱性本身即是症狀機轉，可以誘發症狀，只是在黃體期受荷爾蒙下降影響，症狀更明顯，在此假設下，此易病體質應與經期前情緒障礙症狀直接相關。
- (三) 但這些症狀都在月經來潮後，顯著下降。故子宮壁脫落所造成的反應可以中斷症狀機轉。
- (四) 本研究假設可能的系統包括：女性荷爾蒙功能、血清素功能、下視丘皮質醇系統、自律神經系統(含睡眠)、與發炎與抗發炎因素(如

BDNF 等滋養因素)，可能是潛在的易病體質因素，但由於高度的複雜性，本研究將以 RDoC 的模式進行這些因素的探討。

肆、研究方法

一、整體研究步驟簡介:

- (一) 基於上述的研究假設，此研究之重點著重於以 RdoC 的模式，來探究經期前情緒障礙症之危險與保護因子，並進一步整合，發展有效區份個案之診斷模式，並做為治療之依據。
- (二) 依據過去的研究經驗，社區中經期前情緒障礙症從無到有如連續性分配，過去研究收案以最典型個案及無症狀為主，但以 RdoC 的評估模式，則以能完整呈現疾病的頻譜分布，以呈現各種不同的影響因子為主要目的，所以，研究個案以 CGI 進行評估，收案對象將包括無症狀、有症狀但未達診斷、達診斷但症狀輕微、及典型的個案，這將有助於增加變異性。但相對的，這樣的研究將需要更多的個案作分析。故本研究將以 150 名研究組與 150 名對照組為研究目標。
- (三) 在研究時間上，本研究之目的為易病體質，故重點抽血時間則在黃體末期症狀即將誘發下(使用排卵期檢驗，從排卵期後的第 12 天做第一次調查(月經週期>30 天者延後一天))，以及月經來潮後，症狀消失下進行(月經結束時)。
- (四) 所有受試者將接受症狀追蹤兩個月經週期，以了解這些重要指標對症狀的預測性。這些追蹤包含以腕表進行睡眠與活動量客觀的評估。
- (五) 評估內容則以下表依據 RdoC 的模式進行分類與評估:

Domains presentation of PMDD		體質	生理因素	疾病表現
Negative valence	焦慮與情緒症狀	血清素相關基因多型性	女性荷爾蒙 壓力因子:如皮質素	問卷 自律神經檢測
Positive valence	食慾症狀	多巴胺相關基因多型性	食慾荷爾蒙	問卷
Cognition	注意力下降	雌激素與黃體素相關基因多型性	大腦認知迴路(EG)	認知測驗: CPTIII or Go noGo
Arousal/Regulatory Systems	睡眠與疲勞症狀	睡眠與滋養(發炎)相關基因多型性	發炎因子: sTREM Beta NGF	腕表睡眠與活動量監測 問卷

			IL-18 sRAGE CX3CL1	
--	--	--	--------------------------	--

調查樣本收集流程:為避免藥物之影響，本研究以未接受任何藥物治療經期前情緒障礙症婦女為研究對象：

1. 經期前情緒障礙症組(PMDD group)：預計收集典型經期前情緒障礙症婦女 150 名，將包含 CGI=3 達診斷但症狀輕微組，再追蹤的三個週期中，需表現明顯的經期前情緒障礙症之起伏。

(1) 以 DSM-5(精神疾患診斷與統計手冊第五版)經期前情緒障礙症診斷準則作為收案標準。

A Including screening criteria 為:

a 年齡介於 20-35 歲之個案。目前未接受任何荷爾蒙治療或精神藥物治療，無嚴重身體問題，未罹患重大精神疾病(精神病性疾患、躁鬱症、酒藥癮、或器質性精神病)。同時目前未懷孕或有懷孕計畫，未使用避孕藥物。

b 依過去月經週期計算，在月經預期日期前一週內，出現五項以上(含五項)之以下令受試者感到困擾的症狀：包含 1.情緒不穩定；2.易怒或憤怒的情緒；3.低落的情緒；4.焦慮不安；5.對興趣或工作失去動機；6.比平常更難專心；7.疲勞、提不起勁；8.增加食慾，如愛吃甜食；9.想睡，又睡不好或覺得睡眠不足；10.自覺無法控制自己；11.胸脹、水腫、疼痛等顯著身體不適。

B 上述症狀在月經開始後顯著減緩或消失。

(2) 經電話檢核後參加研究，於受試前完成經期前情緒障礙症狀篩檢量表 (Premenstrual symptoms screening tool; PSST)，達到中度以上症狀者符合篩檢條件並進一步會談。

(3) 依據精神疾患診斷與統計手冊第五版經期前情緒障礙症診斷標準，由精神科醫師進行診斷性會談，確認經期前情緒障礙症之診斷。符合者收案區分為經期前情緒障礙症組。

(4) 符合初步診斷後持續逐週追蹤兩個月經週期，其經前一週之症狀嚴重程度須比濾泡期高出 30%以上，以符合經前惡化之標準(Smith et al., 2003)，符合者做為本研究之研究組。

2. 對照組:本研究以未曾符合經期前情緒障礙症診斷之成年女性，和研究組以年齡與教育程度配對收案。

(1) 對照組徵求條件：

A 年齡介於 20-35 歲，目前未接受任何荷爾蒙治療或精神藥物治療，無嚴重身體問題，未罹患重大精神疾病(精神病性疾患、躁鬱症、酒藥癮、或器質性精神病)。同時目前未懷孕或有懷孕計畫，未使用避孕藥物。

B 依過去月經週期計算，在月經預期日期前一週內無明顯症狀(少於五項)(CGI=1)，或具有症狀但未影響生活(CGI=2)。

(2) 經電話檢核後參加研究，於受試前完成經期前情緒障礙症狀篩檢量表 (Premenstrual symptoms screening tool; PSST)，達到中度以下症狀者符合篩檢條件並進一步會談。

(3) 依據精神疾患診斷與統計手冊第五版經期前情緒障礙症診斷標準，由精神科醫師進行診斷性會談，確認不符合經期前情緒障礙症之診斷。符合者收案區分為對照組。

3. 排除條件檢核(由精神科醫師進行會談確認):

(1) 懷孕或可能懷孕。

(2) 目前服用任何之 psychotropic medication 或避孕藥、調經藥、減肥藥、非法藥物或為物質依賴個案。

(3) 目前罹患可能導致身體危險之重大生理疾患。

合併智能障礙、精神病性疾患、自閉症或器質性精神病等任何可能引起認知功能缺損而無法執行本研究相關測驗之個案。

伍、結果與討論:

一、神經認知的電學相關研究結果: **Go/No-Go task: Go/Nogo** 是一個廣泛使用的認知任務，應用於神經科學和心理學領域，主要用來測量反應抑制、衝動控制和注意力。**Go 條件**: 參與者會看到一個刺激(稱為“Go”刺激)，並被指示盡快做出反應(例如，按下按鈕)。**No-Go 條件**: 參與者會看到另一個不同的刺激(稱為“No-Go”刺激)，並被指示不做出反應。

(一) **反應抑制**: 當出現 No-Go 刺激時，抑制自動反應的能力。這反映了自我控制能力及抑制衝動行為的能力。

(二) **注意力與認知控制**: 該任務測量參與者能否根據不斷變化的刺激維持注意力並控制反應。

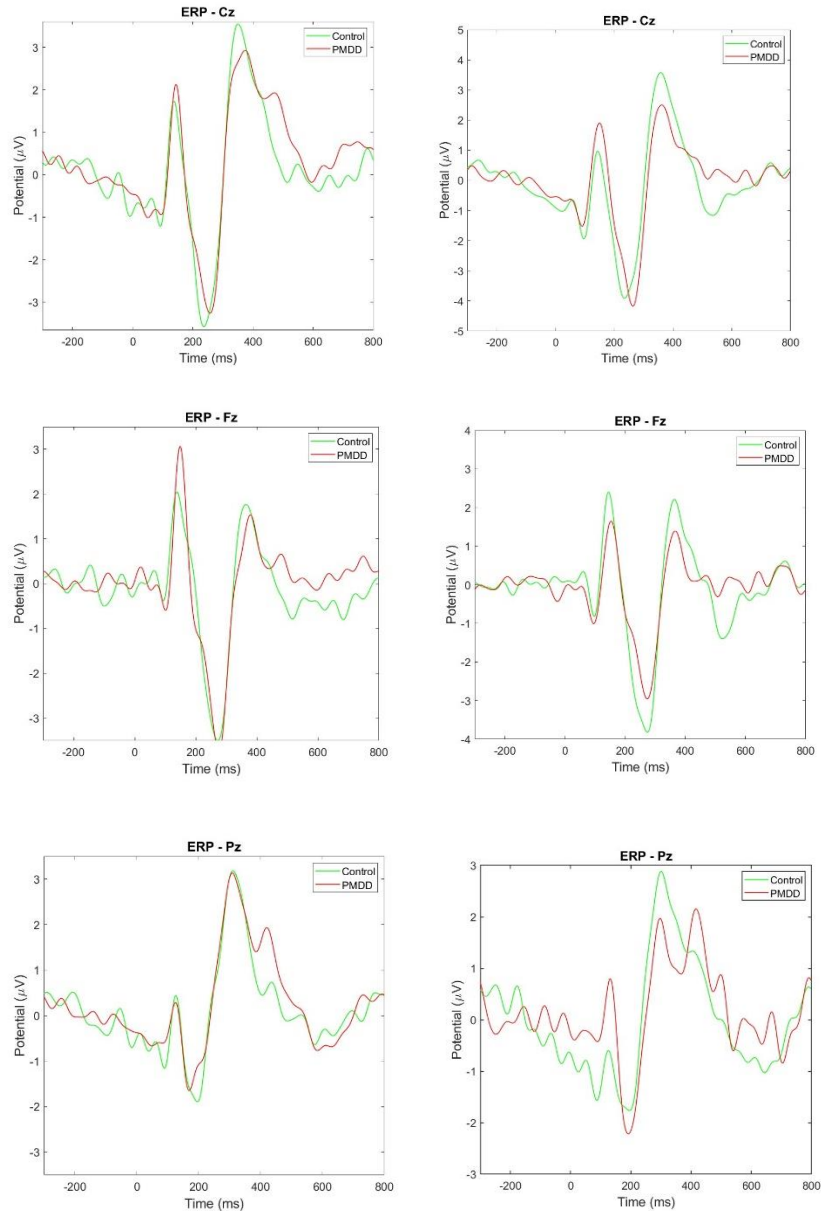
(三) 在進行 Go/No-Go 任務的過程中，EEG 會有以下反應:

1. **N2 成分**: 這個負向電位約在刺激後 200-350 毫秒出現。通常在 No-Go 試次中的振幅較 Go 試次大，特別是在額頂區域。

N2 成分被認為與衝突監控和早期的反應抑制有關。

2. **P3 (P300) 成分**：這個正向電位約在刺激後 300-500 毫秒出現，在成功抑制反應的 No-Go 試次中，振幅會更大。P3 反映了後期的認知控制過程，可能與評估抑制是否成功有關。

(四) 研究結果：



(五) 這是在進行 Nogo 之反應，可以看到，僅有 Fz 於黃體後期有比較顯著的差異，其 N2 與 P3 比較不明顯。但由於測試時間過短，導致尚無法出現一致之反應 (EEG 需要更高的次數，還有穩定的圖)。為研究設計上的弱點。

(六) 進一步進行 ERPC 與 ITC 之分析，主要是進行不同位置，在特定時間與頻率的震盪一致性。ERPC 著重於振幅，ITC 則著重於正

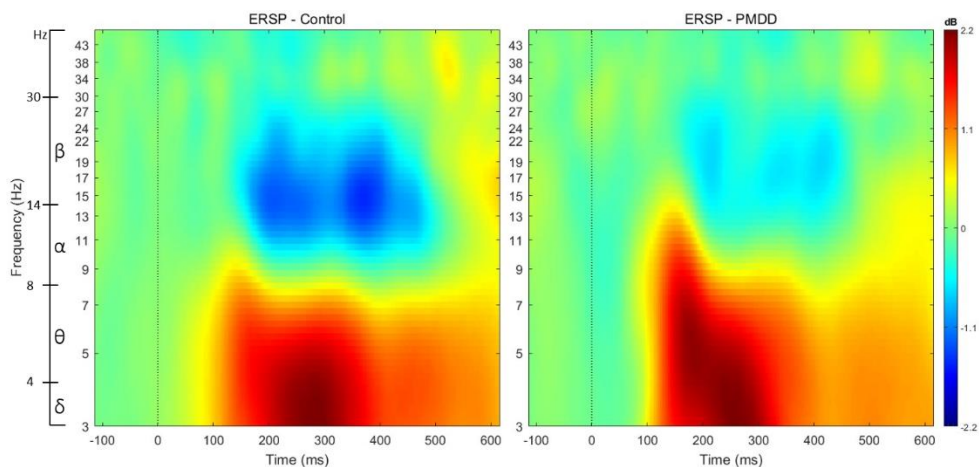
負。

1. **事件相關相位一致性 (ERPC)**：這個指標測量多次試驗中，某一時間點和頻率範圍內振盪活動相位的一致性。它反映了大腦的振盪是否在對特定事件或刺激的反應中保持同步。高 ERPC 表明多次事件中的神經振盪活動與刺激有良好的相位對齊，這對於理解大腦不同區域在任務中的協作有重要意義。
2. **試次間相位一致性 (ITC)**：ITC 是一個類似的指標，評估 EEG 信號在多次試驗中的相位一致性（或相位鎖定）。它通常用來確定大腦對於重複刺激的反應是否在時間和相位上保持一致。與 ERPC 類似，ITC 側重於相位而非振幅，有助於揭示神經活動的同步性，特別是在涉及注意力、知覺和認知過程的研究中。

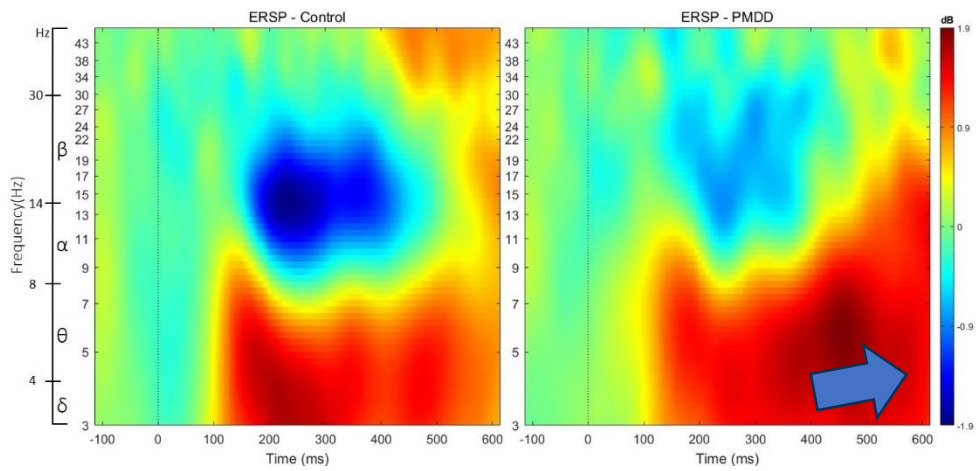
(七) 結果:

1. **Go task**: 主要代表注意力，以 ERPC 與 ITC 分析結果顯示，相同的運作測驗下，兩組表現與刺激時間的同步圖樣十分接近，ERPC 可以呈現比較具差異性的表現。測驗中大腦各部位，一致性最高的為慢波區位於測驗後 150-300 毫秒的位置，一致性最高，大致與測驗的假設一致(N200 與 P300 的位置)。但 PMDD 組在黃體末期，其一致性部位有往後移到 300-600 毫秒的位置，是否代表其認知功能的受損，值得進一步評估。

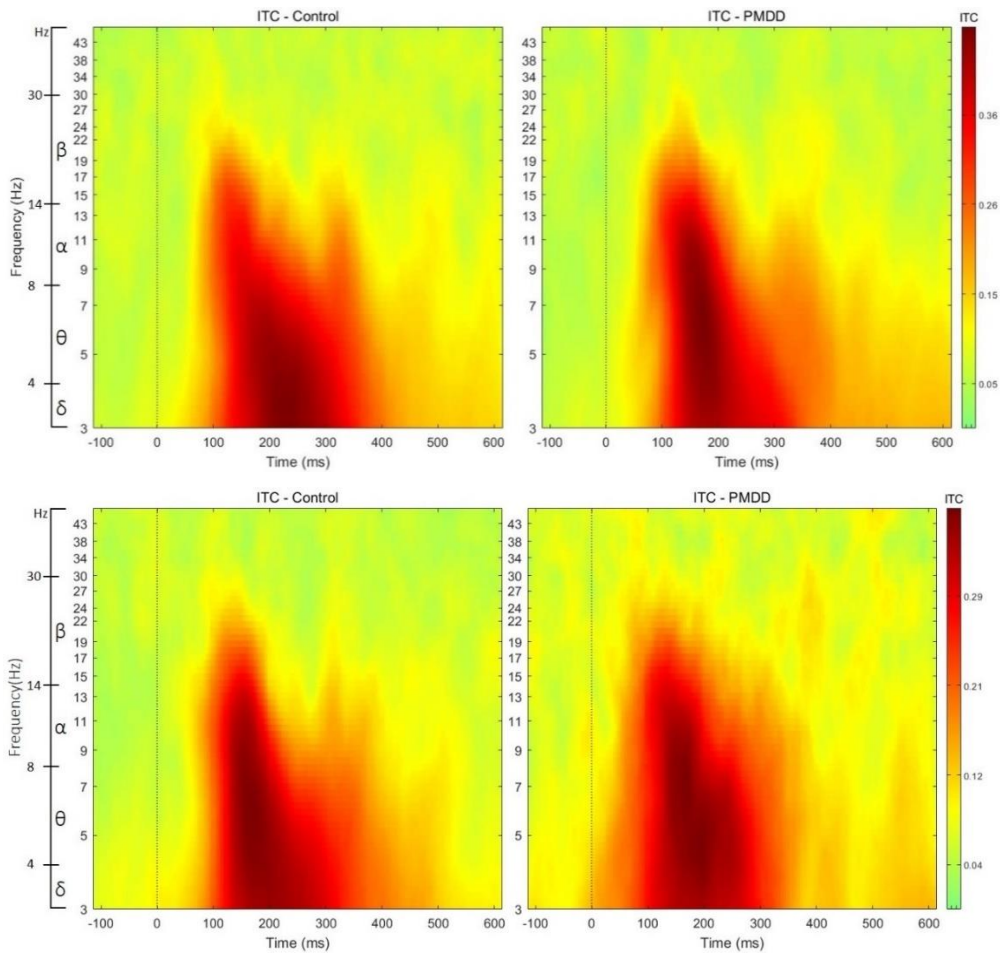
Early Luteal Go task ERPC



Late luteal Go task ERPC

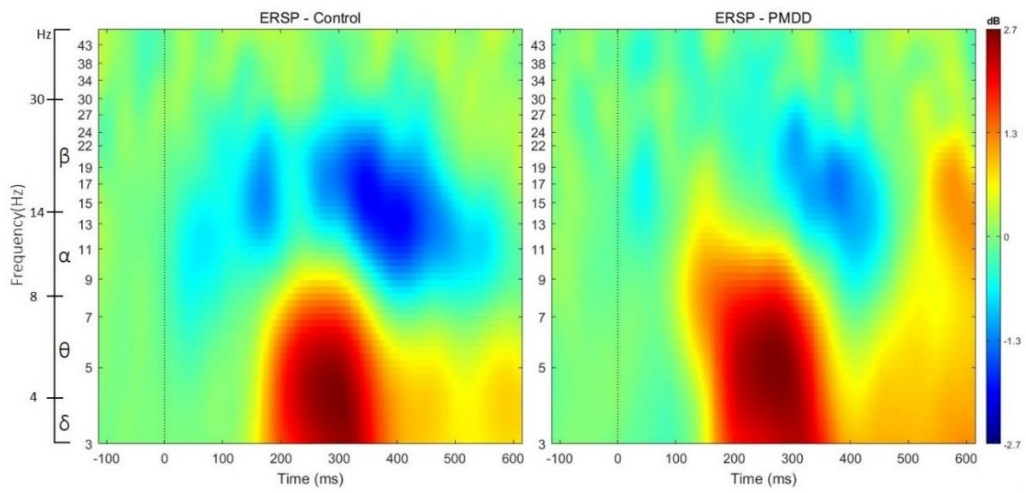


Early Luteal Go task ITC

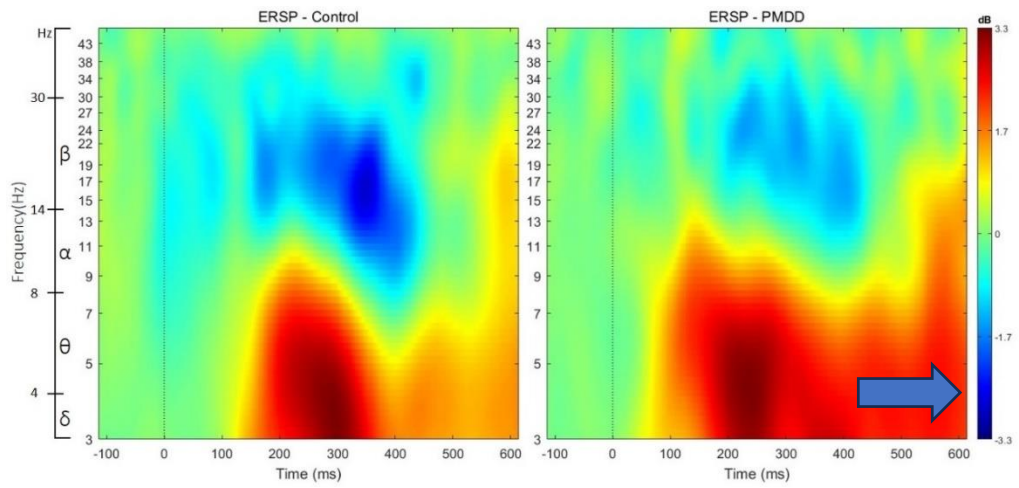


(八) 進一步分析 Nogo event 的反應: 整體 ERPC 圖形與 Go event 一致, 顯示此應為執行功能之一般典型表現。而 PMDD 組於黃體後期, 亦出現聚集處往後方擴散的情況。

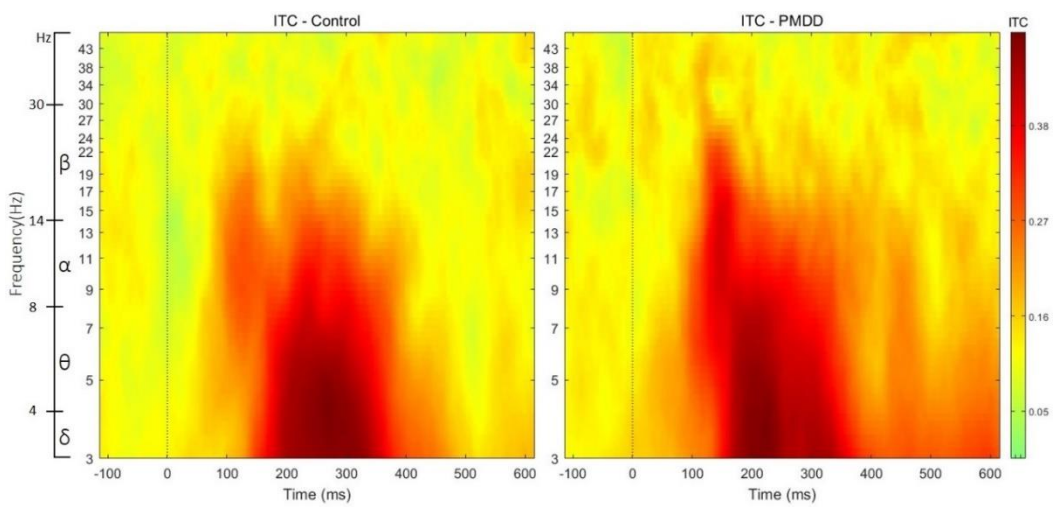
Early Luteal Nogo ERPC



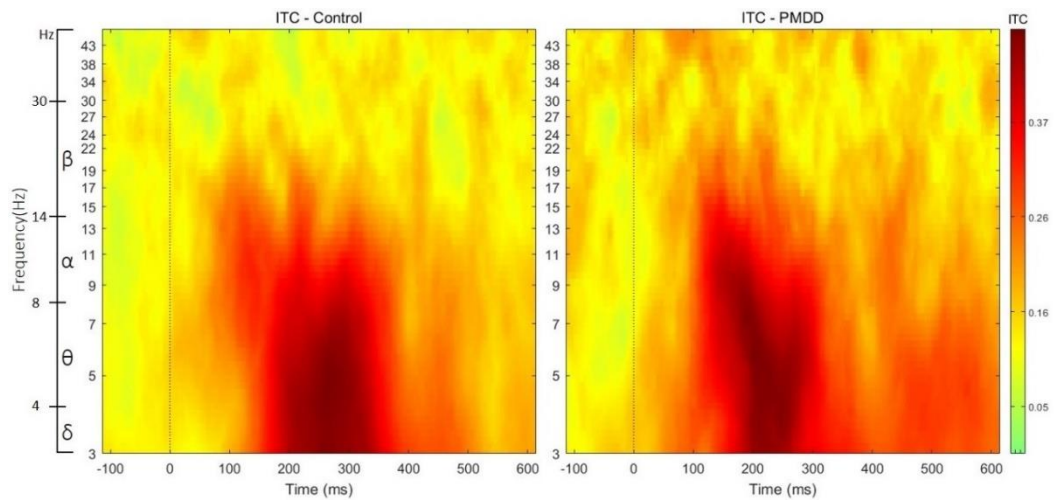
Late Luteal Nogo ERPC



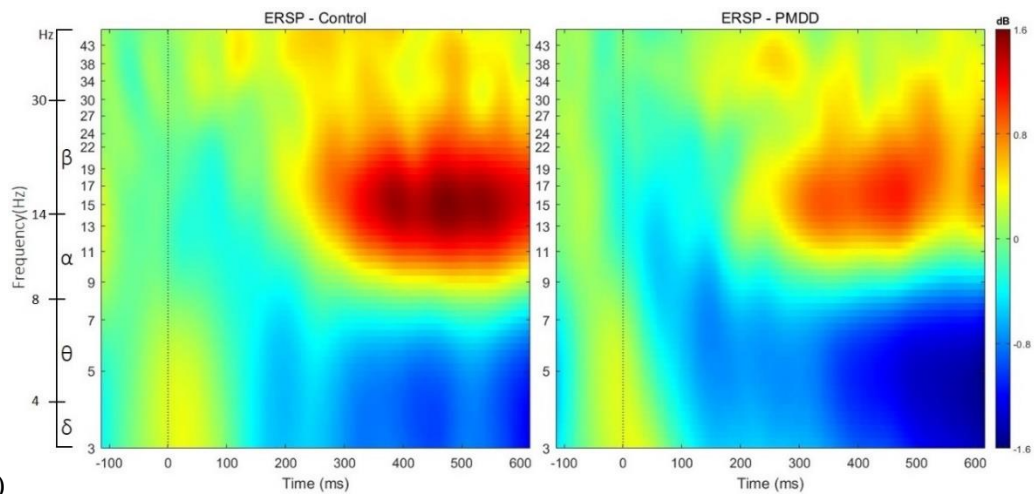
Early Luteal Nogo ITC



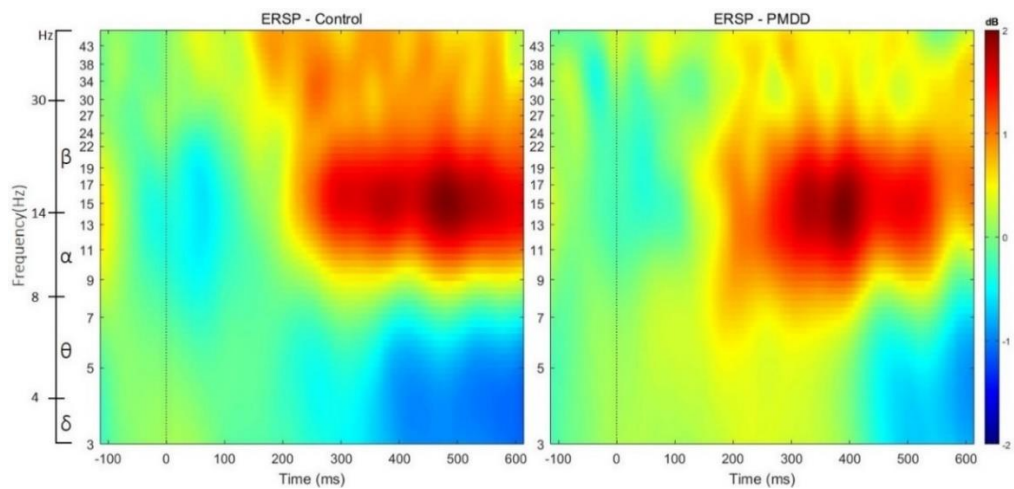
Late Luteal Nogo ITC



(九) 在分析成功執行 go event 之反應: 在成功執行 Go 的測驗中，一致性的頻譜往 alpha 與 beta 靠近，顯示需要有更多部位處於覺醒狀態。



(十)



(十一) 上述結果呈現 ERPC 與 ITC 在 PMDD 的認知功能，由十分特殊的解讀方式。本研究結果可以作為日後認知相關研究的基礎。

本研究最重要的發現為，PMDD 組於黃體後期，大腦震幅一致性的時間點，將往後推移。

二、本研究共計收集 PMDD 個案 58 名，對照組 50 名，性別年齡無顯著差異。先進行初步的賀爾蒙分析。結果顯示，兩組於雌激素與黃體素並無顯著差異。本研究共計調查皮質醇、瘦素、MCP-1、sTREM-2、sTREM-1、Beta-NGF、IL-18、sRAGE、CX3CL1。如下圖，再兩組間除皮質素外(黃體末期)，兩組無顯著差異。進行 generalized estimating equations 分析顯示，除雌激素與黃體素如預期隨月經週期起伏外，MCP-1, sTREM_2, B_NFG, sRAGE, CX3CL1 等發炎因子與月經週期有顯著的相關，本研究證實月經週期的確與發炎因子有關。雖然與 PMDD 無顯著關聯，後續研究應從對激素起伏的敏感度著手。除此之外，部分激素 SD 大影響分析，未來應使用對數化的分析。

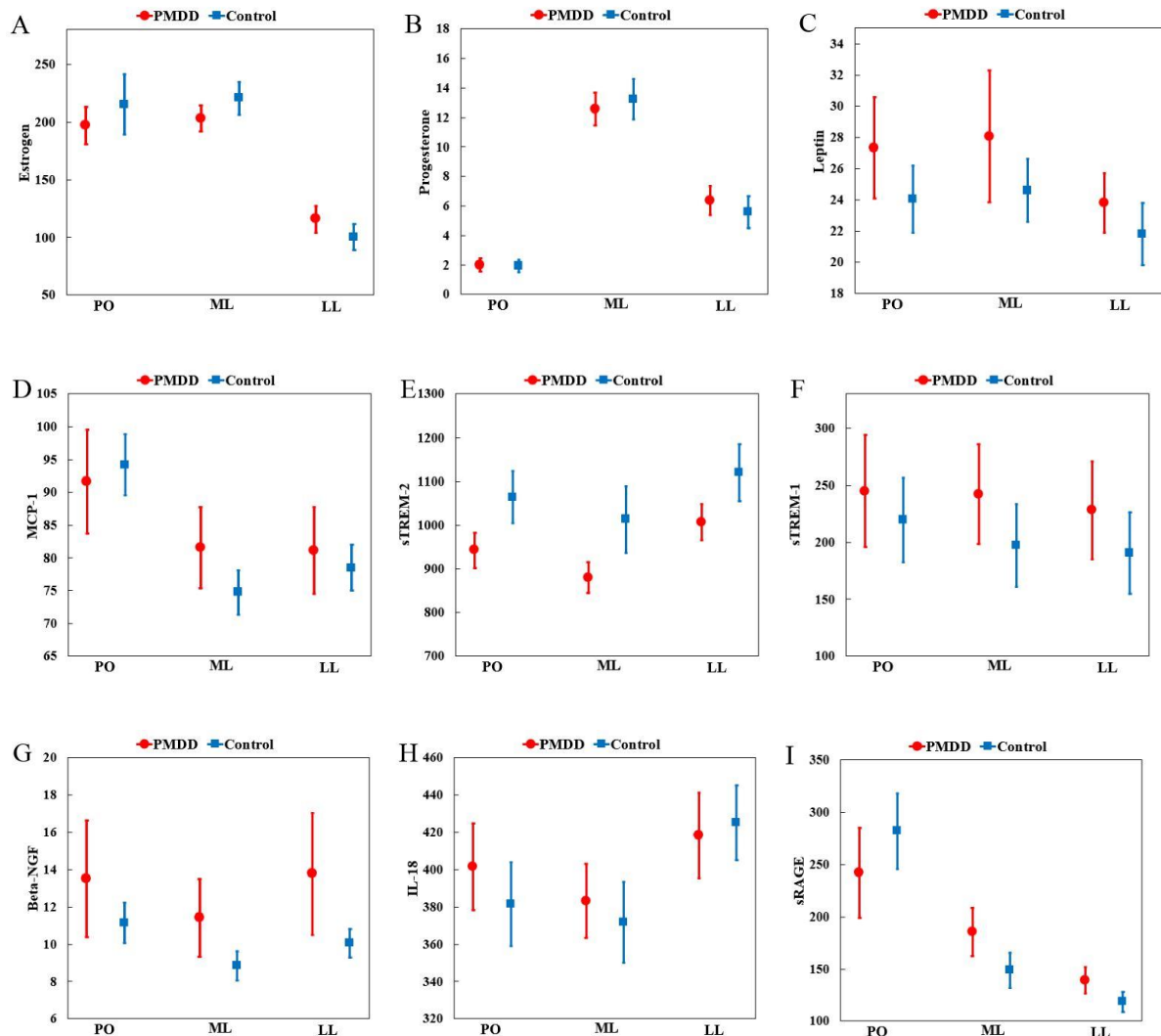


Table 1: The difference in Estrogen, progesterone, leptin, cortisol, and other factors of inflammation between PMDD group and controls

Variables	PMDD group (Mean ± SD) (N=58)	Control group (Mean ± SD) (N=50)	Independent <i>t</i>
Age	(28.09±4.73)	(27.98±4.83)	0.115
Educational level	(16.40±1.20)	(16.70±1.47)	-1.162
Estrogen			
Pre-Ovulation	(197.07±123.90)	(215.12±183.25)	-0.607
Mid luteal	(203.08±86.63)	(220.63±99.27)	-0.981
Late luteal	(115.88±87.72)	(100.23±77.62)	0.975
Progesterone			
Pre-Ovulation	(1.99±3.32)	(1.94±2.92)	0.089
Mid luteal	(12.56±8.52)	(13.25±9.66)	-0.391
Late luteal	(6.36±7.56)	(5.60±7.77)	0.520
Leptin			
Pre-Ovulation	(27.34±24.75)	(24.06±15.26)	0.814
Mid luteal	(28.06±32.05)	(24.61±14.27)	0.703
Late luteal	(23.81±14.49)	(21.83±14.07)	0.720
Cortisol			
Pre-Ovulation	(12.81±4.35)	(12.56±3.74)	0.318
Mid luteal	(12.78±3.79)	(11.87±3.69)	1.250
Late luteal	(12.62±3.30)	(10.82±3.79)	2.635**
MCP-1			
Pre-Ovulation	(91.63±60.34)	(94.18±32.97)	-0.266
Mid luteal	(81.49±47.12)	(74.75±23.86)	0.915
Late luteal	(81.11±50.13)	(78.50±24.67)	0.335
sTREM-2			
Pre-Ovulation	(942.17±305.57)	(1064.00±418.98)	-1.742
Mid luteal	(880.06±269.70)	(1012.79±539.54)	-1.578
Late luteal	(1006.36±315.50)	(1120.04±457.05)	-1.521
sTREM-1			
Pre-Ovulation	(244.80±373.98)	(219.45±259.25)	0.403

Mid luteal	(242.05±333.33)	(196.81±256.37)	0.781
Late luteal	(228.10±328.29)	(190.60±252.45)	0.657
Beta-NGF			
Pre-Ovulation	(13.51±23.91)	(11.15±7.62)	0.668
Mid luteal	(11.42±15.85)	(8.85±5.61)	1.091
Late luteal	(13.78±25.00)	(10.07±5.46)	1.028
IL-18			
Pre-Ovulation	(401.51±177.77)	(381.59±158.41)	0.610
Mid luteal	(383.21±151.83)	(371.93±152.93)	0.384
Late luteal	(418.56±174.47)	(425.30±142.72)	-0.218
sRAGE			
Pre-Ovulation	(242.03±329.60)	(282.09±255.09)	-0.698
Mid luteal	(185.52±176.10)	(148.85±119.14)	1.247
Late luteal	(139.15±95.97)	(118.66±67.82)	1.262
CX3CL1			
Pre-Ovulation	(2603.20±2647.46)	(2642.97±2477.27)	-0.080
Mid luteal	(2627.89±2447.50)	(2036.09±1743.08)	1.426
Late luteal	(2579.57±2405.70)	(2069.56±1738.91)	1.244

Table 2. Generalized estimating equation model for hormone and inflammation markers.

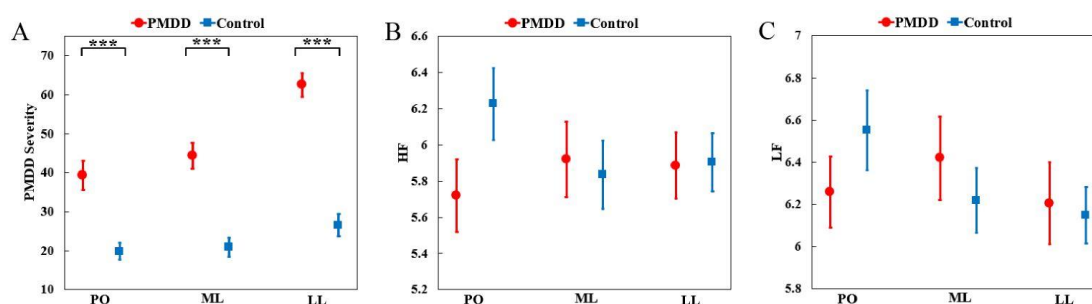
Dependent variables	Independent variables	Estimate (β)(95% CI)	Wald $\chi^2(P)$
Estrogen	PMDD	-18.137(-77.419 ~ 41.144)	0.360
	LL(vs PO)	-114.890(-172.570 ~ -57.211)	15.241***
	ML(vs PO)	5.509(-39.553 ~ 50.571)	0.057
	LLXPMDD	33.699(-33.354 ~ 100.752)	0.970
	MLXPMDD	0.502(-57.153 ~ 58.157)	0.000
	Age	0.823(-1.974 ~ 3.620)	0.332
Progesterone	PMDD	0.038(-1.129 ~ 1.204)	0.004
	LL(vs PO)	3.656(1.167 ~ 6.145)	8.288**
	ML(vs PO)	11.308(8.657 ~ 13.960)	69.888***
	LLXPMDD	0.715(-2.660 ~ 4.089)	0.172
	MLXPMDD	-0.737(-4.244 ~ 2.770)	0.170
	Age	0.153(-0.001 ~ 0.308)	3.779
Leptin	PMDD	3.314(-4.306 ~ 10.934)	0.727
	LL(vs PO)	-2.231(-4.569 ~ 0.106)	3.501
	ML(vs PO)	0.551(-1.613 ~ 2.716)	0.249
	LLXPMDD	-1.297(-7.741 ~ 5.147)	0.156
	MLXPMDD	0.168(-3.462 ~ 3.798)	0.008
	Age	-0.292(-1.226 ~ 0.641)	0.376
MCP-1	PMDD	-2.402(-20.224 ~ 15.419)	0.070
	LL(vs PO)	-15.678(-22.846 ~ -8.510)	18.377***
	ML(vs PO)	-19.428(-27.854 ~ -11.003)	20.427***
	LLXPMDD	5.157(-5.429 ~ 15.743)	0.912
	MLXPMDD	9.290(-2.463 ~ 21.043)	2.400
	Age	-1.374(-2.795 ~ 0.047)	3.591
sTREM_2	PMDD	-125.145(-253.569 ~ 3.278)	3.648
	LL(vs PO)	56.046(13.069 ~ 99.023)	6.533*
	ML(vs PO)	-51.212(-113.165 ~ 10.740)	2.625
	LLXPMDD	8.137(-54.438 ~ 70.713)	0.065
	MLXPMDD	-10.902(-85.839 ~ 64.035)	0.081
	Age	31.284(15.601 ~ 46.967)	15.285***
sTREM_1	PMDD	25.624(-93.898 ~ 145.147)	0.177
	LL(vs PO)	-28.847(-58.314 ~ 0.619)	3.682
	ML(vs PO)	-22.640(-55.232 ~ 9.953)	1.854
	LLXPMDD	12.147(-45.908 ~ 70.203)	0.168
	MLXPMDD	19.883(-45.489 ~ 85.255)	0.355
	Age	-2.555(-13.120 ~ 0.225)	0.225
B_NFG	PMDD	2.415(-4.036 ~ 8.865)	0.538
	LL(vs PO)	-1.084(-2.587 ~ 0.418)	2.000
	ML(vs PO)	-2.309(-4.009 ~ -0.610)	7.091**
	LLXPMDD	1.354(-0.746 ~ 3.455)	1.597
	MLXPMDD	0.221(-2.857 ~ 3.298)	0.020
	Age	-0.549(-1.562 ~ 0.463)	1.131
IL_18	PMDD	19.541(-43.045 ~ 82.128)	0.374

	LL(vs PO)	43.715(-9.836 ~ 97.266)	2.560
	ML(vs PO)	-9.657(-52.852 ~ 33.537)	0.192
	LLXPMDD	-26.662(-104.041 ~ 50.718)	0.456
	MLXPMDD	-8.638(-71.748 ~ 54.472)	0.072
	Age	3.583(-0.649 ~ 7.815)	2.753
sRAGE	PMDD	-39.571(-148.055 ~ 68.914)	0.511
	LL(vs PO)	-163.426(-225.304 ~ -101.548)	26.796***
	ML(vs PO)	-133.242(-204.029 ~ -62.455)	13.610***
	LLXPMDD	60.543(-32.814 ~ 153.901)	1.616
	MLXPMDD	76.730(-34.321 ~ 187.781)	1.834
	Age	-4.544(-9.959 ~ 0.870)	2.706
CX3CL1	PMDD	-40.115(-999.795 ~ 919.564)	0.007
	LL(vs PO)	-573.412(-943.580 ~ -203.244)	9.218**
	ML(vs PO)	-606.874(-1066.339 ~ -147.409)	6.702*
	LLXPMDD	549.790(2.786 ~ 1096.793)	3.881
	MLXPMDD	631.567(-41.177 ~ 1304.311)	3.386
	Age	3.236(-69.058 ~ 75.531)	0.008

$p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

三、進行有關經期前情緒障礙症核心症狀與自律神經的分析

(一) 進行初步之比較，顯示經前情緒障礙症組有顯著較高之經期前情緒障礙症症狀，GEE 分析顯示黃體末期與診斷有顯著之交互作用，顯示經期前情緒障礙症有顯著之經前惡化傾向。



(二) 自律神經分析無顯著差異，GEE 分析顯示與黃體周期亦無顯著關聯。

(三) 認知功能方面，兩組並無顯著差距，可能與工具本身區變性低有關，但 GEE 分析顯示，於黃體中期衝動性有增加之傾向，這部分兩組無差距，但整體有此傾向，值得進一步探討。

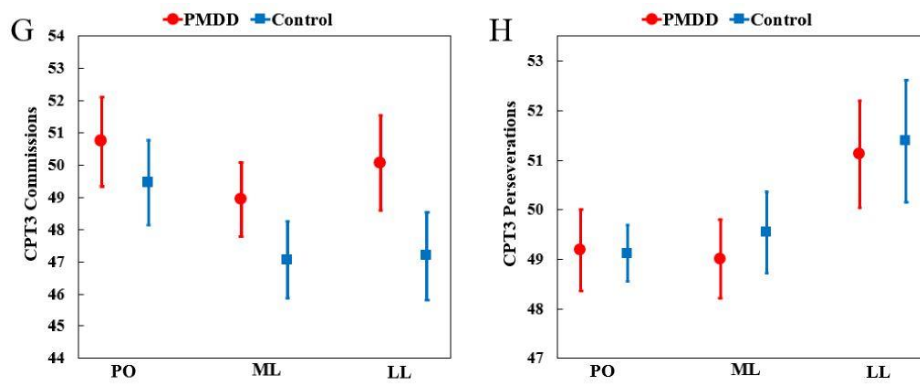


Table 3. The difference in PMDD severity, parasympathetic and sympathetic tone, and cognitive performance between PMDD group and controls

Variables	PMDD group (Mean ± SD) (N=58)	Control group (Mean ± SD) (N=50)	Independent <i>t</i>
PMDD severity			
PO_PMDDSQ	(39.36±28.19)	(19.84±15.65)	4.527***
ML_PMDDSQ	(44.38±25.58)	(20.90±17.50)	5.628***
LL_PMDDSQ	(62.55±23.32)	(26.52±20.70)	8.430***
HF (副交感神經)			
Pre-Ovulation	(5.72±1.52)	(6.23±1.38)	-1.786
Mid luteal	(5.92±1.59)	(5.83±1.32)	0.301
Late luteal	(5.88±1.39)	(5.90±1.14)	-0.071
LF (交感神經)			
Pre-Ovulation	(6.26±1.27)	(6.55±1.33)	-1.152
Mid luteal	(6.42±1.50)	(6.22±1.07)	0.803
Late luteal	(6.21±1.47)	(6.15±0.95)	0.227
LF/HF			
Pre-Ovulation	(0.54±0.81)	(0.31±0.83)	1.474
Mid luteal	(0.53±1.19)	(0.39±0.78)	0.705
Late luteal	(0.32±1.04)	(0.21±1.05)	0.566
CPT3_Detectability_d			
Pre-Ovulation	(18.19±9.50)	(47.66±8.57)	0.302
Mid luteal	(46.47±8.84)	(45.44±8.04)	0.627
Late luteal	(48.14±9.87)	(45.88±10.27)	1.163

CPT3_ Omission

Pre-Ovulation	(46.33±2.25)	(47.32±5.79)	-1.141
Mid luteal	(47.00±6.437)	(46.22±2.12)	0.819
Late luteal	(47.16±4.41)	(47.48±6.52)	-0.298

CPT3_ Commissions

Pre-Ovulation	(50.74±10.60)	(49.46±9.28)	0.663
Mid luteal	(48.93±8.77)	(47.06±8.50)	1.122
Late luteal	(50.07±11.18)	(47.18±9.63)	1.427

CPT3_ Perseverations

Pre-Ovulation	(49.19±6.21)	(49.12±3.99)	0.068
Mid luteal	(49.00±6.03)	(49.54±5.78)	-0.473
Late luteal	(51.12±8.21)	(51.39±8.73)	-0.159

***: $p < 0.001$

Table 4 .Generalized estimating equation model for PMDDSQ, ANS function, and CPT performance.

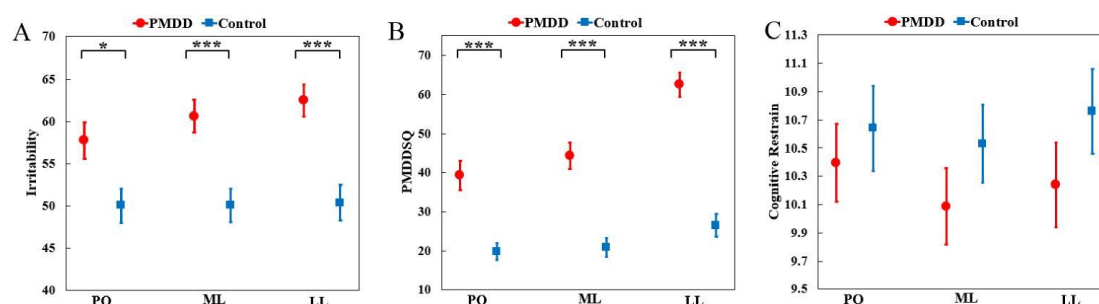
Dependent variables	Independent variables	Estimate (β)(95% CI)	Wald $\chi^2(P)$
HF	PMDD	-0.502(-1.049 ~ 0.044)	3.244
	LL(vs PO)	-0.322(-0.745 ~ 0.101)	2.225
	ML(vs PO)	-0.388(-0.822 ~ 0.046)	3.067
	LLXPMDD	0.487(-0.106 ~ 1.080)	2.595
	MLXPMDD	0.589(-0.087 ~ 1.265)	2.920
	Age	-0.024(-0.067 ~ 0.019)	1.188
LF	PMDD	-0.285(-0.776 ~ 0.205)	1.299
	LL(vs PO)	-0.398(-0.815 ~ 0.019)	3.504
	ML(vs PO)	-0.328(-0.733 ~ 0.077)	2.518
	LLXPMDD	0.344(-0.237 ~ 0.924)	1.347
	MLXPMDD	0.487(-0.112 ~ 1.087)	2.538
	Age	-0.029(-0.070 ~ 0.013)	1.857
LF/HF	PMDD	0.237(-0.074 ~ 0.547)	2.226
	LL(vs PO)	-0.099(-0.408 ~ 0.211)	0.391
	ML(vs PO)	0.081(-0.200 ~ 0.362)	0.321
	LLXPMDD	-0.121(-0.552 ~ 0.309)	0.306
	MLXPMDD	-0.096(-0.528 ~ 0.335)	0.192
	Age	-0.006(-0.030 ~ 0.018)	0.276
Detectability	PMDD	0.561(-2.775 ~ 3.896)	0.109
	LL(vs PO)	-1.780(-3.753 ~ 0.193)	3.128
	ML(vs PO)	-2.220(-3.818 ~ -0.622)	7.411**
	LLXPMDD	1.728(-1.469 ~ 4.926)	1.122
	MLXPMDD	0.496(-1.947 ~ 2.938)	0.158

	Age	-0.292(-0.584 ~ 0.001)	3.812
Omission	PMDD	-0.977(-2.645 ~ 0.691)	1.319
	LL(vs PO)	0.160(-1.897 ~ 2.217)	0.023
	ML(vs PO)	-1.100(-2.596 ~ 0.396)	2.077
	LLXPMDD	0.668(-1.650 ~ 2.985)	0.319
	MLXPMDD	1.772(-0.322 ~ 3.867)	2.750
	Age	-0.144(-0.266 ~ -0.022)	5.388*
Commision	PMDD	1.316(-2.341 ~ 4.973)	0.498
	LL(vs PO)	-2.280(-4.211 ~ -0.349)	5.357*
	ML(vs PO)	-2.400(-3.712 ~ -1.088)	12.857***
	LLXPMDD	1.608(-1.683 ~ 4.898)	0.917
	MLXPMDD	0.590(-1.577 ~ 2.757)	0.284
	Age	-0.328(-0.653 ~ -0.002)	3.894*
Perserveration	PMDD	0.086(-1.835 ~ 2.007)	0.008
	LL(vs PO)	2.260(-0.124 ~ 4.644)	3.451
	ML(vs PO)	0.420(-1.170 ~ 2.010)	0.268
	LLXPMDD	-0.329(-3.273 ~ 2.615)	0.048
	MLXPMDD	-0.610(-2.535 ~ 1.316)	0.385
	Age	-0.154(-0.349 ~ 0.041)	2.392

$p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

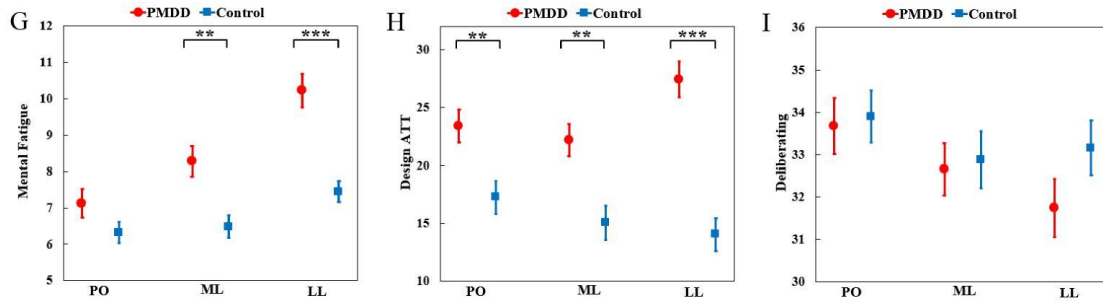
四、進行有關相關因子之分析:

(一) 易怒情緒: 雖然 PMDD 組均顯著高於對照組, 但在此研究中, GEE 結果, 顯示周期與診斷並無交互作用。由下方圖也可以看出相同的趨勢。



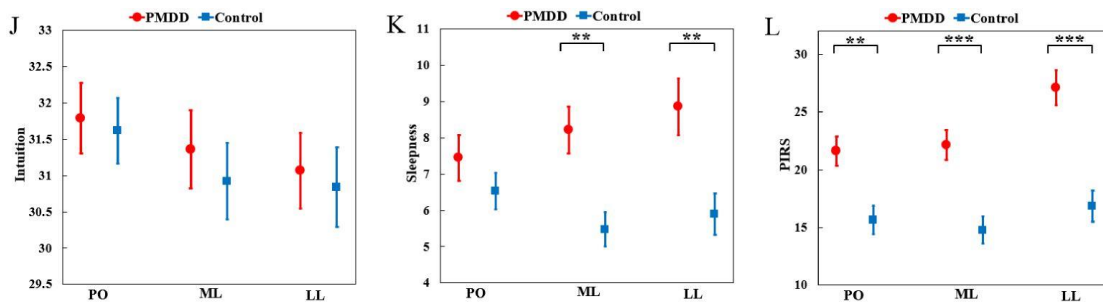
(二) 食慾症狀: 此部分表現與預期相反, PMDD 組於失控性的飲食行為與情緒飲食, 均低於對照組。

(三) 疲勞症狀: 在生理疲勞感上亦無顯著差異, 但可以看到心理疲勞症狀於黃體中期與黃體末期顯著上升, GEE 分析顯示, 黃體後期與 PMDD 診斷有顯著之交互作用, 此結果顯示, 心理疲勞症狀於黃體後期顯著惡化。也顯示, 疲勞症狀整體而言, 心理疲勞的反應更接近 PMDD 核心症狀之表現。



(四) 注意力症狀: 注意力之表現顯示，不論在濾泡期、黃體前期、黃體後期均有顯著缺陷，GEE 分析顯示，黃體後期與 PMDD 診斷有顯著之交互作用，此結果顯示，注意力缺陷於黃體後期顯著惡化。顯示注意力不僅在濾泡期就較差，在黃體後期也明顯惡化，顯示其為 PMDD 極為重要的預測或惡化因子。

(五) 思考模式: 不論是審思傾向或本能思考傾向，都沒有顯著差異。



(六) 嗜睡症狀: 於黃體中期與末期顯著高於對照組，進一步 GEE 分析顯示，不論黃體中期或黃體後期與 PMDD 診斷有顯著之交互作用，此結果顯示，嗜睡症狀於黃體中期即顯著惡化，早於核心症狀，可能是經期前情緒障礙症之預測指標之一。

(七) 睡眠症狀: 於排卵期、黃體中期與末期顯著高於對照組，顯示 PMDD 組有較差的夜眠狀態，但變化趨勢與對照組並無顯著差異。

(八) 遊戲成癮症狀: 在本研究中，並未達到顯著差異。

Table 5. The difference in irritability, PMDD symptoms, eating behavior, fatigue, attention, decision-making, sleep, and gaming addiciton between the PMDD group and the controls

Variables	PMDD group (Mean ± SD) (N=58)	Control group (Mean ± SD) (N=50)	Independent <i>t</i>
Irritability			
Pre-Ovulation	57.72±16.16	50.06±14.28	2.592*
Mid luteal	60.60±14.50	50.10±13.87	3.812***
Late luteal	62.50±14.34	50.39±14.68	4.305***
PMDDSQ			
Pre-Ovulation	39.36±28.19	19.84±15.65	4.527***
Mid luteal	44.38±25.58	20.90±17.50	5.628***
Late luteal	62.55±23.32	26.52±20.70	8.430***
Cognitive_restrain			
Pre-Ovulation	10.40±2.10	10.64±2.15	-0.594
Mid luteal	10.09±2.07	10.53±2.07	-1.144
Late luteal	10.24±2.28	10.76±2.11	-1.221
Uncontrolled_eating			
Pre-Ovulation	14.72±3.47	16.28±2.95	-2.490*
Mid luteal	13.86±3.27	16.41±2.77	-4.298***
Late luteal	13.62±4.11	16.58±3.30	-4.079***
Emotional_eating			
Pre-Ovulation	4.60±2.00	5.88±2.22	-3.144**
Mid luteal	4.48±2.14	6.12±2.03	-4.047***
Late luteal	4.45±2.53	6.12±2.11	-3.698***
Physical_Fatigue			
Pre-Ovulation	10.43±4.51	9.90±3.32	0.702
Mid luteal	12.26±5.01	9.68±3.68	3.076**
Late luteal	15.48±4.82	11.80±4.12	0.643***
Mental_Fatigue			
Pre-Ovulation	7.12±2.96	6.32±2.02	1.616
Mid luteal	8.28±3.22	6.48±2.20	3.422**

Late luteal	10.22±3.50	7.44±2.07	5.109***
Design_ATT			
Pre-Ovulation	23.41±10.79	17.24±9.92	3.077**
Mid luteal	22.21±10.48	15.04±10.52	3.537**
Late luteal	27.45±11.75	14.04±10.10	6.307***
Deliberating			
Pre-Ovulation	33.67±5.05	33.90±4.36	-0.249
Mid luteal	32.66±4.71	32.88±4.71	-0.247
Late luteal	31.74±5.27	33.16±4.56	-1.484
Intuition			
Pre-Ovulation	31.79±3.69	31.62±3.21	0.258
Mid luteal	31.36±4.07	30.92±3.71	0.586
Late luteal	31.07±3.98	30.84±3.85	0.303
Sleepness			
Pre-Ovulation	7.45±4.80	6.54±3.52	1.130
Mid luteal	8.22±4.90	5.48±3.36	3.434**
Late luteal	8.86±5.92	5.90±4.08	3.061**
PIRS			
Pre-Ovulation	21.64±9.50	15.66±8.72	3.385**
Mid luteal	22.16±9.91	14.76±8.32	4.161***
Late luteal	27.09±11.58	16.86±9.63	4.941***
CIAS			
Pre-Ovulation	44.62±17.29	39.10±14.87	1.764
Mid luteal	44.22±16.90	37.94±15.69	1.969
Late luteal	43.16±17.84	37.92±15.33	1.622

Table 6. Generalized estimating equation model for sleep, reinforcement sensitivity, impulsivity, fatigue, and appetite.

Dependent variables	Independent variables	Estimate (β)(95% CI)	Wald $\chi^2(P)$
Irritability	PMDD	7.656(1.957 ~ 13.355)	6.932**
	LL(vs PO)	0.331(-2.733 ~ 3.395)	0.045
	ML(vs PO)	0.040(-2.171 ~ 2.251)	0.001
	LLXPMDD	4.445(-0.764 ~ 9.654)	2.797
	MLXPMDD	2.827(-1.386 ~ 7.039)	1.730
	Age	0.080(-0.398 ~ 0.558)	0.107
PMDDSQ	PMDD	19.479(11.093 ~ 27.866)	20.724
	LL(vs PO)	6.680(1.946 ~ 11.414)	7.649**
	ML(vs PO)	1.060(-2.903 ~ 5.023)	0.275
	LLXPMDD	16.510(7.679 ~ 25.340)	13.428***
	MLXPMDD	3.957(-4.171 ~ 12.086)	0.911
	Age	0.405(-0.362 ~ 1.171)	1.070
Cognitive_res	PMDD	-0.243(-1.040 ~ 0.555)	
	LL(vs PO)	0.120(-0.436 ~ 0.676)	
	ML(vs PO)	-0.109(-0.703 ~ 0.484)	0.130
	LLXPMDD	-0.275(-1.037 ~ 0.487)	0.501
	MLXPMDD	-0.201(-0.927 ~ 0.525)	0.295
	Age	-0.006(-0.071 ~ 0.060)	0.029
Uncontrolled_eating	PMDD	-1.547(-2.757 ~ -0.338)	6.284*
	LL(vs PO)	0.300(-0.506 ~ 1.106)	0.533
	ML(vs PO)	0.128(-0.638 ~ 0.894)	0.108
	LLXPMDD	-1.403(-2.527 ~ -0.280)	5.991*
	MLXPMDD	-0.990(-2.010 ~ 0.029)	3.623
	Age	-0.082(-0.188 ~ 0.023)	2.361
Emotinoal_Eating	PMDD	-1.269(-2.064 ~ -0.475)	9.809**
	LL(vs PO)	0.240(-0.216 ~ 0.696)	1.066
	ML(vs PO)	0.242(-0.164 ~ 0.649)	1.367
	LLXPMDD	-0.395(-1.020 ~ 0.229)	1.539
	MLXPMDD	-0.363(-0.933 ~ 0.207)	1.557
	Age	-0.069(-0.144 ~ 0.006)	3.253
PHY_Fatigue	PMDD	0.527(-0.948 ~ 2.001)	0.490
	LL(vs PO)	1.900(0.529 ~ 3.271)	7.382**
	ML(vs PO)	-0.220(-1.179 ~ 0.739)	0.202
	LLXPMDD	3.152(1.080 ~ 5.223)	8.892**
	MLXPMDD	2.048(0.443 ~ 3.653)	6.253*
	Age	0.042(-0.067 ~ 0.151)	0.564
Mental_Fatigue	PMDD	0.794(-0.144 ~ 1.732)	2.750
	LL(vs PO)	1.120(0.486 ~ 1.754)	12.002**
	ML(vs PO)	0.160(-0.438 ~ 0.758)	0.275
	LLXPMDD	1.983(0.683 ~ 3.284)	8.936**
	MLXPMDD	0.995(-0.064 ~ 2.055)	3.390
	Age	0.066(-0.011 ~ 0.143)	2.829
DesignedATT	PMDD	6.165(2.279 ~ 10.051)	9.671**

	LL(vs PO)	-3.200(-5.570 ~ -0.830)	7.002**
	ML(vs PO)	-2.200(-4.378 ~ -0.022)	3.921
	LLXPMDD	7.234(3.468 ~ 11.001)	14.174***
	MLXPMDD	0.993(-2.314 ~ 4.300)	0.346
	Age	0.082 (-0.311 ~ 0.474)	0.167
Deliberating	PMDD	-0.232(-1.986 ~ 1.523)	0.067
	LL(vs PO)	-0.740(-1.416 ~ -0.064)	4.600*
	ML(vs PO)	-1.020(-1.781 ~ -0.259)	6.900**
	LLXPMDD	-1.191(-2.740 ~ 0.358)	2.272
	MLXPMDD	0.003(-1.351 ~ 1.356)	0.000
	Age	0.040(-0.129 ~ 0.209)	2.216
Intuition	PMDD	0.175(-1.118 ~ 1.467)	0.070
	LL(vs PO)	-0.780(-1.726 ~ 0.166)	2.611
	ML(vs PO)	-0.700(-1.486 ~ 0.086)	3.043
	LLXPMDD	0.056(-1.190 ~ 1.302)	0.008
	MLXPMDD	0.269(-0.904 ~ 1.442)	0.202
	Age	-0.017(-0.153 ~ 0.120)	0.056
Sleepness	PMDD	0.902(-0.663 ~ 2.467)	1.277
	LL(vs PO)	-0.640(-1.408 ~ 0.128)	2.670
	ML(vs PO)	-1.060(-1.868 ~ -0.252)	6.612*
	LLXPMDD	2.054(0.626 ~ 3.481)	7.953**
	MLXPMDD	1.836(0.483 ~ 3.188)	7.079**
	Age	0.056(-0.109 ~ 0.222)	0.446
PIRS	PMDD	5.950(2.550 ~ 9.351)	11.761
	LL(vs PO)	1.200(-0.823 ~ 3.223)	1.351
	ML(vs PO)	-0.900(-2.418 ~ 0.618)	1.350
	LLXPMDD	4.248(0.827 ~ 7.670)	5.923
	MLXPMDD	1.417(-1.305 ~ 4.139)	1.041
	Age	0.259(-0.072 ~ 0.590)	2.356
CIAS	PMDD	5.523(-0.480 ~ 11.526)	3.252
	LL(vs PO)	-1.180(-3.208 ~ 0.848)	1.301
	ML(vs PO)	-1.164(-3.478 ~ 1.149)	0.973
	LLXPMDD	-0.286(-3.866 ~ 3.295)	0.024
	MLXPMDD	0.768(-2.581 ~ 4.116)	0.202
	Age	-0.021(-0.678 ~ 0.637)	0.004

$p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

五、 The comorbidity of depression and anxiety, emotional regulation, and resilience among women with Premenstrual dysphoric disorder during the luteal phase.

(一) **Results:**

The GAD, MDD, and PMDD

GAD was diagnosed in 22.4% and 6% of participants in the PMDD and control groups, respectively. The Chi-square analysis demonstrated a significant association between GAD and PMDD ($X^2=5.73$, $p=0.017$).

MDD was diagnosed in 19.0% and 4.0% of participants in the PMDD and control groups, respectively. The Chi-square analysis demonstrated a significant association between MDD and PMDD ($X^2=5.68$, $p=0.013$).

Table 7 The comorbidity of Generalized Anxiety Disorder(GAD) and Major depressive disorder(MDD) of women with Premenstrual Dysphoric Disorder(PMDD) and their emotional regulation and resilience.

Variables	PMDD group (Mean ± SD) (N=58)	Control group (Mean ± SD) (N=50)	X^2
GAD			
Yes	13 (81.3%)	3 (18.8%)	5.73*
No	45 (48.9%)	47 (51.1%)	
MDD			
Yes	11 (84.6%)	2 (15.4%)	5.680*
No	47 (49.5%)	48 (50.5%)	
Emotional_Comorbidty			
Yes	17 (77.3%)	5 (22.7%)	6.173*
No	41 (47.7%)	45 (52.3%)	
			Independent <i>t</i>
Age	28.09±4.73	27.98±4.83	.12
Educational level	16.40±1.20	16.70±1.47	-1.16
Depression ^a			
Pre-Ovulation	18.70±9.92	14.24±8.51	2.490*
Mid luteal	19.98±9.73	13.10±8.56	3.874***
Late luteal	25.78±10.73	14.34±8.49	6.072***
Anxiety ^b			
Pre-Ovulation	53.03±9.95	49.66±10.62	1.703
Mid luteal	54.40±9.05	49.12±10.16	2.855**
Late luteal	56.28±9.55	49.42±10.09	3.626***
Emotional regulation ^c			
Pre-Ovulation	68.76±10.18	67.14±7.80	0.93
Mid luteal	65.09±10.06	66.86±7.79	-1.01
Late luteal	63.48±11.19	66.44±7.99	-1.56
Concealment ^c			
Pre-Ovulation	27.29±6.24	25.20±4.62	1.96
Mid luteal	25.43±5.74	24.88±5.29	.52
Late luteal	24.91±5.92	24.98±4.89	-.06
Adjustment ^c			
Pre-Ovulation	23.48±4.37	24.12±3.54	-.82
Mid luteal	22.78±4.53	24.20±3.33	-1.88
Late luteal	21.64±4.57	23.58±3.70	-2.40*
Tolerance ^c			
Pre-Ovulation	18.00±2.68	17.82±2.27	0.37
Mid luteal	16.88±2.86	17.78±2.36	-1.77
Late luteal	16.93±3.13	17.88±1.92	-1.86
Resilience ^d			
Pre-Ovulation	68.41±11.83	69.68±12.22	-.55

Mid luteal	65.12±12.08	69.14±12.91	-1.66
Late luteal	61.59±12.57	68.80±11.47	-3.110**

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

The emotional symptoms, emotional regulation, and resilience of women with PMDD during the PO, ML, and LL phases.

Women with PMDD have higher scores in depression than controls during PO ($t=2.49$; $p=0.014$), ML ($t=3.87$; $p<0.001$), and LL phases ($t=6.07$; $p<0.001$). They also have a higher score in anxiety ML ($t=2.86$; $p=0.005$), and LL phases ($t=3.63$; $p<0.001$). They also have a lower affective adjustment ($t=-2.40$; $p=0.018$) and resilience ($t=-3.10$; $p=0.003$) than the control during the LL phase. The GEE analysis demonstrated that the LL phase effect has interacted with PMDD on depression and anxiety. It suggests that the depression and anxiety is exacerbated during the luteal phase in comparison to controls. The same results also show emotional tolerance and resilience. This will indicate that emotional regulation also deteriorated during the late luteal phase.

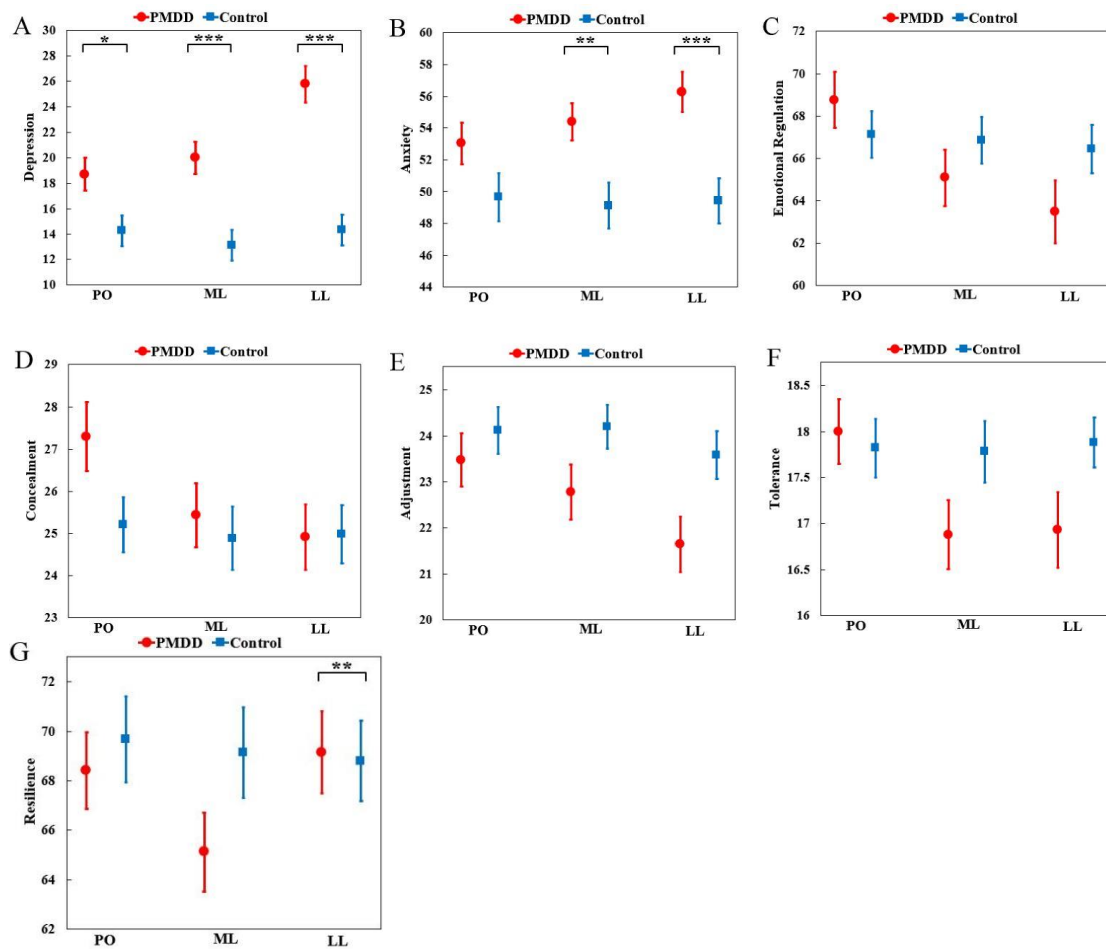
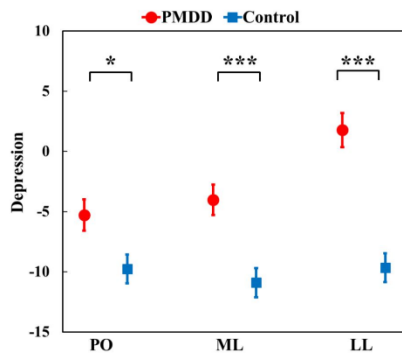


Table 8. Generalized estimating equation model for depression, anxiety, and emotional regulation.

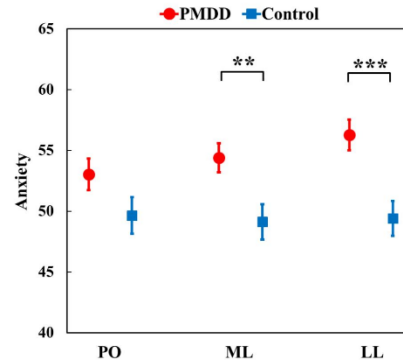
Dependent variables	Independent variables	Estimate (β)(95% CI)	Wald $\chi^2(P)$
CESD	PMDD	4.464(1.019 ~ 7.901)	6.449*
	LL(vs PO)	0.100(-2.095 ~ 2.295)	0.008
	ML(vs PO)	-1.140(-2.993 ~ 0.713)	1.454
	LLXPMDD	6.969(3.256 ~ 10.682)	13.530***
	MLXPMDD	2.416(-0.754 ~ 5.586)	2.231
	Age	0.025(-0.272 ~ 0.322)	0.027
Anxiety	PMDD	3.389(-0.442 ~ 7.220)	3.007
	LL(vs PO)	-0.240(-2.314 ~ 1.834)	0.051
	ML(vs PO)	-0.540(-2.212 ~ 1.132)	0.400
	LLXPMDD	3.481(0.197 ~ 6.766)	4.315*
	MLXPMDD	1.902(-0.977 ~ 4.782)	1.676
	Age	-0.138(-0.440 ~ 0.163)	0.807
Concealing	PMDD	2.106(0.071 ~ 4.142)	4.114*
	LL(vs PO)	-0.220(-1.227 ~ 0.787)	0.183
	ML(vs PO)	-0.320(-1.281 ~ 0.641)	0.426
	LLXPMDD	-2.159(-3.948 ~ -0.370)	5.597*
	MLXPMDD	-1.542(-3.098 ~ 0.014)	3.774
	Age	-0.125(-0.305 ~ 0.055)	1.864
Adjustment	PMDD	-0.639(-2.118 ~ 0.840)	0.718
	LL(vs PO)	-0.540(-1.313 ~ 0.233)	1.877
	ML(vs PO)	0.080(-0.614 ~ 0.774)	0.051
	LLXPMDD	-1.305(-2.765 ~ 0.156)	3.066
	MLXPMDD	-0.787(-2.205 ~ 0.632)	1.182
	Age	0.019(-0.105 ~ 0.143)	0.091
Tolerance	PMDD	0.180(-0.746 ~ 1.106)	0.145
	LL(vs PO)	0.060(-0.548 ~ 0.668)	0.037
	ML(vs PO)	-0.040(-0.577 ~ 0.497)	0.021
	LLXPMDD	-1.129(-2.167 ~ -0.091)	4.543*
	MLXPMDD	-1.081(-2.026 ~ -0.135)	5.017*
	Age	0.001(-0.075 ~ 0.078)	0.001
Resilience	PMDD	-1.275(-5.782 ~ 3.232)	0.307
	LL(vs PO)	-0.880(-2.636 ~ 0.876)	0.964
	ML(vs PO)	-0.540(-2.298 ~ 1.218)	0.363
	LLXPMDD	-5.948(-9.562 ~ -2.333)	10.399**
	MLXPMDD	-2.761(-6.215 ~ 0.693)	2.455
	Age	0.081(-0.332 ~ 0.495)	0.149

$p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

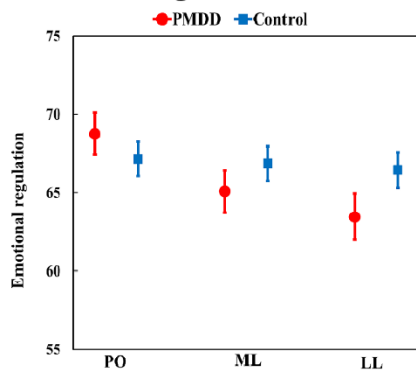
A. Depression



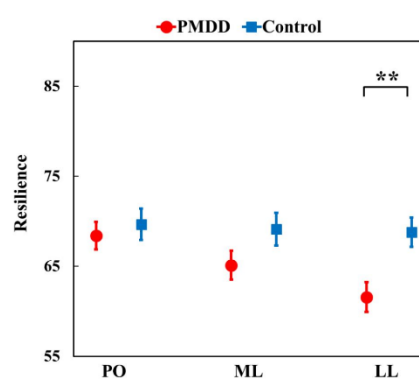
B. Anxiety



C. Emotional Regulation



D. Resilience



The emotional symptoms, emotional regulation, and resilience among women with PMDD with emotional comorbidity (PMDD+) and those without (PMDD-)

The independent *t*-test demonstrated that women with PMDD+ have higher PO depression ($t=3.27$; $p=0.002$), and PO anxiety ($t=3.16$; $p=0.003$) than those with PMDD-. Further, paired *t*-tests demonstrate a significant difference in depression ($t=-4.96$; $p<0.001$) and anxiety ($t=-33.24$; $p=0.002$) between PO and LL phases among women with PMDD-. However, there is no significant difference among women with PMDD+.

Women with PMDD+ have lower emotional regulation than those with PMDD- during ML ($t=-2.18$ $p=0.034$) and LL phase ($t=-2.05$ $p=0.046$). They also have a lower resilience than those with PMDD- during PO ($t=-3.06$ $p=0.003$) and LL phase ($t=-2.21$ $p=0.032$). This result demonstrated a difference in emotional regulation and resilience during the LL phase. Further, paired *t*-test demonstrate a significant difference in emotional regulation ($t=-2.68$; $p=0.01$) and resilience ($t=3.97$; $p<0.001$) between PO and LL phase among women with PMDD-. However, there is no significant difference among women with PMDD+.

This result demonstrated that PMDD women with emotional comorbidity have higher depression and anxiety than those without during the pre-ovulation phase. It would suggest they have emotional difficulty before the luteal phase. Further, the significant late luteal deterioration in depression and anxiety is only shown among women without emotional comorbidity.

Table 9 . The difference in depression, anxiety, emotional regulation, and resilience between PMDD women with comorbidity(PMDD+) and those without(PMDD-).

Variables	PMDD + (Mean ± SD) (N=17)	Paired <i>t</i>	PMDD - (Mean ± SD) (N=41)	Paired <i>t</i>	<i>t</i>
Depression^a					
Pre-Ovulation	24.82±9.25		16.17±9.14		3.271**
Mid luteal	23.47±9.02		18.53±9.75		1.792
Late luteal	28.71±9.64	1.18	24.56±11.03	4.96***	1.349
Anxiety^b					
Pre-Ovulation	59.00±10.03		50.56±8.92		3.162**
Mid luteal	56.71±8.31		53.44±9.27		1.258
Late luteal	59.71±10.76	.23	54.85±8.75	3.24**	1.796
Emotional Regulation^c					
Pre-Ovulation	64.76±11.64		70.44±9.16		-1.98
Mid luteal	60.76±8.21		66.88±10.29		-2.18*
Late luteal	58.94±11.18	-1.94	65.37±10.78	-2.68*	-2.05*
Resilience^d					
Pre-Ovulation	61.53±14.08		71.27±9.57		-3.06**
Mid luteal	61.18±11.63		66.80±12.02		-1.63
Late luteal	56.12±13.12	-1.64	63.85±11.76	-3.97***	-2.21*

*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$

陸、結論與建議

- 一、本研究的腦波研究顯示，PMDD 組於黃體末期之大腦一致性有所變化，其執行注意力或反應抑制等執行功能時，其同步之時間點將往後移動。
- 二、進行 generalized estimating equations 分析顯示，除雌激素與黃體素如預期隨月經週期起伏外，MCP-1, sTREM_2, B_NFG, sRAGE, CX3CL1 等發炎因子與月經週期有顯著的相關，本研究證實月經週期的確與發炎因子有關。雖然與 PMDD 無顯著關聯，後續研究應從對激素起伏的敏感度著手。
- 三、疲勞症狀:在生理疲勞感上亦無顯著差異，但可以看到心理疲勞症狀於黃體中期與黃體末期顯著上升，GEE 分析顯示，黃體後期與 PMDD 診斷有顯著之交互作用，此結果顯示，心理疲勞症狀於黃體後期顯著惡化。也顯示，疲勞症狀整體而言，心理疲勞的反應更接近 PMDD 核心症狀之表現。
- 四、嗜睡症狀: 於黃體中期與末期顯著高於對照組，進一步 GEE 分析顯示，不論黃體中期或黃體後期與 PMDD 診斷有顯著之交互作用，此結

果顯示，嗜睡症狀於黃體中期即顯著惡化，早於核心症狀，可能是經期前情緒障礙症之預測指標之一。

- 五、睡眠症狀：於排卵期、黃體中期與末期顯著高於對照組，顯示 PMDD 組有較差的夜眠狀態，但變化趨勢與對找組並無顯著差異。
- 六、經期前情緒障礙症婦女有較高的機會併有重鬱症與廣泛性焦慮症，其憂鬱症狀與焦慮症狀在黃體中期並無顯著惡化，但在黃體末期有顯著惡化之表現，但情緒管理能力在黃體中期即有顯著之惡化，顯示影響情緒管理的機轉有更早的發生時間，其機轉也應早於一般經期前情緒障礙。
- 七、比較經期前情緒障礙症婦女有無合併情緒疾患之結果顯示，合併情緒疾患之經期前情緒障礙症婦女除有較差的情緒管理與韌性外，其於濾泡早期即有較高之憂鬱或焦慮症狀。而黃體末期的憂鬱焦慮惡化僅在未合併情緒疾患之經期前情緒障礙症婦女達到顯著，顯示是否合併情緒疾患將影響經期前情緒障礙症於黃體期之情緒表現。
- 八、最後相關分析顯示，情緒管理與韌性對憂鬱焦慮症狀有顯著之保護效果，但再黃體期顯著下降，可以做為積極處遇之目標。

柒、參考文獻

- American Psychiatric Association. (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Washington, DC.
- Bannister, E. (2019). There is increasing evidence to suggest that brain inflammation could play a key role in the aetiology of psychiatric illness. Could inflammation be a cause of the premenstrual syndromes PMS and PMDD? *Post Reprod Health*, 25(3), 157-161. doi:10.1177/2053369119875386
- Behboudi-Gandevani, S., Hariri, F. Z., & Moghaddam-Banaem, L. (2018). The effect of omega 3 fatty acid supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: a randomized clinical trial. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 39(4), 266-272. doi:10.1080/0167482X.2017.1348496
- Biggs, W. S., & Demuth, R. H. (2011). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*, 84(8), 918-924.
- Cubeddu, A., Bucci, F., Giannini, A., Russo, M., Daino, D., Russo, N., . . . Genazzani, A. R. (2011). Brain-derived neurotrophic factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 523-530. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.08.006

- Dhingra, V., Magnay, J. L., O'Brien, P. M., Chapman, G., Fryer, A. A., & Ismail, K. M. (2007). Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol*, *110*(4), 788-792. doi:10.1097/01.AOG.0000284448.73490.ac
- Huang, Y., Zhou, R., Wu, M., Wang, Q., & Zhao, Y. (2015). Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST. *Stress*, *18*(2), 160-168. doi:10.3109/10253890.2014.999234
- Huo, L., Straub, R. E., Roca, C., Schmidt, P. J., Shi, K., Vakkalanka, R., ... & Rubinow, D. R. (2007). Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biological psychiatry*, *62*(8), 925-933.
- Indusekhar, R., & O'Brien, S. (2008). Hormonal management of premenstrual syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *22*(2), 251-260.
- Kikuchi, H., Nakatani, Y., Seki, Y., Yu, X., Sekiyama, T., Sato-Suzuki, I., & Arita, H. (2010). Decreased blood serotonin in the premenstrual phase enhances negative mood in healthy women. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, *31*(2), 83-89.
- Magnay, J. L., El-Shourbagy, M., Fryer, A. A., O'Brien, S., & Ismail, K. M. (2010). Analysis of the serotonin transporter promoter rs25531 polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*, *203*(2), 181 e181-185. doi:10.1016/j.ajog.2010.02.043
- Oral, E., Kirkan, T. S., Yildirim, A., Kotan, Z., Cansever, Z., Ozcan, H., . . . Gulec, M. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor differences between the luteal and follicular phases in premenstrual dysphoric disorder. *Gen Hosp Psychiatry*, *37*(3), 266-272. doi:10.1016/j.genhosppsy.2015.03.001
- Rapkin, A. J., & Akopians, A. L. (2012). Pathophysiology of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Menopause Int*, *18*(2), 52-59. doi:10.1258/mi.2012.012014
- Schmidt, P. J., Nieman, L. K., Danaceau, M. A., Adams, L. F., & Rubinow, D. R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New England Journal of Medicine*, *338*(4), 209-216.
- Shulman, L. P. (2011). The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *American journal of obstetrics and gynecology*, *205*(4), S9-S13.
- Smith, M. J., Schmidt, P. J., & Rubinow, D. R. (2003). Operationalizing DSM-IV criteria for PMDD: selecting symptomatic and asymptomatic cycles for research. *Journal of Psychiatric Research*, *37*(1), 75-83.

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫

「研究中的性別考量」報告表

計畫編號：NSTC 112 -2629 - B -037 -002 -

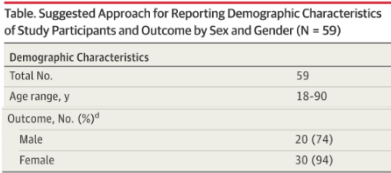
研究人員姓名：顏如佑

任職機關系所：高雄醫學大學

職稱：教授

計畫名稱：以研究領域診斷模式探究經期前情緒障礙症之憂鬱及症狀機轉：壓力-皮質醇、腦生理、與自律神經系統之易病特性-第二、三年計畫（L03）

說明：本年度專題研究計畫涉及「人體試驗」或「人體研究」，請於計畫進度報告/成果報告時一併繳交「研究中的性別考量」報告表。

項次	項目	說明
1	是否有記錄已招募/納入之研究參與者或人體檢體樣本數之生理性別比例？	<input type="checkbox"/> 有，比例如下： Male: _____（%） Female: _____（%） <input type="checkbox"/> 有，請參考進度報告/成果報告第__頁。 <input checked="" type="checkbox"/> 無，本計畫採單一性別研究設計，理由： 本研究之疾病患者均為女性 _____ <input type="checkbox"/> 無，本計畫規劃不記錄性別，理由： _____（結束填答）
2	是否有依生理性別分組報告結果？ （例：Clayton & Tannenbaum, 2016, JAMA） 	<input type="checkbox"/> 有，研究結果已發表，請參考文獻： _____ <input type="checkbox"/> 有，研究結果未發表，請參考進度報告/成果報告第__頁。 <input type="checkbox"/> 無，研究進行中，尚無結果。（結束填答） <input type="checkbox"/> 無，本計畫規劃不依性別分組報告結果，理由： _____（結束填答）
3	是否有對生理性別進行分析（例如差異分析、相關與迴歸分析等）？	<input type="checkbox"/> 有，研究結果已發表，請參考文獻： _____ <input type="checkbox"/> 有，研究結果未發表，請參考進度報告/成果報告第__頁。 <input type="checkbox"/> 無，本計畫未規劃對生理性別進行分析。