

# Utjecaj spolnih hormona na razvoj mentalnih poremećaja kod žena

---

Ivanković, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:558476>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Andrea Ivanković**

**UTJECAJ SPOLNIH HORMONA NA RAZVOJ  
MENTALNIH POREMEĆAJA KOD ŽENA**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach Rojecky na uloženoj pomoći, trudu i znanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliku zahvalu dugujem svojim roditeljima te braći Hrvoju i Mateju na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali tijekom obrazovanja. Bez vas ne bih bila tu gdje jesam, hvala vam!*

*Mojim dragim prijateljicama i prijateljima zahvaljujem za sve vesele trenutke koji su uvelike obogatili ovo cijelo putovanje.*

# SADRŽAJ

1. UVOD:.....	1
1.1. Definicija odabranih mentalnih poremećaja .....	1
1.2. Epidemiologija odabranih bolesti i poremećaja .....	1
1.2.1. Epidemiologija depresije .....	2
1.2.2. Epidemiologija generaliziranog anksioznog poremećaja .....	2
1.2.3. Epidemiologija predmenstrualnog disforičnog poremećaja .....	2
1.2.4. Epidemiologija predmenstrualnog sindroma.....	3
1.2.5. Epidemiologija postporođajne depresije.....	3
1.3. Dijagnostički kriteriji odabranih bolesti i poremećaja .....	3
1.3.1. Dijagnostički kriteriji depresije.....	3
1.3.2. Dijagnostički kriteriji generaliziranog anksioznog poremećaja .....	4
1.3.3. Dijagnostički kriteriji predmenstrualnog disforičnog poremećaja .....	5
1.3.4. Dijagnostički kriteriji predmenstrualnog sindroma .....	6
1.3.5. Dijagnostički kriteriji postporođajne depresije .....	6
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	7
3. MATERIJALI I METODE.....	8
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	9
4.1. Patofiziološki procesi nastanka bolesti .....	9
4.2. Neurobiološke promjene ženskog mozga tijekom menstruacijskog ciklusa.....	10
4.3. Neurobiološke promjene ženskog mozga tijekom trudnoće .....	14
4.4. Neurobiološke promjene ženskog mozga tijekom menopauze .....	16
4.5. Utjecaj endogenih spolnih hormona na mentalno zdravlje žene.....	19
4.5.1. Utjecaj progesterona na mentalno zdravlje žene .....	19
4.5.2. Utjecaj estrogena na mentalno zdravlje žene.....	23
4.6. Utjecaj egzogenih spolnih hormona na mentalno zdravlje žene .....	25

4.6.1. Utjecaj hormonalne kontracepcije .....	25
4.6.2. Utjecaj hormonske nadomjesne terapije .....	27
4.7. Psihofarmakološka terapija ovisna o hormonalnom statusu žene .....	28
5. ZAKLJUČCI.....	30
6. LITERATURA .....	32
7. SAŽETAK .....	39
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

## 1. UVOD:

### 1.1. Definicija odabranih mentalnih poremećaja

Depresija je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije česti mentalni poremećaj obilježen depresivnim raspoloženjem, nedostatkom ugone, smanjenom energijom te osjećajima grižnje savjesti ili niskog samopuzdanja. Nadalje, karakteristike depresije su i poremećen ritam spavanja, smanjeni apetit i niska sposobnost koncentracije. Češće zahvaća žensku populaciju (WHO, 2019). Osim depresije, i anksiozni poremećaji poput generaliziranog poremećaja anksioznosti u većoj mjeri zahvaćaju žensku populaciju. Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za psihičke poremećaje, anksiozni poremećaji uključuju obilježja pretjeranog straha, anksioznih osjećaja i bihevioralnih smetnji koji sežu do mjere izbjegavanja situacija koje su uobičajeno smatrane bezopasnima. Isprepliću se osjećaji straha, koji autonomnim ekscitirajućim djelovanjem uzrokuje u bolesniku reakcije „*fight or flight*“ prirode, te osjećaj anksioznosti koji se povezuje s reakcijama zatezanja mišićne mase i iščekivanja buduće opasnosti ili prijetnje (DSM5, 2013). Dosad opisani poremećaji mogu se javiti i u žena i u muškaraca dok su neki mentalni poremećaji svojstveni samo ženskom spolu i posredovani ženskim spolnim hormonima. Jedan od njih je predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD), odnosno poremećaj raspoloženja čiji su simptomi najizraženiji u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa, a s nastupom menstruacije se povlače. Simptomi uključuju pojačanu iritabilnost, depresivno raspoloženje i cjelokupnu psihičku labilnost. Osim psihičkih, pristupi su i fizički simptomi poput nadutosti i glavobolje (Hantsoo i Riddle, 2021). Iako sličan, predmenstrualni sindrom (PMS) razlikuje se od predmenstrualnog disforičnog poremećaja po težini afektivnih simptoma. Fizički i bihevioralni simptomi također su vidljivi tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa te se kao i kod PMDD-a povlače nastupom menstruacije (DSM5, 2013). Još jedan poremećaj vezan isključivo uz ženski spol je postporođajna depresija, a definirana je kao epizoda velikog depresivnog poremećaja čiji se simptomi depresivnog raspoloženja javljaju tijekom trudnoće ili do 4 tjedna nakon porođaja (DSM5, 2013).

### 1.2. Epidemiologija odabranih bolesti i poremećaja

Spolne razlike između muškaraca i žena u vidu prevalencija poremećaja raspoloženja započinju već u pubertetu, no smanjuju se u razdoblju nakon što žene uđu u menopauzu. Sukladno tome, moguće je da oscilacije ženskih spolnih hormona poput estradiola i progesterona imaju značajan utjecaj na podložnost žena poremećajima raspoloženja. Jasno je da hormonalne promjene tijekom

menstruacijskog ciklusa uzrokuju depresivne simptome u žena s predmenstrualnim sindromom. Nadalje, stope depresije veće su u trudnoći dok se period pred menopauzu povezuje s čak dvostruko većim povećanjem slučajeva depresije (Van Wingen i sur., 2011).

### 1.2.1. Epidemiologija depresije

Udio globalne populacije oboljele od depresije 2015. godine procijenjen je na 4,4 %, s većom učestalošću u žena (5,1 %) naspram muškaraca (3,6 %). Ukupna procjena broja oboljelih od depresije iznosila je 322 milijuna pacijenata što reflektira povećanje od 18,4 % u razdoblju od 2005. do 2015. godine (WHO, 2017). Ustanovljeni čimbenici rizika koji doprinose razvoju depresivnih poremećaja su: neuroticizam, nepovoljna iskustva u djetinjstvu, bliski član obitelji s kliničkom depresijom te ostale mentalne tegobe poput anksioznosti, graničnog poremećaja ličnosti ili zloupoteba psihoaktivnih supstanci (DSM5, 2013).

### 1.2.2. Epidemiologija generaliziranog anksioznog poremećaja

Udio globalne populacije s anksioznim poremećajima je 2015. godine procijenjen na 3,6 %, također s većom učestalošću kod žena (4,6 %) u usporedbi s muškarcima (2,6 %). Ukupan broj oboljelih od anksioznih poremećaja procjenjuje se na 264 milijuna pacijenata. Ova procjena reflektira porast od 14,9 % u periodu od 2005. do 2015. godine (WHO, 2017). Čimbenici rizika za razvoj anksioznih poremećaja, točnije generaliziranog anksioznog poremećaja su: bihevioralna inhibicija, neuroticizam te strah od ozljede/štetnog događaja (DSM5, 2013).

### 1.2.3. Epidemiologija predmenstrualnog disforičnog poremećaja

Prevalencija predmenstrualnog disforičnog poremećaja procjenjuje se na 5 % u odraslih žena, podjednako je prisutna na više kontinenata i među etničkim populacijama, dok je kod adolescentica prevalencija općenito viša. U Sjedinjenim Američkim Državama predmenstrualni disforični poremećaj priuštilo je ukupno 14,5 milijuna nesposobnosti prilagođenih godina života (engl. *disability adjusted life years – DALY*), kojim se mjeri utjecaj bolesti na izgubljeno vrijeme zbog prerane smrti i/ili vremena života provedena s bolešću (Lanza di Scalea i Pearlstein, 2019). Čimbenici rizika za razvoj PMDD-a su: stres, međuljudske traume, promjena godišnjih doba te sociokulturalna očekivanja društva prema ulozi žene i ženskog roda koja stvaraju psihički teret (DSM5, 2013).

#### 1.2.4. Epidemiologija predmenstrualnog sindroma

Na temelju epidemioloških studija, procjenjuje se da 50-80 % žena proživljavaju simptome predmenstrualnog sindroma, a njih 3-5 % ima simptome dovoljno intenzivne da ometaju njihovo socijalno i psihološko funkcioniranje (Castro i Pataky, 2019). Imajući u vidu visoku zastupljenost, ne postoje snažni dokazi koji bi povezali određene čimbenike s rizikom razvoja PMS-a. Provedena studija na 422 adolescentice povezala je da je pojavnost PMS-a s dužim menstruacijskim ciklusima (>35 dana) te neredovitim ciklusima. Djevojke s neredovitim ciklusima imale su 2,83 puta veću vjerojatnost simptoma PMS-a (Tarannum i sur., 2021). Ostali čimbenici koji također predstavljaju rizik su visoki indeks tjelesne mase, stres i traumatični događaji (Yonkers i sur., 2008). Nadalje, nekoliko studija je pokazalo da se intenzitet PMS-a povećava s povećanom konzumacijom alkohola (del Mar Fernández i sur., 2018).

#### 1.2.5. Epidemiologija postporođajne depresije

Prevalencija postporođajne depresije uvelike se razlikuje diljem svijeta, od 6,9 do 12,9 % u socioekonomski bogatijim zemljama do > 20 % u srednjerazvijenim i nerazvijenim zemljama (Stewart i Vigod, 2019). Utvrđivanje točnijih epidemioloških podataka uvelike je otežano radi različitih dijagnostičkih kriterija same bolesti, točnije definiranje vremenskog perioda (prije/tijekom/poslije trudnoće) kada se splet simptoma povezanih s depresijom može klasificirati kao postporođajna depresija. Čimbenici rizika s najrobusnijim dokazima za razvoj postporođajne depresije su povijest predmenstrualnog sindroma, nasillje nad ženom te neželjena trudnoća. Rizici s nešto manje, ali i dalje relevantnim dokazima su: porođaj putem carskog reza, gestacijski dijabetes te preuranjeni porod (Gastaldon i sur., 2022). Nadalje, dob pacijentice također predstavlja čimbenik rizika. Uočeno je da je prevalencija PPD-e značajno veća kod adolescentica, otprilike 25 %. Smatra se da su u pozadini tako velikog broja zapravo psihosocijalni izazovi poput smanjene socijalne podrške i socioekonomskog statusa s kojima su mlade majke suočene (Dinwiddie i sur., 2018).

### 1.3. Dijagnostički kriteriji odabranih bolesti i poremećaja

#### 1.3.1. Dijagnostički kriteriji depresije

Kako bi se moglo kvalitetno pristupiti liječenju depresije, važno je imati standardizirani proces dijagnosticiranja same bolesti s općeprihvaćenim dijagnostičkim kriterijima. Kriteriji su sljedeći:



u periodu od najmanje 2 tjedna mora biti prisutno barem 5 simptoma koji predstavljaju klinički značajnu promjenu od prijašnjeg funkcioniranja te uzrokuju značajan stupanj onesposobljenja. Simptomi koji moraju biti prisutni (uključujući simptome 1 i/ili 2) su:

1. depresivno raspoloženje tijekom većine dana, gotovo svaki dan (npr. osjećaj tuge, ispraznosti, beznada),
2. izrazito smanjen interes ili užitak u svim, ili gotovo svim, aktivnostima tijekom dana,
3. značajne promjene tjelesne težine i apetita (> 5 % promijenjena težina u periodu od mjesec dana),
4. nesanica ili hipersomnija gotovo svaki dan,
5. psihomotorna agitacija ili retardacija gotovo svaki dan,
6. umor ili gubitak energije gotovo svaki dan,
7. osjećaj bezvrijednosti ili pretjerane krivnje gotovo svaki dan
8. smanjena sposobnost promišljanja i koncentriranja gotovo svaki dan,
9. rekurentna razmišljanja o smrti, kontemplaciji samoubojstva, plan samoubojstva ili pokušaj samoubojstva.

Iako je prevalencija veća u žena, ne postoje jasne spolne razlike u pogledu jačine simptoma, tijeka bolesti ili odgovora na terapiju, no uočene su razlike vezane za pokušaj samoubojstva i njegovom izvršavanju. Žene imaju veći rizik u pokušaju samoubojstva, no manji rizik od muškaraca što se tiče ishoda provedbe (DSM5).

### 1.3.2. Dijagnostički kriteriji generaliziranog anksioznog poremećaja

Kriteriji koji moraju biti ispunjeni pri dijagnosticiranju generaliziranog anksioznog poremećaja su sljedeći:

1. pojačan osjećaj anksioznosti i brige u većini dana u periodu od 6 mjeseci,
2. osoba ima poteškoće u kontroliranju zabrinutosti,
3. anksioznost je povezana s barem 3 od sljedećih simptoma: nemir – osjećaj bivanja „na rubu“ / osjetno brže umaranje / smanjena moć koncentracije / iritabilnost / mišićna napetost / poremećen režim spavanja; u većini dana u periodu od 6 mjeseci,
4. anksioznost izrazito utječe na socijalne interakcije,
5. anksioznost nije posljedica fizičkog, vanjskog uzroka,

6. poremećaj ne može biti bolje objašnjen drugim mentalnim poremećajem.

Muškarci i žene koji s generaliziranim anksioznim poremećajem pokazuju vrlo slične simptome, no spolne razlike su vidljive u obrascima prevalencije drugih komorbiditeta. Komorbiditeti kod žena većinski su vezani na spektar anksioznih poremećaja i unipolarnu depresiju, dok se kod muškaraca komorbiditeti povezuju sa zloupotrebom supstanci (DSM5).

### 1.3.3. Dijagnostički kriteriji predmenstrualnog disforičnog poremećaja

Prospektivni upitnici koje ispunjavaju pacijentice najtočniji su način dijagnosticiranja PMDD-a radi cikličke naravi pojave simptoma (Hofmeister i Bodden, 2016). Kriteriji koji moraju biti ispunjeni da bi se dijagnosticirao PMDD su sljedeći:

- A. u većini menstruacijskih ciklusa, barem 5 simptoma mora biti prisutno u zadnjem tjednu prije nastupa menstruacijskog krvarenja te se poboljšati unutar nekoliko dana nakon početka krvarenja i postati minimalni ili nestati nakon što krvarenje završi,
- B. jedan (ili više) simptoma mora biti prisutno: pojačana afektivna labilnost / pojačana iritabilnost, bijes ili međuljudski sukobi / pojačano depresivno raspoloženje, beznade i osjećaj samoponižavanja / pojačan osjećaj anksioznosti ili napetosti,
- C. jedan (ili više) simptoma mora dodatno biti prisutno uz simptome kriterija B kako bi se postigao ukupni broj od 5 simptoma: smanjen interes za uobičajene zanimacije / smanjena moć koncentracije / letargičnost ili manjak energije / promjene u apetitu, prejedanje ili porivi za određenom hranom / hipersomnija ili nesanica / osjećaj bivanja izvan kontrole / fizički simptomi poput natečenih i osjetljivih dojki, bolovi u zglobovima i mišićima, nadutost, povećanje tjelesne mase.

\*kriteriji pod A, B i C se odnose na period od 1 godine. Dodatno,

- D. simptomi moraju biti povezani s klinički značajnim ometanjem izvršavanja uobičajenih radnih, socijalnih aktivnosti ili međuljudskih odnosa,
- E. ometanja ne smiju biti egzacerbacija simptoma neke druge mentalne bolesti poput kliničke depresije,
- F. kriterij A mora biti potvrđen prospektivnim dnevnim ocjenjivanjem tijekom 2 simptomatska ciklusa,

- G. prisutni simptomi ne smiju biti fiziološka posljedica zloupotrebe psihoaktivnih supstanci (DSM5).

#### 1.3.4. Dijagnostički kriteriji predmenstrualnog sindroma

Predmenstrualni sindrom može se dijagnosticirati ako pacijentica prijavi barem jedan afektivni i somatski simptom u periodu od 5 dana prije nastupa menstruacijskog krvarenja u 3 uzastopna menstruacijska ciklusa. Afektivni simptomi uključuju: ispade bijesa, anksioznost, zbunjenost, depresivno raspoloženje, iritabilnost ili povlačenje iz socijalnih interakcija. Somatski simptomi mogu biti: nadutost, oticanje zglobova, glavobolja, osjetljivost i oticanje dojki, bolovi u zglobovima i mišićima te povećanje tjelesne mase. Ovi simptomi moraju nestati unutar 4 dana nakon nastupa krvarenja bez ponovne pojave do barem 13. dana idućeg ciklusa (Hofmeister i Bodden, 2016).

#### 1.3.5. Dijagnostički kriteriji posporođajne depresije

Proces dijagnosticiranja postporođajne depresije uvelike je kompleksan radi neusklađenih dijagnostičkih kriterija. Prema kriterijima Dijagnostičkog i statističkog priručnika za psihičke poremećaje, posporođajna depresija ima identične kriterije dijagnosticiranja kao i gore navedena depresija, ali nastanak simptoma je vremenski ograničen na period tijekom trudnoće i do 4 tjedna nakon poroda. U kliničkom okruženju se, ipak, nastanak simptoma gleda i do 12 mjeseci nakon poroda jer velike depresivne epizode u tom periodu itekako mogu imati vrlo negativan utjecaj na majku, dijete i obitelj. Iz navedenih razloga se preporučuje detaljna obrada pacijentica putem razgovora, najčešće koristeći Edinburšku skalu za postporođajnu depresiju – set od 10 pitanja na temelju kojeg se procjenjuje rizik za perinatalnu depresiju. Naravno, temeljita klinička procjena je od velike važnosti pri dijagnosticiranju (Stewart i Vigod, 2019).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Postoje mentalne bolesti i poremećaji koji narušavaju svakodnevnu rutinu i cjelokupnu kvalitetu života oboljelog pojedinca. Svaki taj pojedinac ima svoje jedinstveno iskustvo u borbi s teretom kojeg mu predstavlja bolest, a splet mnogobrojnih čimbenika može utjecati na razvoj, tijek i težinu bolesti. Spol je jedan od čimbenika koji uvjetuje veću ili isključivu pojavnost određenih stanja u osoba ženskog spola.

U ovom radu pažnja je usmjerena na bolesti i poremećaje koji češće zahvaćaju žensku populaciju ili koji su svojstveni samo ženama, kao što su depresija, anksioznost, predmenstrualni disforični poremećaj, predmenstrualni sindrom te postporođajna depresija. Posebno su prikazana najnovija saznanja o utjecaju promjena koncentracija steroidnih hormona estrogena i progesterona na njihov razvoj, kao i mogućnosti liječenja.

Brojnim se studijama pokazalo da narušavanje složene ravnoteže u stvaranju i djelovanju spolnih hormona tijekom perioda trudnoće ili prelaska u menopauzu uzrokuje jake negativne učinke fizičke, ali i psihičke prirode. Nemogućnost kontrole emocija, pojačana iritabilnost, osjećaj depresivnog raspoloženja koji seže i do misli o oduzimanju vlastitog života svakako su nezanemariva problematika na koju se mora odgovarajuće odgovoriti. Relativno konstantna „klackalica“ hormona na mjesečnoj bazi u reproduktivnom razdoblju žena također uzrokuje osjetne psihičke i fizičke promjene što kolektivno, dovodi do smanjenja životnog zadovoljstva. Farmaceutska industrija ipak nudi široku lepezu potencijalne terapije u obliku sinetskih steroidnih hormona. Postoje mnogi hormonalni pripravci u različitim formulacijama koji nude pomoć ženama pri lakšem podnošenju simptoma ili čak u njihovoj prevenciji.

Cilj ovog preglednog rada je sažeti relevantna saznanja o utjecaju spolnih hormona na mentalno zdravlje tijekom životnog ciklusa žene, počevši od rane adolescencije i početka menstrualnih ciklusa do postmenopauze.

### 3. MATERIJALI I METODE

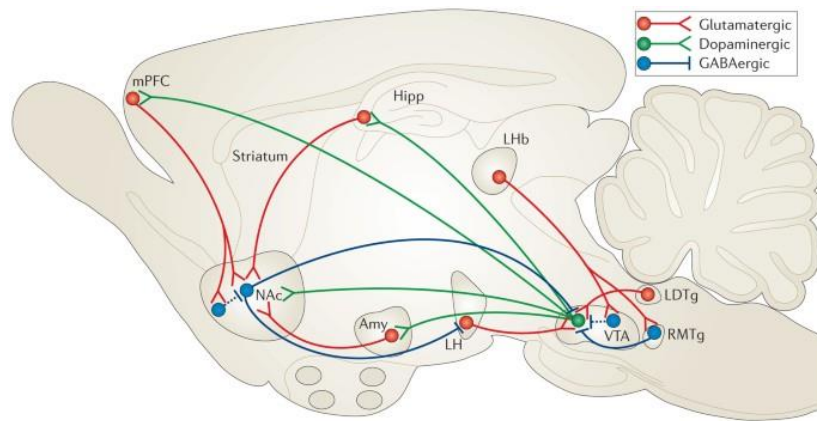
U svrhu izrade ovog diplomskog rada preglednog tipa pretraživana je i analizirana znanstvena i stručna literatura iz područja farmacije, fiziologije, farmakoterapije i medicine. Pregledavane su bibliografske baze PubMed i Cochrane uz korištenje ključnih riječi i njihovih kombinacija: *menstrual cycle, depression, anxiety disorder, premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric syndrome, postpartum depression, estrogen, progesterone, steroid hormones, mental disorder*. Odabrani članci detaljno su iščitani, kratko opisani, raspravljani te zajedno čine strukturalnu okosnicu ovog rada.

Uz bibliografske baze, pretraživane su internetske stranice relevantnih organizacija i zdravstvenih tijela poput Svjetske zdravstvene organizacije i Europske agencije za lijekove.

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Patofiziološki procesi nastanka bolesti

Regije mozga uključene u patofiziološke procese nastanka poremećaja raspoloženja uključuju praktički cijeli mozak jer spektar simptoma to i podrazumijeva. Regije koje su uključene su svi dijelovi mozga koji reguliraju kognitivne, emocionalne i autonomne funkcije; hranjenje, odgovor organizma na stres, spavanje itd.



Nature Reviews | Neuroscience

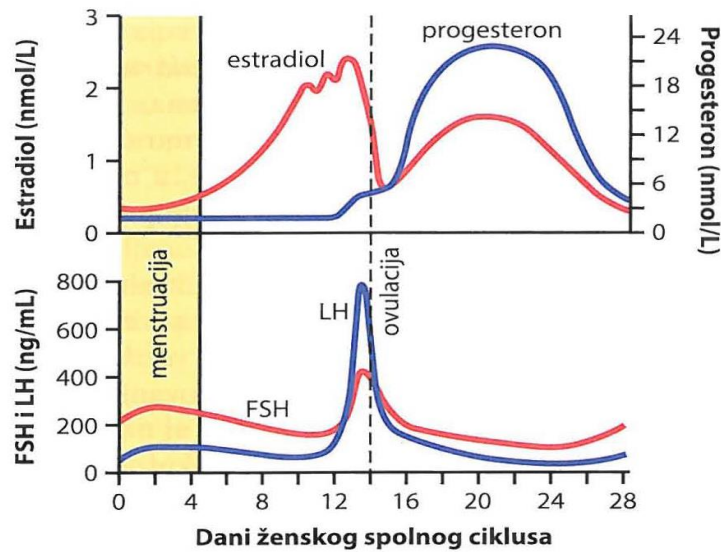
Slika 1: Regije mozga uključene u poremećaja raspoloženja (prilagođeno prema Russo i Nestler, 2013).

U donjem segmentu temporalnog režnja mozga nalazi se amigdala (AMI), splet od nekoliko jezgara koje zajedno čine tvorevinu bademastog oblika. Njeno djelovanje povezano je s različitim procesima ponašanja, regulacije emocija, s procesima donošenja odluka te stvaranja memorije. Nadalje, hipokampus (HP) kao dio limbičkog sustava, osim što ima ulogu u utvrđivanju memorije, povezan je anksioznim ponašanjima u ljudi koji boluju od depresije. Svakako se pozornost mora obratiti i na *nucleus accumbens* (NA), nakupinu neurona uključenu u procese motivacije, uživanja, nagrade, međutim i u psihičke poremećaja karakterizirane anksioznim ponašanjem i ovisnostima o drogama (Khalifeh i sur., 2021). Također vrlo bitna regija pri regulaciji emocija je frontalni korteks (FC), još preciznije njegov prefrontalni dio. Prefrontalni korteks (PFC) uključen je u regulaciju ponašanja, pozornosti te regulaciju emocija kroz isprepletenu mrežu signalizacijskih puteva s ostalim regijama mozga. Upravo ventromedijalni PFC (vmPFC) regulira emocije slanjem signala u subkortikalna područja – amigdalu, *nucleus accumbens* i moždano deblo (Arnsten i Rubia, 2012).

Sve navedene strukture povezane su izuzetno kompleksnim signalizacijskim putevima, mrežom preko koje se neurotransmiterima šalju signali za njihovu aktivaciju, odnosno inhibiciju. Dominantnu ulogu pri nastanku poremećaja raspoloženja imaju monoaminski signalizacijski putevi koji uključuju neurotransmitore poput noradrenalina, dopamina i serotonina. Upravo je delikatna interakcija između ta tri sustava zadužena za regulaciju širokog spektra ljudskih emocija. Depresija i anksioznost mogu biti posljedica disfunkcije monoaminske neuralne mreže koja modulira interakciju između regija mozga, uključujući amigdalnu, hipokampus i PFC; ili (Liu i sur., 2018). Disfunkcija na bilo kojoj razini signalizacije reflektira se na cjelokupnu harmoniju zdravog mozga te remeti ravnotežu u smjeru nastanka poremećaja raspoloženja.

#### 4.2. Neurobiološke promjene ženskog mozga tijekom menstrualnog ciklusa

Sustav ženskih spolnih hormona, hijerarhijski je reguliran na tri razine. Počevši od hipotalamusa od kuda se izlučuje hormon koji oslobađa gonadotropine (engl. gonadotropine-releasing hormone, GnRH) koji zatim djeluje na gonadotropne stanice adenohipofize koje na njegov poticaj izlučuju folikulostimulacijski hormon (FSH) i luteinizacijski hormon (LH). Na kraju osi hipotalamus – hipofiza – ovariji, kao odgovor na gonadotropne hormone adenohipofize, jajnici izlučuju estrogen i progesteron. Količine hormona koji se izlučuju ovisne su o fazama menstrualnog ciklusa (Guyton i Hall, 2017). Prirodne oscilacije koncentracija spolnih hormona tijekom menstrualnog omogućuju istraživanja utjecaja razlika u njihovoj koncentraciji na funkciju mozga i ponašanje (Van Wingen i sur., 2011). S obzirom na razlike u koncentracijama hormona, menstrualni ciklus može se podijeliti na dvije faze: folikularno (predovulacijsko) razdoblje i lutealno (postovulacijsko) razdoblje (Slika 2). Ciklus traje prosječno 28 dana, a ovulacija se u pravilu događa 14. dana ciklusa. U ranoj folikularnoj fazi, prvi tjedan ciklusa, koncentracije estradiola i progesterona su najniže, no već se daljnjim protokom vremena koncentracija estradiola značajno podiže dok se progesteron skromno povećava. 24 – 36 sati nakon što su razine estradiola dosegle svoju vršnu vrijednost nastupa ovulacija te se jajna stanica oslobađa iz zrelog folikula. Nakon ovulacije koncentracije estradiola naglo padaju te nastupa lutealna (postovulacijska) faza gdje su razine progesterona najviše. U četvrtom tjednu ciklusa, razine progesterona značajno opadaju, nastupa predmenstrualno ili kasno lutealno razdoblje.

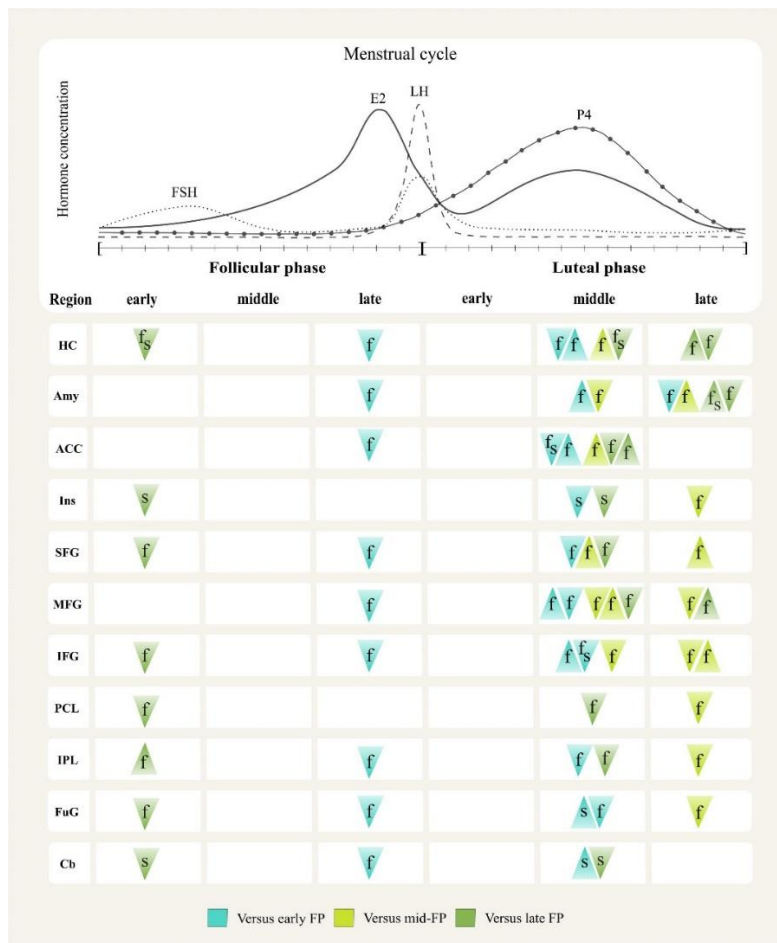


Slika 2: Približne plazmatske koncentracije gonadotropina i hormona jajnika tijekom normalnoga ženskoga menstrualnog ciklusa (prilagođeno prema Guyton i Hall, 2017).

Upravo je to posljednje razdoblje naglog pada progesterona povezano s negativnim simptomima raspoloženja kod žena s PMS-om ili PMDD-om te u manjoj mjeri kod zdravih žena. Dodatno se ovaj period povezuje i s pojačanim odgovorom na vanjske psihološke stresore što može rezultirati pojavom tužnog i depresivnog raspoloženja (Van Wingen i sur., 2011). Kako je pojava negativnih emotivnih simptoma usko povezana s cikličkom prirodom menstruacijskog ciklusa, pretpostavilo se da su spolni hormoni uključeni u patofiziološke procese nastanka emocionalnih i bihevioralnih poremećaja. Dodatna potvrda toga je izostanak simptoma kod žena koje su uklonile jajnike ili koje koriste inhibitore ovulacije poput agonista GnRH. Spolni hormoni, naime, prelaze krvno – moždanu barijeru te se mogu potencijalno vezati na svoje odgovarajuće steroidne receptore. Ti se receptori nalaze u stanicama u amigdali, hipotalamusu i prefrontalnom korteksu, regijama mozga zaduženim za regulaciju raspoloženja i ponašanja (Yonkers i sur., 2008). Spolne razlike kao što su veći volumen amigdale u muškaraca te varijabilne promjene u prefrontalnom korteksu mjerljive između spolova upućuju na utjecaj spolnih hormona na razvoj neuralnih mreža odgovornih za regulaciju emocija i ponašanja. Njihov utjecaj je najveći tijekom puberteta dok se u odrasloj životnoj dobi spolne razlike u tolikoj mjeri ne primjećuju. Međutim, uočeno je da oscilacije spolnih hormona tijekom menstruacijskog ciklusa mogu utjecati na strukturalnu plastičnost (Van Wingen i sur., 2011). Ovi dokazi u skladu su s neurotrofnom hipotezom nastanka depresije koja



pretpostavlja da uzrok depresije mogu biti promjene u neuroplastičnosti mozga, točnije nemogućnosti prilagodbe moždanih struktura uvjetima u kojima se nalazi. Prema najnovijom podacima, Dubol i sur. su 2021. godine proveli pregled 77 studija, na ukupno 1304 žene s prirodnim menstruacijskim ciklusima. Analizom rezultata dani su dokazi da je plastičnost mozga povezana s endogenim fluktuacijama ovarijskih hormona (Slika 3). Rezultati posebice naglašavaju modulatorne utjecaje hormonskih fluktuacija na reaktivnost i strukturu kortiko-limbičke regije mozga.



Slika 3: Ilustracija glavnih funkcionalnih i strukturalnih promjena tijekom menstruacijskog ciklusa temeljena na studijama s prikazima magnetske rezonancije mozga (prilagođeno prema Dubol i sur., 2021)

Legenda: ACC = anteriorni cingularni korteks, Amg = amigdala, Cb = cerebellum, E2 = 17  $\beta$ -estradiol, FP = folikularna faza, FSH = folikul stimulirajući hormon, FuG = fusiformni girus, HC = hipokampus, IFG = inferiorni frontalni girus, Ins = insula, IPL = inferiorni parijetalni

*režanj, LH = luteinizirajući hormon, MFG = srednji frontalni girus, P4 = progesteron, PCL = paracentralni lobul, SFG = superiorni frontalni girus.*

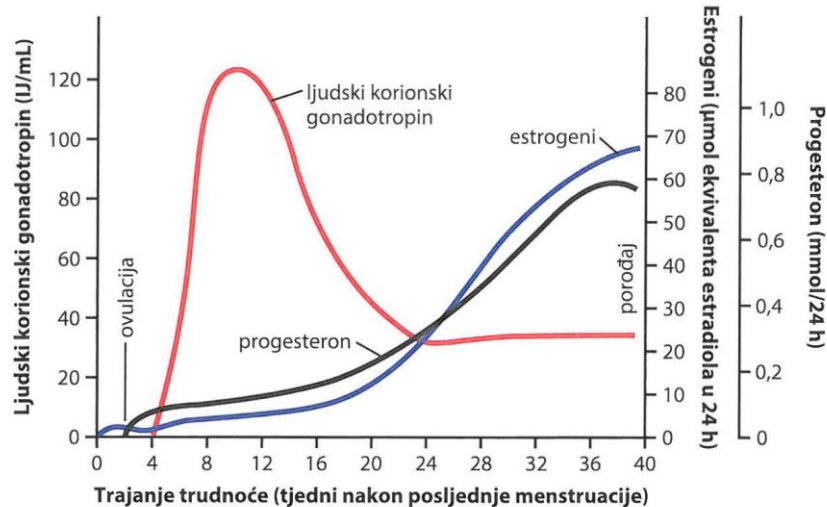
Sažeti prikaz provedenog pregleda studija prikazuje promjene u pojedinim moždanim regijama u ovisnosti o periodima ciklusa. Uspravni/obrnuti trokut prikazuje rast/smanjenje strukturalnih ili funkcionalnih mjerenja. Funkcionalna mjerenja mozga označena su slovom „f“, a okarakterizirana su promjenama u intenzitetu BOLD (engl. *blood oxygen level dependent*) signala. Strukturalna mjerenja mozga označena su slovom „s“, a okarakterizirana su promjenama u volumenu sive tvari mozga. Boje trokuta opisuju promatrane varijacije u odnosu na ranu, srednju i kasnu folikularnu fazu. Regija mozga koje su najčešće bile promatrane u studijama su hipokampalna regija, amigdala, insula, ACC, PFC i IPL. Najvažniji zaključci koje su kolektivno iznjedrile studije u ovom preglednom radu su sljedeći: 1) postoji povezanost fluktuacije estradiola s promjenama volumena sive tvari u hipokampusu i aktivacije afektivnih i kognitivnih procesa, 2) postoji povezanost povećanja volumena sive tvari u amigdali i aktivacije afektivnih i kognitivnih procesa tijekom srednje i kasne luteinske faze; pretežito povezano s negativnim osjećajima raspoloženja tijekom predmenstruacijskog razdoblja, 3) ACC se više aktivira u srednjoj luteinskoj fazi tijekom kognitivnih procesa i procesiranja osjećaja ugođe; izrazito uočljiva povezanost ACC aktivacije i negativnog raspoloženja, 4) fluktuacije estradiola tijekom kasne folikularne faze povezane su s aktivacijom insule i povećanjem njenog volumena, 5) pojačana reaktivnost PFC-a povezana je koncentracijama estradiola i progesterona tijekom srednje luteinske faze, 6) fluktuacije estradiola pozitivno su povezane s funkcionalnim i strukturalnim mjerenjima PFC-a, te 7) koncentracije estradiola pozitivno su povezane s volumenom, funkcionalnim umreženjem i reaktivnosti tijekom kognitivnih procesa u IPL-u (Dubol i sur., 2021).

U studijama provedenim na životinjama (glodavcima) brojni dokazi su povezali fluktuacije estradiola i progesterona s varijacijama u gustoći dendritičkih trnova na neuronima hipokampusu te njegovog volumena. Ustanovljena je pozitivna povezanost estradiola sa sinaptogenezom u hipokampusu, dok je suprotni učinak na regulaciju sinapsi uočen s progesteronom. Ispitivanjima na ženama je također uočeno povećanje volumena sive tvari u hipokampusu s povećanjem koncentracije estradiola, ali i integriteta bijele tvari tijekom kasne folikularne faze. Ipak, suprotni učinci hormonskih fluktuacija uočeni su u drugim moždanim strukturama: amigdali, bazalnim ganglijima, fusiformnom girusu i PFC-u. U tim područjima ustanovljene su pozitivne korelacije

progesterona i volumena sive tvari te negativne korelacije estradiola i strukturalnih promjena, kao što je smanjenje volumena amigdale i bazalnih ganglija u periodu od kasne folikularne faze do srednje luteale faze (Dubol i sur., 2021). Iz ovih promatranja može se pretpostaviti da su neurotrofni učinak estradiola i suprotni učinak progesterona specifični za pojedine moždane regije u točno određenim fazama ciklusa te se njihovi učinci ne mogu promatrati individualno.

#### 4.3. Neurobiološke promjene ženskog mozga tijekom trudnoće

Trudnoća i prelazak u majčinstvo uključuju mnogobrojne neurobiološke i psihosocijalne promjene koje mogu imati veliki utjecaj na zdravstveno stanje žene i djeteta. Animalne, ali i studije na ženama pokazuju da je mozak u tom periodu značajno izložen strukturalnim i funkcionalnim promjenama. Mnogi se znanstvenici slažu da su te promjene adaptivne prirode i nužne za pripremu majke na emocionalne i kognitivne zahtjeve bitne za skrb o djetetu (Cárdenas i sur., 2020). Međutim, dinamične promjene koje zahvaćaju mozak, iako adaptivne prirode, svejedno predstavljaju rizik za razvoj mentalnih bolesti (Barba-Müller i sur., 2019).



Slika 4: Prikaz lučenja estrogena, progesterona i humanog korionskog gonadotropina tijekom trudnoće (prilagođeno prema Guyton i Hall, 2017).

Oplodnjom i razvojem ploda, dramatično se mijenjaju koncentracije spolnih hormona (Slika 4). Do otprilike 13. tjedna trudnoće u lučenju spolnih hormona sudjeluje žuto tijelo dok glavnu ulogu kasnije preuzima posteljica. Koncentracije estrogena su i do 30 puta veće od normalnih (Guyton i

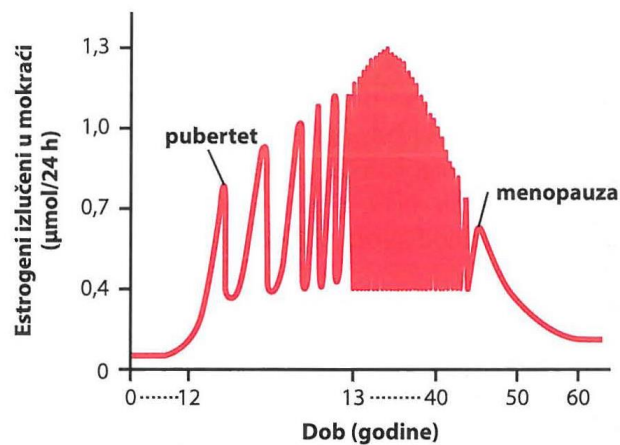
Hall, 2017). Te velike promjene u koncentracijama spolnih hormona utječu na plastičnost moždanih struktura. Primjerice, poznato je da majke koje prvi puta prolaze kroz trudnoću doživljavaju simetrično smanjenje volumena sive moždane tvari tijekom cijele trudnoće, primarno vidljivo na anteriornim i posteriornim strukturama srednjeg mozga te posebnim regijama bilateralne prefrontalne i sljepoočne kore. Dodatno, smanjenje u volumenu sive tvari opaženo je i prilikom ekstremno povećanih razina endogenih ili egzogenih spolnih hormona izvan perioda trudnoće, primjerice tijekom puberteta ili kod korištenja hormonske terapije kod transrodnih osoba (Barba-Müller i sur., 2019). Ipak, smanjenja u volumenu sive tvari nisu trajne morfološke promjene. Opaženo je povećanje volumena u dijelovima tjemenog režnja, prefrontalnog korteksa i srednjeg mozga tijekom perioda nakon porođaja (*postpartum* period) (Rehbein i sur., 2021). Zanimljivo je da majčina pozitivna percepcija djeteta pozitivno korelira s povećanjima volumena sive tvari u području hipotalamusa i amigdale. U skladu s tim, može se pretpostaviti da majčin odnos prema vlastitom djetetu utječe na strukturalnu plastičnost mozga. Iako je broj studija na temu strukturalne plastičnosti tijekom gestacije malen, vidljiv je trend smanjenja volumena sive tvari koji primarno zahvaća regije mozga zadužene za socijalne procese dok su povećanja volumena ponajviše uočena u mrežama uključenim u motivaciju i somatosenzorno procesuiranje. Ona su pretežito posredovana iskustvima nakon porođaja koje majka stekne u postpartalnom periodu (Barba-Müller i sur., 2019). Osim strukturalne plastičnosti, veliko se zanimanje pridaje funkcionalnoj plastičnosti mozga žene u periodu majčinstva. Mnoge studije su nastojale procijeniti moždanu aktivnost majke nakon vizualne ili auditorne stimulacije podražajima njihove djece, koristeći funkcionalnu magnetsku rezonanciju (fMRI). Pokazalo se da su područja uključena u sustav nagrade (ventralno tegmentalno područje – *nucleus accumbens*) bila vrlo aktivirana što nije iznenađujuće imajući na umu da je pogled na voljenu osobu zadovoljavajuće iskustvo, posebice u majčinstvu. Osim mezolimbickog nagradnog sustava, mnoge druge strukture pridonose cjelokupnom sustavu nagrade, a to su amigdala, hipokampus i prefrontalne regije kore velikog mozga (Barba-Müller i sur., 2019). Iako su navedene promjene vidljive i mjerljive, neurobiologija predporođajnih i postporođajnih mentalnih poremećaja ostaje nerazjašnjena, no animalne studije daju važne smjernice za daljnja ispitivanja. Upravo su na modelima skotnih glodavaca prikazane promjene u neurogenezi i staničnoj morfologiji (smanjena dužina dendrita i smanjeno grananje) unutar ključnih struktura - *nucleus accumbens*, PFC, strije terminalis, srednjeg mozga i hipokampusa (Barba-Müller i sur., 2019). Međutim, malo je studija provelo procjenu strukturalnih

promjena na ljudskim modelima. Nedavno provedena studija uspoređivala je integritet bijele tvari kod majki oboljele od PPD-a i zdravih majki u kontrolnoj skupini. Koristeći tehniku difuzijske traktografije mozga, primjetili su abnormalnosti bijele tvari u lijevom anteriornom režnju unutrašnje kapsule u žena koje su bolovale od PPD-a, što bi impliciralo poremećenu frontalnu – subkortikalnu mrežu (Silver i sur., 2018).

Cjelokupna slika bitnih neurobioloških promjena tijekom trudnoće obuhvaća strukturalne promjene, točnije smanjenje volumena sive tvari anteriornih i posteriornih struktura srednjeg mozga; smanjenje u bilateralnom PFC, bilateralnom sljepoočnom korteksu i desnom ventralnom strijatumu. U skladu sa strukturalnim promjenama, primijećena je povećana osjetljivost sustava za procesiranje emocija te je uspostavljena pozitivna korelacija s povećanjem koncentracije spolnih hormona tijekom trudnoće (Rehbein i sur., 2021).

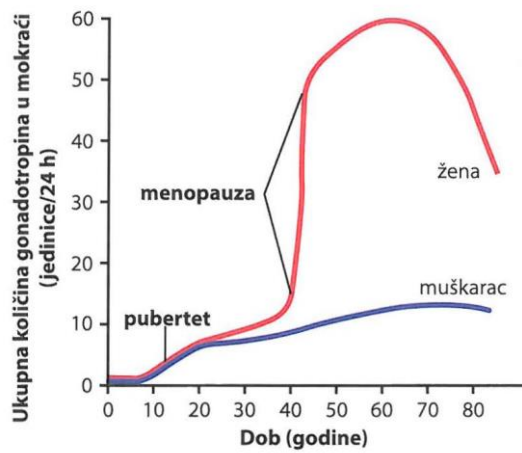
#### 4.4. Neurobiološke promjene ženskog mozga tijekom menopauze

Posljednja etapa ženskog reproduktivnog života jest menopauza. Ona označava potpuni prestanak menstruacijskih ciklusa, uz minimalno nastajanje spolnih hormona. Ova tranzicija nije nagla već u periodu od 40. do 50. godine života menstruacijski ciklusi postaju nepravilniji i rjeđi dok ovulacija često i izostane. Također su i u menopauzi primjetni ekstremni skokovi i padovi koncentracija hormona, najznačajnije kod FSH, LH i estrogena (Guyton i Hall, 2017).



Slika 5: Lučenje estrogena tijekom reproduktivnog života žene (prilagođeno prema Guyton i Hall, 2017).

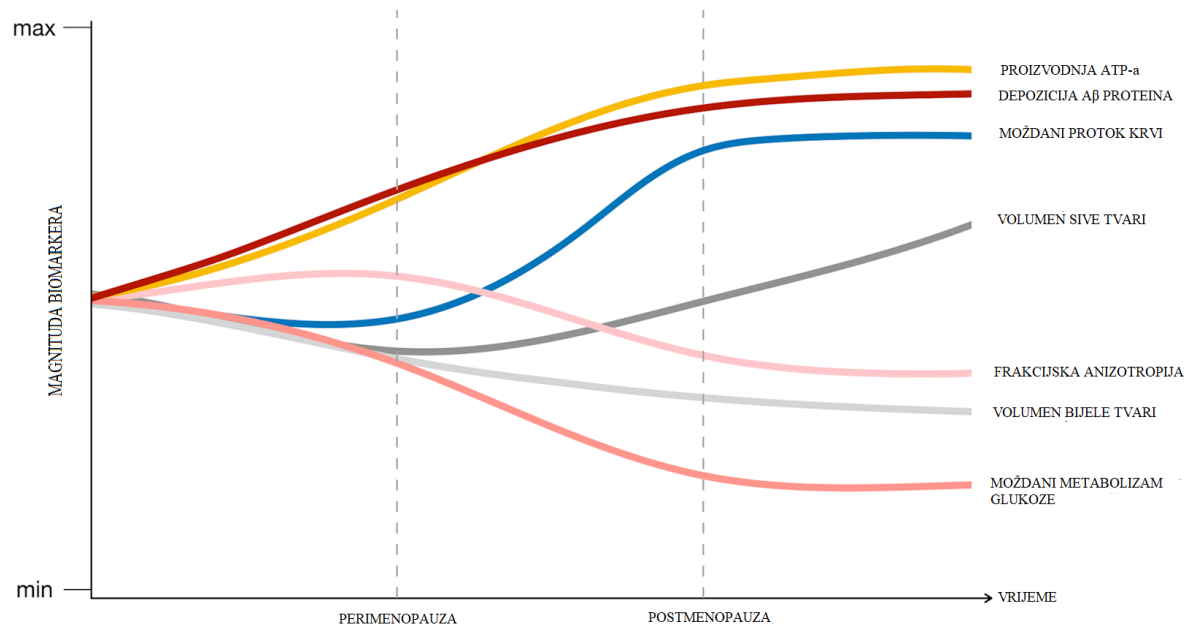
Kontinuiranim iscrpljivanjem jajnika, do 45. godine života u jajnicima žene ostaje tek nekoliko folikula. Smanjivanjem njihovog broja, značajno se smanjuje lučenje estrogena (Slika 5), što posljedično uzrokuje veliki skok FSH (Slika 6) s obizorm da više nije pod inhibicijom ovarijskih hormona (Guyton i Hall, 2017).



Slika 6: Lučenje gonadotropnih hormona tijekom reproduktivnog života žena i muškaraca (prilagođeno prema Guyton i Hall 2017).

Oscilacije spolnih hormona kojima je žena izložena tijekom tog perioda potencijalno ju čine podložnijom neurodegenerativnim bolestima kao i psihijatrijskim poremećajima (Comasco i sur., 2014). Osim što je reproduktivno prijelazno stanje, menopauza je karakterizirana različitim poremećajima, poput poremećenog sna, naleta vrućine, znojenja, zaboravljivosti i promjena raspoloženja (Mosconi i sur., 2021). Upravo su promjene raspoloženja, anksioznost, depresivno raspoloženje i promjene kognitivnih sposobnosti povezane s promjenama unutar hipokampusa i limbičkog sustava (Genazzani i sur., 2005). Kako bi spriječile ove neugodne simptome, mnogim ženama se propisuje hormonsko nadomjesno liječenje (HNL). Ono može biti samo estrogenska komponenta (kod žena koje su napravile histerektomiju) ili kombinacija estrogena i progesterona, s ciljem očuvanja određene koncentracije hormona kako bi suzbile ili ublažile navedene tegobe (Rehbein i sur., 2021). Većina provedenih studija na menopauzalnim ženama prvenstveno je istraživala utjecaj HNL-a na moduliranje moždane strukture i funkcija, dok je manji broj onih

studija koje su promatrale fiziološke promjene samo tijekom menopauzalne tranzicije. Jedna od takvih je studija koju su Mosconi i sur. proveli na 161 ženi u različitim fazama menopauzalnog prijelaza. Koristeći tehnike magnetske rezonancije pratili su žene u pred-, peri-, i post-menopauzi kako bi istražili utjecaj menopauze na strukturu sive i bijele tvari mozga, neuronsku povezanost, metabolizam, ali i depoziciju A $\beta$  plaka – karakteristiku nastanka Alzheimerove bolesti. Kako bi utvrdili je li utjecaj menopauze specifičan za endokrino starenje ili kronološko starenje, svaka grupa menopauzalnih žena uspoređena je s dobno ekvivalentnom muškom skupinom. Pregled moždanih regija ukazuje na manji volumen sive tvari u inferiornoj temporalnoj vijugi post-menopauzalnih žena u usporedbi s muškarcima. Nadalje, preklinasta regija i fusiformna vijuga također su pokazale smanjeni volumen u peri-menopauzalnim ženama naspram muškaraca. Volumen sive tvari peri- i post- menopauzalne grupe bio je ponavljano manji u odnosu na volumen u ispitanika muškog spola. Smanjenja su bila očita u područjima srednjih i medijalnih temporalnih regija; superiorne, srednje i orbitalne frontalne vijuge; anteriornog cingulatnog korteksa, insule i putamena. Uspoređujući konkretno pred- i post-menopauzalnu skupinu žena, uočeno je da je su regije temporalnog režnja volumenom bitno manje u post- grupi. Ista smanjenja uočena su i u volumenu bijele tvari između te dvije skupine žena (Mosconi i sur., 2021).



Slika 7: Prikaz mjerenja moždanih biomarkera tijekom menopauze (prilagođeno prema Mosconi i sur., 2021)

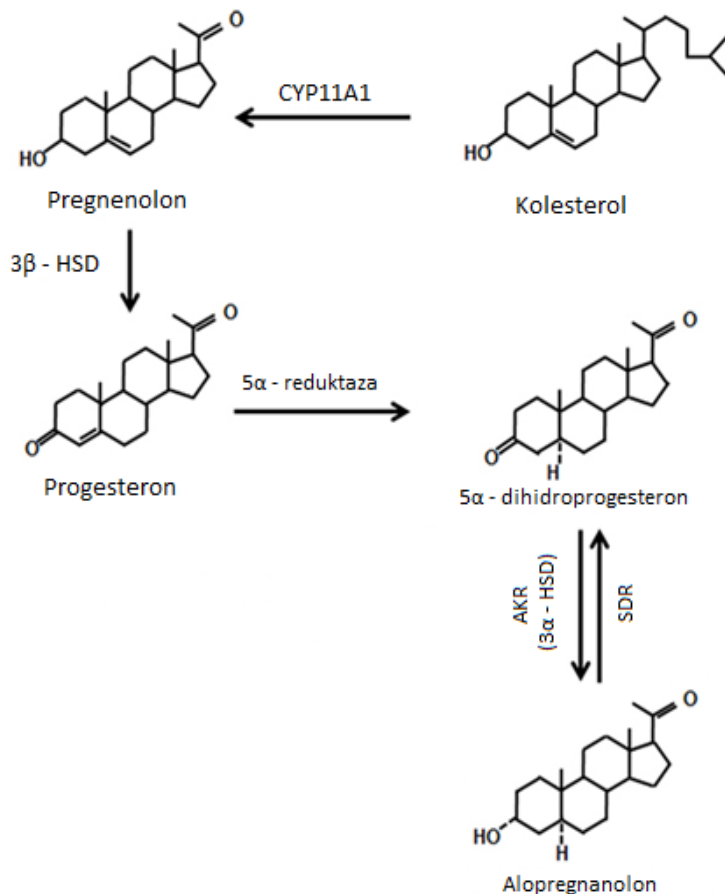
Bitno za primjetiti jest da su se kroz većinu moždanih regija biomarkeri ipak stabilizirali s vremenom u postmenopauzi. Očuvanje kognitivnih funkcija pozitivno je koreliralo s oporavkom volumena sive tvari što otvara daljnja pitanja o kompenzacijskim mehanizmima očuvanja funkcije kao što su neuronske adaptacije na hipo-estrogensko okruženje (Mosconi i sur., 2021). Ova tematika slabo je istražena te su nužne daljnje studije i detaljnije procjene kako bi se donijeli konkretni zaključci o ovoj vrlo važnoj temi.

#### 4.5. Utjecaj endogenih spolnih hormona na mentalno zdravlje žene

##### 4.5.1. Utjecaj progesterona na mentalno zdravlje žene

Progesteron najviše sintetiziraju granulozne stanice žutog tijela - ostatka dominantnog folikula u jajnicima, pod utjecajem LH tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa. Sintetiziraju ga gotovo sve stanice žutog tijela u dva enzimska koraka. Prvi korak pretvorbe kolesterola u pregnenolon odvija se u mitohondriju pomoću enzima CYP11A1 gdje se odvaja postrančni lanac s kolesterola. Drugi korak biotransformacije kataliziran je preko enzima  $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze uz pomoću kojeg pregnenolon prelazi u progesteron (Slika 8). Osim žutog tijela u jajnicima, progesteron se sintetizira i u nadbubrežnim žlijezdama, mozgu i posteljici (Sundström-Poromaa i sur., 2020).





Slika 8: Putevi sinteze progesterona i alopregnanolona (prilagođeno prema Schumacher i sur., 2012).

Daljnijim reakcijama progesteron se metabolizira u više metabolita, uključujući i alopregnanolon – aktivni metabolit koji ima anksiogena i ansiolitička svojstva, ovisno o koncentraciji (Bolea-Alamanac i sur., 2018). Tako su na uzorku postmenopauzalnih žena, Bäckström i sur. primjetili da žene s koncentracijama alopregnanolona ekvivalentim onima u lutealnoj fazi imaju najteže afektivne simptome dok su one s višim ili nižim koncentracijama osjetile blaže simptome promjena raspoloženja (Bäckström i sur., 2015). Fiziološki relevantna količina alopregnanolona također se sintetizira i u mozgu, no tijekom perioda visokih koncentracija progesterona, njegova sinteza najznačajnija je na periferiji (Ottander i sur., 2005). Zahvaljujući svojoj steroidnoj strukturi, progesteron je vrlo lipofilne prirode stoga lako prelazi krvno moždanu barijeru te se u određenim regijama mozga i akumulira. Regije mozga u žena s najvišim koncentracijama progesterona su amigdala, zatim mali mozak pa *nucleus accumbens* te područje hipotalamusa. Najviše

koncentracije alopregnanolona zabilježene su također u hipotalamusu, substanciji nigri te amigdali (Sundström-Poromaa i sur., 2020). Temeljem animalnih studija, progesteronski receptori (PR–A i PR–B) nisu rasprostranjeni samo u regijama uključenim u regulaciju reproduktivnih funkcija, već i u područjima bitnim za provođenje kognitivnih procesa kao i emocionalno procesiranje, dakle u hipotalamusu, amigdali, frontalnom korteksu, hipokampusu i talamusu (Sundström-Poromaa i sur., 2020). Drugi mehanizmi preko kojih progesteron može utjecati na signalizaciju u mozgu je preko biotransformacije u GABA-ergične neurosteroide pa tako alopregnanolon i pregnenolon djeluju kao pozitivni alosterički modulatori GABA-A receptora za  $\gamma$ -aminomaslačnu kiselinu. GABA receptori široko su rasprostranjeni u središnjem živčanom sustavu te posreduju jaki inhibitorni učinak na cijeli sustav (Waldvogel i sur., 2017). Osim učinka na GABA sustav, alopregnanolon ispoljava učinke i na druge neurotransmitore i njihove signalizacijske puteve. Tako je kod zdravih žena u području prefrontalnog korteksa primijećena povezanost nižih serumskih koncentracija alopregnanolona tijekom folikularne faze s većim vezanjem serotonina na serotoninški transporter čime se smanjuje koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini (Sundström Poromaa i sur., 2019). Nadalje, pretpostavlja se da serotonergični lijekovi, točnije selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina povećavaju količine alopregnanolona u mozgu pacijenata koji boluju od depresije (Lovick, 2013). Iako nisu posve razjašnjene, postoje potencijalne kompleksne interakcije alopregnanolona s glutaminičnim, ali i dopaminergičnim sustavom za koje se smatra da važne kod razvoja neuroloških i psihijatrijskih poremećaja (Bali i Jaggi, 2014).

Progesteron, odnosno alopregnanolon utječe na procese obrade emocija kod žena te je vjerojatni uzročni faktor afektivnih simptoma u žena s predmenstrualnim sindromom i predmenstrualnim diforičnim poremećajem. Nasuprot tome, neprekidna izloženost visokim koncentracijama progesterona, poput trudnoće, nije povezana s depresivnim raspoloženjem već postoje dokazi koji upućuju na zaštitne i stabilizirajuće učinke alopregnanolona tijekom trudnoće. Ipak, utjecaj progesterona i njegovih metabolita mora se promatrati u kontekstu interindividualnih razlika poput različite osjetljivosti na progesteron, njegove promjenjive serumske koncentracije te ovisno i o vremenskoj izloženosti progesteronu te postojanje prethodnog mentalnog poremećaja (Sundström-Poromaa i sur., 2020). Također, treba se uzeti u obzir i uloga progesterona u prisustvu stresa. Naime, tijekom životno stresnih perioda koje žena proživljava, progesteron ili pregnenolon se može biotransformirati u kortizol. Kortizol sudjeluje u odgovoru na stresne situacije te je njegova promijenjena homeostaza povezana s poremećenim emocionalnim procesiranjem te s

poremećajima raspoloženja uključujući postporođajnu depresiju i predmenstrualni disforični poremećaj (Sundström-Poromaa i sur., 2020). Dokazi upućuju da su akutne fluktuacije u koncentracijama progesterona ključni faktor pri razvoju PMDD-a. Tome u prilog idu istraživanja na ženama koja su iskusila olakšanje simptoma kada su koristile agoniste GnRH-a kako bi zaustavile ovulacijske cikluse (Wyatt i sur., 2004) te povratak simptoma kod GnRH terapije, ali uz dodatak progesteronske komponente (Segebladh i sur., 2009). S obzirom da žene koje boluju od PMDD-a imaju slične serumske koncentracije progesterona i alopregnanolona kao i zdrave žene, pretpostavlja se da je razlika između ovih dviju skupina ipak povećana osjetljivost žena s PMDD-om na fluktuirajuće koncentracije progesterona (Sundström-Poromaa i sur., 2020). Gingnell i sur. su uočili da se pojačana aktivnost amigdale u folikularnoj fazi ciklusa kod žena s PMDD-om bilježila pri mnogo nižim koncentracijama progesterona u odnosu na koncentracije potrebne za podražaj aktivnosti kod zdravih žena (Gingnell i sur., 2012). Iako se radilo o folikularnoj fazi ciklusa, a ne lutealnoj koja se inače promatra kod PMS-a i PMDD-a, pojačana osjetljivost na progesteron može imati ulogu u oblikovanju simptoma ovih poremećaja. Nadovezujući se na vremenski nastanak simptoma, žene najjače afektivne i fizičke simptome PMS-a i PMDD-a osjećaju u kasnoj lutealnoj fazi ciklusa – kada su koncentracije progesterona i alopregnanolona u opadanju, a ne pri njihovim vršnim koncentracijama. Kako bi se objasnio ovaj fenomen, pretpostavilo se da žene s PMS/PMDD-om brže stvaraju toleranciju na alopregnanolon nego zdrave žene te da nagli pad koncentracije uzrokuje simptome ustezanja (Turkmen i sur., 2011). Imajući na umu da je alopregnanolon ipak pozitivni modulator GABA-A receptora, poput benzodiazepina, ova hipoteza se čini logičnom jer je upravo za ovu skupinu lijekova sindrom ustezanja dobro istražen i opisan.

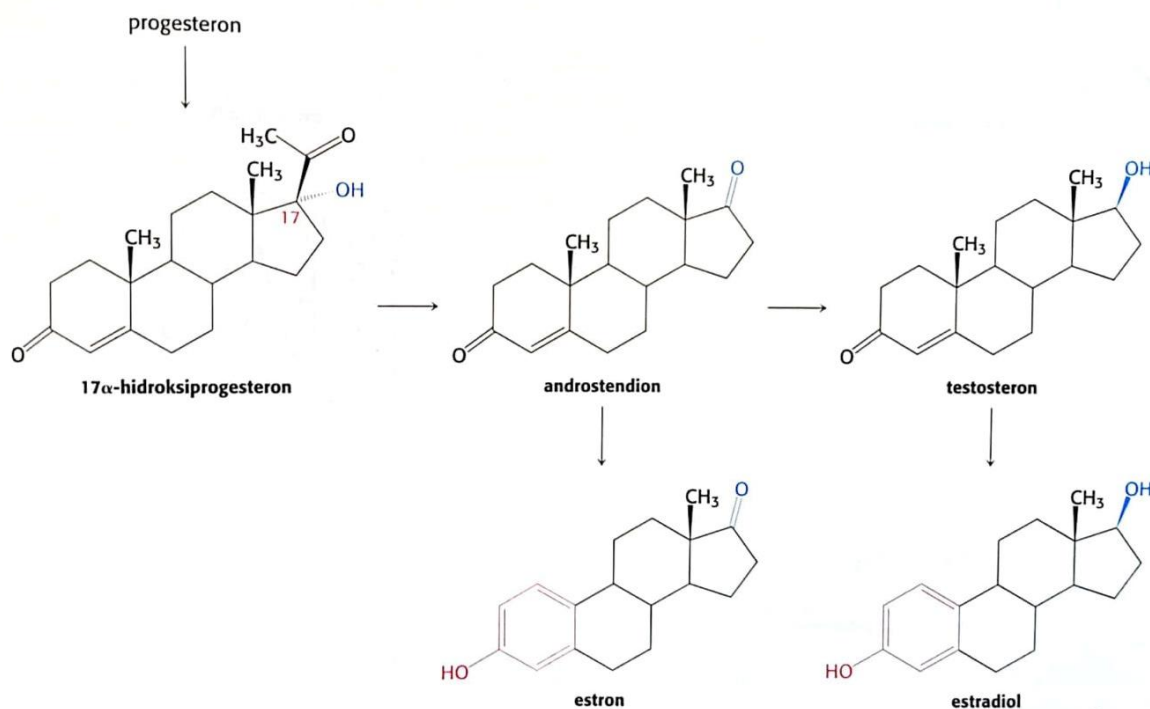
U postgestacijskom periodu progesteron i alopregnanolon su povezani s pojavom sindroma otužnog raspoloženja tzv. *postpartum blues*, prijelozno stanje obilježeno depresivnim i anksioznim simptomima tijekom prvih tjedana nakon poroda. Usprkos naglom smanjenju koncentracije progesterona nakon poroda, smatra se da je za tu pojavu odgovorna produljena stimulacija GABA-A receptora i dalje povišenim razinama progesterona i alopregnanolona u mozgu u usporedbi s koncentracijama hormona svojstvenim menstruacijskom ciklusu (Sundström-Poromaa i sur., 2020). Sukladno dokazima o smanjenoj koncentraciji alopregnenolona u razdoblju nakon poroda, razvije je lijek breksanolon – prvi lijek za liječenje postporođajne depresije u odraslih žena, odobren 2019. godine. Strukturno je identičan prirodnom alopregnanolonu te ispoljava iste učinke

kao pozitivni alosterički modulator GABA-A receptora u stanicama sisavaca koje eksprimiraju  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ ,  $\alpha 4\beta 3\delta$ , i  $\alpha 6\beta 3\delta$  receptorske podjedinice

([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371s0021bl.pdf#page=20](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371s0021bl.pdf#page=20)).

#### 4.5.2. Utjecaj estrogena na mentalno zdravlje žene

Estrogeni su skupina steroidnih hormona u koje spadaju estradiol, estron i estriol. Oni se u granuloznim stanicama žutog tijela sintetiziraju iz androgena kidanjem metilne skupine na položaju C-19 uz stvaranje aromatskog prstena djelovanjem enzima aromataze (Slika 9). Estron nastaje iz androstendiona, a estradiol iz testosterona (Berg i sur. 2013; Guyton i Hall, 2017).



Slika 9: Putovi nastajanja estrogena (prilagođeno prema Berg i sur., 2013)

Najpotentniji hormon s najvećim afinitetom prema estrogenim receptorima je estradiol. Jajnici ih sintetiziraju u cikličnom ritmu, postizući vršne koncentracije tijekom ovulacije. Ipak sinteza se odvija i u nadbubrežnim žlijezadama, neuronima i glija stanicama središnjeg živčanog sustava (Gagne i sur. 2021). Lokalizacija estrogen specifičnih receptora u amigdali, hipokampusu, bazalnom dijelu prednjeg mozga, rafe jezgri upućuje na uključenost estrogena u moduliranju

pamćenja i kognitivnih procesa, kako u zdravim, tako i u patološkim stanjima (Genazzani i sur., 2005). U klasičnom estrogenskom signalizacijskom putu, estrogeni aktiviraju dimerne estrogenske receptore  $\alpha$  i  $\beta$  koji tako kompleksirani ulaze u jezgru stanica te se vežu na specifične dijelove DNA gdje mijenjaju gensku transkripciju (Del Río i sur., 2018). Osim klasičnog, postoji i neklasični put djelovanja estrogena, gdje oni preko ER $\alpha$ , ER $\beta$ , GPER, i Gq $\mu$ ER smještenih blizu plazatske membrane pokreću različite kaskadne signalizacijske puteva te tako ispoljavaju svoje učinke (Levin, 2009). Aktivacije navedenih estrogenskih puteva rezultiraju neuroprotektivnim učinkom na SŽS kroz višestruke mehanizme: 1) aktiviraju se antiapoptotički putevi preživljavanja stanica preko pojačane transkripcije neurotrofnih gena poput BDNF-a, 2) regulacija bioenergetskih sustava - estrogen održava metabolički balans tako što povećava raspoloživost glukoze unutar stanice i količinu proizvodnje ATP-a u mitohondrijima, 3) regulacija neurogeneze - estrogen inducira proliferaciju neuralnih progenitornih stanica u ovisnosti o vremenu i dozi (Del Río i sur., 2018). Mnoge studije, od molekularnih istraživanja do kliničkih studija, prikazuju važnost estrogena u moduliranju moždanih funkcija te njihovu ulogu u depresiji i shizofreniji. Estrogenom-posredovane promjene dopaminergičnih, kolinergičnih, GABAergičnih, glutaminergičnih i serotonergičnih signalizacijskih puteva dobro su istražene (Cyr i sur., 2000). Načini na koje estrogeni utječu na sinaptičku transmisiju su mnogobrojni. Potenciraju oslobađanje glutamata i djeluju na postsinaptičke membrane preko pozitivne modulacije ionotropnog NMDA receptora, što se povezuje s procesima učenja, pamćenja i razvoja sinaptičke plastičnosti. Pretpostavlja se da ovim putem estrogen uzrokuje morfološke promjene poput povećanja broja sinapsi u hipokampusu, amigdali i prefrontalnom korteksu. Nadalje, estrogeni su opisani kao supresori GABAergične transmisije što bi u područjima strijatuma i prefrontalnog korteksa značilo povećanje glutaminergične i dopaminergične transmisije (Del Río i sur., 2018). Zanimljivo je primjetiti da je estrogenska supresija GABAergične transmisije suprotna od progesteronskog učinka pozitivne alosteričke modulacije GABA-A receptora. Dodatno, estrogeni promoviraju sintezu serotonina tako što povećavaju razine triptofan hidroksilaze, enzima potrebnog za sintezu. Dodatno, estrogeni inhibiraju njegovu razgradnju putem monoaminoooksidaze te imaju utjecaj na intraneuralni serotoninski transport u korist njegovog dužeg djelovanja u sinapsi (Del Río i sur., 2018). Naposljetku, treba spomenuti i utjecaj na dopaminergični sustav. Estrogeni u ovom sustavu također imaju učinak podizanja razina dopamina putem povećanja njegove sinteze te smanjenja katabolizma i ponovne pohrane, odnosno inaktivacije. Dodatno još i povećavaju broj dopaminskih

receptora (Del Río i sur., 2018). Nagli pad koncentracije estrogena i kontinuirani nedostatak induciraju poremećaje raspoloženja uključujući i depresiju u žena, čemu u prilog ide pojačanje simptoma tijekom lutealne faze ciklusa kada su razine estrogena najniže (Douma i sur., 2005). Naravno, teško se može procijeniti isključivo utjecaj estrogena budući da su njegove koncentracije usko povezane s fluktuacijama progesterona. Isto tako, mnogi znanstvenici tvrde, kao i za progesteronsku komponentu, da je nagli pad koncentracije estrogena nakon poroda odgovoran za pojavu postporođajne depresije (Douma i sur., 2005). Jedna je placebo kontrolirana studija pokazala da dodatak estradiola kroz period od 3 mjeseca teško depresivnim ženama nakon porođaja (n = 61) primjetno utječe na simptome depresije i olakšava ih (Gregoire i sur., 1996). Ipak, takav učinak nije vidljiv u postmenopauzi. Naime, rezultati velike studije demonstrirali su da serumske razine hormona ne utječu na verbalno pamćenje, izvršavanje zadataka, kognitivne sposobnosti ili raspoloženje u postmenopauzalnih žena, no primjećena je pozitivna korelacija veće koncentracije slobodnog estradiola s boljim raspoloženjem kod žena koje su manje od 6 godina u postmenopauzi nego u žena koje su u postmenopauzi više od 10 godina (Henderson i sur., 2013).

#### 4.6. Utjecaj egzogenih spolnih hormona na mentalno zdravlje žene

##### 4.6.1. Utjecaj hormonalne kontracepcije

Milijuni žena na dnevnoj bazi koriste hormonalne metode kontracepcije, često s početkom primjene u ranoj adolescenciji, periodu života kada spolni hormoni imaju bitne organizacijske učinke na moždanu strukturu (Del Río i sur., 2018). Metode primjene egzogenih spolnih hormona mogu biti putem intramuskularnih depo injekcija, subkutanih implantata, intrauterinim uloškom (spirala), vaginalnim prstenom te oralnim putem. Vezano za sastav, postoje kombinirana kontracepcija sa progestinskom i estrogenskom komponentom te kontracepcija isključivo s progestinskom komponentom za žene kod kojih postoji kontraindikacija za primjenu estrogena. Progestini su sintetski hormoni nastali iz progesterona, spironolaktone ili testosterona koji svojim vezanjem na progesteronske receptore (PR) suprimiraju ovulaciju. Osim interakcije s PR-ovima, zbog strukturalne sličnosti s ostalim steroidnim hormonima, progestini ulaze u interakcije i s androgenim receptorima, mineralokortikoidnim receptorima, glukokortikoidnim receptorima (Del Río i sur., 2018). Afiniteti vezanja i učinci na tkiva su različiti, ovisno o generaciji sintetskih progestina. Stariji progestini razvijani su najviše s ciljem postizanja antigonadotropnog učinka.

Kroz desetljeća, noviji progestini osmišljavani su u cilju pronalaska potentnog progestagenskog i antiestrogenskog učinka u endometriju maternice, ali povezano također s antigonadotropnim učinkom uz minimalne androgene učinke. Takvi progestini imaju manje androgenih nuspojava poput akni, hirsutizma ili snižavanja HDL-a. Za takav selektivni progestin poželjno je da ima progestagenske učinke pri malim dozama, a androgene učinke tek pri višim dozama. Predstavnici prve generacije su medroksiprogesteron acetat i noretindron. Drugu generaciju predstavljaju levonorgestrel i norgestrel; u treću spadaju desogestrel i gestoden; a predstavnici četvrte generacije su drospirenon i dienogest (Davtyan, 2012). U nedavno provedenoj prospektivnoj kohortnoj studiji na više od milijun žena i adolescentica od 15 do 34 godina starosti koje nisu imale prijašnju dijagnozu depresije, pronađena je povezanost korištenja hormonske kontracepcije s kasnijim korištenjem antidepresiva, kao i kliničkim dijagnosticiranjem depresije. Ova povezanost najviše je bila izražena kod adolescentica. Svi tipovi kontracepcije imali su statistički značajnu povezanost s pojavom depresije dok je formulacija isključivo s levonorgestrelom pokazala najvišu stopu incidencije (Skovlund i sur., 2016). Također, primjećeno je da upotreba oralne kontracepcije povećava incidencijom pokušaja samoubojstva. Relativni rizik je opet bio najveći kod adolescentica (Skovlund i sur., 2018). Takav primjetno veći učinak oralnih pripravaka na promjene raspoloženja i pokušaje samoubojstva djelomično se mogu objasniti činjenicom da je period puberteta i adolescencije vrijeme kada su neuralne promjene dinamične uz visok stupanj neuralne plastičnosti (Peper i sur., 2011). Dvije studije uključile su veliki broj ispitanica koje su dugoročno koristile oralnu kontracepciju (više od 3 godine), a postotak žena koji je osjetio depresivne simptome se smanjio što je terapija trajala duže. U studiji koju su proveli Duke i sur., taj učinak je dosegao svoj plato nakon 5 godina (Duke i sur., 2007). U studiji Skovlunda i sur. rizik za prvo korištenje antidepresiva se povećavao s s vremenom primjene oralnih kombiniranih hormonskih pripravaka te je najveći primijećen nakon 6 mjeseci, da bi se nadalje smanjivao (Skovlund i sur., 2018). Ovi se rizici mogu objasniti višestrukim putevima kojima estrogeni i progestini utječu na neuralne stanice. Primjerice, egzogeni progestini povećavaju aktivnost monoaminoksidaze koja razgrađuje monoamine u neuronima. Time se smanjuju koncentracije serotonina, što posljedično može utjecati na razvoj depresivnog raspoloženja, pojačane iritabilnosti i općenito na razvoj poremećaja ponašanja. Kod žena koje primjenjuju oralne kombinirane hormonalne pripravke, fluktuacije endogenih spolnih hormona su suprimirane putem negativne povratne sprege sve do hipotalamusa (Del Río i sur., 2018). Dodatni mogući učinak je povišenje razina jetrenog globulina

koji veže spolne hormone zbog čega su posljedično snižene frakcije slobodnog estradiola, testosterona i progesterona (Hammond, 2002). Smanjena biorasploživost endogenih steroida te suprimacija njihovog prirodnog cikličnog ritma može utjecati na promjene raspoloženja i modulaciju moždanih promjena.

#### 4.6.2. Utjecaj hormonske nadomjesne terapije

Globalnim razvojem medicine i povećanjem kvalitete života, sve više se produljuje životni vijek ljudi, prosječno do 80 godina, no početak menopauzalne tranzicije ostao je relativno fiksiran s početkom od 45. godine života za većinu žena. Tako će žene prosječno jednu trećinu svoga života provesti u postmenopauzi osjećajući posljedice fiziološkog smanjenja estrogena na cijeli organizam i ukupno zdravstveno stanje. Iz ovog razloga razvijani su protokoli nadomještanja hormona kako bi se ublažili simptomi i prevenirale bolesti povezane sa smanjenom endokrinom sekrecijom spolnih hormona. Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) kod postmenopauzalnih žena definirano je kao terapija estrogenom ili estrogenom uz dodatak progesteronske komponente kako bi se prevenirao povećani rizik raka endometrija maternice uzrokovan estrogenom u žena s maternicom. Dvije su indikacije za većinu pripravaka, a to su 1) hormonsko nadomjesno liječenje simptoma nastalih zbog nedostatka estrogena kod žena u postmenopauzi i 2) prevencija osteoporoze kod žena u postmenopauzi koje imaju visok rizik prijeloma kostiju, a koje ne podnose druge lijekove odobrene za sprječavanje osteoporoze, ili su im kontraindicirani (EMA, 2006). Primjena HNL-a povezana je sa smanjenjem depresivnih simptoma u postmenopauzalnih žena, kao i s poboljšanjem verbalne memorije, koncentracije, boljim rasuđivanjem, kao i smanjenjem rizikom razvoja demencije (Del Río i sur., 2018). Brojne studije temeljene na funkcionalnoj magnetskoj rezonanciji prikazale su neurotrofni učinak estrogena koji je bio očit po povećanju dendrita u amigdali, hipokampusu i prefrontalnom korteksu u suporedbi sa ženama koje nisu koristile HNL (Brinton i sur., 2000). Ipak, HNL može imati pleiotropne učinke ovisno o vremenu primjene, tipu korištenih oblika estrogena i progestina te režimu uzimanja koji može biti kontinuirani ili sekvencijski u ciklusima. Pretpostavlja se da postoji kritični vremenski prozor od početka menopauze ili prestanka rada jajnika do 60. godine života (Henderson, 2009) u kojem bi HNL imala pozitivne učinke, jer se smatra da neuroni s vremenom postaju neosjetljivi na estrogen ako ga nema dovoljno za njihovu stimulaciju. Primjena estrogena nakon ovog perioda mogla bi negativno utjecati na zdravlje (Resnick i sur., 2002). U randomiziranoj multicentričnoj, placebo



kontroliranoj studiji *Women's Health Initiative* žene s maternicom su uzimale kombiniranu terapiju medroksiprogesterona i konjugiranih estrogena dok su žene bez maternice koristile samo konjugirane estrogene. Mora se naglasiti da je 65% ispitanica bilo starije od 60 godina, što bi značilo da je kritični period započinjanja primjene estrogena kod ovih ispitanica već bio prekoračen. Nakon 4-5 godina promatranja, nije pokazana povezanost HNL s poboljšanjem kognitivnih sposobnosti niti sa smanjivanjem stope blagog kognitivnog oštećenja ili demencije u usporedbi s placebo kontrolama, već je uočen blago povećani rizik razvoja demencije (Shumaker i sur., 2003).

Oblik estrogena ili progestina također se mora uzeti u razmatranje prilikom započinjanja HNL-a. Do menopauze udio estradiola je pet puta veći od udjela estrona, no kasnije estron postaje dominantni hormon zbog supresije funkcije jajnika. Stoga bi, s ciljem oponašanja premenopausalnog stanja, HNL trebala sadržavati estradiol. Nadalje, transdermalni put primjene tijekom perimenopauze pokazao je pozitivan utjecaj na raspoloženje. Nasuprot tome, kontinuirana primjena HNL-a u obliku konjugiranih estrogena bogatim estradiolom nije pokazala pozitivni utjecaj na raspoloženje (Del Río i sur., 2018).

#### 4.7. Psihofarmakološka terapija ovisna o hormonalnom statusu žene

Iako je fiziološka neuromodulatorna uloga ženskih spolnih hormona vrlo izražena, od utjecaja na neurogenezu do neurodegenerativnih promjena, farmakoterapija dizajnirana samo za žene slabo je istražena tema. Iako dosad opisane hormonalne fluktuacije spolnih hormona utječu na fiziologiju pa i moždanu morfologiju, liječenje depresije, anksioznosti i drugih mentalnih poremećaja njih ne uzima u obzir.

Primjerice, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) nude se kao opcija za terapiju PMS-a. Nedavni Cochrane-ov pregled ocjenio je dokaze za njihovu primjenu niske do srednje kvalitete, no naposljetku zaključio da su SIPPS ipak učinkoviti u ublažavanju simptoma PMS-a. Jednaka učinkovitost primijećena je kod primjene samo u lutealnoj fazi (2 tjedna prije krvarenja) ili kontinuirano, ali uz česte neželjene učinke poput mučnine i astenije (Marjoribanks i sur., 2013). Temeljeno na ovom pregledu, postavlja se pitanje stvarnog mehanizma SIPPS-eva za regulaciju PMS-a, s obzirom da se za postizanje antidepresivnih učinaka preko serotoninskog sustava tipično čeka dulji određeni vremenski period (Bolea-Alamanac i sur., 2018). Neke studije pokazuju da su

kraći vremenski periodi primjene učinkovitiji u ublažavanju simptoma te da žene više preferiraju intermitentnu primjenu od kontinuirane (Yonkers i sur., 2008). U animalnim modelima akutna primjena SIPPSeva u niskim dozama dovela je do brzog i značajnog povećanja razine alopregnanolona u mozgu (Devall i sur., 2015). Time se otvaraju pitanja o dozama potrebnim za postizanje željenih učinaka na simptome povezane s fluktuacijama u razinama spolnih hormona. Nadalje, postoje dokazi da promjene na GABA-A receptorima uzrokovane progesteronom utječu na učinkovitost benzodiazepina. Tako su anksiolitički učinci benzodiazepina smanjeni zbog smanjene osjetljivosti receptora tijekom lutealne faze ciklusa kod žena (Bolea-Alamanac i sur., 2018). Uzimajući u obzir različite faktore, posebice one vezane za hormonalni status žena prije propisivanja psihofarmakološke terapije, moglo bi se utjecati na postizanje željenih ishoda liječenja izazovnih poremećaja, kao što su oni vezani za raspoloženje i ponašanje.

## 5. ZAKLJUČCI

- ✓ Veliki depresivni poremećaj i generalizirani anksiozni poremećaj s većom su učestalošću dijagnosticirani kod žena nego muškaraca, što se pripisuje, između ostalog, i fluktuacijama ženskih hormona estrogena i progesterona.
- ✓ Oko 5 % ženske populacije s menstrualnim ciklusom na mjesečnoj bazi proživljava 3-5 dana otežanog funkcioniranja praćenog različitim simptomima zbog predmenstrualnog sindroma ili predmenstrualnog disforičnog poremećaja.
- ✓ Postporođajna depresija nema jasne dijagnostičke kriterije zbog čega se često ne prepoznaje i ne liječi, što može ostaviti brojne negativne posljedice na novoformljenu obitelj, posebice odnos majke i djeteta.
- ✓ Mjesečne fluktuacije koncentracija estrogena i progesterona moduliraju moždanu strukturu, neurokemiju i funkciju regija mozga, posljedično uzrokujući negativno raspoloženje i kognitivne funkcije.
- ✓ Najosjetljivija na promjene koncentracija ženskih hormona je kortikolimbicna regija mozga koja obuhvaća anteriorni cingulatni korteks, hipokampus, amigdalnu, prefrontalni korteks i inferiorni parijetalni režanj.
- ✓ Značajno povećanje razine hormona tijekom trudnoće primjetno uzrokuje smanjenje volumena sive tvari u mozgu trudnica. Plastičnost mozga tijekom trudnoće adaptivne je prirode s ciljem pripremanja majke za kvalitetnu skrb za dijete te su učinci navale estrogena reverzibilni.
- ✓ Tijekom prelaska u menopauzu, razine estrogena opadaju što je povezano sa smanjenjem sive moždane tvari, a time i opadanjem kognitivnih sposobnosti.
- ✓ Progesteron preko svog aktivnog neurosteroidnog metabolita alopregnanolona ispoljava učinke pozitivnog alosteričkog modulatora GABA-A receptora. Ima utjecaj i na serotoninski sustav gdje je uočeno smanjenje količine serotonina u sinaptičkoj pukotini kada su razine alopregnanolona smanjene tijekom folikularne faze ciklusa.
- ✓ Progesteron, odnosno alopregnanolon utječu na kontrolu i procesiranje emocija te su vjerojatni uzročni faktor simptoma negativnog raspoloženja kod žena koje pate od PMS-a i PMDD-a.
- ✓ Estrogeni imaju dokazani utjecaj na višestruke neurotransmitske puteve, uključujući GABAergični, serotonergični, dopaminergični, glutaminergični i kolinergični put.

Smanjuju razgradnju serotonina i dopamina te suprimiraju inhibicijske učinke preko GABA-A receptora.

- ✓ Primjena oralne kontracepcije povezana je s pojavom depresivnih simptoma i češćim dijagnosticiranjem depresije, posebice u adolescentica, te uz primjenu levonorgesterela.
- ✓ Postoji određeni vremenski period tijekom perimenopauze kada započinjanje hormonskog nadomjesnog liječenja ima pozitivan učinak na ukupno zdravlje žene, ali negativni utjecaj započne li se terapija nakon kritičnog vremenskog prozora, točnije 60. godine života.
- ✓ Primjena hormonskog nadomjesnog liječenja tijekom menopauze pokazuje pozitivne učinke na kognitivne funkcije te smanjenje depresivnog raspoloženja i demencije. Ovaj učinak uglavnom je povezan s neuroprotektivnim kapacitetom estrogena.berg

## 6. LITERATURA

Arnsten AF, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51(4), 356-67.

Bäckström T, Bixo M, Strömberg J. GABAA receptor-modulating steroids in relation to women's behavioral health. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(11), 1-7.

Bali A, Jaggi AS. Multifunctional aspects of allopregnanolone in stress and related disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48, 64-78.

Barba-Müller E, Craddock S, Carmona S, Hoekzema E. Brain plasticity in pregnancy and the postpartum period: links to maternal caregiving and mental health. *Arch Womens Ment Health*, 2019, 22(2), 289-99.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biokemija (6. izdanje). Zagreb, Školska knjiga, 2013, str. 753-754.

Bolea-Alamanac B, Bailey SJ, Lovick TA, Scheele D, Valentino R. Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018, 32(2), 125-33.

Brinton RD, Chen S, Montoya M, Hsieh D, Minaya J, Kim J, Chu HP. The women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(3), 475-96.

Cárdenas EF, Kujawa A, Humphreys KL. Neurobiological changes during the peripartum period: implications for health and behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2020, 10, 1097-110.

Castro RA, Pataky EA, Ehlert U. Associations between premenstrual syndrome and postpartum depression: a systematic literature review. *Biol Psychol*, 2019, 147, 107612.

Comasco E, Frokjaer VG, Sundström-Poromaa I. Functional and molecular neuroimaging of menopause and hormone replacement therapy. *Front Neurosci*, 2014, 8, 388.

Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. EMEA/CHMP/01/97 rev1. London, UK: Committee for Medicinal Products for Human Use, 2006, dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-hormone-replacement-therapy-oestrogen-deficiency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-hormone-replacement-therapy-oestrogen-deficiency_en.pdf) , pristupljeno 20.3.2022.

Cyr M, Calon F, Morissette M, Grandbois M, Callier S, Paolo TD. Drugs with estrogen-like potency and brain activity potential therapeutic application for the CNS. *Curr Pharm Des*, 2000, 6(12), 1287-312.

Davtyan C. Four generations of progestins in oral contraceptives. *Proceedings of UCLA healthcare*, 2012, 16, 1-3.

del Mar Fernández M, Saulyte J, Inskip HM, Takkouche B. Premenstrual syndrome and alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 2018, 8(3), e019490.

Del Río JP, Alliende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid hormones and their action in women's brains: the importance of hormonal balance. *Front Public Health*, 2018, 6, 141.

Devall AJ, Santos JM, Fry JP, Honour JW, Brandão ML, Lovick TA. Elevation of brain allopregnanolone rather than 5-HT release by short term, low dose fluoxetine treatment prevents the estrous cycle-linked increase in stress sensitivity in female rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(1), 113-23.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

Dinwiddie KJ, Schillerstrom TL, Schillerstrom JE. Postpartum depression in adolescent mothers. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2018, 39(3), 168-75.

Douma SL, Husband C, O'donnell ME, Barwin BN, Woodend AK. Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *ANS Adv Nurs Sci*, 2005, 28(4), 364-75.

Dubol M, Epperson CN, Sacher J, Pletzer B, Derntl B, Lanzenberger R, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review. *Front Neuroendocrinol*, 2021, 60, 100878.

Duke JM, Sibbritt DW, Young AF. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women?. *Contraception*, 2007, 75(1), 27-31.

Gagne C, Piot A, Brake WG. Depression, Estrogens, and Neuroinflammation: A Preclinical Review of Ketamine Treatment for Mood Disorders in Women. *Front Psychiatry*, 2021, 12.

Gastaldon C, Solmi M, Correll CU, Barbui C, Schoretsanitis G. Risk factors of postpartum depression and depressive symptoms: umbrella review of current evidence from systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Br J Psychiatry*, 2022, 1-2.

Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, Begliuomini S, Lenzi E, Casarosa E, Luisi M. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr*, 2005, 10(6), 449-57.

Gingnell M, Morell A, Bannbers E, Wikström J, Poromaa IS. Menstrual cycle effects on amygdala reactivity to emotional stimulation in premenstrual dysphoric disorder. *Horm Behav*, 2012, 62(4), 400-6.

Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, Studd JW. Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet*, 1996, 347(9006), 930-3.

Guyton AC i Hall JE. Medicinska Fiziologija (13. Izdanje). Zagreb, Medicinska naklada, 2017, str. 1039-1042

Hammond GL. Access of reproductive steroids to target tissues. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2002, 29(3), 411-23.

Hantsoo L, Riddle J. Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD): Advances and Challenges. *Advances in Psychiatry and Behavioral Health*, 2021, 1(1), 91-106.

Henderson VW, John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Karim R, Shoupe D, Kono N, Dustin L, Allayee H, Mack WJ. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex

hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50), 20290-5.

Henderson VW. The critical window hypothesis: hormone exposures and cognitive outcomes after menopause. U: *Hormones, Cognition and Dementia: State of the Art and Emergent Therapeutic Strategies*. Hogervorst E, Henderson VW, Gibbs RB, Diaz Brinton R, urednici, Cambridge: Cambridge University Press, 2009, str. 32–44.

Hofmeister S, Bodden S. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*, 2016, 94(3), 236-40.

Khalifeh S, Shaban-Pour M, Ghermezian A, Behvarmanesh A, Moghtadaei M, Ashabi G, Sadat-Shirazi MS, Shahani M, Kheradmand A, Zarrindast MR. Introduction to Neurocircuitry and Neurobiology of Anxiety. *Archives of Advances in Biosciences*, 2021, 12(1), 45-51.

Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Med Clin North Am*, 2019, 103(4), 613-628.

Levin ER. Plasma membrane estrogen receptors. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, 20(10), 477-82.

Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Frontiers in psychology*, 2018, 2201.

Lovick T. SSRIs and the female brain—potential for utilizing steroid-stimulating properties to treat menstrual cycle-linked dysphorias. *J Psychopharmacol*, 2013, 27(12), 1180-5.

Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, (6).

Mosconi L, Berti V, Dyke J, Schelbaum E, Jett S, Loughlin L, Jang G, Rahman A, Hristov H, Pahlajani S, Andrews R. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. *Sci Rep*, 2021, 11(1),1-6.

Ottander U, Poromaa IS, Bjurulf E, Skytt Å, Bäckström T, Olofsson JI. Allopregnanolone and pregnanolone are produced by the human corpus luteum. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 239(1-2), 37-44.



Peper JS, van den Heuvel MP, Mandl RC, Pol HE, van Honk J. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(8), 1101-13.

Rehbein E, Hornung J, Poromaa IS, Derntl B. Shaping of the female human brain by sex hormones: a review. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(3), 183-206.

Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *Jama*, 2002, 288(17), 2170-2.

Russo, S., Nestler, E. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14, 609–625.

Schumacher M, Hussain R, Gago N, Oudinet JP, Mattern C, Ghomari AM. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Front Neurosci*, 2012, 6:10.

Segebladh B, Borgström A, Nyberg S, Bixo M, Sundström-Poromaa I. Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(2), 139-e1.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones III BN, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama*, 2003, 289(20), 2651-62.

Silver M, Moore CM, Villamarin V, Jaitly N, Hall JE, Rothschild AJ, Deligiannidis KM. White matter integrity in medication-free women with peripartum depression: a tract-based spatial statistics study. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(7), 1573-80.

Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(11), 1154-62.

Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lange T, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(4),336-42.

Stewart DE, Vigod SN. Postpartum depression: pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. *Annu Rev Med*, 2019, 70, 183-96.

Sundström Poromaa I, Comasco E, Bäckström T, Bixo M, Jensen P, Frokjaer VG. Negative association between allopregnanolone and cerebral serotonin transporter binding in healthy women of fertile age. *Front Psychol*, 2019, 2767.

Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. Progesterone—Friend or foe?. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 59, 100856.

Tarannum F, Khalique N, Eram U. Premenstrual syndrome: Prevalence, symptoms, and associated risk factors among adolescent girls in Aligarh, Uttar Pradesh. *Indian J Public Health*, 2021, 1;65(4), 396.

Turkmen S, Backstrom T, Wahlstrom G, Andreen L, Johansson IM. Tolerance to allopregnanolone with focus on the GABA-A receptor. *Br J Pharmacol*, 2011,162(2), 311-27.

Van Wingen GA, Ossewaarde L, Bäckström T, Hermans EJ, Fernández G. Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience*, 2011, 191, 38-45.

Waldvogel HJ, Munkle M, van Roon-Mom W, Mohler H, Faull RL. The immunohistochemical distribution of the GABAA receptor  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\beta 2/3$  and  $\gamma 2$  subunits in the human thalamus. *J Chem Neuroanat*, 2017, 82, 39-55.

World Health Organization (WHO) Depression and other common mental disorders: global health estimates, 2017, dostupno na:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> , pristupljeno 30.03.2022.

World health organisation (WHO). Mental disorders, 2019, dostupno na

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> , pristupljeno 30.03.2022.

Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PS. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG*, 2004, 111(6), 585-93.

Yonkers KA, O'Brien PS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet*, 2008, 371(9619),1200-10.

Zulresso, Highlights of prescribing information, 2019, dostupno na [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211371s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371s002lbl.pdf) , pristupljeno 10.04.2022.

## 7. SAŽETAK

Spolni hormoni imaju značajni utjecaj na sveopće fizičko i psihičko stanje žene. Kroz cijeli reproduktivni život, počevši od menarhe pa do ulaska u menopauzu, žene osjećaju intenzivne promjene koncentracija progesterona i estrogena. Dobro opisani učinci na periferne ciljane organe praćeni su i djelovanjem hormona unutar središnjeg živčanog sustava gdje reguliraju različite procese. Spolni hormoni utječu na prilagodbu mozga tijekom bitnih hormonskih tranzicija, npr. tijekom trudnoće ili menopauze, ali i na mjesečnoj bazi uobičajenim fluktuacijama tijekom menstruacijskog ciklusa. Primjerice, tada su strukturalne promjene najočitije u hipokampusu, amigdali, ali i temporalnim i parijetalnim regijama mozga u obliku promjena volumena sive tvari. Osim strukturalnih, funkcionalne promjene uključuju utjecaj na različite neurotransmitske sustave, posebice monoaminske. To se povezuje s određenim rizikom za nastanak mentalnih poremećaja. Estrogen se ističe svojim neuroprotektivnim djelovanjem, uz povoljne učinke na podizanje razine serotonina i dopamina. Nagli pad razine estrogena povezuje se s poremećajima raspoloženja i smanjenjem kognitivnih sposobnosti u postmenopauzi. Progesteron također ima modulatorne uloge u središnjem živčanom sustavu, preko svog aktivnog metabolita alopregnanolona koji pozitivnom modulacijom GABA-A receptora ispoljava pozitivno djelovanje na regulaciju raspoloženja. Nagli pad koncentracija progesterona, odnosno alopregnanolona u posljednoj fazi lutealnog perioda pokazuje korelaciju s intenziviranjem negativnih simptoma raspoloženja kod žena s PMS-om ili PMDD-om. Egzogeni hormoni, poput kombinacija estrogena i progestina koje se koriste u svrhu kontracepcije ili za smanjenje simptoma menopauze pokazuju različite učinke na mentalno zdravlje i ponašanje žena. Dok je u adolescenata primjena hormonskih pripravaka povezana s povećanim rizikom od depresije, kod žena u menopauzi primjena kombiniranih hormona povezana je s pozitivnim djelovanjem na raspoloženje i kognitivne funkcije, premda su rezultati kontradiktorni. Iako promjene spolnih hormona tijekom menstruacijskog ciklusa utječu na funkcioniranje različitih organskih sustava, njihov doprinos uglavnom je zanemaren prilikom psihofarmakološke terapije, velikim dijelom i zbog nedostatka podataka i jasnih smjernica temeljenih na dokazima. Za sada je najviše podataka prikupljeno o povezanosti fluktuacija spolnih hormona i primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i benzodiazepina. Daljnja istraživanja nužna su za kvalitetniju terapiju prilagođenu svakoj pacijentici, a uzevši u obzir i njezin hormonalni status, kada je to primjenjivo.

## SUMMARY

Sex hormones have a significant impact on the physical, as well as the mental state of women. During their whole reproductive life, starting from the menarche up until reaching menopause, women experience intense changes of progesterone and estrogen concentrations. Well described effects of these hormones on their peripheral target tissues are accompanied with their effects upon the central nervous system where they regulate multiple different processes. Sex hormones influence the brain's adaptation capabilities during pivotal hormonal transitions such as pregnancy or menopause, however their effects during monthly fluctuations within the menstrual cycle can not be neglected. For instance, the most apparent structural changes during the menstrual cycle happen in the hippocampus, amygdala, temporal and parietal regions of the brain with changes in gray matter volume. In addition to the structural aspect, functional changes include alterations of multiple neurotransmission systems with emphasis on the monoamine system. This could potentially be related to the risk of developing mental disorders. Estrogen is considered to have a neuroprotective role with beneficial effects of elevating the levels of serotonin and dopamine. A sudden drop in estrogen levels is associated with negative mood disorders and decreasing cognitive capabilities during menopause. Progesterone also has a modulatory role in the central nervous system, mainly through its active metabolite allopregnanolone which exerts a positive effect on mood regulation via positive modulation of GABA – A receptors. An abrupt decrease in progesterone or allopregnanolone in the last phase of the luteal period is associated with intensifying negative mood symptoms in women with PMS or PMDD. Exogenous hormones, such as combined estrogen and progesterone medications used for contraceptive purposes or for reducing menopausal symptoms demonstrate different effects on women's mental health and behaviour. While in adolescents the use of hormonal preparations increased the risk of depression, in menopausal women the use of combined hormones is associated with positive effects on mood and cognitive function, however the evidence is not unanimous. Even though changes in sex hormones during the menstrual cycle affect multiple organ systems, their contribution is largely dismissed during psychopharmacological therapy, in large due to lacking data and no clear evidence based guidelines. So far, the most data has been collected regarding sex hormone fluctuations and the use of selective serotonin reuptake inhibitors as well as benzodiazepines. Further research is needed in order to provide patient tailored therapy, taking hormonal status into account.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za Farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## UTJECAJ SPOLNIH HORMONA NA RAZVOJ MENTALNIH POREMEĆAJA KOD ŽENA

Andrea Ivanković

### SAŽETAK

Spolni hormoni imaju značajni utjecaj na sveopće fizičko i psihičko stanje žene. Kroz cijeli reproduktivni život, počevši od menarhe pa do ulaska u menopauzu, žene osjećaju intenzivne promjene koncentracija progesterona i estrogena. Dobro opisani učinci na periferne ciljane organe praćeni su i djelovanjem hormona unutar središnjeg živčanog sustava gdje reguliraju različite procese. Spolni hormoni utječu na prilagodbu mozga tijekom bitnih hormonskih tranzicija, npr. tijekom trudnoće ili menopauze, ali i na mjesečnoj bazi uobičajenim fluktuacijama tijekom menstrualnog ciklusa. Primjerice, tada su strukturalne promjene najočitije u hipokampusu, amigdali, ali i temporalnim i parijetalnim regijama mozga u obliku promjena volumena sive tvari. Osim strukturalnih, funkcionalne promjene uključuju utjecaj na različite neurotransmitske sustave, posebice monoaminske. To se povezuje s određenim rizikom za nastanak mentalnih poremećaja. Estrogen se ističe svojim neuroprotektivnim djelovanjem, uz povoljne učinke na podizanje razine serotonina i dopamina. Nagli pad razine estrogena povezuje se s poremećajima raspoloženja i smanjenjem kognitivnih sposobnosti u postmenopauzi. Progesteron također ima modulatorne uloge u središnjem živčanom sustavu, preko svog aktivnog metabolita alopregnanolona koji pozitivnom modulacijom GABA-A receptora ispoljava pozitivno djelovanje na regulaciju raspoloženja. Nagli pad koncentracija progesterona, odnosno alopregnanolona u posljednoj fazi lutealnog perioda pokazuje korelaciju s intenziviranjem negativnih simptoma raspoloženja kod žena s PMS-om ili PMDD-om. Egzogeni hormoni, poput kombinacija estrogena i progestina koje se koriste u svrhu kontracepcije ili za smanjenje simptoma menopauze pokazuju različite učinke na mentalno zdravlje i ponašanje žena. Dok je u adolescenata primjena hormonskih pripravaka povezana s povećanim rizikom od depresije, kod žena u menopauzi primjena kombiniranih hormona povezana je s pozitivnim djelovanjem na raspoloženje i kognitivne funkcije, premda su rezultati kontradiktorni. Iako promjene spolnih hormona tijekom menstrualnog ciklusa utječu na funkcioniranje različitih organskih sustava, njihov doprinos uglavnom je zanemaren prilikom psihofarmakološke terapije, velikim dijelom i zbog nedostatka podataka i jasnih smjernica temeljenih na dokazima. Za sada je najviše podataka prikupljeno o povezanosti fluktuacija spolnih hormona i primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i benzodiazepina. Daljnja istraživanja nužna su za kvalitetniju terapiju prilagođenu svakoj pacijentici, a uzevši u obzir i njezin hormonalni status, kada je to primjenjivo.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 40 stranica, 9 grafičkih prikaza i 62 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *Spolni hormoni, estrogen, progesteron, mentalni poremećaj*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Gordana Maravić Vlahoviček**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Željka Vanić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### INFLUENCE OF SEX HORMONES ON THE DEVELOPMENT OF MENTAL DISORDERS IN WOMEN

Andrea Ivanković

#### SUMMARY

Sex hormones have a significant impact on the physical, as well as the mental state of women. During their whole reproductive life, starting from the menarche up until reaching menopause, women experience intense changes of progesterone and estrogen concentrations. Well described effects of these hormones on their peripheral target tissues are accompanied with their effects upon the central nervous system where they regulate multiple different processes. Sex hormones influence the brain's adaptation capabilities during pivotal hormonal transitions such as pregnancy or menopause, however their effects during monthly fluctuations within the menstrual cycle can not be neglected. For instance, the most apparent structural changes during the menstrual cycle happen in the hippocampus, amygdala, temporal and parietal regions of the brain with changes in gray matter volume. In addition to the structural aspect, functional changes include alterations of multiple neurotransmission systems with emphasis on the monoamine system. This could potentially be related to the risk of developing mental disorders. Estrogen is considered to have a neuroprotective role with beneficial effects of elevating the levels of serotonin and dopamine. A sudden drop in estrogen levels is associated with negative mood disorders and decreasing cognitive capabilities during menopause. Progesterone also has a modulatory role in the central nervous system, mainly through its active metabolite allopregnanolone which exerts a positive effect on mood regulation via positive modulation of GABA – A receptors. An abrupt decrease in progesterone or allopregnanolone in the last phase of the luteal period is associated with intensifying negative mood symptoms in women with PMS or PMDD. Exogenous hormones, such as combined estrogen and progesterone medications used for contraceptive purposes or for reducing menopausal symptoms demonstrate different effects on women's mental health and behaviour. While in adolescents the use of hormonal preparations increased the risk of depression, in menopausal women the use of combined hormones is associated with positive effects on mood and cognitive function, however the evidence is not unanimous. Even though changes in sex hormones during the menstrual cycle affect multiple organ systems, their contribution is largely dismissed during psychopharmacological therapy, in large due to lacking data and no clear evidence based guidelines. So far, the most data has been collected regarding sex hormone fluctuations and the use of selective serotonin reuptake inhibitors as well as benzodiazepines. Further research is needed in order to provide patient tailored therapy, taking hormonal status into account.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 40 pages, 9 figures and 62 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *Sex hormones, estrogen, progesterone, mental disorder*

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Gordana Maravić Vlahoviček, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Željka Vanić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2022.