

Hormonska dinamika i mentalno zdravlje žena

Hormonal Dynamics and Women's Mental Health

IVAN BOLANČA^{1,2}, DARIA HADŽIĆ¹

¹Klinika za ženske bolesti i porodništvo, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb; ²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

SAŽETAK Utjecaj hormonske dinamike na emocionalno stanje i raspoloženje žena opsežno je istražen u znanstvenoj literaturi, kako u kontekstu različitih faza menstrualnog ciklusa tako i kroz ključna životna razdoblja. Ta razdoblja uključuju menarhu i pubertet, trudnoću, postporođajno razdoblje te perimenopauzu, a svako od njih obilježeno je specifičnim neuroendokrinim promjenama. Ove hormonske fluktuacije ne djeluju izolirano, već su usko povezane s promjenama u raspoloženju, kognitivnim funkcijama i emocionalnom regulacijom. Upravo zbog njihove dinamične prirode mogu značajno utjecati na svakodnevno psihološko funkcioniranje žena. Osim toga, hormonske promjene imaju važnu ulogu i u modulaciji intenziteta simptoma različitih mentalnih poremećaja. U literaturi je jasno dokumentirano njihovo djelovanje u kontekstu depresije, predmenstrualnoga disforičnog poremećaja (PMDD), posttraumatskoga stresnog poremećaja (PTSP), bipolarnog poremećaja i shizofrenije, pri čemu često dolazi do pogoršanja simptoma u razdobljima izraženih hormonskih oscilacija.

KLJUČNE RIJEČI: spolni hormoni, mentalno zdravlje, menstrualni ciklus, perimenopauza

SUMMARY The impact of hormonal dynamics on women's emotional state and mood has been extensively examined in scientific literature, both across the different phases of the menstrual cycle and across key stages of the reproductive lifespan. These stages include menarche and puberty, pregnancy, the postpartum period, and perimenopause, each characterized by distinct neuroendocrine changes. These hormonal fluctuations do not act in isolation, but are closely linked to changes in mood, cognitive functioning, and emotional regulation. Due to their dynamic nature, they can significantly influence women's everyday psychological functioning. Moreover, hormonal changes play an important role in modulating the severity of symptoms across a range of mental health disorders. The literature clearly documents their involvement in conditions such as depression, premenstrual dysphoric disorder (PMDD), post-traumatic stress disorder (PTSD), bipolar disorder, and schizophrenia, where symptom exacerbation is often observed during periods of pronounced hormonal fluctuation.

KEY WORDS: gonadal hormones, mental health, menstrual cycle, perimenopause



Uvod

Epidemiološki podatci pokazuju da žene pate od poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja i do dva puta češće nego muškarci. Razlozi za ovu razliku složeni su i višeslojni. Uz psihološke i društvene čimbenike, poput povećane izloženosti stresu, rodne nejednakosti i osjećaja diskriminacije, sve se više ističe i važna uloga bioloških mehanizama, osobito hormonske regulacije. Stoga se mentalno zdravlje žena ne može promatrati kroz jednu dimenziju, već predstavlja rezultat dinamične interakcije bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika. U tom kontekstu, suvremena istraživanja naglašavaju značaj neuroendokrine regulacije kao temeljnog mehanizma koji oblikuje emocionalnu stabilnost i reaktivnost na stres. Tijekom života žene prolaze kroz više razdoblja obilježenih značajnim hormonskim promjenama. Od naglog porasta spolnih hormona u adolescenciji i pojave menarhe, preko izrazito visokih koncentracija tijekom trudnoće, pa sve do njihova naglog pada u postporođajnom razdoblju –

hormonska dinamika stalno se mijenja. Osim tih velikih životnih prijelaza, i sam menstrualni ciklus donosi mjesečne fluktuacije u razinama hormona. Slično tome, perimenopauza i postmenopauza obilježene su značajnim oscilacijama i postupnim padom spolnih hormona. Ove promjene nisu linearne ni konstantne, već ciklične i fazne. Upravo zbog toga kontinuirano utječu na neuronsku ekscitabilnost, sinaptičku plastičnost i ravnotežu neurotransmitera. Posljedično, fluktuacije spolnih hormona usko su povezane s promjenama raspoloženja i psihološkim funkcioniranjem.

Hormoni imaju ključnu ulogu u regulaciji brojnih fizioloških procesa, uključujući reprodukciju, metabolizam i termoregulaciju, ali i u modulaciji moždanih funkcija. Održavanje njihove ravnoteže nužno je za optimalno funkcioniranje organizma, dok poremećaji u toj ravnoteži mogu imati značajan utjecaj na mentalno zdravlje. Možemo reći da endokrini sustav, kroz složenu mrežu biokemijskih signala, koordinira procese poput menstrualnog ciklusa,

plodnosti i odgovora na stres. Ženski životni ciklus posebno je obilježen dinamičnim promjenama u razinama estrogena i progesterona, ali i njihovom interakcijom s drugim hormonima, uključujući kortizol i hormone štitnjače.

Zarazliku od ranijih pristupa koji su psihijatrijske poremećaje promatrali pretežno kroz psihosocijalnu prizmu, danas je jasno da hormonske promjene imaju izravan i značajan utjecaj na središnji živčani sustav.

Hormoni koji utječu na mentalno zdravlje –

Estrogen i progesteron

Estrogen i progesteron ključni su hormoni koji, osim što reguliraju reproduktivni sustav, imaju i važnu ulogu u oblikovanju psiholoških funkcija i emocionalne stabilnosti kod žena (1). Estrogen, koji se primarno proizvodi u jajnicima, sudjeluje u regulaciji ključnih neurotransmitera poput serotonina, dopamina i noradrenalina. Ovi neurotransmiteri igraju središnju ulogu u regulaciji raspoloženja, osjećaja zadovoljstva i općega psihološkog blagostanja. Povišene razine estrogena povezuju se s boljim kognitivnim sposobnostima, uključujući verbalno pamćenje, brzinu obrade informacija i kognitivnu fleksibilnost. S druge strane, pad razine estrogena – primjerice, tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa ili u postmenopauzi – često je praćen pojavom simptoma poput razdražljivosti, anksioznosti i depresivnog raspoloženja. Na molekularnoj razini estrogen djeluje putem estrogenskih receptora ER α i ER β široko rasprostranjenih u mozgu te modulira serotonininski sustav povećavajući sintezu serotonina, smanjujući njegovu razgradnju i povećavajući osjetljivost receptora. Ovi učinci doprinose stabilizaciji raspoloženja i boljoj otpornosti na stres (2).

Također je dokazan utjecaj estrogena na povišenu razinu empatičnosti, kao i njegovo pozitivno djelovanje na oporavak od depresivnih poremećaja. Osim toga, estrogen utječe i na dopaminergički sustav, sustav "neurotransmitera nagrade", koji je ključan za motivaciju, osjećaj nagrade, užitka i donošenje odluka. Povećanjem razine dopamina, smanjenjem njegove razgradnje i ponovnog preuzimanja te povećanjem osjetljivosti dopaminskih receptora, estrogen dodatno doprinosi osjećaju zadovoljstva i psihološke ravnoteže (2).

Progesteron, iako djeluje u sinergiji s estrogenom, ima specifične učinke na središnji živčani sustav. Nakon ovulacije dolazi do porasta njegove koncentracije, pri čemu ostvaruje umirujući učinak putem GABA-A receptora. Njegov metabolit, alopregnanolon, djeluje kao snažan modulator GABA sustava, čime povećava inhibitorni tonus u mozgu i ostvaruje anksiolitički i sedativni učinak. Međutim, kada razine progesterona naglo opadaju ili su neuravnotežene, mogu se javiti simptomi poput anksioznosti, razdražljivosti, nesanice i emocionalne nestabilnosti. Ove promjene osobito

su izražene u kasnoj lutealnoj fazi, tijekom menstruacije i u postporođajnom razdoblju (2).

Kortizol i stresni odgovor

Hipotalamo-hipofizno-adrenalna os predstavlja ključni regulator odgovora na stres. Kortizol, poznat kao hormon stresa, izlučuje se kao odgovor na stresne podražaje i omogućuje organizmu prilagodbu akutnim situacijama (4). Interakcija kortizola s mozgom, osobito s područjima poput hipokampusa i prefrontalnoga korteksa, bitna je za regulaciju emocionalnih i kognitivnih odgovora na stres (5). Dok kratkotrajno povećanje kortizola može imati adaptivnu ulogu, kronično povišene razine povezane su s negativnim učincima na mentalno zdravlje. Dugotrajna izloženost kortizolu može dovesti do poremećaja raspoloženja, kognitivnih disfunkcija i povećanog rizika za razvoj anksioznih poremećaja i posttraumatskoga stresnog poremećaja (6). Na razini mozga kronična aktivacija stresnog sustava povezana je sa smanjenjem volumena hipokampusa, inhibicijom neurogeneze i narušenom sinaptičkom plastičnošću. Kod žena se ovi učinci često dodatno moduliraju hormonskim fluktuacijama tijekom menstrualnog ciklusa, trudnoće i menopauze, što može povećati osjetljivost na stres.

Hormoni štitnjače

Hormoni štitnjače imaju ključnu ulogu u regulaciji metabolizma, ali i u održavanju normalne funkcije mozga. Njihova neravnoteža može imati značajne psihološke posljedice (7,8). Hipotireoza, koju karakteriziraju niske razine hormona štitnjače, često se povezuje s depresijom, umorom i kognitivnim oštećenjima. Hipertireoza može dovesti do nervoze, promjena raspoloženja, nesanice i osjećaja straha, što se može preklapati sa simptomima anksioznih poremećaja (8).

Menstruacijski ciklus i mentalno zdravlje –

U uobičajenom menstrualnom ciklusu razine folikulo-stimulirajućega hormona (FSH) i luteinizirajućega hormona (LH) najprije rastu, potičući sazrijevanje folikula. Paralelno, postupno se povećava proizvodnja estrogena – estradiola (E2) koja doseže vrhunac neposredno prije ovulacije. Kako se ciklus približava ovulaciji, estrogen raste, što je povezano s poboljšanjem raspoloženja, povećanom energijom i boljom kognitivnom izvedbom. Vrhunac estrogena tijekom ovulacije povezan je s povećanom aktivacijom dopaminergičkog sustava. Istraživanja ukazuju da je u tom razdoblju povišena želja za socijalizacijom, izraženije je i bolje emocionalno izražavanje i bolje su izvršne funkcije (9). Ovaj porast estrogena izaziva značajno povećanje razina LH i FSH, što potiče ovulaciju i sintezu progesterona u žutom

tijelu. Koncentracija progesterona obično doseže vrhunac otprilike 6 – 8 dana nakon ovulacije. U lutealnoj fazi pad estrogena i porast progesterona povezan je s poremećajima mentalnog zdravlja i većom emocionalnom labilnošću. Kod većine žena simptomi su blagi, ali kod nekih dolazi do razvoja klinički značajnih simptoma. Krajem lutealne faze, a neposredno prije i tijekom menstruacije nastupa tzv. predmenstrualni sindrom (PMS). PMS nastupa kod 20 – 50 % žena te je obilježen razdražljivošću, tjeskobom te promjenama raspoloženja. Ovo je sindrom koji razlikujemo od predmenstrualnoga disfornog poremećaja (PMDD), koji je psihijatrijski poremećaj i ozbiljniji oblik PMS-a koji obilježava nemogućnost svakodnevnog funkcioniranja, sa simptomima koji ozbiljno ometaju radnu sposobnost, društvene aktivnosti ili odnose (10). Najčešći simptomi PMDD-a su izražena iritabilnost, nervoza, ljutnja, nesanica, manjak koncentracije, depresija, anksioznost, paranoja, umor i zaboravljivost. Istraživanja pokazuju da su žene s PMDD-om osjetljivije na negativne podražaje tijekom lutealne faze menstrualnog ciklusa te jače reagiraju na neuroendokrine fluktuacije (11). Slično PMS-u, brzi pad razine progesterona neposredno prije menstruacije doprinosi i pogoršava simptome povezane s PMDD-om (10). Žene u tom razdoblju često doživljavaju psihološki stres, imaju niže samopouzdanje, smanjenu želju za socijalizacijom, suicidalne misli, konzumiraju više narkotika te se samoozljeđuju, što je povezano i s fizičkom nelagodom i boli koju mogu osjećati. Kasna lutealna faza najrizičniji je period u ženskome menstrualnom ciklusu. Tijekom kasne lutealne faze u literaturi se često opisuju pogoršanja postojećih mentalnih bolesti (12,13). Za najčešće mentalne bolesti, u nastavku teksta, naveli smo i ostala specifična razdoblja kada su moguće njihove egzacerbacije.

Trudnoća i postporođajno razdoblje

Osim unutar jednoga menstrualnog ciklusa, kod žena se javljaju i promjene raspoloženja tijekom fizioloških prekretnica, poput trudnoće i postporođajnog razdoblja. Trudnoća je razdoblje izuzetnih hormonskih promjena, uključujući progresivni porast estrogena, progesterona i humanoga korionskoga gonadotropina. Tijekom trudnoće često se opisuje fenomen tzv. "trudničkog mozga" koji uključuje subjektivne poteškoće s pamćenjem i koncentracijom. Ove promjene vjerojatno su rezultat kombinacije hormonskih, psiholoških i metaboličkih čimbenika. Iako se kod dijela žena bilježi stabilizacija raspoloženja, značajan udio u trudnoći razvija depresivne i anksiozne poremećaje. Rizik je osobito visok kod žena s prethodnim psihijatrijskim poremećajima (14).

Postporođajno razdoblje karakterizira nagli pad hormona nakon porođaja, što predstavlja snažan neurobiološki stresor. Postporođajna depresija (PPD) značajna je bolest

kod žena koja se pojavljuje u 13 – 19 % žena (15). PPD je psihijatrijska bolest koja zahtijeva liječenje, a prepoznaje se kao stalni osjećaj sniženog raspoloženja kod babinjača, nakon čega slijede tuga, osjećaji manje vrijednosti i očaj, a u nekih i suicidalne misli (16). Razlikuje se od tzv. „baby bluesa“, kratkotrajnog razdoblja emocionalnog poremećaja koji uključuje plač, razdražljivost, probleme sa spavanjem i anksioznost. „Baby blues“ lakši je mentalni poremećaj koji se javlja kod četiri od pet žena u neposrednom postpartumu, a najčešće nestaje unutar 10 dana od porođaja (15).

Perimenopauza

Perimenopauza, tj. menopauzalna tranzicija, predstavlja veliku hormonsku promjenu koju obilježava hormonska nestabilnost te se povezuje s različitim fizičkim i psihičkim simptomima. To je razdoblje prije zadnje menstruacije (menopauze), a javlja se više od 5 godina prije nego što nastupi menopauza (17). Nakon 40. godine života sve je manje kvalitetnih jajnih stanica, mijenjaju se njihovi receptori, a samim time mijenja se i proizvodnja spolnih hormona, dolazi do neravnoteže estrogena i progesterona koja dovodi do niza simptoma vezanih uz to razdoblje. Ove promjene imaju širok učinak na mozak, smanjuju neuroplastičnost te uključuju poremećaje u mnogim signalnim putovima i neurotransmiterima (npr. poremećaj GABA-inergičnog sustava, smanjenje serotoninske aktivnosti, promjene u dopaminergičkom sustavu), neurosteroidima (npr. alopregnenolon) i neuropeptidima (npr. kisspeptin, neurokinin B) (18). Svi ti putevi usko su povezani, a složene interakcije koje postoje još nisu u potpunosti shvaćene. Neki od simptoma koji se javljaju su nepravilni menstrualni ciklusi, valovi vrućine (valunzi), noćno znojenje, umor, smanjenje libida, vaginalna suhoća, ali i izraženiji simptomi vezani uz mentalno zdravlje: iritabilnost, osjetljivost, anksioznost, poremećaji spavanja. Posebno su izražene smetnje pamćenja i koncentracije koje često dovode do subjektivnog osjećaja kognitivnog pada. Često dolazi i do manjka motivacije i depresivnih epizoda (19). Žene u perimenopauzi i ranoj postmenopauzi dokazano češće imaju depresiju nego mlađe žene. U SWAN istraživanju, žene u ranoj i kasnoj perimenopauzi i postmenopauzi prijavile su više simptoma depresije koristeći se CESD skalom depresije (tuga, gubitak interesa, smanjen apetit, lošija koncentracija, umor, krivnja, nemir i suicidalne misli) (19). Čini se da što duže fluktuiraju spolni hormoni, to je veći rizik od perimenopauzalne depresije. Kraći menopauzalni prijelaz može štititi od poremećaja raspoloženja.

Tijekom istog razdoblja dolazi i do povećanja anksioznosti: žene, bez obzira na početnu razinu anksioznosti prije menopauze, općenito doživljavaju veće razine anksioznosti u postmenopauzi (20). Još uvijek postoji mnogo neodgovorenih pitanja u području poremećaja raspoloženja

tijekom menopauzalne tranzicije. Većina studija neuroendokrinih promjena u ovoj fazi provedena je kod žena u postmenopauzi. Specifično perimenopauzalno razdoblje (rana i kasna perimenopauza te rana postmenopauza) često nije proučavano odvojeno od kasne postmenopauze iako se tada javlja većina simptoma.

Hormoni i njihov utjecaj na postojeće mentalne poremećaje

Fluktuacije estrogena i progesterona čine se ključnim za pojavu simptoma PMS-a i PMDD-a kao što je prethodno navedeno. Ipak, kod drugih stanja mentalno zdravlje također je povezano s promjenama tijekom ciklusa, pri čemu se simptomi obično pogoršavaju u kasnoj lutealnoj fazi, tj. prije menstruacije. Ovaj obrazac prisutan je kod nekoliko mentalnih poremećaja, poput bipolarnog poremećaja i anksioznih poremećaja.

Depresija

Depresija je ozbiljno medicinsko stanje koje uzrokuje trajne osjećaje tuge i gubitka interesa. Postoje mnoga istraživanja koja dokazuju povezanost između hormonske dinamike i depresije u žena (21). Tijekom djetinjstva nema značajne razlike u učestalosti depresije između dječaka i djevojčica. Međutim, nakon pojave menarhe dolazi do naglog porasta razine estrogena te pojavnost depresije prevladava u korist djevojčica (22). Štoviše, razlika u prevalenciji depresije između muškaraca i žena vidljiva je samo tijekom reproduktivnog razdoblja, a nakon menopauze vraća se na jednaku razinu (23). Rizik od depresije najviše se povećava tijekom perimenopauze gdje istraživanja pokazuju da žene s većom fluktuacijom estrogena imaju više depresivnih epizoda (24). Nadalje, Georgakis i sur. pokazali su u metaanalizi da žene koje dožive menopauzu u starijoj dobi i imaju dulje reproduktivno razdoblje s manjom fluktuacijom hormona imaju smanjen rizik od razvoja depresije u kasnijim godinama (25).

Trudnoća je još jedno razdoblje u životu žena sa značajnim hormonskim promjenama. Stope depresije su više među trudnicama. Gestacijska dob korelira s pojavom simptoma depresije i anksioznosti, pri čemu je u prvom tromjesečju prevalencija 7,5 %, zatim raste na 12,8 % u drugom i 12,0 % u trećem tromjesečju (26). Nakon poroda žene s poviješću depresivnih simptoma tijekom trudnoće imaju veći rizik od postporođajne depresije (PPD). Brze promjene u endogenim razinama estrogena i progesterona pri porodu jedan su od čimbenika koji doprinose PPD-u (27).

Anksiozni poremećaji

DSM-5 identificira nekoliko anksioznih poremećaja, uključujući panični poremećaj (PD) i generalizirani anksiozni poremećaj (GAD). Žene s generaliziranim

anksioznim poremećajem prijavljuju više simptoma anksioznosti tijekom kasne lutealne faze u usporedbi s folikularnom fazom (28). U nedavnom pregledu literature Kundakovića i sur. pokazalo se da snižene razine estrogena tijekom menstruacijskog ciklusa povećavaju vjerojatnost razvoja anksioznih poremećaja. Ovaj fenomen često je poznat kao predmenstrualna egzacerbacija (PME) i može se primijetiti i kod depresije i kod anksioznosti. Tijekom tog razdoblja žene mogu doživjeti pogoršanje simptoma (29). Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) predstavlja oblik anksioznog poremećaja koji može nastati nakon traumatskih ili stresnih događaja. Često se očituje kroz loša sjećanja, noćne more, anksioznost i negativno raspoloženje. To je još jedno mentalno stanje koje je dvostruko češće kod žena nego kod muškaraca (30).

Bipolarni poremećaj

To je mentalno stanje koje uzrokuje ekstremne promjene raspoloženja, energije, aktivnosti i koncentracije. Početak se često poklapa s pubertetom, što sugerira ulogu spolnih hormona (31). Slično tome, neke žene doživljavaju pojavu simptoma u kasnoj lutealnoj fazi, kao što je slučaj s brojnim drugim mentalnim stanjima. Trudnoća izgleda ima zaštitni učinak, međutim, postporođajno razdoblje povezano je s pogoršanjem simptoma i pojavom postporođajne psihoze (30). Većina studija vezana za bipolarni poremećaj usredotočuje se na metode liječenja kojima je cilj povisiti razinu estrogena kako bi se povećala učinkovitost antipsihotičkih lijekova.

Shizofrenija

Shizofrenija je teška mentalna bolest koja je još uvijek nedovoljno shvaćena. Sve je više literature koja sugerira da i estrogen i progesteron igraju ulogu u staničnim procesima i mogu utjecati na pozitivne i negativne psihološke simptome (32). Slično bipolarnom poremećaju, pogoršanje simptoma primjećuje se kod nižih razina estrogena, primjerice, tijekom lutealne faze i postporođajnog razdoblja. Osim toga, razdoblja visokih razina estrogena tijekom života žene povezana su s rjeđim recidivima (33).

Razine hormona pokazale su potencijal za predviđanje ishoda hormonskih tretmana kod shizofrenije. Endogene razine estradiola mjerene su kao biomarker za odgovor na liječenje. Povećanje razine E2 povezano je sa smanjenjem ukupnih simptoma, što podržava hipotezu da liječenje estrogenom izravno poboljšava zdravlje pacijenata sa shizofrenijom (34).

Opsesivno-kompulzivni poremećaj

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) je mentalno stanje koje karakteriziraju neželjene misli te kompulzivna ili ponavljajuća ponašanja. Karpinski i sur. u svom istraživanju

sugeriraju da su kod ovog stanja visoke razine spolnih hormona povezane s početkom simptoma. Sveukupno, i estrogen i progesteron pokazali su regulatorne učinke na signalizaciju serotonina koja je uključena u modulaciju simptoma OKP-a (35). Stein i sur. sugeriraju da su promjene tijekom trudnoće, više razine i estrogena i progesterona, povezane s pojavom OKP-a, s povećanom učestalošću tijekom trudnoće i smanjenim simptomima u postporodajnom razdoblju (36). Žene s povišenim razinama estrogena i progesterona, poput onih koje rabe oralnu kontracepciju, imaju egzacerbacije sličnim onima koji su primijećeni tijekom trudnoće (37).

Terapijski pristup

Razumijevanje hormonske dinamike u životu žene omogućuje individualizirani pristup i dijagnostici i liječenju. Neki od terapijskih pristupa uključuju farmakoterapiju (SSRI), hormonsku terapiju (hormonsko nadomjesno liječenje ili oralnu hormonsku kontracepciju), psihoterapiju (kognitivno-bihevioralnu psihoterapiju) i intervencije usmjerene na životni stil. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) često se propisuju za poremećaje raspoloženja povezane s hormonskom neravnotežom, poput PMDD-a i postporodajne depresije (PPD). Hormonska terapija, uključujući hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) i oralnu hormonsku kontracepciju (OHK), upotrebljava se za stabilizaciju hormonskih fluktuacija i ublažavanje simptoma raspoloženja. Ovaj pristup osobito je primjenjiv kod žena reproduktivne dobi s izraženim simptomima PMS-a, kao i kod žena u perimenopauzi koje imaju psihičke tegobe povezane s hormonskim promjenama. Psihoterapijski pristupi, osobito kognitivno-bihevioralna terapija (KBT), pokazali su značajnu učinkovitost u regulaciji raspoloženja

i razvoju strategija suočavanja. Odabir optimalne terapije ovisi o individualnom profilu pacijentice, težini simptoma i komorbiditetima te zahtijeva interdisciplinarni pristup koji uključuje liječnika obiteljske medicine, ginekologa i psihijatra.

Zaključak

Fluktuacije spolnih hormona, koje se javljaju tijekom menstrualnog ciklusa, trudnoće, postporodajnog razdoblja i perimenopauze, usko su povezane s promjenama u raspoloženju i kognitivnim funkcijama. Dostupni podatci ukazuju na to da hormonske promjene ne utječu samo na opće psihološko funkcioniranje već i na tijek i težinu simptoma različitih mentalnih poremećaja. Posebno rizična razdoblja, poput kasne lutealne faze, postpartuma i perimenopauze, povezana su s većom učestalošću pogoršanja simptoma.

Razumijevanje ovih povezanosti ima značajnu kliničku vrijednost jer omogućuje pravodobno prepoznavanje rizičnih razdoblja i primjenu ciljane, individualizirane terapije. Integracija hormonskih parametara u dijagnostičke i terapijske pristupe, uz istodobno uzimanje u obzir psiholoških i socijalnih čimbenika, predstavlja važan korak prema personaliziranoj medicini u području mentalnog zdravlja žena. Unatoč napretku u ovom području, brojni mehanizmi još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Buduća istraživanja trebala bi biti usmjerena na razvoj pouzdanih biomarkera, uključujući hormonske profile, kao i na primjenu digitalnih tehnologija i nosivih uređaja u praćenju i predviđanju promjena raspoloženja. Takav pristup mogao bi unaprijediti prevenciju, ranu intervenciju i ukupne ishode liječenja, čime se značajno doprinosi očuvanju i unaprjeđenju mentalnoga zdravlja žena.

LITERATURA

1. Antonelli A, Giannini A, Chedraui P, Monteleone P, Caretto M, Genazzani AD, et al. Mood disorders and hormonal status across women's life: a narrative review. *Gynecological Endocrinology*. 2022 Dec 2;38(12):1019–27. doi:10.1080/09513590.2022.2149730
2. Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, Stika CS, Thurston RC, Clark CT, et al. Ovarian Hormone Fluctuation, Neurosteroids, and HPA Axis Dysregulation in Perimenopausal Depression: A Novel Heuristic Model. *American Journal of Psychiatry*. 2015 Mar 1;172(3):227–36. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14070918
3. Matsunaga M, Ishii K, Ohtsubo Y, Noguchi Y, Ochi M, Yamasue H. Association between salivary serotonin and the social sharing of happiness. *PLoS One*. 2017 Jul 6;12(7):e0180391. doi:10.1371/journal.pone.0180391
4. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023 Nov 29;12(23):2726. doi:10.3390/cells12232726
5. Algaidi SA. Chronic stress-induced neuroplasticity in the prefrontal cortex: Structural, functional, and molecular mechanisms from development to aging. *Brain Res*. 2025 Mar;1851:149461. doi:10.1016/j.brainres.2025.149461
6. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jul;33(6):693–710. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.03.008
7. Pisk SV, Gereš N, Laškarin K, Matić K, Ruljančić N, Ivezić E, et al. Mutuality of thyroid hormones and psychiatric disorders. *Journal of Clinical and Basic Psychosomatics*. 2023 Sep 20;1(2):1130. doi:10.36922/jcbp.1130

8. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 1;6(2). doi:10.1210/jendso/bvab194
9. Osório FL, de Paula Cassis JM, Machado de Sousa JP, Poli-Neto O, Martín-Santos R. Sex Hormones and Processing of Facial Expressions of Emotion: A Systematic Literature Review. *Front Psychol.* 2018 Apr 11;9. doi:10.3389/fpsyg.2018.00529
10. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2015 Nov 16;17(11):87. doi:10.1007/s11920-015-0628-3
11. Epperson CN, Pittman B, Czarkowski KA, Stiklus S, Krystal JH, Grillon C. Luteal-Phase Accentuation of Acoustic Startle Response in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Oct 21;32(10):2190–8. doi:10.1038/sj.npp.1301351
12. Handy AB, Greenfield SF, Yonkers KA, Payne LA. Psychiatric Symptoms Across the Menstrual Cycle in Adult Women: A Comprehensive Review. *Harv Rev Psychiatry.* 2022 Mar;30(2):100–17. doi:10.1097/HRP.0000000000000329
13. Cao S, Jones M, Tooth L, Mishra GD. History of premenstrual syndrome and development of postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020 Feb;121:82–90. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.11.010
14. Haga SM, Ulleberg P, Slinning K, Kraft P, Steen TB, Staff A. A longitudinal study of postpartum depressive symptoms: multilevel growth curve analyses of emotion regulation strategies, breastfeeding self-efficacy, and social support. *Arch Womens Ment Health.* 2012 Jun 27;15(3):175–84. doi:10.1007/s00737-012-0274-2
15. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum Depression: Current Status and Future Directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013 Mar 28;9(1):379–407. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612
16. Buttner MM, O'Hara MW, Watson D. The Structure of Women's Mood in the Early Postpartum. *Assessment.* 2012 Jun 6;19(2):247–56. doi:10.1177/1073191111429388
17. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Dec;45(4):585–97. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.002
18. Fidecicchi T, Giannini A, Chedraui P, Luisi S, Battipaglia C, Genazzani AR, et al. Neuroendocrine mechanisms of mood disorders during menopause transition: A narrative review and future perspectives. *Maturitas.* 2024 Oct;188:108087. doi:10.1016/j.maturitas.2024.108087
19. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology.* 2009 May 26;72(21):1850–7. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a71193
20. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang Y, Randolph JF, Avis NE, Gold EB, et al. Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2013 May;20(5):488–95. doi:10.1097/gme.0b013e3182730599
21. Beck MD, AT, Alford PhD, BA. Depression. University of Pennsylvania Press; 2009. doi:10.9783/9780812290882
22. Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology.* 2008 Jan;33(1):3–17. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.10.006
23. Guo N, Robakis T, Miller C, Butwick A. Prevalence of Depression Among Women of Reproductive Age in the United States. *Obstetrics & Gynecology.* 2018 Apr;131(4):671–9. doi:10.1097/AOG.0000000000002535
24. Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, Schrubbe L, Girdler SS. Naturally Occurring Changes in Estradiol Concentrations in the Menopause Transition Predict Morning Cortisol and Negative Mood in Perimenopausal Depression. *Clinical Psychological Science.* 2016 Sep 25;4(5):919–35. doi:10.1177/2167702616647924
25. Georgakis MK, Thomopoulos TP, Diamantaras AA, Kalogirou EI, Skalkidou A, Daskalopoulou SS, et al. Association of Age at Menopause and Duration of Reproductive Period With Depression After Menopause. *JAMA Psychiatry.* 2016 Feb 1;73(2):139. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2653
26. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of Depression During Pregnancy: Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology.* 2004 Apr;103(4):698–709. doi:10.1097/01.AOG.0000116689.75396.5f
27. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of Gonadal Steroids in Women With a History of Postpartum Depression. *American Journal of Psychiatry.* 2000 Jun 1;157(6):924–30. doi:10.1176/appi.ajp.157.6.924
28. McLeod DR, Hoehn-Saric R, Foster G V., Hipsley PA. The influence of premenstrual syndrome on ratings of anxiety in women with generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1993 Oct 23;88(4):248–51. doi:10.1111/j.1600-0447.1993.tb03451.x
29. Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: From clinical evidence to molecular mechanisms. *Front Neuroendocrinol.* 2022 Jul;66:101010. doi:10.1016/j.yfrne.2022.101010
30. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry.* 2016 Feb 1;173(2):117–27. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15010124
31. Parial S. Bipolar disorder in women. *Indian J Psychiatry.* 2015;57(6):252. doi:10.4103/0019-5545.161488
32. Brand BA, de Boer JN, Sommer IEC. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities. *Curr Opin Psychiatry.* 2021 May;34(3):228–37. doi:10.1097/YCO.0000000000000699
33. Brzezinski-Sinai NA, Brzezinski A. Schizophrenia and Sex Hormones: What Is the Link? *Front Psychiatry.* 2020 Jul 15;11. doi:10.3389/fpsy.2020.00693
34. Thomas N, Gurvich C, Hudaib AR, Gavrilidis E, de Castella RA, Thomas EH, et al. Serum estradiol as a blood-based biomarker predicting hormonal treatment outcomes in women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2021 Apr;126:105165. doi:10.1016/j.psyneuen.2021.105165

35. Karpinski M, Mattina GF, Steiner M. Effect of Gonadal Hormones on Neurotransmitters Implicated in the Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Critical Review. *Neuroendocrinology*. 2017;105(1):1–16. doi:10.1159/000453664
36. STEIN DJ, HOLLANDER E, SIMEON D, COHEN L, HWANG M. Pregnancy and Obsessive-Compulsive Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1993 Jul;150(7):1131-a-1132. doi:10.1176/ajp.150.7.1131-a
37. Weiss M, Baerg E, Wisebord S, Temple J. The Influence of Gonadal Hormones on Periodicity of Obsessive-Compulsive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 1995 May 1;40(4):205–7. doi:10.1177/070674379504000408

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

doc. dr. sc. Ivan Bolanča, dr. med.
Klinika za ženske bolesti i porodništvo
KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb
e-mail: ivan.bolanca@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

31. ožujka 2026./March 31, 2026

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. travnja 2026./April 12, 2026

