

## PSIHIČNI UČINKI EKSOGENIH SPOLNIH HORMONOV

***Marga Kocmur***

Od leta 1960, ko smo dobili oralna kontracepcijska sredstva, jih je in jih še uporablja na milijone žensk po vsem svetu. V 70. letih se je vsebnost hormonov v tabletah znižala na eno petino prvotne in tedaj se je tudi pomembno zmanjšala incidenca stranskih učinkov. Danes velja, "da so dobrobiti oralne kontracepcije večje od tveganj tudi pri ženskah, starejših od 40 let, če so sicer zdrave in nekadilke" (1). Tako ni več splošnih medicinskih zadržkov za njihovo uporabo vse do menopavze.

S psihičnimi učinki eksogenih spolnih hormonov, bodisi tistih za preprečevanje nosečnosti ali pa tistih za nadomestno hormonsko zdravljenje, so se pred 15-20 leti ukvarjali bistveno več, kot se danes, za kar je verjetno več vzrokov. Eden je gotovo ta, da so psihični vplivi manj pomembni v primerjavi z različnimi telesnimi zapleti, do katerih lahko pripelje dolgotrajna uporaba teh sredstev. Drugi vzrok je pa v tem, da je psihične učinke v obeh primerih uporabe teh preparatov precej težje opazovati, ocenjevati in vrednotiti kot telesne. Tako kot vsi drugi gonadni steroidi delujejo tudi estrogeni na več drugih tkiv in organskih sistemov, tudi na možgane, zato nedvomno vplivajo tudi na psihično delovanje. Vendar pa je tudi danes pogosto nemogoče vrednotiti delovanje enega samega hormona na določeno funkcijo; še zlasti pa to velja za razmerja in interakcije med psiho in endokrinim sistemom, saj so ta vselej pod vplivom posameznikove osebnosti z vsemi njenimi genetskimi značilnostmi ter preteklimi in sedanjimi izkušnjami (2).

Psihične spremembe, ki jih opažamo pri uporabi eksogenih spolnih hormonov, lahko teoretično nastanejo prek treh mehanizmov, čeprav jih je med seboj težko ločiti (3):

1. neposrednega delovanja hormonov na centralni živčni sistem,
2. psiholoških reakcij na telesne spremembe,
3. psiholoških reakcij na (s hormoni) spremenjeno realnost.

Kontracepcija ni le tehnični problem, kar bi nam veliko število različnih sredstev lahko pomenilo, temveč tudi psihološki. Rodnost pomeni mnogim enega največjih zakladov. Hormonska kontracepcija lahko nekaterim pomeni odtegnitev največje možne kreativnosti, drugim pomeni možnost svobodnega, tudi od partnerja neodvisnega odločanja o rojstvu.

Uporabljamo v glavnem tri vrste preparatov: kombinirane, progesteronske oralne in progesteronske neoralne, ki so navadno dolgo delujoči. Kombinirani se ločijo po načinu delovanja (monofazični, bifazični in trifazični), po sestavi (vsebnost estrogena in progestina) ter po tem, če so vključene placebo tablete za tedenski interval brez aktivne substance (1).

Težave pri ocenjevanju subjektivnih reakcij na oralna kontracepcijska sredstva so očitne, saj so to zdravila z močnim emocionalnim nabojem tako za tiste, ki jih uživajo, kot za tiste, ki opazujejo njihove učinke. Že pred leti so mnogi raziskovalci v podrobnosti analizirali številne in globoke čustvene silnice, ki vplivajo na stališča žensk in moških do kontracepcijskih sredstev. Nedvomno bi bilo pretirano poenostavljanje, ko bi vsako prekinitev jemanja tablet pripisali njihovim farmakološkim stranskim učinkom, saj so pogosto vzroki za to bistveno globlji in zabrisani (4). Poleg kompleksne motivacije uporabnic vplivajo na ocenjevanje učinkov in stranskih učinkov kontracepcije nasploh in oralnih sredstev še posebej tudi stališča raziskovalcev in zdravnikov do tega problema. Drugače si ne moremo razlagati tako različnih poročil o psiholoških učinkih oralnih kontraceptivov, saj so si mnoga prav nasprotujoča.

Del teh razlik gre že na račun izbrane metodologije pri ocenjevanju subjektivnih učinkov: tako nekatere študije sploh niso uporabljale kontrolne skupine. Že davno (leta 1958) pa so ugotovili (4), kako pomembna je pri ocenjevanju učinkovitosti neke psihoaktivne substance kontrolna skupina: primerjali so študije, pri katerih je bila ta uporabljena, in tiste, pri katerih ni bila, in ugotovili, da je bilo med tistimi brez kontrolne skupine ocenjenih kot učinkovitih bistveno več zdravil kot med tistimi, ki so uporabile kontrolno skupino. Izbor kontrolne skupine pa ni lahka naloga, saj odločitev za oralno kontracepcijo in ne za katero drugo metodo že sama po sebi selekcionira določeno populacijo glede na njihovo starostno strukturo, družinske in poklicne načrte ipd. Ugotovili so namreč, da lahko s psihometričnimi testi že vnaprej, pred kakršno koli izkušnjo z oralno kontracepcijo, opredelijo ženske, ki bodo po določenem času z njo prekinile, in tiste, ki ne bodo. Pri ne dovolj skrbni izbiri kontrolne skupine se tako lahko zgodi, da ocenjujemo

bolj razlike med dvema skupinama žensk kot pa farmakološke učinke oralnih kontraceptivov. Posebej vprašljive pa so tiste retrospektivne študije, ki temeljijo na priklicu učinkov sredstev po razmeroma dolgem času.

Kako pomembni so zunanji dejavniki za subjektivne reakcije na oralne kontraceptive, je pokazal Richter (4), ki je samo spremenil barvo tablet vsakih šest mesecev in opazoval posledice: ob zamenjavi barve tablet je prišlo do nenadnega padca libida, ki mu je nato sledila postopna rast in ponovni padec ob naslednji zamenjavi. Tablete so bile sicer po farmakološki sestavi povsem enake.

Enotnega mnenja o psiholoških učinkih oralnih kontracepcijskih tablet, ne glede na njihovo sestavo, tako še danes nimamo. Obstaja vrsta študij, ki dokazujejo blagodejni učinek teh sredstev na splošno psihično počutje v celotnem menstruacijskem ciklu in še posebej v pred- in medmenstruacijskem obdobju; na drugi strani pa so študije, ki opisujejo huda depresivna stanja, ki so posledica njihove uporabe.

V študijah o predmenstrualnem sindromu, ki so se začele intenzivneje pojavljati v osemdesetih letih, so sprva opazovali izjemno ugoden učinek oralnih kontraceptivov na posamezne simptome, vendar so bila to predvsem klinična poročila. V bolj kontroliranih študijah pa niso našli pomembnejših razlik v splošni izraženosti predmenstrualnega sindroma pri tistih, ki uporabljajo to metodo in tistih, ki je ne (5,6). Podobne zaključke je najti tudi v dokaj obsežni študiji iz leta 1987 (7): med uporabnicami in neuporabnicami ni bilo razlik v skupni pogostnosti in jakosti simptomov, pač pa so bili podtesti anksioznosti, utrujenosti, slabega razpoloženja, retence vode in socialnega funkcioniranja bistveno boljši pri uporabnicah oralnih kontraceptivov. Trajanje uporabe in vrsta preparata pri tem nista bila pomembna.

Zaradi tega je postajalo vse bolj očitno, da je za doživljanje menstrualnega ciklusa, za težave, ki ga spremljajo, in za njihovo izražanje nadvse pomembno sociokulturno okolje ter njegove splošno sprejete vrednote (8,9,10). Raziskovanje tako kompleksnega prepleta bioloških, sociokulturnih in psiholoških spremenljivk (11) pa je težavno, rezultati teh raziskav pa vselej nepopolni.

Rezultati, dobljeni z retrospektivnimi vprašalniki o dogajanju ob menstruacijskem ciklusu lahko bolj odražajo vrednote in teorije o njem kot pa realna doživetja (12). Ženske, ki verjamejo v "teorijo o menstruacijskem distresu", težijo k poudarjanju simptomov in negativnih čustvovanj. Prospektivne študije menstrualnega cikla pa so pokazale, da gre v povprečju za nekaj več telesnih simptomov, povezanih z bolečino in z retenco vode, ni pa bilo opaziti sistematičnih čustvenih sprememb, npr. razdražljivosti ali depresivnosti.

Izhajajoč iz teh ugotovitev, je nastala tudi zanimiva študija (13), v kateri so testirali štiri hipoteze: 1) negativno čustvovanje in telesni znaki so pogostejši v predmenstruacijskem in menstruacijskem obdobju kot v sredini ciklusa; 2) ženske, ki jemljejo kontracepcijske tablete, poročajo o pomembno manjši pogostosti negativnih čustev in telesnih znakov kot tiste, ki ne jemljejo tablet; 3) retrospektivna poročila kažejo v primerjavi s prospektivnimi pomembno več negativnih čustvovanj in telesnih znakov; 4) skupina brez kontracepcijskih tablet kaže manj ugodna stališča do menstruacije kot tista, ki jih jemlje. V resnici se je pokazalo, da mnoge ženske, ki ne jemljejo tablet, občutijo več telesnih znakov in so slabšega razpoloženja v obdobju pred in med menstruacijo kot tiste, ki jih jemljejo. Še posebno močno je bilo to izraženo v retrospektivnih poročilih. Glede stališč in prepričanj v zvezi z menstruacijo pa med uporabnicami in neuporabnicami tablet ni bilo razlik. Avtorja tako zaključujeta, da na pojavljanje telesnih in psihičnih znakov vplivajo poleg samih hormonskih sprememb med menstruacijskim ciklom in uporabe ali neuporabe hormonskih tablet še globlje osebne poteze ter stališča in prepričanja o spremembah med menstruacijskim ciklom.

Poleg študij, ki so skušale ugotoviti "splošnejše" psihološke učinke kontracepcijskih tablet, so se nekatere druge osredotočile na aktivnosti, ki jih je lažje meriti in pri katerih so subjektivne napake (tako s strani udeleženk kot s strani opazovalcev) manj verjetne (14). Tako so našli pri uporabnicah kontracepcijskih tablet počasnejšo frekvenco  $\alpha$ -ritma v EEG-ju, daljši reakcijski čas (na utripajočo luč), tudi računske teste so uporabnice reševale pomembno počasneje kot neuporabnice.

V obširnem preglednem članku o nepsihotropnih zdravilih kot povzročiteljih čustvenih motenj (15) ugotavljata avtorja, da ni prepričljivih dokazov, da bi bila incidenca depresivnih motenj pri ženskah, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, večja kot pri tistih, ki je ne.

Po drugi strani pa obstaja nekaj študij, pri katerih je bila dokazana huda depresija in celo psihoza v povezavi s kontracepcijskimi tabletami (1), zlasti pri ženskah, ki so že prebolele depresivno, bipolarno ali katero drugo psihično motnjo.

Najverjetneje je za nastanek depresije ob jemanju kontracepcijskih tablet odgovoren estrogen v njih. Ta namreč zniža raven serotonina v možganih, ker preusmeri metabolno pot triptofana iz možganov v jetra, kar pri nekaterih povzroči depresijo, pri drugih pa zaspanost ali katere druge čustvene spremembe. Lahko pa se depresija pojavi tudi zaradi znižane vsebnosti estrogena v krvi, do katere pride ob zavrti ovulaciji. V teh primerih se razpoloženje izboljša s tabletami z večjo vsebnostjo estrogena.

Za menopavzo je prav tako značilen preplet bioloških, socialnih in psiholoških vzrokov za telesne in psihične simptome, ki jo običajno spremljajo. Tako kot so dokazani učinkovitost in biološki stranski učinki kontracepcijskih tablet, so dokazani tudi učinkovitost in biološki stranski učinki estrogenov, ki jih uporabljamo ob perimenopavzalnih in menopavzalnih težavah. Estrogeni imajo nekaj s serotonergičnimi in adrenergičnimi nevrottransmitterskimi sistemi povezanih (16,17) psihostimulirajočih in antidepresivnih lastnosti, vendar te same po sebi niso primerljive z uveljavljenimi psihotropnimi zdravili. Terapevtske študije z estrogeni kažejo, da so zanesljivo učinkoviti le pri zmanjševanju vročinskih obiljav in vaginalne atrofije, manj jasna pa je njihova učinkovitost pri zmanjševanju psiholoških simptomov (18).

Študije menopavze so številne, vendar so tudi te med seboj težko primerljive zaradi številnih metodoloških razlik. Tako niti ni v vseh jasno opredeljena menopavza, niti za katero obdobje menopavze gre in niti to, če je bila vsebnost estrogena v krvi merjena hkrati s psihičnimi simptomi.

Zaenkrat še ni popolnega soglasja o učinkovitosti nadomestne hormonske terapije pri zdravljenju psihičnih simptomov menopavze (1): nekatere študije so pokazale zmanjšanje teh simptomov ob nadomestnem zdravljenju, druge njihovo poslabšanje, tretje pa sploh nobenega učinka nanje. Tako obstaja zdaj soglasje le o tem, da je treba psihične simptome perimenopavze in menopavze zdraviti kot depresivno epizodo, če so doseženi diagnostični kriteriji zanjo; nadomestno hormonsko zdravljenje klimakteričnega sindroma pa svetujejo le tedaj, ko ugotovimo, da je za psihične motnje nedvomno odgovorna znižana raven estrogena v krvi (18). S samo hormonskim nadomestnim zdravljenjem namreč depresivnih znakov ne moremo odpraviti.

## LITERATURA

1. Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA (eds). Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones. American Psychiatric Press 1996, Washington DC: pp 73-189.
2. Kopera H. Oestrogens and psyche. Wiener klinische Wochenschrift 1984; 96: 456-362.
3. Mall-Haefeli M. Die hormonale Antikonzeption und ihre Auswirkungen auf die Psyche. Schweiz.med.Wschr. 104, (1974) 878-886.

4. Goldzieher JW, Moses LE, Averkin LE, Scheel C, Taber BZ. Nervousness and depression attributed to oral contraceptives: A double blind, placebo-controlled study. *Amer J Obstet Gynecol* 1971; 111: 1013-20.
5. Marriott A, Faragher EB. An assessment of psychological state associated with the menstrual cycle in users of oral contraceptives. *J Psychosom Res* 1986; 30:41-47.
6. Slade P. Premenstrual emotional changes in normal women: fact or fiction? *J Psychosom Res* 1984; 28: 1-7.
7. Graham CA, Sherwin BB. The relationship between retrospective premenstrual symptom reporting and present oral contraceptive use. *J Psychosom Res* 1987; 31: 45-53.
8. Brooks-Gunn J, Ruble DN. Men's and women's attitudes and beliefs about the menstrual cycle. *Sex Roles* 1986; 14: 287-299.
9. Clarke A, Ruble N. Young adolescents' beliefs concerning menstruation. *Child development* 1978; 49: 201-234.
10. Chen AW, Filsinger E. Mood across the menstrual cycle and number of menstrual symptoms reported: A cross cultural study. *Canadian Journal of Psychiatry* 1987; 32: 429-432.
11. Friedman RC, Hurt SW, Arnoff MS, Clarkin J. Review essay: Behavior and the menstrual cycle. *Journal of Women in Culture and Society* 1980; 5: 719-738.
12. McFarlane C, Ross M, DeCourville N. Women's theories of menstruation and biases in recall of menstrual symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology* 1989; 57: 522-531.
13. Boyle GJ, Grant AF. Prospective versus retrospective assessment of menstrual cycle symptoms and moods: Role of attitudes and beliefs. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 1992; 14/4: 307-321.
14. Wuttke W, Arnold P, Becker D, Creutzfeldt O, Langenstein S, Tirsch W. Circulating hormones, EEG, and performance in psychological tests of women with and without oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology* 1975; 1: 141-152.
15. Long TD, Kathol RG. Critical review of data supporting affective disorder caused by nonpsychotropic medication. *Annals of Clinical Psychiatry* 1993; 5: 259-270.
16. Bermond P. Therapy of side effects of oral contraceptive agents with vitamin B6. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982; 4: 45-54.
17. Coulam CB. Age, estrogens and the psyche. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1981; 24: 219-228.
18. Katschnig H, Amering M. The menopause and psychological disorders. *Triangle* 1990; 2/3: 107-118.