

VPLIV HORMONSKIH SPREMEMB V MENOPAVZI NA PSIHIČNE FUNKCIJE IN DUŠEVNO ZDRAVJE

Janez Mlakar

IZVLEČEK

Estrogeni imajo pomembno vlogo v možganski nevrottransmisiji. Eksperimentalno pogojen primanjkljaj spolnih hormonov povzroči upad kognitivnih funkcij. Podoben upad se kaže tudi pri menopavzi, ki jo povzroči bolezen, farmakoterapija ali kirurški poseg. Z dodajanjem estrogenov je mogoče ta upad povrniti na prvotno stanje. Pri naravni menopavzi pa motnje psihičnih funkcij in duševnega zdravja niso pogostejše, kot so pred menopavzo ali po njej. Razen značilnih menopavznih simptomov kot so: obilvanje vročine, potenje, atrofični vaginitis in pozni simptom osteoporoze, druge težave verjetno niso povezane z upadom estrogena, ampak jim je treba iskati druge vzroke. Populacijske študije kažejo, da ženske v pomenopavznem obdobju pridobijo nekatere pozitivne osebne lastnosti in da se kvaliteta življenja v tem obdobju ne poslabša.

Ključne besede: menopavza, estrogen, kognicija, duševno zdravje, osebne spremembe

VLOGA ESTROGENA V CENTRALNI NEVROTRANSMISIJI

Že dolgo je znano, da spolni hormoni vplivajo na čustvanje in vedenje ljudi. Novejše raziskave razkrivajo biokemične mehanizme, preko katerih se ti vplivi prevajajo v doživljanje in delovanje.

Raziskave možganskega metabolizma kažejo, da ima estrogen izrazito vlogo tako pri monoaminski kot tudi neuropeptidni transmisiji v možganih. Poleg tega, da estrogen stimulira delovanje D2 dopaminskih receptorjev v

striatumu, je bilo v zadnjem času dokazano, da deluje tudi na gostoto veznih mest 5-hidroksitriptamina 2A (5-HT_{2A}) v prednji čelni, cingularni in primarni olfaktorni možganski skorji kot tudi v nucleusu accumbensu (1). Ta področja so povezana s kontrolo razpoloženja, emocionalnih procesov, kognicije in vedenja.

Steroidi ovarijev vplivajo še na druga možganska področja, ki niso povezana z reproduktivnimi funkcijami. Njihove učinke so zasledovali v kateholaminskih nevronih v možganskem deblu in medmožganih, v serotoninških projekcijah in holinergičnem sistemu (2).

Glede na takšne nevrobiološke ugotovitve, so mnogi pripisovali spolnim hormonom in še posebej estrogenu poseben vpliv na psihično funkcioniranje posameznika. Zaradi blagodejnega vpliva na možganske procese je estrogen celo dobil oznako "naravnega psihoprotektorja". Prav delovanju estrogena pripisujejo, da nekatere nevrološke in psihiatrične bolezni (npr. shizofrenija) potekajo pri ženskah v milejši obliki kot pri moških. Vse več je raziskav, ki ugotavljajo, da je mogoče z dodajanjem estrogenov upočasniti napredovanje Alzheimerjeve bolezni in drugih degenerativnih demenc (3).

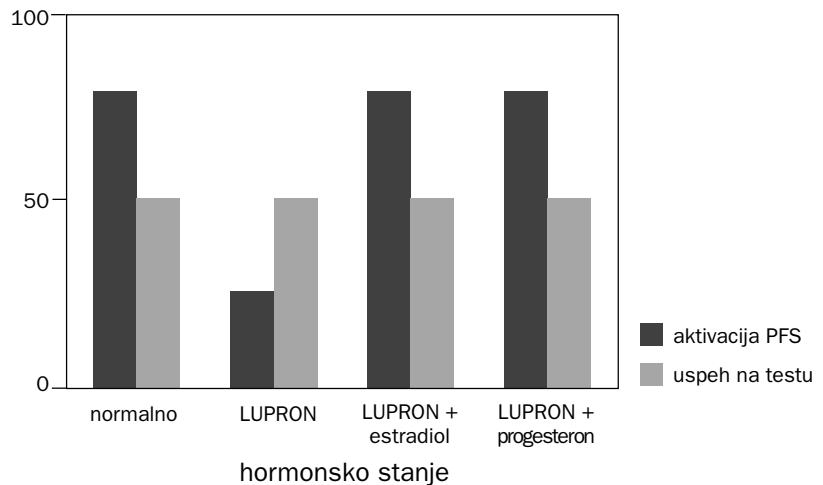
NEVROPSIHOLOŠKI UČINKI HORMONSKEGA PRIMANJKLJAJA IN DODAJANJA

Nevropsihološke raziskave, pri katerih gre za ugotavljanje neposrednih učinkov hormonskih sprememb na psihične funkcije, dajejo drugačne rezultate pri ženskah, pri katerih je prišlo do pomanjkanja estrogena zaradi bolezenskih vzrokov, kot pri tistih, pri katerih gre za naravni upad hormonov zaradi menopavze. Raziskave kažejo, da se spremembe v nevrobioloških procesih ne odražajo enako na vseh kognitivnih funkcijah.

Glede primerov kirurško povzročene menopavze vlada veliko soglasje, da v odvisnosti od pomanjkanja hormonov nastajajo tudi emocionalne in kognitivne motnje, ki se z dodajanjem hormonov ublažijo ali celo odpravijo (4). Tudi pri drugih jatrogeno pogojenih endokrinih spremembah se pojavlja isti vzorec psihičnih posledic. V neki kanadski študiji so spremljali verbalne spominske sposobnosti pri osemnajstih mladih ženskah z leilomioma uteri (5), ki so bile obravnavane z leuprolide acetat depojem (LAD), agonistom gonadotropnih hormonov. Pri vseh je upadel nivo spolnih hormonov, hkrati pa se je znižala učinkovitost na testu verbalnega spomina. V nadaljevanju zdravljenja z LAD so polovici udeleženk študije dodali estrogen, druga polovica pa je kot dodatek dobivala placebo. Pri skupini z nadomeščenim estrogenom se je spominski deficit izboljšal, medtem ko pri placebo skupini ni prišlo do izboljšanja.

Zanimive rezultate je dalo neposredno merjenje možganske aktivnosti ob določeni psihološki nalogi v treh različnih farmakološko kontroliranih hormonskih pogojih (6). V dvojno slepem eksperimentalnem načrtu so tri skupine mladih žensk v obdobju 4-5 mesecev dobivale Lupron (leuprolide acetate), ki zavira izločanje gonadotropnih hormonov. Ena skupina je dobivala samo Lupron, drugi so dodajali estradiol in tretji progesteron. V nevropsihološkem eksperimentu so med reševanjem Wisconsinskega testa sortiranja kart s pomočjo pozitronske emisijske tomografije merili regionalni krvni pretok v možganih. Iz Weinbergerjevih eksperimentov je znano, da reševanje WCST (sortiranje kart brez vnaprej znanih pravil) aktivira prefrontalno skorjo (7). Pri skupini žensk, ki so prejemale samo Lupron, je značilna aktivacija prefrontalnega korteksa med reševanjem WCST izostala. Pri skupinah, ki sta imeli dodan bodisi estradiol ali progesteron, pa se je ta aktivnost normalizirala. Najbolj presenetljivo pri tem eksperimentu, ki je pokazal velike razlike v nevronski aktivnosti zaradi pomanjkanja gonadotropnih hormonov, pa je, da ni bilo razlik v storitvah na testu: vse tri skupine so bile enako uspešne (Sl. 1).

Slika 1: Aktivacija prefrontalne skorje (PFS) in uspešnost reševanja testa sortiranja kart v odvisnosti od farmakološko kontroliranih hormonskih pogojev (6)



Tudi druge študije potrjujejo, da je učinek pomanjkanja estrogena na psihične funkcije selektiven. Raziskovalci so ugotavljali, da je prizadet verbalni spomin in sposobnost novega učenja, medtem ko npr. vizualni spomin ni prizadet (8).

Primanjkljaj gonadotropnih hormonov ima težje posledice, kadar se zgodi zaradi bolezni, farmakoterapije ali kirurškega posega. V teh primerih je dodajanje hormonov učinkovito zdravilo.

Pri naravni menopavzi mnogo žensk nima izrazitih težav, zlasti ne psihičnih. Glede na novejša spoznanja o vpletenosti hormonov v možgansko nevrotransmisijo, je to dejstvo težko razumljivo. Kljub temu, da so starejši avtorji že v sedemdesetih letih ugotavljali, da so z estrogensko deficientnostjo pri naravni menopavzi povezani samo vročinski valovi, potenje, atrofični vaginitis in pozni simptom osteoporoze (9), mnogi sodobni avtorji iščejo subtilnejše in bolj specifične psihične spremembe v menopavzi. Rezultati teh študij so protislovni. Tako npr. neka novejša obsežna ameriška raziskava na 727 zdravih starejših ženskah ugotavlja pozitiven učinek nadomestnega estrogena na kognitivne funkcije (10). Nasprotno pa skupina finskih raziskovalcev, ki so proučevali 70 zdravih postmenopavzalnih žensk, starih od 47 do 65 let, s predhodno histerektomijo, ni ugotovila nobene kognitivne prednosti pri skupini z dodanim estrogenom v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo (11).

Ankete o predstavah mlajših žensk, kaj jih čaka v menopavzi, kažejo, da so pričakovanja pogosto bolj negativna, kot je dejansko stanje. Zlasti je pogosto prepričanje, 1) da bodo v menopavzi zapadle v depresijo in 2) da bodo izgubile željo po spolnosti.

Glede pomenopavzne depresije se je v psihiatriji že dodobra uveljavilo stališče, da menopavza ni tisti odločilni dejavnik, ki bi vplival na nastanek depresije. E. Kraepelin je v 20. letih prejšnjega stoletja ugotavljal, da pogostost depresivnih motenj enakomerno narašča s starostjo in da po 45. letu ni skokovitega povečanja, ki bi kazalo na vpliv menopavze. Empirične študije (12) kažejo, da značilnih depresivnih simptomov, kot so motnje spanja, prevelika zaskrbljenost za zdravje, anksioznost, potrtnost in apatija, ni v večji meri pri poklimakteričnih ženskah kot pri predklimakteričnih.

Interes za spolnost začne pri mnogih ženskah upadati že po 40. letu. V starosti okrog petdeset let naj bi kar polovica žensk v populacijskih študijah odgovarjala, da jim ni do spolnosti. V naslednjih desetih letih ta odstotek naraste na dve tretjini. Kljub temu, da mnoge ženske navajajo kot razlog klimakterične težave, se nekaterim raziskovalcem zdi, da je klimakterij le izgovor, dejanski vzroki pa so slabi zakonski odnosi ali druge osebne težave (13). Vaginalne atrofične spremembe so dokazano povezane s hormonalnimi spremembami in lahko pomenijo resno oviro. Vendar na ohranjanje spolnega interesa vplivajo tudi osebni dejavniki in kvaliteta zakonskih odnosov.

PSIHOLOŠKA OBRAVNAVA MENOPAVZNIH TEŽAV

V menopavznem in pomenopavznem obdobju je pozornost žensk usmerjena v dogajanja v zvezi s klimakterijem in psihične ter druge težave hitro pripišejo tem spremembam. Pri načrtovanju obravnave ženske po petdesetem letu je potrebno razjasniti naslednja vprašanja (4):

- Ali mogoče prevladujejo psihološki simptomi in gre pri osebi v prvi vrsti za psihiatrične težave? Takšne osebe se pojavijo v ginekološki ali splošni ambulanti, ker so pač v menopavzi, sicer pa imajo njihove psihične motnje drugačno etiologijo, ki ni v zvezi z menopavzo.
- Ali imajo menopavzne simptome in hkrati tudi motnje razpoloženja ter druge nespecifične psihološke simptome? Presoditi je treba, ali potrebujejo suportivno psihološko svetovanje in pomoč pri razreševanju trenutnega stresa.
- Ali imajo značilne menopavzne težave in govorijo o psiholoških problemih samo, če jih posebej povprašamo? Nekatero motnje, kot npr. depresija, anksiozna stanja, zloraba alkohola, se lahko pojavljajo s telesnimi simptomi, ki so podobni vazomotornim. Nadomestna hormonska terapija v takšnih primerih ni učinkovita. Pri prisotnosti kroničnih bolezni, ki se prenašajo v starostno obdobje, je več nevarnosti, da se bo v menopavznem obdobju razvila depresivnost.
- Če so prisotne spolne težave, je potrebno natančneje določiti njihovo naravo. Ali gre za upad želje po spolnosti, poredko spolno aktivnost, suho sluznico v vagini in dispareunijo ali za mešanico teh pritožb? Estrogeni pozitivno vplivajo na seksualno željo; če ne zadoščajo, ponavadi pomaga testosteron. Pri dispareuniji in suhi sluznici se je estrogenska terapija izkazala za zelo uspešno. Treba pa je upoštevati tudi pomen kvalitete partnerskih odnosov, partnerjevo spolno zmogljivost (tudi pri moškem ta z leti upada) in starostne spremembe v samopodobi. Glede teh vprašanj je včasih potrebno nekaj zdravstvene vzgoje ali usmerjenega svetovanja. Pri redni spolni aktivnosti redkeje prihaja do težav s suho sluznico.

OSEBNOSTNE SPREMEMBE PO PETDESETIH

Na osebnotnem nivoju, ki predstavlja integracijo vseh človekovih lastnosti, sposobnosti, izkušenj in privzetih vrednot, pogosto parcialni problemi niso videti tako usodni, kot če jih opazujemo izolirano.

Le manjši delež žensk po 50. letu doživlja večje ali manjše težave. Večina statistik govori o 20 - 30 %. Mišljenje, da so v zahodni kulturi leta po klimakteriju za žensko le še obdobje resignacije, zavračajo mnoge populacijske študije. Po kalifornijski longitudinalni raziskavi (14), ki je zajela 101 osebo, pride pri prehodu iz štiridesetih v petdeseta leta do pozitivnih osebnostnih sprememb: manj so odvisne, bolj pozitivno vrednotijo sebe, bolj odločne so, imajo več samozavesti, bolj so stabilne; probleme obvladujejo bolj inteligentno, uporabljajo več logične analize; v nejasnih situacijah kažejo večjo strpnost.

Tudi subjektivno počutje se pri večini žensk v menopavzi ne poslabša. Obsežna avstralska telefonska anketa, izvedena na slučajnem vzorcu 2000 žensk, pri kateri so uporabili ocenjevalno lestvico osebnega ugodja, je pokazala, da subjektivno počutje ni odvisno od tega, ali je oseba v menopavzi ali ne, pač pa od trenutnega zdravstvenega stanja, medosebnih odnosov in življenjskih navad (15).

Naravna menopavza za večino zdravih žensk nima negativnih vplivov na njeno duševno zdravje in psihološke značilnosti. V tem življenjskem obdobju pride zaradi osebne zrelosti do pozitivnih sprememb, ki se odražajo v boljšem subjektivnem počutju in učinkovitejšem funkcioniranju v socialnem okolju.

LITERATURA

1. Fink G, Sumner BE, Rosie R, Grace O, Quin JP. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory. *Cell Mol Neurobiol* 1996; 16: 325-344.
2. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 1997; 48: Suppl 7: S8-S15.
3. Birge SJ. Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 865-870.
4. Pearce MJ, Hawton K. Psychological and sexual aspects of the menopause and HRT. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10: 385-399.
5. Sherwin B B, Tulandi T. "Add-back" estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2545-2549.
6. Berman KF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Danaceau MA, Van Horn JD, Esposito G, Ostrem JL, Weinberger DR. Modulation of cognition-spe-

- cific cortical activity by gonadal steroids: a positron-emission tomography study in women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8836-8841.
7. Weinberger DR, Berman KF, Zec FF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1986; 43: 114-124.
 8. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48: Suppl 7: S21- S26.
 9. Utian WH, Serr D. The climacteric syndrom. V: Keep Van PA, Greenblatt RB, Albeaux-Fernet M (ur.) *Consensus on Menopause Research*. Lancaster: MTP Press, 1976: 1-4.
 10. Jacobs DM, Tang MX, Stern Y, Sano M, Marder K, Bell KL, Schofield P, Dooneief G, Gurland B, Mayeux R. Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998; 50(2): 368-373.
 11. Polo-Kantola P, Portin R, Polo O, Helenius H, Irjala K, Erkkola R. The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: a randomized, double-blind, cross-over trial in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91(3): 459-466.
 12. Weissman MM. The myth of involuntional melancholia. *Journal of American Medical Association* 1979; 242: 742-744.
 13. Hallstrom T. Sexuality in the climacteric. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1977; 4: 227-239.
 14. Helson R, Wink P. Personality change in women from the early 40s to the early 50s. *Psychol Aging* 1992; 7: 46-55.
 15. Dennerstein L, Smith AM, Morse C. Psychological well-being, mid-life and the menopause. *Maturitas* 1994; 20: 1-11.