

# Utjecaj faze menstrualnog ciklusa na tijek psihotične epizode shizofrenije

---

Jezernik, Dejana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:914380>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dejana Jezernik**

**Utjecaj faze menstrualnog ciklusa na tijek  
psihotične epizode shizofrenije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Vrapče, na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

BAP	bipolarni afektivni poremećaj
BPRS	Kratka ljestvica psihijatrijskih ocjena
DA	dopamin
DSM-V	Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja, peto izdanje
ER	estrogenski receptor
FSH	folikulostimulirajući hormon
GWAS	pretraživanje cijelog genoma
hCG	humani korionski gonadotropin
LH	luteinizirajući hormon
LSD	dietilamid lizerginska kiselina
MKB-10	Međunarodna klasifikacija bolesti, deseto izdanje
NMDA	N-metil-D-aspartat
PANSS	Pozitivna i negativna skala sindroma
PR	progesteronski receptor
PMDD	predmenstrualni disforični poremećaj
PMS	predmenstrualni sindrom
SERM	selektivni modulatori estrogenskih receptora
5HT	5- hidroksitriptamin

## **SADRŽAJ**

## **SAŽETAK**

## **SUMMARY**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. SHIZOFRENIJA .....</b>	<b>2</b>
2.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
2.2. ETIOPATOGENEZA .....	2
2.3. KLINIČKA SLIKA .....	6
2.4. PODTIPOVI SHIZOFRENIJE .....	8
2.5. DIJAGNOZA .....	10
2.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	13
2.7. LIJEČENJE SHIZOFRENIJE .....	14
2.8. PROGNOZA .....	16
<b>3. MENSTRUALNI CIKLUS .....</b>	<b>18</b>
3.1. FAZE MENSTRUALNOG CIKLUSA .....	18
3.2. HORMONSKA REGULACIJA I PROMJENE U CIKLUSU .....	19
<b>4. UTJECAJ SPOLNIH HORMONA (ESTROGENA, PROGESTERONA) NA KLINIČKU SLIKU SHIZOFRENIJE .....</b>	<b>23</b>
4.1. ESTROGENSKA HIPOTEZA .....	23
4.2. ULOGA PROGESTERONA .....	25

4.3. PROMJENA SIMPTOMA SHIZOFRENIJE U FAZAMA MENSTRUALNOG CIKLUSA.....	27
4.4. EGZACERBACIJA PSIHOTIČNE FAZE SHIZOFRENIJE U FAZAMA MENSTRUALNOG CIKLUSA.....	30
<b>5. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I INDIVIDUALNI PRISTUP LIJEČENJU.....</b>	<b>33</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>36</b>
<b>7. ZAHVALA.....</b>	<b>37</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>38</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>43</b>

## **SAŽETAK**

**NASLOV RADA:** Utjecaj faze menstrualnog ciklusa na tijek psihotične epizode shizofrenije

**AUTOR:** Dejana Jezernik

Shizofrenija je teški duševni poremećaj koji zahvaća oko 1% populacije. Podjednako učestalo obolijevaju i muškarci i žene, no postoji razlika u tijeku, psihopatologiji i prognozi između spolova. Hormonske promjene koje se događaju nakon poroda, u menopauzi i u danima koji neposredno prethode menstruaciji mogu biti okidač za nastanak ili egzacerbaciju simptoma psihoze ili shizofrenije. Poznato je da estrogen, ženski spolni hormon, djeluje protektivno na razvoj shizofrenije u žena. Endogeni estrogen, 17 $\beta$ -estradiol, djeluje neuroprotektivno na mozak. Također, posjeduje i neuromodulatorni učinak na nekoliko neurotransitorskih sustava, uključujući dopaminski, serotoniniski i glutamatni, čija se disfunkcija nalazi u shizofreniji.

Brojne studije dokazale su da u fazama niske razine cirkulirajućih spolnih hormona u krvi, osobito estradiola, dolazi do pogoršanja kliničke slike shizofrenije u smislu intenziviranja simptoma ili relapsa bolesti. Do redukcije pozitivnih i općih simptoma shizofrenije došlo je u fazama menstrualnog ciklusa u kojima je razina cirkulirajućeg estrogena u krvi bila visoka. U eksperimentalnim istraživanjima u žena oboljelih od shizofrenije koje su uz antipsihotike primale i estrogen došlo je do značajne redukcije pozitivnih simptoma (deluzija i halucinacija). Stoga se o estrogenu sve više razmišlja kao o „prirodnom antipsihotiku“ te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se ustanovile terapijske mogućnosti estrogena u liječenju shizofrenije.

**KLJUČNE RIJEČI:** estrogenska hipoteza, menstrualni ciklus, psihotična epizoda, shizofrenija

## **SUMMARY**

**TITLE:** Effect of menstrual cycle phase on the course of psychotic episodes in schizophrenia

**AUTHOR:** Dejana Jezernik

Schizophrenia is a severe mental disorder affecting 1% of the world population. It equally affects men and women, but there are differences between the course, psychopathology and prognosis between sex. Hormonal changes that occur after childbirth, the menopause and few days prior to menstrual bleeding can trigger or exacerbate the symptoms of psychosis or schizophrenia. It is known that estrogen, female sex hormone, exerts protective effects against schizophrenia in women. Endogenous estrogen, 17- $\beta$ -estradiol, has a neuroprotective effect on the brain. It also acts as a neuromodulator on several neurotransmitter systems, including dopaminergic, serotonergic and glutamatergic systems, which are all dysregulated in schizophrenia.

Numerous studies have shown that during times of low circulating sex hormones especially estradiol, women with schizophrenia demonstrate increased symptom severity and greater relapse rates. The reduction of positive and general symptoms was reported during phases of the menstrual cycle with high circulating levels of estrogen. In experimental studies, there was a significant reduction in the positive symptoms (delusion and hallucination) of schizophrenia in women who received estrogen as an addition to antipsychotics. Therefore, estrogen is more often considered as „natural antipsychotic“. Further research is needed to establish therapeutic options of estrogen in the treatment of schizophrenia.

**KEY WORDS:** estrogen hypothesis, menstrual cycle, psychopathology, schizophrenia



## 1.UVOD

Shizofrenija je teški psihijatrijski poremećaj koji predstavlja prototip psihotičnog poremećaja. Pošto je shizofrenija zapravo sindrom, klinička slika je raznolika i može varirati od pacijenta do pacijenta. Klinički tijek je fluktuirajući, s izmjenama akutnih psihotičnih epizoda i razdoblja remisije.

Shizofrenija se kao poremećaj spominje krajem 19. stoljeća kada se prvi puta pokušavaju utvrditi dijagnostički kriteriji. Sam naziv bolest je dobila 1911. godine kada je njemački psihijatar Bleurel složio termin shizofrenija. U doslovnom prijevodu s grčkog jezika shizofrenija znači rascjep razuma (*schizo*=rascjep; *phren*=razum). Do tada je shizofrenija bila poznata pod nazivom *dementia praecox*, termin koji je uveo Kraepelin te tako istaknuo da bolest ima rani početak (*praecox*) i da utječe na kogniciju (*dementia*) (1).

Iako uzrok nastanka shizofrenije još uvijek nije poznat, razvijene su brojne hipoteze i teorije kojima se pokušava objasniti patogeneza i patopsihologija. U posljednjih desetak godina sve se više pažnje posvećuje karakteristikama shizofrenije u žena, ovisno o menstrualnom ciklusu i razini cirkulirajućih spolnih hormona u krvi.

## **2. SHIZOFRENIJA**

Shizofrenija je teški kronični psihijatrijski poremećaj obilježen postojanjem različitih kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih disfunkcija (1). Etiologija još uvijek nije dovoljno poznata, no smatra se da je shizofrenija rezultat kompleksne interakcije između genetičkih čimbenika i čimbenika okoline (2).

### **2.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Prevalencija shizofrenije diljem svijeta iznosi oko 1% te ima značajnu ulogu u općem morbiditetu. Bolest najčešće nastupa u mlađoj životnoj dobi. Dok brojne studije navode nešto raniji nastup bolesti u muškaraca (18-25 godina), nego u žena (25-30) (3), novija istraživanja pokazuju da je razlika u nastupanju bolesti između spolova manja nego što se ranije smatralo (4). Kod žena postoje dva razdoblja života u kojima se bolest češće javlja, adolescencija i nakon 40 godine (3). Nadalje, žene su pod povećanom riziku za nastanak recidiva bolesti u postpartalnom razdoblju i postmenopauzi zbog naglog pada razine estrogena koji inače ima protektivni učinak na nastanak shizofrenije.

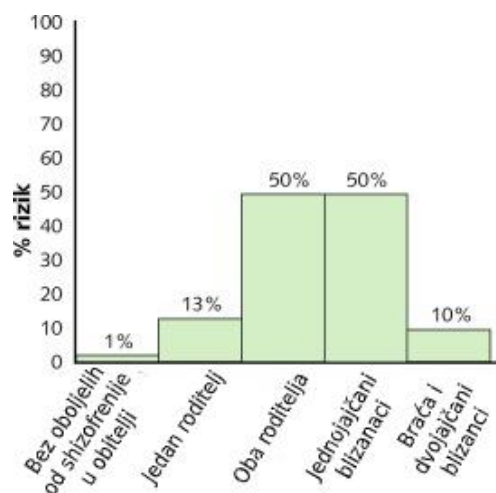
### **2.2. ETIOPATOGENEZA**

Etiologija još uvijek nije dovoljno poznata, no poznati su broji genetički i čimbenici okoline koji povećavaju rizik za nastanak shizofrenije.

#### **2.2.1. Genetski čimbenici**

Najbolji pokazatelji da se geni za shizofreniju nasljeđuju jesu studije na jednojajčanim blizancima u kojima je dokazano da ako jedan blizanac oboli, drugi ima oko 50% izgleda da će razviti shizofreniju (5). Također, ako oba roditelja boluju od shizofrenije, rizik pojave

bolesti u djeteta iznosi oko 40%, dok je šansa da će se bolest pojaviti u osobe čiji brat ili sestra boluju od shizofrenije čak do 10 puta veća nego u općoj populaciji (1).



Slika 1. Rizik razvoja shizofrenije ako u obitelji ima oboljelih od shizofrenije. Prema: Crash Course Psychiatry, str.183-189 (6)

Razvojem novih tehnologija u genetici, kao što je pretraživanje cijelog genoma (*engl. genome-wide association study, GWAS*), u tijeku je sve više studija s ciljem pronalaska i određivanja gena i mutacija povezanih sa shizofrenijom.

### 2.2.3. Čimbenici okoline

Osim genetičkih čimbenika, postoje drugi promjenjivi i nepromjenjivi rizični čimbenici koji utječu na nastanak shizofrenije. Smatra se da određeni događaji već za vrijeme prenatalnog i perinatalnog razvoja povećavaju rizik za oboljenje u pojedincu (2).

Komplikacije u trudnoći, kao što su malnutricija trudnice tijekom prvog trimestra, influenza trudnice, perinatalno oštećenje mozga te komplikacije tijekom poroda neki su od

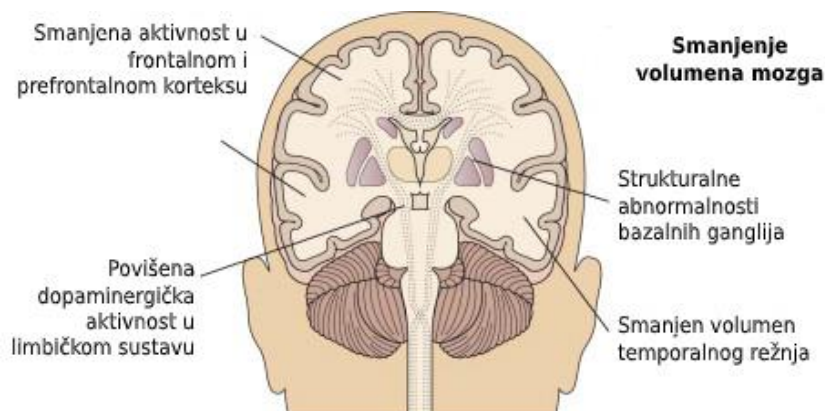
prenatalnih i perinatalnih čimbenika rizika (1). Čimbenici okoline također su bitni u etiologiji shizofrenije. Niži socioekonomski status često se navodi kao rizični čimbenik okoline za razvoj shizofrenije (2), no zanimljiva je činjenica da su djeca odrasla u urbanističkom području pod većim rizikom nego ona odrasla u ruralnim područjima (7,8). Od ostalih čimbenika okoline navode se još i stresni događaji u životu te rani početak konzumacije kanabisa.

#### **2.2.4. Neurorazvojna teorija**

Shizofrenija se može promatrati i kao neurorazvojni poremećaj u kojem dolazi do poremećaja u razvoju neuralne kortikalne mreže. Teorija dvostrukog udara („two hit“ hypothesis) govori da se shizofrenija razvija se u dvije faze. Prva faza je rana intrauterina u kojoj dolazi do pogrešne proliferacije i migracije stanica mozga zbog genetske ili stečene vulnerabilnosti pojedinca (1). Druga faza je razdoblje adolescencije kada dolazi do završne reorganizacije sinaptičkih mreža, u smislu početnog prekomjernog stvaranja te konačno nestajanjem prekomjernih sinapsi. U toj fazi dolazi do interakcije s abnormalnostima nastalima još intrauterino te posljedično mogu nastati prodromalni simptomi shizofrenije već u adolescenciji (1).

#### **2.2.5. Morfološke promjene**

Slikovnim metodama redovito se identificiraju strukturalne i funkcionalne abnormalnosti mozga koje su povezane sa shizofrenijom. Česti nalazi su povećanje ventrikula, za koje se smatra da je povezano s negativnim simptomima, smanjenje veličine mozga, osobito frontalnog i temporalnog režnja, hipokampusa i amigdale, te smanjenje povezanosti između frontalnog i temporalnog režnja (6).



Slika 2. Abnormalnosti mozga u shizofreniji. Prema: Psychiatry, str.40-41 (7)

### 2.2.5. Neurotransmitske teorije

Dokazano je da u nastanku shizofrenije važnu ulogu imaju poremećaji neurotransmitskih sustava u mozgu: dopaminskog, serotonergičkog i glutamatergičnog. Posljedično tome, razvijene su dopaminska, serotoninska i glutamatna teorija o nastanku shizofrenije.

Najpoznatija i najprihvaćenija teorija o nastanku shizofrenije je dopaminska teorija koja govori da je shizofrenija rezultat prekomjerne dopaminergičke aktivnosti u mezokortikalnom i mezolimbičkom sustavu. Povećana aktivnost mezolimbičkog dopaminergičkog sustava za posljedicu ima pozitivne simptome shizofrenije, dok su negativni simptomi posljedica smanjenje aktivnosti mezokortikalnog dopaminergičkog sustava (9). Temelj ove teorije su upravo antipsihotici koji predstavljaju osnovu liječenja shizofrenije. Antipsihotici blokiraju dopaminske D2 receptore i tako reduciraju simptome shizofrenije.

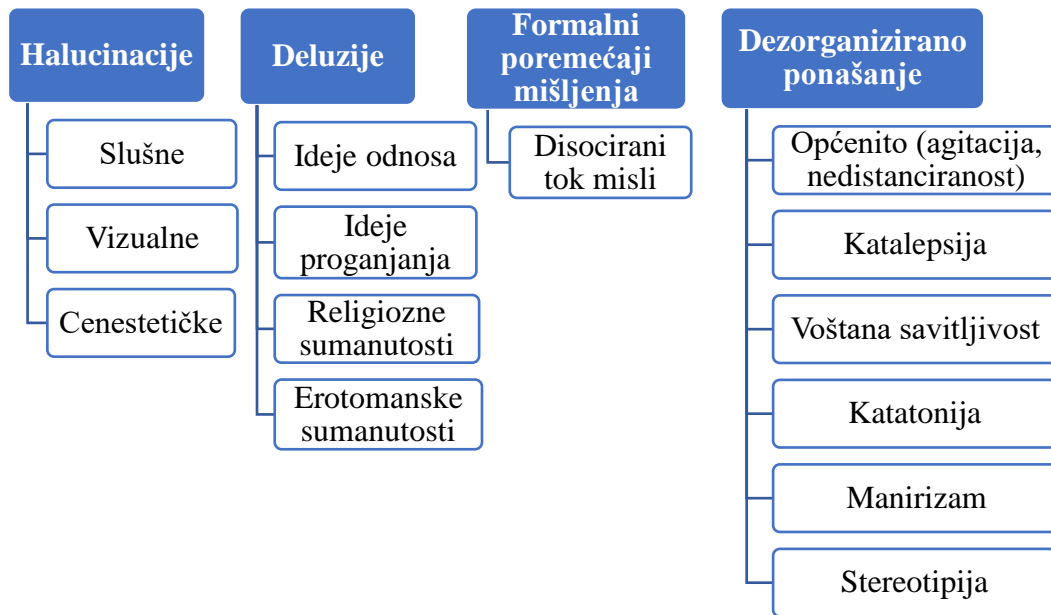
Serotoninska teorija govori da je shizofrenija uzrokovana pretjeranom aktivnošću serotoninskog sustava u mozgu. Tome u prilog govori činjenica da LSD, koji je agonist 5HT<sub>2A/2C</sub> receptora, može u zdravih osoba uzrokovati nastanak pozitivnih simptoma

shizofrenije. Druga potvrda serotoninske teorije jesu noviji antipsihotici (klozapin, risperidon) koji blokiraju serotoninske 5HT<sub>2A</sub> receptore i kupiraju simptome shizofrenije.

Glutamatna teorija smatra da smanjena funkcija glutamatnih receptora (N-metil-D-aspartat, NMDA) doprinosi razvoju shizofrenije. Glutamat je glavni neuroekscitacijski transmiter. Temeljena je na činjenici da antagonisti glutamatnih receptora, npr. ketamin, mogu u zdravih pojedinaca izazvati simptome slične shizofreniji. Također, NMDA receptori smješteni su u moždanim putevima koji reguliraju otpuštanje dopamina, pa je moguće da je dopaminska disfunkcija u shizofreniji rezultat disfunkcije glutamatergičnog sustava.

### **2.3. KLINIČKA SLIKA**

Simptomi shizofrenije tradicionalno se dijele na pozitivne, negativne i kognitivne. Pozitivni simptomi distorzija su normalnog funkcioniranja i predstavljaju dodatak tj. fenomene koje većina ljudi nema (1,10). U tu skupinu spadaju halucinacije, deluzije, poremećaji mišljenja i govora te dezorganizirano ponašanje.



Slika 3. Prikaz pozitivnih simptoma shizofrenije

Negativni simptomi predstavljaju deficit u normalnom funkcioniranju te uključuju apatiju, abuliju, osiromašen govor, avoliciju, anhedoniju i nedruštvenost (1).

U osoba oboljelih od shizofrenije često su prisutni i poremećaji u kognitivnom funkcioniranju, a očituju se kao poremećaji pažnje, pamćenja i apstraktnog mišljenja (10).

Osim navedenih pozitivnih, negativnih i kognitivnih simptoma, u kliničkoj slici shizofrenije mogu dominirati i afektivne promjene u smislu depresivnog raspoloženja, anksioznosti, iritabilnosti, zaravnjenog afekta (nema govora tijela tj. mimike, gestikulacije, intonacije koji prati afekt, a pacijent se osjeća kao da nema emocija) ili neadekvatnog afekta (1).

Potrebno je obratiti posebnu pažnju i na agresivne simptome koji se mogu javiti u bolesnika sa shizofrenijom, kao što su verbalna i fizička agresivnost, impulzivnost, heterodestruktivno i autodestruktivno ponašanje, koje uključuje i suicidalnost.

## **2.4. PODTIPOVI SHIZOFRENIJE**

MKB-10 klasifikacija navodi sljedeće podtipove shizofrenije: paranoidna, hebefrena, katatona, nediferencirana, rezidualna, obična i postshizofrena depresija.



Tablica 1. Podtipovi shizofrenije prema MKB-10 (1)

<b>PODTIP</b>	<b>KLINIČKA SLIKA</b>	<b>KOMENTAR</b>
<b>Paranoidna</b>	Ideje sumanutosti progona ili veličine Slušne halucinacije	Najčešći tip shizofrenije
<b>Hebefrenija</b>	Neorganizirano, besciljno ponašanje koje nalikuje na ponašanje djeteta Grimasanje Neadekvatan afekt	„Mladenačko ludilo“ Javlja se u ranije od ostalih tipova Loša prognoza
<b>Katatona</b>	Stupor Mutizam Izrazita agitacija	Rjeđi oblik
<b>Rezidualna</b>	Negativni simptomi: psihomotorna usporenost, zaravnjen afekt, neadekvatna briga o sebi, osiromašen govor	Pojavljuje se kasnije u tijeku bolesti Ostali subtipovi mogu prijeći u rezidualni
<b>Simplex</b>	Osoba se povlači u sebe Odsutna	Progresivan tijek
<b>Nediferencirana</b>	Istovremeno prisutni gore navedeni simptomi različitih subtipova shizofrenije	

U postshizofrenoj depresiji osim kriterija za shizofreniju, moraju biti zadovoljeni i kriteriji za minimalno blagu depresivnu epizodu (1).

## 2.5. DIJAGNOZA

Dva su važeća klasifikacijska sustava u psihijatriji: Međunarodna klasifikacija bolesti Svjetske zdravstvene organizacije, 10. revizija (MKB-10) i klasifikacija Američke psihijatrijske udruge, peta verzija (DSM-V). Za postavljanje dijagnoze shizofrenije u Hrvatskoj se koriste MKB-10 smjernice.

MKB-10 navodi da za postavljanje dijagnoze shizofrenije moraju biti prisutni barem jedan simptom naveden pod 1. ili najmanje dva simptoma navedenih pod 2.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema MKB-10 (1)

<b>Simptomi skupine 1.</b>	a) Nametanje ili oduzimanje misli, jeka ili emitiranje misli	
	b) Sumanutost kontrole, utjecaja ili pasivnosti koja se jasno odnosi na:	Tijelo ili pokrete tijela
		Specifične misli, akcije ili senzacije
		Sumanute percepcije
	c) Halucinatorni glasovi koji:	Komentiraju bolesnikovo ponašanje
		Međusobno razgovaraju o bolesniku
Dolaze iz nekog dijela tijela		

	d) Trajne bizarne sumanutosti koje su nemoguće ili nesukladne bolesnikovoj kulturi i intelektu	Nemogući politički, znanstveni ili religiozni identiteti Nadljudske sposobnosti i moć Komunikacija s izvanzemaljcima
<b>Simptomi skupine 2:</b>	a) Perzistentne halucinacije bilo kojeg modaliteta kada su praćene prolaznim sumanutostima bez emocionalnog sadržaja ili perzistentne precijenjene ideje ili kada su halucinacije trajno prisutne tjednima i mjesecima	
	b) Disocirano mišljenje, irelevantan i dezorganiziran govor, neologizmi	
	c) Katatono ponašanje	
	d) Negativni simptomi (apatija, alogija, afektivna nivelacija, socijalna izolacija)	
	e) Znatne i trajne promjene ponašanja: gubitak interesa, besciljnost, zaokupljenost sobom i socijalno udaljavanje	

Za dijagnozu je potreban minimalno jedan simptom od a do d, ili najmanje dva simptoma od e do i, u trajanju od minimalno mjesec dana.

Prema DSM-V dijagnostički kriteriji za shizofreniju dijele se u 4 velike skupine: kriteriji A, kriteriji B, kriteriji C, kriteriji D.

Tablica 3. Dijagnostički kriteriji za shizofreniju prema DSM-V (1)

<p><b>A.</b> Dva (ili više) od sljedećih, svaki prisutan znatan dio vremena tijekom jednomjesečnog razdoblja (ili manje u slučaju uspješnog liječenja). Barem jedan mora biti jedan od prva tri navedena.</p>	1. Sumanutosti
	2. Halucinacije
	3. Disociran govor
	4. Jako dezorganizirano ili katatono ponašanje
	5. Negativni simptomi
<p><b>B.</b> Duljina trajanja simptoma</p>	Kratki psihotični poremećaj: najmanje 1 dan do najviše 1 mjesec
	Shizofreniformni psihotični poremećaj: najmanje 1 mjesec do najviše 6 mjeseci
	Shizofrenija: najmanje 6 mjesec uključujući i prodrome
<p><b>C.</b> Ako tegobe nisu bolje objašnjene drugim poremećajima</p>	
<p><b>D.</b> Isključuje se shizoafektivni, depresivni ili manični poremećaj sa psihotičnim obilježjima.</p>	

Prema DSM-V za dijagnozu shizofrenije moraju biti prisutna barem dva simptoma iz kriterija A u trajanju najmanje mjesec dana. Najmanje jedan od tih simptoma mora biti očita prisutnost sumanutih ideja, halucinacija ili disociranog govora. Shizofrenija uključuje oštećenje u jednom ili više važnih područja za funkcioniranje. Neki znakovi tog poremećaja moraju trajati neprekidno šest mjeseci.

Bolest može nastupiti naglo tj. akutno ili postupno. U akutnim slučajevima bolest se prezentira naglo nastalom psihomotornom agitacijom, halucinacijama i deluzijama (1). Nakon akutne faze bolesti može doći do potpune remisije, djelomične remisije ili kroničnog recidivirajućeg tijeka. Postupni odnosno sporošuljajući oblik bolesti može se razvijati tijekom nekoliko mjeseci ili godina. Bolesnik se tijekom tog razdoblja osjeća anksiozno, iritabilno, nepovjerljiv je prema okolini i sniženog raspoloženja, povlači se iz socijalne sredine, s vremenom počinje zanemarivati higijenu, afekt mu postaje zaravljjen, u govoru koristi neobične digresije i okoliša, sa irelevantnim odgovorima na pitanja (1).

## **2.6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Prije postavljanja dijagnoze shizofrenije potrebno je razmisliti o mogućim diferencijalnim dijagnozama. Simptomi nekih drugih psihijatrijski bolesti, npr. poremećaja raspoloženja ili poremećaja ličnosti mogu nalikovati na simptome shizofrenije. Tako je shizofreniju ponekad teško razlikovati od bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP) ili velikog depresivnog poremećaja sa psihotičnim obilježjima. U razlikovanju ta tri poremećaja pomaže nam činjenica da se u depresivnog poremećaja i BAP-a halucinacije ili sumanute ideje pojavljuju isključivo tijekom depresivne ili manične epizode (1). Shizofreniju treba razlikovati i od shizoafektivnog poremećaja čija osnovna karakteristika je istovremena pojava i shizofrenih i afektivnih simptoma.

Nadalje, različita organska stanja mogu uzrokovati nastanak simptoma sličnih shizofreniji. Mentalni poremećaji izazvani oštećenjem ili disfunkcijom mozga i tjelesnom bolešću nastaju kao posljedica različitih tjelesnih stanja ili bolesti koje iz bilo kojeg razloga remete normalno funkcioniranje mozga, kao što su tumori mozga, epilepsije, malarija, sifilis, HIV i druge. Liječenjem osnovne bolesti, psihotični simptomi nestaju.



Slika 4. Diferencijalna dijagnoza shizofrenije i poremećaja raspoloženja. Prema: Psychiatry, str 39. (11)

Psihoteični simptomi mogu nastati i uslijed konzumacije psihoaktivnih supstanci, kao što su kanabis, kokaini, halucinogeni i sl., a u anamnezi se jasno navodi konzumacija psihoaktivnih tvari prije pojave simptoma.

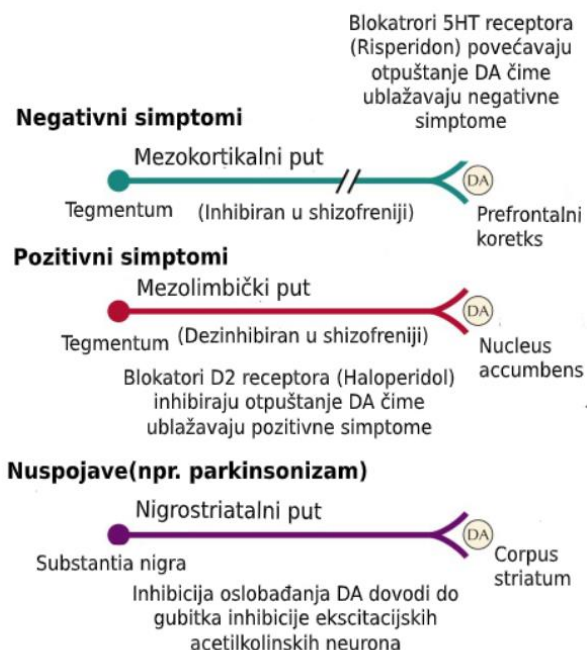
## 2.7. LIJEČENJE SHIZOFRENIJE

Liječenje shizofrenije još uvijek je velik izazov u kliničkoj praksi. Postoji više modaliteta liječenja, a uključuje biologijsku terapiju te socioterapijski i psihoterapijski pristup.

Cilj psihofarmakološke terapije je djelovanje i na pozitivne i na negativne simptome, agitaciju, afektivne simptome i kognitivnu disfunkciju.

Antipsihotici se najčešće dijele u tipične ili antipsihotike prve generacije i atipične ili antipsihotike druge generacije. Antipsihotici prve generacije svoj učinak ostvaruju blokadom postsinaptičkih D2 dopaminskih receptora u mozgu te su se pokazali iznimno djelotvorni u liječenju pozitivnih simptoma shizofrenije. Karakteristično za antipsihotike prve generacije

jest da izazivaju ekstrapiramidalne nuspojave: parkinsonizam, distonija, akatizija i tardivna diskinezija. Antipsihotici druge generacije, uz blokadu dopaminski receptora, blokiraju i serotoninske receptore, najčešće 5-HT2 podtip. Djeluju i na pozitivne i na negativne i na kognitivne simptome, a rjeđe izazivaju ekstrapiramidalne simptome.



Slika 5. Mehanizam djelovanja antipsihotika. Prema: Netter's Illustrated Pharmacology, str. 57-91 (12)

Odabir psihofarmaka ovisi o više čimbenika: o kliničkoj slici, o terapijskom odgovoru na ranije korištene lijekove, o nuspojavama koje bi mogle imati nepovoljan utjecaj na pacijentovo redovito uzimanje lijeka, o načinu uzimanja lijeka i slično (8). Dobro izabrani antipsihotik je onaj koji kontrolira simptome shizofrenije te istovremeno uzrokuje čim manje nuspojave. Antipsihotici se većinom primjenjuju per os ili parenteralno, no mogu se

primijeniti i u obliku intramuskularnih injekcija (depo oblici s dugotrajnim djelovanjem) ako je pacijent agitiran ili nesuradljiv.

U liječenju prve epizode shizofrenije atipični antipsihotici imaju prednost nad tipičnima zbog manje nuspojava, čime se povećava suradljivost pacijenta u redovitom uzimanju terapije. Odabir psihofarmaka koji će biti djelotvoran od iznimne je važnosti, jer osim što reducira bolesnikove simptome, otvara mu i mogućnost kritičkog uvida u bolest, što je iznimno bitno za postizanje socijalne rehabilitacije i reintegracije pacijenta.

Nakon postizanja remisije, preporučuje se terapija održavanja istim antipsihotikom i to u istoj dozi minimalno šest mjeseci. Liječenje bolesnika sa prvom epizodom shizofrenije u pravilu je puno uspješnije nego liječenje bolesnika s ponavljajućim i višestrukim relapsima (2).

Uz psihofarmakološku terapiju, neizostavan dio liječenja jest psihoterapija bolesnika uz edukaciju obitelji o bolesti.

## **2.8. PROGNOZA**

Iako je prognoza za osobe obolje od shizofrenije često loša, uvođenjem antipsihotika u terapiju drastično se smanjila stopa relapsa bolesti. Antipsihotici također dovode do poboljšanja kvalitete života pacijenta, koji više nije vezan uz ustanovu i hospitalno liječenje.

Kao povoljni prognostički pokazatelji navode se pozitivni simptomi, akutni početak te dobra potpora okoline (1). Utvrđeni nepovoljni prognostički pokazatelji su muški spol, negativni simptomi, sporošuljajući tijek bolesti, postojanje komorbiditeta kao što su zlouporaba psihoaktivnih supstanci, raniji početak bolesti te manjak socijalne podrške (1).



Pacijenti oboljeli od shizofrenije u prosjeku žive kraće od ostatka populacije. Razlog tome je povećana stopa suicida u početku bolesti i razvoj kardiovaskularnih bolesti u kasnijim godinama života. Nastanku kardiovaskularnih bolesti doprinosi visoka stopa pušača među oboljelima od shizofrenije, nezdrav način života te antipsihoticima inducirano povećanje tjelesne mase (2).

### **3. MENSTRUALNI CIKLUS**

Menstrualni ciklus u žena normalno traje 28 dana. U normalnom ciklusu se promjene događaju i na jajnicima i na tkivu endometrija.

S obzirom na promjene u jajniku menstrualni ciklus sastoji se od 3 faze:

1. Folikularna faza
2. Ovulacija
3. Lutealna faza

S obzirom na promjene na endometriju maternice menstrualni ciklus sastoji se od 3 faze:

1. Menstruacijska faza
2. Proliferacijska faza
3. Sekrecijska faza

Menstruacijska i proliferacijska faza endometrija odgovaraju folikularnoj fazi ciklusa u jajniku, dok sekrecijska faza endometrija odgovara lutealnoj fazi ciklusa u jajniku.

#### **3.1. FAZE MENSTRUALNOG CIKLUSA**

Folikularna faza čini prvih 14 dana ciklusa, započinje prvim danom menstruacije, a završava ovulacijom. U prvih 7 dana folikularne faze odabire se 6 do 8 zdravih folikula koji do sredine folikularne faze dosegnu veličinu 7 do 8 mm u promjeru (13). Prijeloman dan folikularne faze ciklusa je 7., kada se odabire jedan dominantan folikul. On je predodređen za ovulaciju te sadrži najkvalitetniju jajnu stanicu. Preostali folikuli odlaze u apoptozu i atreziju.

U narednim danima dominantan folikul prolazi fazu ubrzanog rasta, u njemu se umnožavaju granulosa-stanice te se on sada naziva preovulacijski folikul.

Rastom preovulacijskog folikula on se dijelom izbočuje na površinu jajnika te čini *stigma folliculi*, koja potaknuta ranim faktorima i hormonima puca i kroz nju se izbočuje jajna stanica. Jajna stanica izbacuje se iz folikula te se taj proces naziva ovulacija. U pravilnom ciklusu ovulacija nastupa u 14. danu ciklusa.

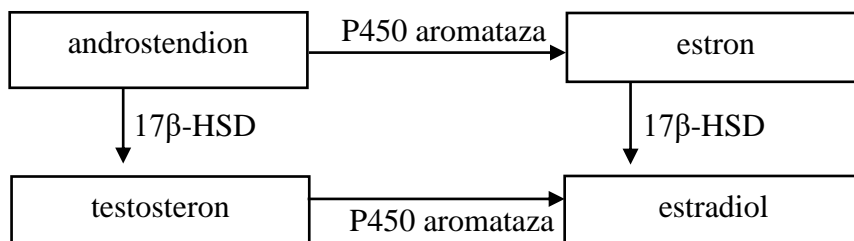
Ostatni folikul pretvara se u žuto tijelo (*corpus luteum*) čime započinje lutealna faza menstrualnog ciklusa. Žuto tijelo izrazito je prokrvljeno te proizvodi progesteron i estrogen. Njegova funkcija traje od 12 do 14 dana. Progesteron i estradiol djeluju sinergistički na endometrij koji se priprema za implantaciju oplođene jajne stanice. Ako dođe do trudnoće, hCG vezanjem za receptore žutog tijela podržava njegovu funkciju još neko vrijeme. Ako ne dođe do začeca, žuto tijelo propada, čime pada i razina progesterona i estradiola. Zbog pada razine progesterona, spazma krvnih žila endometrija i smanjene opskrbe hranjivim tvarima, dolazi do nekroze endometrija. Kontrakcijama maternice odbacuju se fragmenti funkcionalnog sloja endometrija te nastupa menstrualno krvarenje. Taj događaj označava kraj jednog ciklusa i početak drugog (13).

### **3.2. HORMONSKA REGULACIJA I PROMJENE U CIKLUSU**

Hormonska regulacija menstrualnog ciklusa odvija se na tri razine: hipotalamus-hipofiza-jajnici. Gonadotropni oslobađajući hormon (GnRH) proizvodi se u neuronima hipotalamusa. Dopamin inhibira oslobađanje GnRH, dok neuropeptid Y modulira oslobađanje GnRH te pojačava odgovor hipofize na GnRH (13). Normalan menstruacijski ciklus ovisi o trajnom pulsatilnom oslobađanju GnRH (14), koje djeluje na hipofizu i potiče otpuštanje

gonadotropina FSH (folikulostimulirajući hormon) i LH (luteinizirajući hormon). Hipofiza i jajnici međusobno su povezani djelovanjem pozitivne i negativne povratne sprege. FSH primarno djeluje na granulosa-stanice i potiče rast folikula, dok se receptori za LH nalaze na teka-stanicama i on je odgovoran za steroidogenezu.

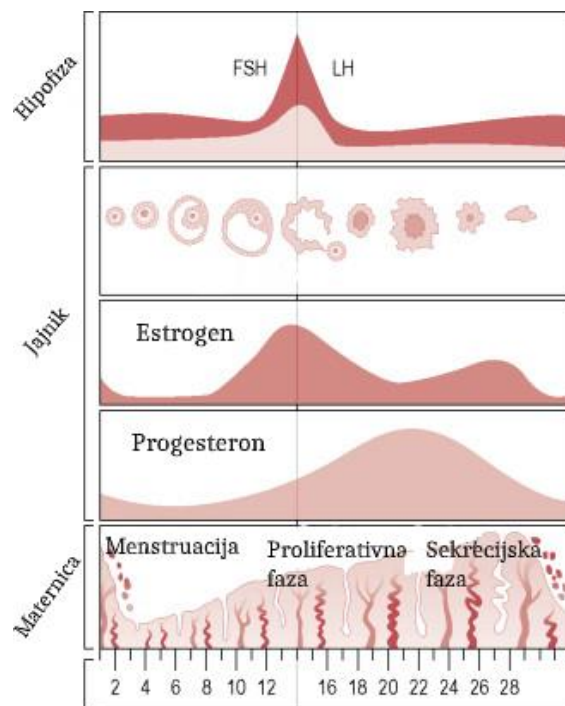
Jajnik proizvodi 3 vrste steroidnih hormona: estrogene, progesterone i androgene. Estrogeni jajnika, estradiol i estron, nastaju u granulosa-stanicama folikula. Njihova proizvodnja ovisi o broju granulosa-stanica i aktivnosti FSH. Rastom folikula dolazi do umnožavanja granulosa-stanica, na kojima pak se umnažaju receptori za FSH. Prekursori estrogena su androgeni androstendion i testosteron. Iz njih, uz pomoć enzima, nastaje estrogen. Najveća proizvodnja estrogena je u posljednjih 7 dana folikularne faze ciklusa, kada jedan dominantni folikul proizvodi 90% cirkulirajućeg estradiola (13).



Slika 6. Proizvodnja estrogena u granulosa-stanici. Prema: Ginekologija, str. 48. (13)

Drugi steroidni hormon jajnika je progesteron kojeg proizvodi žuto tijelo. Neposredno prije ovulacije, granulosa-stanice pod utjecajem LH luteiniziraju – povećaju se, vakuoliziraju i nakupljaju žuti pigment lutein. Nakon ovulacije proizvodnja progesterona jako brzo raste. Pad razine progesterona (zbog propadanja žutog tijela) inducira menstruaciju. Preovulacijski, progesteron, uz estradiol, sinergističkim djelovanjem potiče skok LH.

Dva dana prije početka menstruacije, uslijed propadanja žutog tijela prekida se inhibicijsko djelovanje hormona žutog tijela na gonadotropine (FSH i LH) te počinje porast FSH. Porast LH slabije je izražen u početku ciklusa, ali pojačano oscilira (pulsira) i time pomaže rast folikula. Porast FSH i pojačana pulsatilnost LH dovode do odabira i buđenja 20 do 30 malih antralnih folikula. Uslijed povišenja razine FSH i umnažanja receptora za FSH dolazi do povišenja aktivnosti enzima aromataze, koja iz androgenih prekursora stvara sve više estradiola. Padom razine FSH određena je sudbina svih folikula koji neće postati dominantan folikul. Dominantan folikul sadrži dostatnu aktivnost receptora za FSH i aromataze pa u njemu nastaje sve više estradiola. Četiri dana prije ovulacije razina estradiola u krvi je izrazito visoka te kada ostane tako održana 48 do 60 sati, centralni mehanizmi regulacije to prepoznaju kao mehanizam pozitivne povratne sprege za oslobađanje i stvaranje GnRH. GnRH potiče oslobađanje gonadotropina LH i FSH iz hipofize te dovodi do skoka LH i FSH. Nakon otprilike 36 sati nakon LH skoka dolazi do ovulacije jajne stanice. Žuto tijelo sada proizvodi veliku količinu progesterona i nešto manje estrogena koji sinergistički djeluju na endometrij maternice. Također, progesteron i estrogen putem negativne povratne sprege djeluju na hipotalamus i hipofizu te inhibiraju izlučivanje FSH i LH. Ako ne dođe do trudnoće, funkcija žutog tijela se gasi te dolazi do pada progesterona i estradiola te time prestaje djelovanje negativne povratne sprege na gonadotropne hormone. Počinje novi rast FSH i ciklus se ponavlja. (13)



Slika 6. Promjene u menstrualnom ciklusu. Prema: Essentials of Obstetrics and Gynaecology, str. 19-51. (15)

## **4. UTJECAJ SPOLNIH HORMONA (ESTROGENA, PROGESTERONA) NA KLINIČKU SLIKU SHIZOFRENIJE**

### **4.1. ESTROGENSKA HIPOTEZA**

U posljednjih nekoliko desetljeća velika pažnja posvetila se istraživanju estrogena u sklopu neuropsihijatrijskih bolesti. Otkriveno je da estrogen ima bitnu neuromodulatornu ulogu u patogenezi mnogih poremećaja, pa tako i shizofrenije.

Na temelju brojnih epidemioloških i neurokemijskih podataka te podataka o terapijskom odgovoru, u pacijenta oboljelih od shizofrenije, razvijena je teorija o zaštitnoj ulozi estrogena, tzv. „estrogenska hipoteza“.

„Estrogenska hipoteza“ govori o protektivnoj ulozi estrogena u nastanku psihoze (16). Pad razine estrogena može percipitirati nastanak psihoze ili dovesti do pogoršanja već postojećih psihotičnih simptoma (17). Manjak estrogena može uzrokovati nastanak psihoze u prethodno zdravih pojedinaca u obliku raznih kliničkih entiteta kao što su predmenstrualna psihoza, postpartalna psihoza, psihoza nakon prekida uzimanja oralne hormonske kontracepcije ili nakon uzimanja antagonista estrogenskih receptora, kao što je tamoksifen.

Poznato je da endogeni estrogen, točnije 17- $\beta$ -estradiol ima neuroprotektivni učinak na mozak tako da promovira klijanje aksona i mijelinizaciju, potiče sinaptičku plastičnost, djeluje antiinflamatorno i kao antioksidans, sprječava smrt neurona te poboljšava protok kroz cerebralne krvne žile (18,19). Estrogen navedene učinke u mozgu ostvaruje vezanjem za estrogenske receptore (ER): ER- $\alpha$  i ER- $\beta$ . ER djeluju kao transkripcijski faktori koji reguliraju ekspresiju gena te sudjeluju u aktivaciji signalnih puteva (13). ER- $\alpha$  i ER- $\beta$  eksprimirani su u brojnim regijama mozga, kao što su hipotalamus, hipokampus, amigdala, mezencefalon (17). ER- $\beta$  se još nalazi i u cerebellumu, kao dominantan estrogenski receptor u tom području

(17). Osim na specifične estrogenske receptore,  $17\text{-}\beta\text{-estradiol}$  veže se i za nespecifične receptore, kao što su ionski kanali regulirani vezanjem neurotransmitera, te tako također ostvaruje svoj učinak u mozgu (14).

Nadalje, cirkulirajući estrogen djeluje neuroprotektivno preko modulacije neurotransmiterskih sustava (20). Studije su pokazale da estrogen djeluje modulirajuće na dopaminski, serotoniniski i glutamatni neurotransmiterski sustav (21), a upravo se disfunkcija tih neurotransmiterskih sustava nalazi u podlozi shizofrenije. Estrogen povećava sintezu, oslobađanje i ponovno pohranjivanje dopamina (22). Također, u animalnim studijama dokazano je da estrogen djeluje modulirajuće na broj i senzitivnost dopaminskih receptora u mozgu (21). Jedna od novijih teorija govori o estrogenskom povećanju osjetljivosti dopaminskih receptora u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa (23), čija hiperstimulacija bi mogla imati ulogu u nastanku simptoma shizofrenije (24).

Potvrda ove estrogenske hipoteze vidljiva je i u karakteristikama shizofrenije u žena. Naime, za razliku od muškaraca, u žena postoji tzv. drugi „peak“ pojavnosti shizofrenije u starijih od 40 godina koji se povezuje s perimenopauzom u kojoj dolazi do ubrzanog pada razine estrogena. Također, pacijentice u premenopauzi imaju bolji terapijski odgovor na antipsihotike, i to u manjoj dozi, nego starije žene (21). Fluktuacija razine estrogena povezana je i sa psihotičnom fazom shizofrenije; tako se relaps rijetko događa za vrijeme trudnoće (visoka razina estrogena), dok je učestalost relapsa veća nakon trudnoće i menopauze (niska razina estrogena) (25).



## 4.2. ULOGA PROGESTERONA

Za razliku od estrogena, progesteron, drugi ženski spolni hormon, puno je manje istraživani u okviru patofiziologije shizofrenije. Progesteron je metabolički prekursor glukokortikoida i mineralokortikoida te spolnih hormona, estrogena i testosterona.

Smatra se da progesteron može imati ulogu u nastanku shizofrenije na dva načina: direktnim putem (vezanjem na vlastite specifične receptore, progesteronske receptore (PR)) ili indirektnim putem (preko metabolita) (26).

Postoje dvije glavne izoforme progesteronskog receptora (PR): PRA i PRB. PR djeluje kao transkripcijski faktor za čiju aktivaciju je potrebno vezanje liganda, odnosno progesterona za receptor. Gustoća PR receptora u mozgu najveća je u medijalnom bazalnom hipotalamusu i oko eminencije medijane (13).

Pretkliničke i kliničke studije pokušale su istražiti povezanost između progesterona i dopaminskog sustava. Dok neke studije govore da progesteron ima suprotan učinak estrogenu (27), druge smatraju da oba hormona imaju slične učinke na dopaminski sustav (28), dok treće navode da progesteron djeluje modulirajuće na aktivnost estrogena (29).

Nadalje, ispitan je i kombinirani učinak estrogena i progesterona na dopaminski sustav. U pretkliničkim studijama na štakorima uočena je koekspresija ER $\beta$  i PR u striji terminalis i medijalnoj amigdali, a terapija estrogenom uzrokovala je pojačanu ekspresiju PR u istim regijama (30). Estrogen bi tako svoj učinak mogao djelomično ostvarivati preko progesterona.

Nekoliko kliničkih studija pokušalo je utvrditi postoji li disregulacija progesterona u oboljelih od shizofrenije, no rezultati su oprečni. Tako neke studije navode neuroprotektivnu

ulogu progesterona, dok druge govore o negativnoj korelaciji hormona na modulaciju simptoma u pacijenata sa shizofrenijom (29).

### 4.3. PROMJENA SIMPTOMA SHIZOFRENIJE U FAZAMA MENSTRUALNOG CIKLUSA

Povezanost shizofrenije i menstrualnog ciklusa u žena privlači sve više pozornost od strane psihijatarata te je postala predmet brojnih istraživanja.

Poznato je da u zdravih osoba promjene u razini estradiola i progesterona za vrijeme menstrualnog ciklusa dovode do promjena u kognitivnim sposobnostima i ponašanju. Smatra se da do poboljšanja verbalnih sposobnosti dolazi u preovulatornoj ili u sredini lutealne faze, dok se prostorna orijentacija poboljšava za vrijeme menstruacije (22). Uočene su i promjene u radnoj memoriji, kognitivnoj kontroli i drugim višim kognitivnim funkcijama u smislu poboljšanja u preovulatranoj fazi ciklusa u usporedbi sa lutealnom fazom i menstruacijom (22)

Tablica 4. Razine estradiola u plazmi tijekom menstrualnog ciklusa. Prema: Llewellyn-Jones Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology, str. 10-18. (31)

<b>Estradiol u plazmi (pmol/L)</b>	
Rana folikularna faza	75-600
Kasna folikularna faza	110-1500
Preovulatorni vršak	170-1000
Rana i srednja lutealna faza	75-1000
Kasna lutealna faza	10-900

Promjene u serumskim koncentracijama estradiola tijekom menstrualnog ciklusa imaju značajan učinak na psihopatologiju shizofrenije u nekih žena, što može dovesti do pogoršanja ili poboljšanja određenih simptoma (32). Pogoršanje simptoma shizofrenije, s obzirom na estrogensku teoriju, vjerojatnije će se dogoditi u fazama ciklusa s niskim koncentracijama

cirkulirajućeg estrogena (25,33). U studiji koja je istraživala utjecaj serumskih razina estrogena i progesterona na psihopatologiju pacijenata oboljelih od shizofrenijom, manja prisutnost pozitivnih simptoma, odnosno blaže izraženi pozitivni simptomi bili su vezani uz više razine estrogena u krvi (34).

Nadalje, u studiji koja je uključivala 125 žena u premenopauzi u akutnoj fazi shizofrenije dokazano je da razine  $17\beta$ -estradiola u plazmi utječu na patopsihološke simptome tijekom menstrualnog ciklusa (35). Do značajnog smanjenja intenziteta psihotičnih simptoma, mjerenih PANSS ljestvicom (Positive and Negative Syndrome Scale), došlo je u fazi ciklusa s najvišom razinom estradiola u plazmi. Međutim, nije došlo do poboljšanja rezultata u BPRS skali (The Brief Psychiatric Rating Scale) kojom su se procijenili depresivni simptomi. Potrebno je napomenuti da je u ovom istraživanju razina estradiola bila viša u lutealnoj fazi (dani 20-22) nego u periovulatornoj fazi (dani 10-12) ciklusa, što je suprotno očekivanom „vršku estradiola“ koji se normalno događa 10. do 12. dana ciklusa (35). Autori ovaj nalaz objašnjavaju činjenicom da je u žena oboljelih od shizofrenije veća učestalost nepravilnih menstrualnih ciklusa i/ili oligomenoreje zbog hipoestrogenizma. Hipoestrogenizam u shizofreniji može nastati kao posljedica hiperprolaktinemije uzrokovane antipsihoticima, no može biti i primarnog oblika. Naime, utvrđeno je da žene oboljele od shizofrenije obično imaju sniženu razinu  $17\beta$ -estradiola kroz cijeli menstrualni ciklus (35) (36).

Do sličnog opažanja došli su i autori studije iz 2010. godine koji su mjerili težinu kliničkih simptoma u shizofrenih pacijentica u dvije faze menstrualnog ciklusa: rana folikularna (dani 2-4; niski estrogen/progesteron) i srednja lutealna (dani 20-22; visoki estrogen/progesteron) (37). Uočeno je da su pozitivni simptomi i opća psihopatologija, mjereni PANSS ljestvicom, bili manje izraženi u srednjoj lutealnoj fazi u usporedni s folikularnom fazom (37). Ni u ovoj studiji nije utvrđena promjena depresivnih simptoma s

obzirom na fazu menstrualnog ciklusa. Posebnost ove studije jest činjenica da su ispitanice bile žene sa sličnom razinom estradiola kroz menstrualni ciklus u usporedni s kontrolnom skupinom. Imale su pravilne menstrualne cikluse i stabilnu terapiju. Time je dokazano da se promjene simptoma vezano uz menstrualni ciklus ne odnose samo na pacijente u psihotičnoj fazi shizofrenije, kada je intenzitet simptoma izrazito visok, već i u pacijentica s kroničnom shizofrenijom u stabilnoj fazi, kod kojih su simptomi slabije izraženi.

Osim povezanosti razine estrogena s pozitivnim i negativnim simptomima, pronađena je i poveznica kognitivnih simptoma i estrogena. Pacijenti sa shizofrenijom koji su u trenutku ispitivanja imali niže razine estrogena ostvarili su puno gore rezultate u testovima kognitivnog funkcioniranja od pacijenata s normalnom razinom estrogena (38). To se osobito odnosilo na verbalnu komunikaciju i izvršne funkcije.

Činjenica da su više razine estrogena povezane s poboljšanjem pozitivnih simptoma, ali ne i depresivnih simptoma, potvrđuje hipotezu da estrogen ima učinak sličan antipsihoticima na shizofrene simptome u psihotičnih pacijentica (35).

Istraživana je i povezanost razine progesterona s promjenama simptoma kroz menstrualni ciklus, no ta poveznica nije pronađena (37). Ipak, nekoliko studija uočilo je smanjenu razinu progesterona u žena oboljelih od shizofrenije (37,39), što može biti posljedica stresa ili manjka nutrijenata. Također snižena razina progesterona može ukazivati na postojanje anovulatornog ciklusa u tih žena.

#### **4.4. EGZACERBACIJA PSIHOTIČNE FAZE SHIZOFRENIJE U FAZAMA MENSTRUALNOG CIKLUSA**

Egzacerbacija psihotične faze u shizofreniji označava pogoršanje pozitivnih simptoma. Do egzacerbacije simptoma može doći zbog prestanka uzimanja terapije, konzumacije psihoaktivnih tvari ili alkohola, stresa ili promjene u hormonskom statusu, pogotovo u žena tijekom menstrualnog ciklusa.

Poznato je da promjene u razini cirkulirajućih hormona tijekom menstrualnog ciklusa u čak 80% zdravih žena uzrokuju blage ili umjerene somatske, psihološke i psihičke simptome u obliku predmenstrualnog sindroma (PMS). Simptomi PMS-a javljaju se nekoliko dana prije početka menstruacije te spontano prestaju nakon što nastupi menstruacija. Klinička slika može biti blaga, u obliku emocionalne napetosti, iritabilnosti i sniženog raspoloženja ili umjerena u obliku čestih i naglih promjena raspoloženja, agresivnosti, problema s usnivanjem ili spavanjem te osjećajem usamljenosti ili paranoje. Otprilike 5% žena pati od najtežeg oblik PMS-a koji se naziva predmenstrualni disforični poremećaj (PMDD) (40). PMDD se od PMS-a razlikuje u intenzitetu simptoma koji značajno narušavaju svakodnevno normalno funkcioniranje osobe. Prema DSM-V klasifikaciji PMDD je samostalni poremećaj i nije egzacerbacija simptoma nekog drugog psihijatrijskog poremećaja, kao što su panični poremećaj, veliki depresivni poremećaj ili poremećaji ličnosti. Unatoč tome, ponekad je teško utvrditi jasnu granicu između PMDD i psihijatrijskog poremećaja, tim više što žene s PMDD često boluju od još neke psihijatrijske bolesti (40).

Fluktuirajuće promjene cirkulirajućih spolnih hormona tijekom menstrualnog ciklusa mogu uzrokovati egzacerbaciju psihotične faze shizofrenije.

Nedavne studije pokazale su da se u žena oboljelih od shizofrenije pogoršanje simptoma te veća stopa relapsa i hospitalizacije događa u fazama kada je razina cirkulirajućih hormona u krvi niska, kao što su postpartalno razdoblje, postmenopauza te perimenstrualna faza (3 dana prije i 3 dana nakon menstruacije) (41).

Rezultati istraživanja provedenog 2018. godine u Psihijatrijskoj bolnici Vrapče pokazali su da su pacijentice u akutnoj fazi shizofrenije češće zaprimljene u bolnicu u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa (nizak estrogen) nego u folikularnoj fazi (visok estrogen) (42). Psihopatologija je evaluirana PANSS ljestvicom te je uočeno da su rezultati procjene pozitivnih, negativnih i općenitih simptoma bili blago, ali ne značajno, povišeni u lutealnoj fazi ciklusa. Slični rezultati uočeni su i u drugim studijama koje su se bavile problematikom egzacerbacije psihotične faze u shizofreniji ovisno o fazi menstrualnog ciklusa (37,41).

U skladu s time, dokazano je da su stope relapsa shizofrenije manje učestale te da je težina simptoma manje izražena u fazama s visokom razinom cirkulirajućih hormona, kao što su srednja lutealna faza menstrualnog ciklusa te trudnoća (41).

Ipak, treba uzeti u obzir da je datum hospitalizacije zbog relapsa bolesti samo gruba procjena vremena kada je došlo do egzacerbacije. Tako neke žene mogu biti hospitalizirane dosta kasnije od trenutka prve pojave simptoma relapsa. Također, relaps može biti precipitiran stresom ili nedostatnom dozom antipsihotika, što treba imati na umu kada se procjenjuje rizik od egzacerbacije shizofrenije ovisno o fazi menstrualnog ciklusa.

S obzirom na ove rezultate, smatra se da postoji poveznica između promjene intenziteta psihotičnih simptoma u shizofrenih pacijenata s fluktuacijom razina spolnih hormona u krvi. Primarno se to odnosi na koncentracije estrogena, pa u fazama ciklusa u kojima je razina estradiola u krvi niža, moguće je pogoršanje kliničke slike shizofreniji. No, treba imati na

umu i činjenicu da pogoršanje psihotičnih simptoma prije početka menstruacije može pridonijeti i pojava predmenstrualnog sindroma (32). Simptomi PMS-a kao što su anksioznost, depresija, agitacija i agresivnost mogu nalikovati kliničkoj slici egzacerbacije psihotične faze shizofrenije, pa je potrebno jasnije razgraničiti ova dva entiteta.



## 5. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I INDIVIDUALNI PRISTUP LIJEČENJU

Temelj psihijatrijskog liječenja za većinu žena oboljelih od shizofrenije jesu antipsihotici. Hormonske promjene u menstrualnom ciklusu utječu na farmakokinetiku (apsorpcija, distribucija, metabolizam i sekrecija) lijekova, pa tako i antipsihotika. Razine estrogena i progesterona utječu na ekspresiju pojedinih metaboličkih enzima što bi posljedično moglo dovesti do promjena u zadržavanju odnosno uklanjanju antipsihotika iz tijela (32). U takvom slučaju bi koncentracija antipsihotika u krvi bila drugačija u različitim fazama menstrualnog ciklusa. Kako bi simptomi shizofrenije bili učinkovito kupirani tijekom cijelog menstrualnog ciklusa, mogla bi se razmotriti promjena doze u različitim fazama ovisno o razini estrogena.

Na temelju dokaza da manjak estrogena može dovesti do nastanka ili pogoršanje simptoma shizofrenije nameće se pitanje uvođenje estrogena u terapiju pacijenata oboljelih od shizofrenije. Estrogen se može primijeniti u različitim oblicima i na različite načine. U ublažavanju pozitivnih i negativnih simptoma pokazalo se djelotvorno primjena estradiola preko transdermalnog naljepka (43) te oralnog etilen estradiola kao dodatka haloperidolu (44) u usporedbi s placebo. Takva primjena estrogena opravdana je samo u eksperimentalne svrhe te nije odobrena u terapiji shizofrenije.

U nekim kliničkim entitetima, kao što su predmenstrualna psihoza, ispitivao se učinak hormonske oralne kontracepcije na tijek bolesti. Iako predmenstrualna psihoza nije formalno priznata bolest, odnosno nema je u DSM i MKB klasifikaciji, u literaturi se spominje u nekoliko kliničkih slučajeva. Menstrualna psihoza opisana je kao ponavljajuće psihotične epizode u predmenstrualnom ili menstrualnom periodu ciklusa, akutnog početka i kratkog trajanja, dok je u ostalim fazama ciklusa osoba bez ikakvih simptoma. Simptomi uključuju deluzije, halucinacije, manične simptome, konfuziju ili mutizam (45). Tako se u jednom

prikazu slučaja opisuje žena koja boluje od predmenstrualne psihoze te su se simptomi javljali periodički svaki put 3 do 5 dana prije menstruacije te bi se povukli nekoliko dana nakon početka menstruacije. Pacijentici je uz antipsihotik olanzapin u terapiju dodana hormonska oralna kontracepcija (klormadinon acetat + etinilestradiol). Uz ovu terapiju predmenstrualni simptomi su nakon 4 mjeseca nestali (46). Na sličan način je u 4 žene oboljelih od shizofrenije, u kojih je utvrđena predmenstrualna egzacerbacija psihotičnih simptoma, koje su liječene atipičnim antipsihotikom uvedena suplementarna terapija estrogenom u obliku peroralnih tableta konjugiranog estrogena. U 2 od 4 slučaja došlo je do značajne redukcije pogoršanja psihotičnih simptoma vezanih uz menstruaciju (47). Iako se ova terapijska opcija pokazala djelomično djelotvornom i kao potencijalno dobro rješenje za pacijente s egzacerbacijom simptoma ovisnoj o fazi menstrualnog ciklusa, potrebno je imati na umu moguću interakciju između antipsihotika i oralne hormonske kontracepcije. Oralno primijenjeni spolni hormoni (estrogen i progesteron) ulaze u interakciju s metaboličkim enzimima, pa tako mogu inhibirati djelovanje mikrosomalnih enzima u jetri koji su dogovorni za metabolizam lijekova. To bi posljedično moglo dovesti do porasta koncentracije antipsihotika u krvi, što je i dokazano za klozapin i klorpromazin (48,49).

Od ostalih terapijskih mogućnosti, potencijalni kandidati za adjunktivnu terapiju su selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM). SERM-ovi u nekim tkivima imaju estrogenske učinke, dok u drugima djeluju kao anti-estrogeni. Ciljna tkiva SERM-a jesu dojka, maternica, kosti, jetra i mozak. Njihova učinkovitost ispitana je u studijama gdje je u postmenopauzalnih žena oboljelih od shizofrenije u terapiju uz antipsihotik uveden raloxifen. Raloxifen je SERM koji se uobičajeno koristi za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Iako tek mali dio doze oralno primijenjenog raloxifena prolazi krvno-moždanu

barijeru, istraživanje je potvrdilo da njegov dodatak standardnoj antipsihotičnoj terapiji značajno reducira pozitivne i negativne simptome shizofrenije u usporedbi s placebo (50).

Još jedna strategija u liječenju predmenstrualne egzacerbacije psihotične faze jest periodično povišenje doza antipsihotika 3-5 dana prije menstruacije (32). U tom slučaju treba paziti da to nisu antipsihotici koji uzrokuju hiperprolaktinemiju jer će povišen prolaktin sniziti razinu estrogena, što može dodatno precipitirati pogoršanje simptoma shizofrenije.

## 6. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bio je ustanoviti kako hormonske promjene u menstrualnom ciklusu utječu na klinički tijek shizofrenije.

Brojne studije dokazale su da u nastanku shizofrenije kod žena estrogen djeluje protektivno. U prilog tome govore i podaci da je opažena viša stopa hospitalizacije zbog relapsa bolesti u fazama s nižom razinom estrogena u krvi, kao što su postpartalno razdoblje, perimenopauza i postmenopauza te kasna lutealna faza menstrualnog ciklusa. S druge strane, uočeno je da tijekom trudnoće i rane lutealne faze stopa hospitalizacije niža, što se može objasniti činjenicom da u tim fazama postoji visoka razina cirkulirajući spolnih hormona u krvi.

Još uvijek nije poznato zašto u nekih žena dolazi do promjena u kliničkoj slici shizofrenije ovisno o fazama menstrualnog ciklusa, dok u drugih ta poveznica nije utvrđena. Jedno od mogućih objašnjenja jest individualna vulnerabilnost, odnosno osjetljivost na promjenu u razini spolnih hormona u krvi koja može izrazito varirati od žene do žene.

Nadalje, dokazana poveznica između psihopatologije i razine spolnih hormona u krvi može biti od pomoći kliničarima koji se bave shizofrenijom. Poželjno je razmisliti postoji li potreba za promjenom doze antipsihotika s obzirom na menstrualni ciklus. Povećanjem doze antipsihotika u fazama ciklusa u kojima dolazi do izrazitog pada razine estrogena (kao što je kasna lutealna faza) kompenzirao bi se relativni manjak zaštitnog učinka estrogena, te bi simptomi ostali kupirani tijekom cijelog menstrualnog ciklusa.

## **7. ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Miroslavu Hercegu na pomoći i usmjeravanju u pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, prijateljima i dečku koji su mi bili najveća podrška tijekom cijelog školovanja i koji su uvijek vjerovali u mene.

## 8. LITERATURA

1. Begić D, Jukić V, Medved V. Shizofrenija i srodni poremećaji. U: Dražen B, Vlado J, Vesna M, urednici. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 142–59.
2. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, i ostali. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim.* 2015.;15067.
3. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treatment.* 2012.;2012:1–9.
4. Eranti S V., MacCabe JH, Bundy H, Murray RM. Gender difference in age at onset of schizophrenia: A meta-analysis. *Psychol Med.* 2013.;43(1):155–67.
5. Gejman P V., Sanders AR, Duan J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2010.;33(1):35–66.
6. Marwick K. The psychotic disorders: schizophrenia. U: *Crash Course Psychiatry* [Internet]. Fifth. Elsevier Ltd; 2019. str. 183–9. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780702073830000212#3-s2.0-B9780702073830000212-f21-01-9780702073830>
7. Stevens L. Epidemiology and aetiology of schizophrenia. U: *Psychiatry* [Internet]. Second. Elsevier Ltd; 2011. str. 40–1. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978070203396400024X#section-hl0000119>
8. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2019.;381(18):1753–61.
9. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang & Dale's

- Pharmacology [Internet]. Ninth. Elsevier Ltd; 2020. 592–602 str. Dostupno na:  
<https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780702074486000470>
10. Mihaljević-Peješ A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza psihotičnih poremećaja. U: Mihaljević-Peješ A, Šagud M, urednici. Klinička primjena antipsihotika. 1. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 1–11.
  11. Stevens L. Diagnosis and classification of schizophrenia. U: Psychiatry [Internet]. Second. Elsevier Ltd; 2011. str. 38–9. Dostupno na:  
<https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780702033964000238#hl0000216>
  12. Raffa RB, Rawls SM, Beyzarov EP. Drugs Used in Disorders of the Central Nervous System and Treatment of Pain. U: Netter's Illustrated Pharmacology [Internet]. Second. Philadelphia; 2014. str. 57–91. Dostupno na:  
<https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780323220910000106#3-s2.0-B9780323220910000106-f003-016-9780323220910>
  13. Šimunić V. Ginekologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2001. 30–60 str.
  14. Tsutsumi R, Webster NJG. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. Endocr J [Internet]. 2009/07/17. 2009.;56(6):729–37. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609045>
  15. O'Reilly B, Bottomley C, Rymer J. The menstrual cycle, menstrual disorders, infertility and the menopause. U: Essentials of Obstetrics and Gynaecology [Internet]. Second. Elsevier Ltd; 2012. str. 19–51. Dostupno na:  
<https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780702043611000059#3-s2.0-B9780702043611000059-f05-01-9780702043611>

16. Seeman M V. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1996.;21(2):123–7.
17. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *The Lancet Psychiatry*. 2017.;4(1):63–72.
18. McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev*. 2008.;88(1):91–124.
19. DonCarlos LL, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of selective estrogen receptor modulators. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(1):113-22.
20. Garcia-Segura LM, Azcoitia I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. Sv. 63, *Progress in Neurobiology*. 2001;63:29-60
21. Gogos A, Sbisa AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for Estrogen in Schizophrenia: Clinical and Preclinical Findings. *Int J Endocrinol*. 2015.;2015.
22. Hidalgo-Lopez E, Pletzer B. Interactive Effects of Dopamine Baseline Levels and Cycle Phase on Executive Functions: The Role of Progesterone. *Front Neurosci* [Internet]. 13. srpanj 2017.;11:403. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751855>
23. Wieck A, Davies RA, Hirst AD, Brown N, Papadopoulos A, Marks MN, i ostali. Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2003.;17(2):204–9.
24. Kendler KS, Schaffner KF, Schaffner KF. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: An Historical and Philosophical Analysis. *Philos Psychiatry, Psychol*. 2013.;18(1):41–63.
25. Hallonquist JD, Seeman M V, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over



- the menstrual cycle of Schizophrenics. *Biol Psychiatry* [Internet]. 01. veljača 1993.;33(3):207–9. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90141-Y](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90141-Y)
26. Sun J, Walker AJ, Dean B, Buuse M Van Den, Gogos A. Psychoneuroendocrinology Progesterone : The neglected hormone in schizophrenia ? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016.;74:126–40. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.019>
27. Fernández-Ruiz JJ, de Miguel R, Hernández ML, Ramos JA. Time-course of the effects of ovarian steroids on the activity of limbic and striatal dopaminergic neurons in female rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1990.;36(3):603–6. Dostupno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009130579090262G>
28. Sánchez MG, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. lipanj 2010.;16(3):e43–71. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20557567>
29. Leavitt W, Cobb A, Takeda A. Progesterone-Modulation of Estrogen Action: Rapid Down Regulation of Nuclear Acceptor Sites for the Estrogen Receptor. *Adv Exp Med Biol*. 01. veljača 1987.;230:49–78.
30. Gréco B, Allegretto EA, Tetel MJ, Blaustein JD. Coexpression of ER $\beta$  with ER $\alpha$  and Progesterone Receptor Proteins in the Female Rat Forebrain: Effects of Estradiol Treatment. *Endocrinology* [Internet]. 01. prosinac 2001.;142(12):5172–81. Dostupno na: <https://doi.org/10.1210/endo.142.12.8560>
31. Oats J, Abraham S. Ovulation and the menstrual cycle. U: Llewellyn-Jones *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology*. 2017. str. 10–8.

32. Seeman M V. Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2012.;125(5):363–71.
33. Choi S-H, Kang S-B, Joe S-H. Changes in Premenstrual Symptoms in Women With Schizophrenia: A Prospective Study. *Psychosom Med [Internet]*. 2001.;63(5).  
Dostupno na:  
[https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2001/09000/Changes\\_in\\_Premenstrual\\_Symptoms\\_in\\_Women\\_With.16.aspx](https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2001/09000/Changes_in_Premenstrual_Symptoms_in_Women_With.16.aspx)
34. Halari R, Kumari V, Mehrotra R, Wheeler M, Hines M, Sharma T. The Relationship of Sex Hormones and Cortisol with Cognitive functioning in Schizophrenia. *J Psychopharmacol [Internet]*. 01. rujana 2004.;18(3):366–74. Dostupno na:  
<https://doi.org/10.1177/026988110401800307>
35. Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophre

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1.5.1995. u Čakovcu. Završila sam osnovnu školu u Podturnu. Nakon toga upisala sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec koju sam završila s odličnim uspjehom. 2014. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu.

Sudjelovala sam na neuropsihijatrijskom kongresu „Mind&Brain“ 2019. godine u Puli sa prikazom postera „Anhedonia and the severity of depression in two psychiatric disorders“ te kao koautor prikaza postera „Anhedonia and suicide attempts in depression and schizophrenia: is there a link?“.

Dobitnica sam Rektorove nagrade u akademskoj godini 2018./2019. za individualni znanstveni rad na temu „Anhedonija u depresivnoj epizodi: Obilježja anhedonije u osoba s depresijom te usporedba anhedonije s nikotinskom ovisnošću u depresiji, shizofreniji i kontrolnoj skupini“.

Od 2017. do 2019. volonter sam udruge „Krijesnica“. U akademskoj godini 2017./2018. bila sam edukator u srednjoj medicinskoj školi u sklopu projekta Mentalno zdravlje mladih – Pogled u sebe. Završila sam Tečaj hrvatskog znakovnog jezika u udruzi „Dlan“.