

# Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri

Şükrü Kartalci<sup>1</sup>, Ertuğrul Eşel<sup>2</sup>

## ÖZET:

Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri

Steroidlerin hücre içi reseptörlerine bağlanarak genler üzerinden etkili oldukları bilinmektedir. Endokrin organlarda yapılan ve beyne kolayca geçebilen steroidlere ek olarak, bazı steroidlerin beyinde de yapılabildiği, ligand kapılı iyon kanalları gibi hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerle de etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri ve beyin işlevlerini etkiledikleri bildirilmiştir. Bu özelliğe sahip olan steroidlere, nöroaktif steroidler adı verilmiştir. Bu makalede nörosteroidlerin psikofarmakolojik etkileri özetlenecek ve nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolleri gözden geçirilecektir.

**Anahtar sözcükler:** nörosteroid, nöroaktif, depresyon, bilişsel işlevler

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:38-49**

## ABSTRACT:

Psychopharmacologic and behavioral effects of neurosteroids

Steroids are known to act via genomic mechanism by binding to their own intracellular receptors. In addition to the steroids which are synthesized in the endocrine organs and able to easily cross to the brain, some steroids have been reported to be synthesized in the brain, to change neuronal excitability and to affect brain functions by interacting with the receptors on the surface of the neuronal membrane such as ligand-gated ion channels. Such steroids are called neuroactive steroids (neurosteroids). In this article, the psychopharmacological effects of the neurosteroids are summarized and their roles in the neuropsychiatric disorders are reviewed in detail.

**Key words:** neurosteroid, neuroactive, depression, cognitive functions

**Bull Clin Psychopharmacol 2004;14:38-49**

## GİRİŞ

**A**drenal bezler, gonadlar ve plaseenta gibi organlarda yapılan ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen steroid hormonlar beyin büyümesi, gelişmesi ve olgunlaşmasında önemli rol oynarlar (1). Genel olarak steroid hormonların, hücre içi reseptörlere bağlanarak gen ifadesinin düzenlenmesinde transkripsiyon faktörleri olarak etki gösterdikleri bilinir (2). Ancak bazı steroidlerin hücrenin yüzeyinde bulunan belirli nörotransmitter reseptörleri ve bunların alt üniteleriyle [ligand kapılı (ligand-gated) iyon kanalları gibi] etkileşerek nöronal uyarılabilirliği değiştirdikleri bulunmuştur. Bu özelliğe sahip olan steroidlere "nöroaktif steroidler" adı verilmiştir (3). Steroidlerin genomik etkileri için ihtiyaç duyulan protein biosentezi nedeniyle dakikadan saatlere kadar değişen bir zaman geçmesi gerekirken, nöroaktif steroidlerin düzenleyici etkileri milisaniye veya saniye

gibi çok daha hızlı sürelerde meydana gelir (4). Böylece merkezi sinir sistemi (MSS) içindeki steroidlerin genomik ve genomik olmayan etkileri, nöronal işlev ve plastisite üzerindeki etkileri için moleküler bir temel oluşturmaktadır.

3 alfa( $\alpha$ ), 5 $\alpha$  tetrahidrodeoksikortikosteron (3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  TH DOC), pregnenolon ve bunun sülfat esteri olan pregnenolon sülfat, 3 $\alpha$ , 5 $\beta$  tetrahidroprogesteron (pregnanolon) ve bunun epimeri olan 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  tetrahidroprogesteron (allopregnanolon), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfat esteri DHEA-sülfat (DHEA-S), androsteron ve 3 $\alpha$  androstenadiol gibi steroidlerin; klasik genomik yol dışında, hücre yüzeyinde bulunan reseptörler yolu ile etki gösteren nöroaktif steroidler olduğu bildirilmiştir (3). Ayrıca progesteron, östradiol ve testosteron gibi klasik steroidler de nöroaktiftir; çünkü bunlar da 5HT-3 reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler (5).

Nörosteroidlerin önemi 1970'li yıllar

<sup>1</sup>Arş. Gör. Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Kayseri - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Şükrü Kartalci, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Melikazi 38039 Kayseri - Turkey

Telefon / Phone: +90-352-437-5702  
Faks / Fax: +90-352-437-5702

Elektronik posta adresi / E-mail address: skartalci@erciyes.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance: 5 Şubat 2004 / February 5, 2004



Sentezdeki biyokimyasal yolların çoğu açığa çıkarılmış olmasına rağmen, nörosteroid yapan hücrelerin aktivitesini kontrol eden düzenek halen tam olarak bilinmemektedir. Gama amino butirik asit (GABA)'in kendisi ve reseptör kompleksinin, nörosteroid yapan enzim aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. Nöroaktif steroidlerin de GABA-A reseptör etkinliğini değiştirerek kendi yapımlarını düzenleyebilecekleri bildirilmiştir (25).

## Nöroaktif steroidlerin farmakolojik etkileri

Nöroaktif steroidler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanır ve böylece hızlı (genomik olmayan) etkiler oluşur. Buna ek olarak allopregnanolon,  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC ve cinsiyet hormonları genomik bir etki de yapabilirler. Genomik olmayan etkiler GABA-A, N-metil D-aspartat (NMDA), nikotinik ve muskarinik asetil kolin, serotonin, kainat, glisin ve sigma reseptörleri üzerine olan modülatör etkileri olarak sıralanabilir. Ayrıca nöron koruyucu, nöron büyümesi ve sinaps oluşumunu artırıcı etkileri de vardır (1).

### A. Genomik olmayan etkiler

#### GABA-A reseptörleri ile etkileşimleri:

Nöroaktif steroidler birçok farklı reseptöre bağlanabilmelerine rağmen, GABA-A reseptörleri ile etkileşimleri çok daha önemlidir. Benzodiazepinlerin yanı sıra barbitüratlar, klometiazol, nöroaktif steroidler, alkol gibi farklı sınıftan birçok ilaç çeşitli alt ünitelerden ve ligand kapılı iyon kanallarının birleşmesinden meydana gelen GABA-A reseptörleri yolu ile etkili olurlar (3). GABA ve benzodiazepinler için GABA-A reseptörlerinde özgün ve doyurulabilir bir bağlantı yeri açıkça tanımlanabilir iken, nöroaktif steroidlerin GABA-A reseptörlerinin beta1 ( $\beta 1$ ) ve  $\alpha 2$  alt ünitelerinde etki gösterdikleri ileri sürülmüştür (26). Allopregnanolon, pregnanolon ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC iyon kanallarının açılış sıklığını artırarak ve açılış süresini uzatarak GABA'nın uyardığı klor akımını artırır. Bu olay sonuçta inhibitör postsinaptik potansiyelde bir artışa yol açar. Bununla birlikte bu nörosteroidlerin mikromolar düzeydeki yüksek konsantrasyonlarda, barbitüratlara benzer şekilde fakat ben-

zodiazepinlerden farklı olarak, intrensek agonist aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Sonuç olarak yukarıda adı geçen nöroaktif steroidler genellikle GABA-A reseptör kompleksinin pozitif allosterik modülatörleri olarak gösterilirler. Allopregnanolon ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC; GABA-A reseptörlerinin bilinen en etkili endojen pozitif allosterik modülatörleridir (3,27). Nöroaktif steroidlerin A halkasındaki  $3\alpha$  hidroksi grubunun varlığı, GABA-A reseptörlerindeki pozitif allosterik aktivite için mutlak bir gerekliliktir (3).  $3\beta$ ,  $5\alpha$  tetrahidroprogesteron GABA reseptörleri üzerine işlevsel bir antagonist olarak etkiyenken,  $5\alpha$  dihidroprogesteron gibi  $5\alpha$  pregnan steroidler inaktiftir (28). Ayrıca pregnenolon sülfat, DHEA ve DHEA-S, GABA reseptörleri üzerine antagonist özellikler gösterirler (3). Çelişkili olarak, negatif GABA-A reseptör modülatörü olmasına rağmen DHEA ve DHEA-S, düşük dozlarda verildiği zaman anksiyolitik özelliktedir (29). Bu özellikler negatif GABA-A reseptör modülatörü olan pregnenolon sülfatın beyindeki konsantrasyonunda bir azalmaya bağlı olabilir. Çünkü DHEA'nın verilmesi beyinde pregnenolon sülfatın konsantrasyonunu azaltır (30). Bu anksiyolitik özellikler DHEA'nın metabolitlerinden pozitif GABA-A reseptör modülatörleri androsteron ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  diol de bağlı olabilir (31).

Allopregnanolon ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC'un genomik olmayan etkileri benzodiazepinlere benzer ve bu nöroaktif steroidler de sedatif, hipnotik, anestetik (32), anksiyolitik (33) ve antikonvülzan (34) etkilere sahiptirler. Allopregnanolonun anksiyolitik etkisine amigdala aracılık eder (35). Belki de bu etki GABA-A reseptörlerinin pozitif modülasyonu yoluyla, beyin bu bölgesindeki nöropeptid Y'nin gen ifadesini artırmasına bağlı olabilir (36). Allopregnanolon ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC'un kas relaksasyonu, anterograd amnezi ve benzodiazepinlerin yaptığı diğer etkilere neden olup olmadığı hakkında ise yeterli veri yoktur.

#### 5HT-3 reseptörleriyle etkileşimleri:

5HT-3 reseptörleri de GABA-A reseptörü gibi ligand kapılı iyon kanalları ailesindedir (37). Ancak  $\alpha$ ,  $\beta$ , gamma ( $\gamma$ ) alt ünitelerinden oluşan GABA-A reseptörlerinin aksine 5HT-3 reseptörleri bir homomer olarak işlevseldir (38). Bu nedenle nöroaktif steroidlerin ligand kapılı iyon kanalları ile etkileşimini anlamada 5HT-3 reseptörleri kullanılabilir. Gonadal steroidlerden  $17\beta$

östradiol ve progesteronun 5HT-3 reseptörlerinde işlevsel bir antagonist olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bu işlevsel antagonizm gebelik sırasındaki bulanlıkların ve postpartum psikozların gelişiminde bir rol oynuyor olabilir. Bu antagonistik özellikler  $17\alpha$  östradiol, mestranol, testosteron, allopregnanolon için de gösterilebilirken; pregnenolon sülfat ve kolesterolle gösterilememiştir. Bu olay, 5HT-3 reseptörlerindeki etkileşimde moleküler yapının önemli olduğunu göstermektedir. Nörosteroidlerle 5HT-3 reseptörlerinin etkileşiminin, serotonin bağlantı bölgeleri yoluyla olmadığı bildirilmiştir (39).

### **Nörosteroidlerin NMDA reseptörleri ve sigma reseptörleri ile etkileşimleri:**

Glutamat reseptörleri ailesinden olan NMDA reseptörleri,  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörleri ve kainat reseptörleri de steroid modülasyonu için hedef reseptörler olarak gösterilmişlerdir (2,40). NMDA reseptörlerinde pregnanolon sülfat negatif, DHEA ve pregnenolon sülfat ise pozitif allosterik bir etki gösterir (41).

Moleküler özellikleri henüz yeterince bilinmese de, NMDA reseptör aktivitesi üzerinde etkileri farmakolojik olarak tanımlanan sigma 1 reseptörleri de nörosteroidler tarafından modüle edilmektedir. DHEA-S sigma 1 reseptör agonisti olarak etkiliyken, pregnenolon sülfat sigma ters agonist ve progesteron sigma antagonist olarak bilinir (42,43). *In vitro* deneyler, sigma ligandlarının beyin sinaptozomlarında noradrenalinin presinaptik geri alınımını inhibe ettiğini ve noradrenalin salınımını artırdığını göstermiştir (44). Dahası DHEA-S ile tedavi NMDA reseptörlerinin sayısını artırmakta (45) ve sonuçta sigma 1 reseptörleri yolu ile NMDA'nın uyardığı noradrenalin salınımı artmaktadır (42). Serotonine gelince bazı sigma 1 reseptör ligandlarının dorsal rafe nükleusundaki serotonin nöronlarının ateşlemesini artırdığı gösterilmiştir (46).

### **Nörosteroidlerle etkileşen diğer reseptörler**

Nikotinik asetilkolin ve glisin reseptörlerinin de nörosteroidlere duyarlı olduğu gösterilmiştir (2). Ayrıca G proteinlerine bağlı çalışan oksitosin reseptörlerinin de steroidleri ligand olarak kullanabildiği bildirilmiştir (47).

## **B. Genomik etkiler**

Hücreye girince allopregnanolon ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC sırası ile  $5\alpha$  dihidroprogesteron ve  $5\alpha$  DH DOC'a okside olur (Şekil 1). Bu maddeler hücre içindeki progesteron reseptörlerine bağlanır ve daha sonra gen ifadesini etkileyerek protein sentezini uyarır (48). Böylece allopregnanolon GABA-A reseptör kompleksinin a4 alt ünitesinin bileşimini değiştirebilir, ki bu da nörosteroid ve benzodiazepinlere duyarlılıkta bir değişime yol açar (27,49).

Allopregnanolon ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC'un diğer genomik etkileri, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve arginin vazopressin (AVP)'in gen ifadesini baskılamasıdır. Böylece nörosteroidler hipotalamo-pitüiter adrenal (HPA) eksenin aktivitesini etkiler ve CRH'nın indüklediği anksiyeteyi azaltır (50). Ayrıca allopregnanolonun periferik ve MSS'nde gen ifadesini etkileyerek miyelin tamerini artırdığı bildirilmiştir (51).

## **Cinsiyet hormonlarının etkileri**

Östrojen, progesteron (52) ve testosteron (53) gibi steroidlerin genomik etkileri yanında ligand kapılı iyon kanalları, G-proteinleri ve nörotransmitter taşıyıcıları üzerine ya da doğrudan ikincil haberci sistem üzerine etkiyle bazı davranışsal etkiler gösterdikleri düşünülmektedir. Östrojenin serotonin, noradrenalin ve asetilkoline agonistik etkileri vardır, ayrıca dopamin-2 reseptörlerini de modüle eder.

Östrojen ve androjenlerin sözel akıcılık, uzaysal hafıza ve ince motor hareketlerdeki beceriler gibi bilişsel işlevler üzerine olumlu etkileri vardır. Östrojenler nöron büyümesi ve sinaps gelişimini artırmak suretiyle nörotrofik ve nöron koruyucu etkiler gösterirler. Ayrıca antioksidan etkileri ve uzun süreli potansiyasyon üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1,52). Östrojenin antioksidan ve serbest radikalleri temizleyici etkisi hem genomik hem de nörotransmitter reseptörlerinden bağımsız bir etki gibi görünmektedir. Ancak östrojenin nöron koruyucu etkisi, kısmen de NMDA reseptör antagonist etkisine bağlı olabilir (2).

Kadınlarda cinsiyet hormonları ile nöromodülatörler arasındaki etkileşimdeki bir bozulmanın duygudurum bozukluklarına yol açabileceği düşünülmektedir. Bu varsayıma göre premenstrüel disforik bozukluk,

postpartum başlangıçlı depresyon ve menopozla ilişkili depresyonun bu dönemlerdeki hormonal değişikliklere bağlı gelişen nörotransmitter işlevlerindeki bozulmalara bağlı olduğu ileri sürülmüştür (52). Örneğin postnatal dönemde azalan östrojen düzeyleri ile postpartum depresyon ilişkili olabilir.

Androjenler ve androjenlerin en potenti ve en fazla bulunanı testosteron ise insanlarda cinsel dürtüleri kontrol etmenin yanı sıra mizaç ve dürtüsel davranışlarla ilişkilidir. Androjenler ve serotonin arasında ters bir ilişkinin olduğu ve androjenlerin libidoyu artırma, dürtü denetimini bozma ve agresyon gibi davranışsal etkilerinin en azından bir kısmının, serotonin aktivitesini azaltıcı etkileri vasıtasıyla oluşabileceği düşünülmektedir (52). Testosteron uzaysal kognisyonu (hafıza ve dikkat gibi) artırırken, sözel yetenekleri azaltıyor olabilir (53). Bazı çalışmalarda hipogonadal erkeklerde testosteron yerine koyma tedavisinin mizacı yükseltici etki yaptığı ve depresyonu düzelttiği bildirilmiştir (54).

Progesteronun da nöroaktif bir steroid olarak, GABA-A reseptörlerinde agonist etkiyle sedatif, hipnotik, anksiyolitik, anestezi, antikonvülsan etkileri vardır (2). Örneğin gebelikteki yorgunluk, artan progesteron düzeylerine bağlı olabilir. Ayrıca progesteron da miyeliniyasyonu artırıcı etkiler gösterebilir (41).

## Nörosteroidlerin davranışsal ve psikiyatrik bozukluklardaki etkileri

### Uyku

Klasik steroid hormonların uyku üzerine düzenleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir. Kortizol verilmesinin yavaş dalga uykusunu artırırken, REM uykusunu kısalttığı bildirilmiştir (55). Nöroaktif steroidlerden  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC'un GABA-A reseptörlerinin etkisini artırarak hipnotik etki gösterdiği bulunmuştur (56). Bunun gibi  $3\alpha$  indirgenmiş nöroaktif steroidlerin uykuya geçiş süresini kısalttığı ve uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılabilirliği söylenmektedir (57). Bunlar benzodiazepinlere benzer bir uyku EEG profili yaparlar. Hem non-REM hem de REM uykusunda EEG'deki delta frekansını azaltırken, iğcik frekansını ve beta frekansını artırır. Böylece bir uyku EEG profili, benzodiazepinler gibi GABA-A reseptör agonistlerince oluşturulur (58). Tek doz DHEA

verilmesinden sonra REM uykusunun arttığı gösterilmiştir. Bu durum GABA-A reseptörlerinde karma agonist-antagonist etkileri ile uyumludur. DHEA-S, EEG üzerinde doza bağlı bir etki yapar ve 50 mg/kg gibi düşük dozlarda iğcik frekans sayısını artırırken, 100 mg/kg gibi bir dozda tam ters etkileri görülmüştür. Uyku yapısı ise her iki dozdan sonra da değişmemiştir (55).

### Stres

Stres ve steroidler arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Steroid ortamındaki değişim beynin bütünlüğü ve toksik ajanlara karşı korunmada önemlidir. Stres, olağan şeylerin dışındaki durumlar olarak tanımlanabilir. Özellikle tahmin edilemeyen ve kontrol dışı durumlar olarak tanımlanan akut stres, kanda kortizol miktarının artışına neden olur (59,60). Beyne kolayca geçebilen steroidlerin, stres durumlarında beyinde de aşırı miktarlara ulaşabildiği ve beyinden atılımının kana göre daha yavaş olduğu belirtilmiştir (61).

Steroid miktarındaki artış davranışları etkiler. Psikolojik stres anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların başlaması ve seyrinde önemli bir role sahiptir (62). Stres sırasında artan kortikosteroid miktarı hipokampal nörodejenerasyona yol açarak depresyona yatkınlık oluşturabilir. Böylece artmış steroid salınışı, erken yaşam olayları ile depresyon arasındaki fizyolojik bağlantıyı oluşturuyor gibi görünmektedir (60,63,64).

Diğer taraftan DHEA-S gibi nörosteroidlerin akut stres durumlarında artarken kronik strese cevap olarak azaldığı bildirilmiştir. DHEA-S'nin önemli antiglukokortikoid etkileri vardır ve akut stres durumlarındaki hiperkortizoleminin yıkıcı etkilerini önleyebileceği ileri sürülmüştür (65).

Bu konuda araştırılmış diğer bir nörosteroid de allopregnanolondur. Çünkü allopregnanolon GABA-A reseptörleri üzerine agonist etkisiyle anksiyolitik özellik gösterir (66). Stres allopregnanolon ve  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC düzeylerini yükseltir. Hayvanlardaki stres modellerinde yükselmiş allopregnanolon seviyeleri prefrontal kortekste azalmış dopamin ve norepinefrin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç, stres cevabında önemli bir sistem olan mezolimbokortikal dopamin yolunun allopregnanolon tarafından etkilendiğini göstermektedir (67). Ayrıca allopregnanolon, hücre içine

girerek oluşturduğu genomik etkiyle plazmada artmış CRH ve ACTH düzeylerini ve ventromedial paravetriküler çekirdekte artmış AVP düzeyini azaltarak ya da strese bağlı asetilkolin salınımını azaltarak, strese karşı oluşan endokrin cevabı değiştirebilir. Yine bu genomik etkiler sonucunda miyelin tamiri için gerekli protein sentezini artırabilir (68). Bu şekilde allopregnanolon stresin yol açtığı olumsuz değişiklikleri düzeltici ve antidepresan etkiler gösterebilir.

### **Anksiyolitik özellikler ve anksiyete bozuklukları üzerine etkileri**

Nörosteroidlerin GABA-A reseptörleri üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle anksiyete bozukluklarının oluşmasında ya da önlenmesinde katkısının olabileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda progesteronun ve  $3\alpha$  indirgenmiş nöroaktif steroid analoglarının anksiyolitik özellik gösterdikleri bulunmuştur (69). Bu etkinin GABA-A reseptörleri üzerindeki pozitif allosterik etkileşimden kaynaklandığı bildirilmiştir. Diğer bir olası açıklama da nörosteroidlerin CRH gen ifadesini azaltarak, CRH'nin yol açtığı anksiyeteye engel olması olabilir (50).

Anksiyete bozukluklarındaki nörosteroid düzeylerini ölçen çalışmalara gelince, mikst anksiyete-depresyonu bulunan kadın hastalarda, negatif GABA-A reseptör modülatörü olan pregnenolon sülfat seviyelerinin plazmada arttığı bildirilmiştir (17). Panik bozukluklu hastalarda ise  $3\alpha$  indirgenmiş nöroaktif steroidlerin arttığı ve bu artışın hiperaktif CRH-hipotalamo pituitar eksen aktivitesinin yıkıcı etkilerini kompanse etmek için olabileceği bildirilmiştir (18). Panik bozukluklu hastalarda deneysel olarak panik atak oluşturulduğu sırada, sodyum laktat verilmesini takiben bu gibi nörosteroidlerin azaldığı, ancak sağlıklı insanlarda böylesi bir azalmanın olmadığı bildirilmiştir. Nöroaktif steroid miktarındaki bu değişim, panik bozuklukta panik atakların patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen azalmış GABAerjik tonla ilişkili olabilir (70).

### **Bilişsel işlevler üzerine etkileri**

Beyin steroid ortamı, yaşam boyunca stres ve hastalıklar gibi durumlarda değişir. Artan steroidlerin beyin için nörotoksik olduğu bilinmektedir. Artmış glukokortikoidlere uzun süre maruz kalan kemirgenlerin hi-

pokampal piramidal nöronlarında kayıplar olduğu ve apikal dendritlerinde atrofi görüldüğü bildirilmiştir (71,72). Bunun altında yatan düzenek, kortikoidlere bağlı olarak glutamat konsantrasyonunun artması olabilir (73). NMDA gibi glutamat analogları hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırarak hücreyi hasara uğratabilir (74). Kortizolün yükselmiş seviyelerinin hipokampal atrofiye yol açarak hafıza gibi bilişsel işlevleri bozduğu bildirilmiştir (75,64).

DHEA'nın, glutamat analogları ve kortikoidlerin nörotoksik etkilerine karşı hipokampusu koruduğu bildirilmiştir. DHEA-S, glukokortikoidlerin uyardığı enzim aktivitelerini inhibe ederek antiglukokortikoid etki gösterebilir (76). Ayrıca, DHEA verilmesinin plazma kortizol seviyelerini azalttığı gösterilmiştir (77).

DHEA'nın yaşla birlikte azaldığı ve yaşlılıkta ortaya çıkan hastalıklarda rol alabileceği bildirilmiştir (78). Alzheimer hastalığı ve multi -infarkt demanslı hastalarda DHEA konsantrasyonunun azaldığı (79) ve bu azalmanın Alzheimer hastalığı riskini artıran bir faktör olduğu bildirilmiştir (80). DHEA-S'nin hafızayı kuvvetlendirici ve anti-amnestik özellikleri vardır (19). DHEA-S, yarışmasız bir NMDA reseptör antagonisti olan dizosilpin ya da muskarinik asetil kolin reseptör antagonisti skopolamin ile oluşmuş hafıza bozukluklarını düzeltir (81,82). Bu durum DHEA-S'nin antiglukokortikoid ya da sigma 1 reseptörlerine etkisiyle açıklanabilir. Ayrıca DHEA-S hipokampusta yüksek kortizol seviyelerinin hafızayı bozucu nörotoksik etkilerini antagonize etmektedir (60). Sigma reseptörleriyle etkileşim ve antiglukokortikoid etkilerinden başka DHEA-S'nin GABA-A ve NMDA reseptörleriyle de etkileşimi, onun bilişsel işlevleri artırıcı etkisinin altında yatan bir mekanizma olarak kabul edilebilir (83,84). DHEA bazı ülkelerde yaşlanmayı azaltıcı ilaç olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte DHEA verilmesinin yaşlılarda ve demanslı hastalarda bilişsel yetileri artırıp artırmadığına ilişkin bir araştırma bulunmamaktadır.

Pregnenolon sülfatın da nöron koruyucu özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (85). Bu nörosteroidlerin beyne doğrudan verilmesinin, kemirgenlerde çeşitli hafıza testlerinde düzelme yaptığı gösterilmiştir (86).

### **Alkol Bağımlılığı**

Alkolün GABA-A reseptörlerine pozitif allosterik et-

kilerini nörosteroidler vasıtası ile yapabileceği öne sürülmektedir. Etanolun hipnotik, anksiyolitik, antidepresan etkilerini artıran allopregnanolon aracılığıyla yaptığı ileri sürülmüştür. Alkolün akut olarak alındığında allopregnanolon düzeylerini artırdığı, yoksunlukta ise bu nörosteroidin azalmasıyla birlikte depresyon riskinin arttığı düşünülmektedir (22).

Alkol bağımlılarında yoksunluk sırasında, GABA reseptörlerine agonist  $3\alpha$  indirgenmiş nöroaktif steroidlerin plazma konsantrasyonları azalmış olarak bulunmuştur. Bu azalma yoksunlukta anksiyete ve ajitasyonun dışında, epileptik nöbetlerin oluşumuna da katkı sağlıyor olabilir (87). Ayrıca alkol yoksunluk döneminde plazma DHEA-S düzeyini ölçen bir araştırmada ise, plazma DHEA-S düzeyleri ile yoksunluk sırasında görülen depresyon arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (88). Yoksunlukta artan DHEA-S'nin, alkolden erken arınma döneminde artmış olan kortizolün (89) etkilerine karşıt olarak ya da serotoninin aktivitesini artırarak yoksunluk dönemindeki depresyon riskini azaltabileceği öne sürülmektedir.

### Depresyon ve nörosteroidlerin antidepresan özellikleri

Allopregnanolon verilmesi depresyonlu fare modellerinde antidepresan etki yapar (90). Bu antidepresan etkiler HPA eksen aktivitesi, noradrenalin ve serotonin nöron iletimi üzerindeki allopregnanolonun etkilerinin bir sonucu olabilir. CRH ve AVP salınımlarındaki artmanın depresyonla nedensel bir ilişkiye sahip olduğu düşünülmektedir (91,92). Allopregnanolon gibi benzodiazepin ligandları ile hipotalamik GABA-A reseptörlerinin uyarılması, noradrenerjik uyarımla oluşan CRH mRNA ifadesini, CRH salınımlarını, AVP'nin gen ifadesini ve plazma ACTH seviyelerini azaltır (93,94).

HPA sistemindeki bu etkilerine ek olarak allopregnanolonun antidepresan etkileri, nörotransmitterler üzerindeki etkilerinden de kaynaklanıyor olabilir. Noradrenalin ve serotonin iletiminin artması antidepresan etkiye yol açar (95). Noradrenalin salınımı, noradrenerjik sinir sonlanımları üzerinde yerleşmiş olan GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu ile uyandırılır (96). Serotonin reseptörleri üzerinde allopregnanolonun etkisinin önemli sınırlı gibi görünmektedir. Çünkü allopregnanolon, ligand kapılı 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinde serotonin bağlantı

bölgeleri yoluyla değil; allosterik bir düzenek yoluyla, göreceli olarak zayıf bir işlevsel antagonist olarak etkilidir (39).

Allopregnanolonun aracılık ettiği bu antidepresan mekanizmaları araştıran çok az klinik çalışma vardır. Depresyonlu hastaların allopregnanolon ve pregnanolon serum ve BOS düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Bu seviyeler fluoksetin, fluvoksamin (97,98) ve seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olmayan antidepresanlarla (12,97) başarılı tedavilerden sonra normale dönmüşlerdir. Bununla birlikte depresyon hastalarında plazma  $3\alpha$ ,  $5\alpha$  TH DOC ve öncüllerinin plazma seviyeleri, kontrol vakalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12).

Plazma DHEA-S seviyelerinde kişiler arasında büyük farklar bulunmakla birlikte (78), DHEA ve DHEA-S insanlarda dolaşımdaki kanda en fazla bulunan steroid hormonlardır. Yaşlılık ve stres durumlarında bu hormonların düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (1). Depresyonda ise plazma DHEA-S düzeyini ölçen çalışmalarda düşük, normal ve yüksek değerleri bildiren çelişkili veriler bulunmaktadır (24). Ayrıca normal bir kortizol düzeyine rağmen DHEA seviyesinin düşük olması, işlevsel bir hiperkortizolemiye yol açabilir (99). Bu nedenle depresyonda kortizol/DHEA-S oranının daha fazla bilgi verici olabileceği düşünülmüş ve depresyonlu hastalarda kortizol/DHEA-S oranı, kontrol vakaları ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (100). Kortizol/DHEA-S oranlarındaki bu farklılığın, kortizolden çok DHEA-S'den kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (101,102).

DHEA'nın depresyonlu hastalara verilmesinin ardından, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) puanlarında anlamlı düzeyde azalmalar olduğu bildirilmiştir (83). Benzer etkiler distimli hastalarda ve farelerin depresyon modellerinde de elde edilmiştir (84).

DHEA'nın antidepresan etkileri sigma 1 reseptör agonisti DHEA-S (43) ile noradrenalin ve serotonin iletimi arasındaki karşılıklı etkileşimle açıklanabilir. DHEA-S'nin sinaptik noradrenalin miktarını, dorsal rafe nükleusundaki serotonin nöronlarının ateşleme aktivitesini ve hipotalamik serotonin seviyesini artırdığı gösterilmiştir (42,46,103).

Kortizolün yükselmiş seviyeleri bilişsel işlevleri bozar ve depresif duygudurumla ilişkilidir (75). Cushing

sendromu ve depresyonda antiglukokortikoid tedavinin antidepresan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (65). Böylece DHEA tedavisini takiben depresyonlu hastalar-daki HDDÖ skorlarındaki azalmaya, DHEA-S'nin bilişsel işlevleri artırıcı etkisinin de katkı sağlıyor olabileceği düşünülebilir (83,84).

Ayrıca elektrokonvülsif tedavinin DHEA-S düzeyinde bir artışa yol açtığı bulunmuştur (104). Hatta belirgin derecede yüksek bazal plazma DHEA-S düzeyi bulunan depresyonlu hastaların elektrokonvülsif tedaviye dirençli oldukları da bildirilmiştir (105).

## Nörosteroidlerin antidepresanların tedavi edici etkilerindeki rolleri

Serotonin seçici geri alım inhibitörleri (SSRI)'nin antidepresan etkileri sinaptik serotonin konsantrasyonunu artırmadaki yetenekleri ile açıklanmasına rağmen (106), son bulgular serotonerjik etkiden bağımsız başka mekanizmaların da olabileceğini göstermektedir. SSRI'nin allopregnanolon gibi anksiyolitik ve mizaç yükseltici etkileri olan nörosteroidleri artırarak antidepresan etki oluşturabilecekleri ileri sürülmüştür (24,107).

3 $\alpha$  HSOR enzimi 5 $\alpha$  dihidroprogesteronun 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  tetrahidroprogesterona dönüşümünü katalizler. Depresyonlu fare modellerinde bu enzim aktivitesindeki bir azalmaya bağlı olarak 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  tetrahidroprogesteron düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (108). Fluoksetin, sertralin ve paroksetin gibi SSRI'ların, spesifik bir etkiyle 5 $\alpha$  dihidroprogesteronun için 3 $\alpha$  HSOR enziminin aktivitesini indirgeme yönünde artırarak; ratların beyinde 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  tetrahidroprogesteron konsantrasyonunu artırdıkları

bildirilmiştir (109,110). Aynı etki daha potent bir SSRI olan sitalopramla elde edilememiştir. Bu durum 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$  tetrahidroprogesteronun beyin içeriğindeki artışının, serotonerjik yolla olmadığını düşündürmektedir (111).

Sonuç olarak bu bulgular depresyonun oluşumunda ve antidepresanların etki mekanizmasını açıklamada nöroaktif steroidlerin de bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

## Sonuç

Steroid hormonların genomik yolla beyin üzerinde etkilerinin olduğu eskiden beri bilinmekteydi. Ancak nöroaktif steroidlerin hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerle etkileşimi ve DHEA gibi nörosteroidlerin antiglukokortikoid etkilerinin olduğunun anlaşılması ile birlikte, steroidlerin beyin işlevleri üzerinde başka düzeylerle de etkili olabileceği anlaşılmıştır. Nörosteroidler genomik ve genomik olmayan etkiler yoluyla davranışsal etkiler oluşturmaktadır. Hatta premenstrüel disforik bozukluk, anksiyete bozuklukları, kognitif bozukluklar, alkol bağımlılığı ve depresyon gibi nöropsikiyatrik bozuklukların oluşumunda ve antidepresanların etki mekanizmasında da rol oynadıkları anlaşılmıştır. Ancak nörosteroidler hakkında bilinenlerin çoğu hayvanlar üzerinde yapılmış çalışmalara dayanmaktadır ve insanlar üzerinde yapılmış çok az klinik çalışma vardır. Dolayısıyla psikiyatrik bozukluklarda nörosteroidlerin rolünü araştıran klinik çalışmalara gereksinim vardır. Bu konudaki yeni bulgular belki de psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

## Kaynaklar:

1. Stoffel-Wagner B. Neurosteroid metabolism in the human brain. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:669-679
2. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999; 22:410-416
3. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992; 6:2311-2322
4. McEwen BS. Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12:141-147
5. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex-steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17:402-439
6. Holzbauer M. Physiological aspects of steroids with anaesthetic properties. *Med Biol* 1976; 54:227-242
7. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23:963-987
8. Corpechot C, Robel P, Axelson M, Sjovall J, Baulieu EE. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:4704-4707
9. Corpechot C, Synguelakis M, Talha S, Axelson M, Sjovall J, Vihko R, Baulieu EE, Robel P. Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. *Brain Res* 1983; 270:119-125

10. Cheney DL, Uzunov D, Costa E, Guidotti A. Gas chromatographic-mass fragmentographic quantitation of 3 $\alpha$ -hydroxy 5 $\alpha$ -pregnan-20-one (allopregnanolone) and its precursors in blood and brain of adrenalectomized and castrated rats. *J Neurosci* 1995; 15:4641-4650
11. Biggio G, Follesa P, Sanna E, Purdy RH, Concas A. GABAA-receptor plasticity during long-term exposure to and withdrawal from progesterone. *Int Rev Neurobiol* 2001; 46:207-241
12. Ströhle A, Romeo E, Hermann B, Pasini A, Spalletta G, di Michele F, Holsboer F, Rupprecht R. Concentrations of 3  $\alpha$ -reduced neuroactive steroids and their precursors in plasma of patients with major depression and after clinical recovery. *Biol Psychiatry* 1999; 45:274-277
13. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, Pedersen CA, Morrow AL. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49:788-797
14. Monteleone P, Luisi M, Colurcio B, Casarosa E, Monteleone P, Iorio R, Genazzani AR, Maj M. Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Psychosom Med* 2001; 63:62-68
15. Strous RD, Spivak B, Yoran-Hegesh R, Maayan R, Averbuch E, Kotler M, Mester R, Weizman A. Analysis of neurosteroid levels in attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4:259-264
16. Spivak B, Maayan R, Kotler M, Mester R, Gil-Ad I, Shtaf B, Weizman A. Elevated circulatory level of GABAA antagonistic neurosteroids in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychol Med* 2000; 30:1227-1231
17. Bicikova M, Tallová J, Hill M, Krausova Z, Hampl R. Serum concentrations of some neuroactive steroids in women suffering from mixed anxiety-depressive disorder. *Neurochem Res* 2000; 25:1623-1627
18. Brambilla F, Biggio G, Pisu MG, Bellodi L, Perna G, Bogdanovich-Djukic V, Purdy RH, Serra M. Neurosteroid secretion in panic disorder. *Psychiatry Res* 2003; 118:107-116
19. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as neuroactive neurosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:4089-4091
20. Bernardi F, Lanzone A, Cento RM, Spada RS, Pezzani I, Genazzani AD, Luisi S, Luisi M, Petraglia F, Genazzani AR. Allopregnanolone and dehydroepiandrosterone response to corticotropin releasing factor in patients suffering from Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:466-471
21. Nicolas LB, Pinoteau W, Papot S, Routier S, Guillaumet G, Mortaud S. Aggressive behavior induced by the steroid sulfatase inhibitor COUMATE and by DHEAS in CEJH mice. *Brain Res* 2001; 922:216-222
22. Khisti RT, Penland SN, VanDoren MJ, Grobin AC, Morrow AL. GABAergic neurosteroid modulation of ethanol actions. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3:87-95
23. Schumacher M, Akwa Y, Guennoun R, Robert F, Labombarda F, Desarnaud F, Robel P, De Nicola AF, Baulieu EE. Steroid synthesis and metabolism in the nervous system: trophic and protective effects. *J Neurocytol* 2000; 29:307-326
24. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165:97-110
25. Do-Rego JL, Mensah-Nyagan GA, Beaujean D, Vaudry D, Sieghart W, Luu-The V, Pelletier G, Vaudry H. Gamma-aminobutyric acid, acting through gamma-aminobutyric acid type A receptors, inhibits the biosynthesis of neurosteroids in the frog hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:13925-13930
26. Rick CE, Ye Q, Finn SE, Harrison NL. Neurosteroids act on the GABA(A) receptor at sites on the N-terminal side of the middle of TM2. *Neuroreport* 1998; 9:379-383
27. Puia G, Santi MR, Vicini S, Pritchett DB, Purdy RH, Paul SM, Seeburg PH, Costa E. Neurosteroids act on recombinant human GABAA receptors. *Neuron* 1990; 4:759-765
28. Maitra R, Reynolds JN. Modulation of GABAA receptor function by neuroactive steroids: evidence for heterogeneity of steroid sensitivity of recombinant GABAA receptor isoforms. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76:909-920
29. Melchior CL, Ritzmann RF. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47:437-441
30. Young J, Corpechot C, Haug M, Gobaille S, Baulieu EE, Robel P. Suppressing effects of dehydroepiandrosterone and 3 beta-methyl- androst-5-en-17-one on attack towards lactating female intruders by castrated male mice. *Brain Neurosteroids. Biochem Biophys Res Commun* 1991; 174:892-897
31. Wilson MA, Biscardi R. Influence of gender and brain region on neurosteroid modulation of GABA responses in rats. *Life Sci* 1997; 60:1679-1691
32. Norberg L, Wahlstrom G, Bäckström T. The anaesthetic potency of 3  $\alpha$ -hydroxy-5  $\alpha$ -pregnan-20-one and 3  $\alpha$ -hydroxy-5  $\beta$ -pregnan-20-one determined with an intravenous EEG-threshold method in male rats. *Pharmacol Toxicol* 1987; 61:42-47
33. Bitran D, Dugan M, Renda P, Ellis R, Foley M. Anxiolytic effects of the neuroactive steroid pregnanolone (3  $\alpha$ -OH-5  $\beta$ -pregnan-20-one) after microinjection in the dorsal hippocampus and lateral septum. *Brain Res* 1999; 850:217-224
34. Kokate TG, Svensson BE, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with gamma-aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:1223-1229
35. Akwa Y, Purdy RH, Koob GF, Britton KT. The amygdala mediates the anxiolytic-like effect of the neurosteroid allopregnanolone in rat. *Behav Brain Res* 1999; 106:119-125
36. Ferrara G, Serra M, Zammaretti F, Pisu MG, Panzica GC, Biggio G, Eva C. Increased expression of the neuropeptide Y receptor Y11 gene in the medial amygdala of transgenic mice induced by long-term treatment with progesterone or allopregnanolone. *J Neurochem* 2001; 79:417-425
37. Tecott LH, Julius D. A new wave of serotonin receptors. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3:310-315
38. Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D. Primary structure and functional expression of the 5HT3 receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* 1991; 254:432-437

39. Wetzel CH, Hermann B, Behl C, Pestel E, Rammes G, Zieglgansberger W, Holsboer F, Rupprecht R. Functional antagonism of gonadal steroids at the 5-hydroxytryptamine type 3 receptor. *Mol Endocrinol* 1998; 12:1441-1451
40. Park-Chung M, Wu FS, Farb DH. 3-hydroxy-5beta-pregnan-20-one sulfate: a negative modulator of the NMDA-induced current in cultured neurons. *Mol Pharmacol* 1994; 46:146-150
41. Mellon SH, Griffin LD. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:35-43
42. Monnet FP, Mahe V, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3774-3778
43. Maurice T, Roman FJ, Privat A. Modulation by neurosteroids of the in vivo (+)-[3H] SKF-10,047 binding to sigma 1 receptors in the mouse forebrain. *J Neurosci Res* 1996; 46:734-743
44. Rogers C, Lemaire S. Role of the sigma receptor in the inhibition of [3H]-noradrenaline uptake in brain synaptosomes and adrenal chromaffin cells. *Br J Pharmacol* 1991; 103:1917-1922
45. Wen S, Dong K, Onolfo JP, Vincens M. Treatment with dehydroepiandrosterone sulfate increases NMDA receptors in hippocampus and cortex. *Eur J Pharmacol* 2001; 430:373-374
46. Bermack JE, Debonnel G. Modulation of serotonergic neurotransmission by short- and long-term treatments with sigma ligands. *Br J Pharmacol* 2001; 134:691-699
47. Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH. Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 1998; 392:509-512
48. Rupprecht R, Reul JM, Trapp T, van Steensel B, Wetzel C, Damm K, Zieglgansberger W, Holsboer F. Progesterone receptor-mediated effects of neuroactive steroids. *Neuron* 1993; 11:523-530
49. Biggio G, Barbaccia ML, Follesa P, Serra M, Purdy RH, Concas A. Neurosteroids and GABAA receptor plasticity. In: Martin DL, Olsen RW (Eds). *GABA in The Nervous System: The View at Fifty Years*. Philadelphia: Williams and Wilkins, 2000:207-232
50. Patchev VK, Shoaib M, Holsboer F, Almeida OF. The neurosteroid tetrahydroprogesterone counteracts corticotropin-releasing hormone-induced anxiety and alters the release and gene expression of corticotropin-releasing hormone in the rat hypothalamus. *Neuroscience* 1994; 62:265-271
51. Schumacher M, Guennoun R, Mercier G, Desarnaud F, Lacor P, Benavides J, Ferzaz B, Robert F, Baulieu EE. Progesterone synthesis and myelin formation in peripheral nerves. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37:343-359
52. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 2003; 74:67-83
53. Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: Pathogenic and therapeutic interactions. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4:14-20
54. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgoz N, Klubanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:60-65
55. Steiger A. Sleep and endocrinology. *J Int Med* 2003; 254:13-22
56. Mendelson WB, Martin JV, Perlis M, Wagner R. Arousal induced by injection of triazolam into the dorsal raphe nucleus of rats. *Neuropsychopharmacology* 1987;1:85-88
57. Edgar DM, Seidel WF, Gee KW, Lan NC, Field G, Xia H, Hawkinson JE, Wieland S, Carter RB, Wood PL. CCD-3693: an orally bioavailable analog of the endogenous neuroactive steroid, pregnanolone, demonstrates potent sedative hypnotic actions in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282:420-429
58. Lancel M, Faulhaber J, Holsboer F, Rupprecht R. The GABAA receptor antagonist picrotoxin attenuates most of the sleep changes induced by progesterone. *Psychopharmacology* 1999; 141:213-219
59. Selye H. *The Stress of Life*. New York: McGraw-Hill, 1978.
60. Herbert J. Neurosteroids, brain damage, and mental illness. *Exp Gerontol* 1998; 33:713-727
61. Martensz ND, Herbert J, Stacey PM. Factors regulating levels of cortisol in cerebrospinal fluid of monkeys during acute and chronic hypercortisolemia. *Neuroendocrinology* 1983; 36:39-48
62. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment scale. *J Psychosom Res* 1967; 11:213-218
63. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48:755-765
64. Kılıç C, Eşel E. Stres tepkisi süreci. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12:41-48
65. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999; 61:698-711
66. Bitran D, Purdy RH, Kellogg CK. Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABAA receptor function. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45:423-428
67. Zimmerberg B, Brown RC. Prenatal experience and postnatal stress modulate the adult neurosteroid and catecholaminergic stress responses. *Int J Dev Neurosci* 1998; 16:217-228
68. Wolkowitz OM, Reus VI. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: new models of the pathophysiology and treatment of depression. *World J Biol Psychiatry* 2002; 4:98-102
69. Bitran D, Shiekh M, McLeod M. Anxiolytic effect of progesterone is mediated by the neurosteroid allopregnanolone at brain GABAA receptors. *J Neuroendocrinol* 1995; 7:171-177
70. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:139-168
71. Magarinos AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 neurons: comparison of stressors. *Neuroscience* 1995; 69:83-88
72. Sapolsky R.M. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: The current state of confusion. *Stress* 1996; 1:1-19 48

73. Virgin CE, Ha TPT, Packan DR, Tombaugh C, Yang SH, Horner HC, Sapolsky RM. Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes Implications for glucocorticoid neurotoxicity. *J Neurochem* 1991; 57:1422-1428
74. Chuo YC, Lin WJ, Sapolsky RM. Glucocorticoids increase extracellular [3H]D-aspartate overflow in hippocampal cultures during cyanide-induced ischemia. *Brain Res* 1994; 654:8-14
75. Wolkowitz OM. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19:233-255
76. Browne ES, Porter JR, Correa G, Abadie J, Svec F. Dehydroepiandrosterone regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the Zucker rat. The obesity research program. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:517-524
77. Wolf OT, Koster B, Kirschbaum C, Pietrowsky R, Kern W, Hellhammer DH, Born J, Fehm HL. A single administration of dehydroepiandrosterone does not enhance memory performance in young healthy adults, but immediately reduces cortisol levels. *Biol Psychiatry* 1997; 42:845-848
78. Thomas G, Frenoy N, Legrain S, Sebag-Lanoe R, Baulieu EE, Debuire B. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1273-1276
79. Näsmän B, Olsson B, Bäckström T, Eriksson S, Grankvist K, Viitänen M, Bucht G. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease and in multiinfarct dementia. *Biol Psychiatry* 1991; 30:684-690
80. Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT. DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000; 47:161-163
81. Urani A, Privat A, Maurice T. The modulation by neurosteroids of the scopolamine-induced learning impairment in mice involves an interaction with sigma (sigma) receptors. *Brain Res* 1998; 799:64-77
82. Zou LB, Yamada K, Sasa M, Nakata Y, Nabeshima T. Effects of sigma (sigma) receptor agonist SA4503 and neuroactive steroids on performance in a radial arm maze task in rats. *Neuropharmacology* 2000; 39:1617-1627
83. Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E. Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 1999; 156:646-649
84. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1533-1541
85. Weaver CE, Jr, Park-Chung M, Gibbs TT, Farb DH. 17-estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. *Brain Res* 1997; 761:338-341
86. Flood JF, Morley JE, Roberts E. Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and of steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1567-1571
87. Romeo E, Brancati A, De Lorenzo A, Fucci P, Furnari C, Pompili E, Sasso GF, Spalletta G, Troisi A, Pasini A. Marked decrease of plasma neuroactive steroids during alcohol withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:366-369
88. Heinz A, Weingartner H, George D, Hommer D, Wolkowitz OM, Linnoila M. Severity of depression in abstinent alcoholics is associated with monoamine metabolites and dehydroepiandrosterone- sulfate concentrations. *Psychiatry Res* 1999; 89:97-106
89. Esel E, Sofuoglu S, Aslan SS, Kula M, Yabanoglu I, Turan MT. Plasma levels of beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol during early and late alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:572-576
90. Khisti RT, Chopde CT, Jain SP. Antidepressant like effect of the neurosteroid 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one in mice forced swim test. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67:137-143
91. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:477-501
92. Eşel E. Depresyondaki nöroendokrinolojik bulgular. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2002; 4:35-50
93. Patchev VK, Hassan AH, Holsboer DF, Almeida OF. The neurosteroid tetrahydroprogesterone attenuates the endocrine response to stress and exerts glucocorticoid like effects on vasopressin gene transcription in the rat hypothalamus. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15:533-540
94. Givalois L, Grinevich V, Li S, Garcia-DeYebenes E, Pelletier G. The octadecaneuropeptide-induced response of corticotropin releasing hormone messenger RNA levels is mediated by GABAA receptors and modulated by endogenous steroids. *Neuroscience* 1998; 85:557-567
95. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:5-12
96. Peoples RW, Giridhar J, Isom GE. Gamma aminobutyric acid enhancement of potassium stimulated release of [3H] norepinephrine by multiple mechanisms in rat cortical slices. *Biochem Pharmacol* 1991; 41:119-123
97. Romeo E, Ströhle A, Spalletta G, di Michele F, Hermann B, Holsboer F, Pasini A, Rupprecht R. Effects of antidepressant treatment on neuroactive steroids in major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155:910-913
98. Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, Rasmusson A, Uzunov DP, Costa E, Guidotti A. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3239-3244
99. Goodyer M, Herbert J, Altham PM, Pearson J, Secher SM, Shiers HM. Adrenal secretion during major depression in 8 to 16 year olds. I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. *Psychol Med* 1996; 26:245-256
100. Hechter O, Grossman A, Chatterton R-TJ. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. *Med Hypoth* 1997; 49:85-91
101. Osran H, Reist C, Chen CC, Lifrak ET, Chic-DeMet A, Parker LN. Adrenal androgens and cortisol in major depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:806-809
102. Scott LV, Salahuddin F, Cooney J, Svec F, Dinan TG. Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, in depression and in health. *J Affect Disord* 1999; 54:129-137

103. Abadie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Porter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat. *Obes Res* 1993; 42:662-669
104. Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry* 2000; 48:989-995
105. Maayan R, Yagorowski Y, Grupper D, Weiss M, Shtauf B, Kaoud MA, Weizman A. Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry* 2000; 48:693-701
106. Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1995: 933-944
107. Nechmad A, Maayan R, Spivak B, Ramadan E, Poyurovsky M, Weizman A. Brain neurosteroid changes after paroxetine administration in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13:327-332
108. Dong E, Matsumoto K, Uzunova V, Sugaya I, Takahata H, Nomura H, Watanabe H, Costa E, Guidotti A. Brain 5 alpha-dihydroprogesterone and allopregnanolone synthesis in a mouse model of protracted social isolation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:2849-2854
109. Uzunov DP, Cooper TB, Costa E, Guidotti A. Fluoxetine-elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:12599-12604
110. Griffin LD, Mellon SH. Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:13512-13517
111. Matsumoto K, Uzunova V, Pinna G, Taki K, Uzunov DP, Watanabe H, Mienville JM, Guidotti A, Costa E. Permissive role of brain allopregnanolone content in the regulation of pentobarbital-induced righting reflex loss. *Neuropharmacology* 1999; 38:955-963