

# Y

## AŞLI KADIN VE ERKEKLERDE DEPRESİF DUYGUDURUM VE ENDOJEN SEKS HORMONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

### GİRİŞ

Seks hormonları beynin organizasyonunun gelişmesinde ve aktivasyonunda önemli role sahiptir. Seks hormonlarının duygudurum üzerine etkileri daha çok östrojen üzerine yoğunlaşmıştır. Estradiol'ün (E2) serotonerjik sistem üzerinden duygudurumu etkilediği düşünülmektedir. Depresyon için en kabul gören teori depresif hastalarda merkezî serotonerjik fonksiyonda defisit veya bozukluk olduğu teoridir (Maes ve Meltzer 1995). E2 beynin östrojen reseptörü içeren bölgelerindeki serotonin reseptör yoğunluğunu azaltır ve MAO'nun (mono amin oksidaz) parçalanma hızını artırır. Sonuçta E2 beyinde serotonin konsantrasyonunu artırır, bu da duygudurumu yükseltir (Biegon ve ark. 1982).

Östrojen kullanan yaşlı kadınlarda depresif semptom prevalansı kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (Palinkas ve Barrett-Connor 1992). Seks hormonlarından progesteron ise, östrojenin duygudurum ve kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumlu etkilerini azaltır. Progesteron MAO aktivitesini artırarak serotonin katabolizmasını artırır, böylece serotonin seviyeleri düşer. (McEwen ve Woolley 1994).

Testosteron ile duygudurum ilişkisi daha çok hipogonadal erkeklerde araştırılmış ve depresyon skorları ögonodal erkeklerden daha yüksek bulunmuş ve androjen tedavi-

### Deniz Suna Erdinçler

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada ambulatuar kadın ve erkek yaşlılarda endojen seks hormon seviyeleri ile depresif duygudurum arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

**Yöntem:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Geriatri polikliniğine başvuran 102 kadın ve erkek hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubunun 80'ini kadın, 22'sini erkek hasta oluşturdu. Çalışmaya katılanların yaş ortalamaları kadın ve erkekte sırasıyla 69,47 +/-8,31 ve 76,23 +/-7,95 idi. Duygudurum ve depresyon Geriatrik Depresyon Ölçeği, kognitif işlevleri ise Mini Mental Test kullanılarak değerlendirildi. Beş hasta demansı olduğu için çalışmadan çıkartıldı. On iki hasta ise kan vermeyi kabul etmedi. 85 hastanın plâzma östradiol (E2), testosteron, progesteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyeleri kemiluminesens yöntemiyle, androstenedion seviyeleri ise radyoimmünassay ile ölçüldü.

**Bulgular:** Pearson korelasyonu ile kadın ve erkekte yaş ile seks hormonları ve depresyon skorları arasındaki ilişki araştırıldı. Kadında, DHEA-S ve Androstenedion ile yaş arasında anlamlı negatif bir ilişki (sırasıyla p=0.01 ve p=0.05) bulundu. Erkekte ise yaşla seks hormonları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Depresif duygudurum skorları üzerine yaş ve hormonların etkisi multivariate lineer regresyon metodu ile değerlendirildi. Depresif duygudurum kadın ve erkekte androstenedion ile anlamlı negatif bir korelasyon (sırasıyla, p=0.05 ve p=0.01) gösterdi. Bu ilişki yaş ve diğer hormonların etkilerinden bağımsızdı. Ayrıca erkekte testosteron ile depresif duygudurum arasında zayıf (r =-0.30) negatif yönde ve geçermeli (p=0.05) bir ilişki saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** Yaşlanmayla seks hormonlarındaki azalma ile depresyon sıklığındaki artış arasında ilişki varlığı farklı hasta gruplarında ve farklı ölçümlerle araştırılmış, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada depresif duygudurum skorları ile seks hormonlarından sadece androstenedion arasında hem kadın hem de erkekte anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur. Adrenal bir steroid olan bu hormonun duygudurum üzerine olan etkileri başka çalışmalarla da desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** yaşlı, depresif duygudurum, seks hormonları

### RELATIONSHIPS BETWEEN DEPRESSIVE MOOD AND ENDOGENOUS SEX HORMONE LEVELS IN ELDERLY WOMEN AND MEN

#### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study was to determine whether endogenous sex steroid hormone levels are associated with depressed mood in ambulatory older women and men.

**Method:** One hundred and two elderly patients admitted to the geriatric outpatient unit of Cerrahpaşa Medical School were recruited in this study. The mean ages of the women and men patients admitted to the study were 69.47 +/-8.31 and 76.23 +/-7.95, respectively. Mood and depression were assessed with the Geriatric Depression Scale, and cognitive functions were assessed with the Mini-Mental State Examination. Five patients were excluded from the study because of presence of dementia. Twelve patients refused blood hormone assay. Estradiol (E2), testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels were analyzed with chemiluminescence; androstenedion levels were analyzed with radioimmunoassay.

**Results:** Relationships between age and sex hormones, age and depression scores were evaluated with Pearson correlation method. A negative correlation between DHEA-S and age (p=0.01), androstenedion and age (p=0.05) was found in women. In men, no meaningful correlation was found between the age and sex hormones. The influence of the age and sex hormones levels on the depressive mood scores was evaluated by the multivariate li-

si duygudurum skorlarını azaltmıştır (Burris ve ark. 1992) Yaşlı erkeklerde yapılan bir çalışmada da serbest testosteron seviyeleri ile depresif duygudurum skorları arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulunmuştur (Barret-Connor ve ark. 1999).

Androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) her iki cinste de adrenal bezi ve gonadlar tarafından üretilen hormonlardır. İkisi de androjen ve östrojen biyosentez yolunda bulunur. (Vermeulen 1983); dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), yaşlıda erişkindeki zirve değerinin %25'ine kadar azalır ve DHEA-S'nin yaşlanma olayında önemli rol oynadığına inanılmaktadır (Yen 1999a). DHEA-S, yaşlı ve orta yaşlılarda yapılan çalışmaların bazılarında duygudurumu düzeltmiş (Bloch ve ark. 1999, Morales 1994, Wolkowitz ve ark. 1997), bazı çalışmalarda ise bu etki görülmemiştir (Wolf ve ark. 1997). Androstenedion, DHEA'dan sentez edilir, testosteron veya östrojene çevrilir. Androstenedionun klinik etkileri hakkında çok bilgi yoktur.

Depresif semptom prevalansı yaşlıda genç erişkinde daha yüksek olmasına rağmen psikososyal risk faktörleri (sosyal izolasyon, kronik hastalıklar, fonksiyonel yetersizlik gibi) kontrol altına alındığında yaşlılarda depresyon riskinin gençlerden daha yüksek olmadığı bildirilmektedir (Roberts 1997). Buna karşılık, toplum içinde yaşayan yaşlılarda majör depresif hastalık kriterlerini taşımayan ciddi depresif semptom prevalansı %20'dir (Scogin 1994). Seks hormonlarında yaşlanmayla meydana gelen azalmaların depresif semptom prevalansında artmaya neden olduğunu ile ilgili çalışmaların yanında, bu görüşü destekleyen çalışmalar da vardır.

Bu çalışmada toplum içinde yaşayan, bağımsız kadının ve erkek 55 yaşın üstündeki yaşlılarda **a)** seks hormonlarının yaşla ilişkisi, **b)** depresif duygudurum ile seks hormonları arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.

## YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Polikliniği'ne başvuran 55 yaş üzerindeki 102 hasta katıldı. Poliklinik başvuruları sırasında günlük yaşamlarını etkileyecek fiziksel kısıtlamalarının olmaması koşulu arandı. Kognitif fonksiyonları Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE) ile değerlendirildi. Mini Mental skoru 20'nin altında olan 5 hasta çalışmadan çıkartıldı. On iki hasta ise hormon ölçümleri için kan vermeyi kabul etmedi. Çalışmayı kabul eden 85 hastanın 20'si erkek, 65'i kadındı. Grubun yaş dağılımı erkekte 60 ilâ 93 arasında olup, ortalama 76.23±/7.95, kadında ise 55 ilâ 89 arasında olup, ortalama 69.47±/8.31 idi. Duygudurum ve

near regression method. The depressive mood showed a negative correlation with androstenedion levels in women and men ( $p=0.01$  and  $p=0.05$  respectively). This relationship was free from the effects of the age and other hormone levels. In addition, a poor ( $r=-0.530$ ) negative but significant ( $p=0.05$ ) correlation was found between testosterone and depressive mood in men.

**Discussion and Conclusion:** The relationships between increasing frequency of depression and decreasing sex hormone levels in aging were investigated in different patients groups with various analyzing methods, and contradictory results were concluded. In this study, a negative meaningful correlation was found between only androstenedion and depressive mood scores in women and men. Other investigations are warranted for the effects of this adrenal steroid hormone on the mood.

**Keywords:** elderly, depressive mood, sex hormones

depresyon Yasavage ve arkadaşları (1983) tarafından oluşturulan, geçerlilik ve güvenilirlik incelemesi yapılmış olan yaşlı nüfusa yönelik bir depresyon ölçeği olan Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) ile değerlendirildi. Bu ölçeğin Türk yaşlı nüfusunda depresyon tanısı koymaktaki geçerlilik ve güvenilirliği Ertan ve arkadaşları (1997) tarafından da gösterilmiştir. Ölçeğin doldurulmasında deneklerin kendilerinin okuyarak doldurması esasına göre uygulama yapılırken sadece dört denegin okuma yazması olmadığından araştırmacı tarafından sorular hiç bir yorum veya açıklama yapılmaksızın okunarak yardımcı olundu. Hastalardan GDÖ'ni doldurduktan sonra hormon tâtini için saat 08 ilâ 10 arasında 10 ml düz kan alındı. Bütün kanlar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na gönderildi, orada santrifüje edilip, çalışılincaya kadar -70°C derecede saklandı.

Östradiol, progesteron ve testosteron, Beckman Coulter Access markalı cihazda kemiluminesens yöntemiyle Roche marka kitler kullanılarak çalışıldı. DHEA-S ise Roche Elecysis E170 markalı cihazda kemiluminesens yöntemiyle Roche marka kitler kullanılarak çalışıldı. Androstenedion, radioimmünassay yöntemiyle DSL 3800 markalı kit kullanılarak çalışıldı. Okumalar RIASTAR gama sayacında yapıldı.

İstatistiksel yöntem: Seks hormonları ile depresif duygudurum skorları arasındaki ilişkiyi araştırmak için multivariate linear regression metodu kullanıldı. Yaş, seks hormonları ve depresif duygudurum skorları arasındaki ilişki Pearson korelasyonu ile değerlendirildi.  $P<0.05$  ise anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

60 kadın, 25 erkek hastadan oluşan çalışma grubunda erkeklerin yaş ortalaması kadınlardan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Her iki grup da istatistiksel olarak yeterli sayıda vak'adan oluşuyordu. Yaş, hormon seviyeleri ve depresif duygudurum skorları her iki cins arasında karşılaştırıldığında sadece yaş, östrojen ve testosteron değerlerinde anlamlı farklılıklar bulundu (Tablo 1). Östrojen ve testosterondaki seks farklılığı beklenen bir durumdu. Her iki cinste yaş, hormon seviyeleri ve depresif duygudurum skorları arasındaki ilişki pearson korelasyonu ile değerlendirildi. Kadında yaşlanmayla DHEA-S ve androstenedion

seviyelerinde anlamlı azalma vardı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.028$ ). Erkeklerde ise yaşlanmanın hormon seviyeleri üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Östrojenle progesteron arasında aynı yönde çok zayıf ( $r=0.279$ ,  $p=0.024$ ), DHEA-S ile androstenedion arasında aynı yönde çok zayıf ( $r=0.340$ ,  $p=0.006$ ), progesteron ile androstenedion arasında ise aynı yönde zayıf güçte ( $r=0.451$ ,  $p=0.001$ ) geçerli bir ilişki vardı. Bunlar, postmenopozal dönemdeki kadınların seks hormonları arasındaki beklenen ilişkilerdi. Erkeklerde östrojenle progesteron arasında, androstenedion ile de testosteron arasında orta güçte aynı yönde geçerli bir ilişki vardı (sırasıyla  $r=0.51$ ,  $p=0.02$ ;  $r=0.61$ ,  $p=0.004$ ). Kadında depresif duygudurum skorları ile androstenedion arasında ( $r=-0.246$ ,  $p=0.05$ ), erkeklerde ise depresif duygudurum skorları ile androstenedion ve testosteron arasında (sırasıyla,  $r=-0.594$ ,  $p=0.006$ ;  $r=-0.530$ ,  $p=0.02$ ) negatif yönde orta güçte geçerli bir ilişki saptandı. Bağımlı değişken olarak depresif duygudurum skoru alınıp multivariate lineer regresyon metodu ile değerlendirildiğinde, kadın ve erkeklerde sadece androstenedion ile depresif duygudurum skorları arasında zayıf güçte negatif yönde geçerli bir ilişki bulundu (sırasıyla  $p=0.047$ ,  $p=0.006$ ). Bu ilişki yaş, östrojen, progesteron, DHEA-S ve testosterondan bağımsızdı (Tablo 2).

### TARTIŞMA

Bu çalışmadaki bulgular depresif duygudurum ile seks hormonları arasındaki ilişkinin yaşlı erkeklerde androstenedion ve testosteron, kadınlarda ise sadece androstenedion ile bulunduğunu göstermiştir. Depresyon ile seks hormonları arasındaki ilişki çok araştırılan konulardan biri olmasına rağmen, bu konuda bir fikir birliği yoktur. Bu ilişki daha çok peri- ve postmenopozal kadınlarda östrojen üzerine yoğunlaşmıştır (Hunter 1986). Hormon replasman terapisi (HRT) alan kadınlarda sıcak basması, uykusuzluk gibi psikolojik stres belirtilerinin ortadan kalkmasının duygudurumu yükseltebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle seks steroidlerinin duygudurum üzerine etkilerinin doğrudan mı, yoksa fiziksel semptomları düzelterek psikolo-

jik stresi azaltmaları yoluyla mı olduğunu değerlendirmek güçtür. 1190 kadını içeren bir çalışmada 60 yaşın üstündeki kadınlarda HRT'nin (östrojen, progesteron, testosteron) depresyon skorlarını anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir (Palinkas ve Barrett-Connor 1992).

Duygudurum üzerine seks hormonlarının etkileri erkeklerde daha az araştırılmış olup, daha çok testosteron üzerine yoğunlaşmıştır. Erkeklerde seks hormonları ile depresyonu araştıran önceki çalışmalar muhtemelen farklı hasta popülasyonları ve androjen ölçümleri nedeniyle karışık sonuçlar vermiştir. Kontrol gruplu ilk çalışmada (Vogel ve ark. 1978) depresyonlu erkeklerde toplam ve serbest testosteron anlamlı olarak düşük bulunmuştur. 1985'de Yesavage majör depresyonu olan 18 erkeklerde depresyonun ciddiyeti ile testosteron seviyeleri arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da testosteron seviyeleri düştükçe depresif duygudurum skoru artmaktadır. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 56 sağlıklı yaşlı erkeğe fizyolojik testosteron seviyeleri sağlamak için testosteron yamaları yapıştirilmiş, duygudu-

**Tablo 1: Kadın ve erkekte hormon seviyeleri ve depresif duygudurum skorları**

	Cinsiyet	Ortalama	Standart sapma	P***
Yaş	K*	69.47	8.31	0.001
	E**	76.23	7.95	
Östradiol (pg/ml)	K	14.75	9.68	0.0001
	E	31.04	15.30	
DHEA-S (mlog/dl)	K	71.37	57.33	0.809
	E	74.83	50.22	
Progesteron (ng/ml)	K	0.35	0.22	0.079
	E	0.45	0.24	
Androstenedion (ng/ml)	K	0.92	0.55	0.276
	E	1.07	0.45	
Testosteron (ng/ml)	K	0.26	0.22	0.0001
	E	4.64	1.35	
Depresif duygudurum skoru	K	12.50	6.98	0.861
	E	12.19	8.32	

\* Kadın, \*\* Erkek \*\*\* Kadın ve erkek arasındaki farklılığın p değeri

**Tablo 2: Depresif duygudurum skoru ile androstenedion arasındaki ilişki**

	Depresif duygudurum skoru	Androstenedion (ng/ml)	p
Kadın (n = 60)	12.50	0.92	0.047
Erkek (n = 25)	12.19	1.07	0.006

rum üzerine hiçbir etki saptanmamıştır (Janowsky ve ark. 1994). Aynı şekilde suprafizyolojik dozlarda testosteron uygulanan sağlıklı genç erkeklerde de duygudurum üzerine herhangi bir etki tesbit edilmemiştir (Bhasin ve ark. 1996). Buna karşılık, 50-89 yaşları arasında 856 erkeği içeren Rancho Bernardo çalışmasında (Barrett-Connor ve ark. 1999) serbest testosteron ve dihidrotestosteron seviyeleri yaşla azalmakta ve depresyon skorları ile anlamlı negatif bir ilişki göstermektedir.

Bu çalışmada erkeklerde yaşın testosteron, androstenedion ve DHEA-S üzerine etkisi bulunmamıştır. Biyo-yararlı testosteron ve östrojen seviyeleri, toplam testosteron ve toplam estradiol göre yaşla daha çok azalma gösterir (Vermeulen ve Kaufman 1995). Bu çalışmada biyo-yararlı testosteron ve östradiol seviyeleri bakılmadığından yaşın bu hormonlar üzerindeki etkisini görmemekteyiz. Bu çalışmada erkeklerde testosteron ile depresif duygudurum skoru arasında orta güçte ( $r=-0,530$ ), ters yönde ve geçerli ( $p=0.016$ ) bir ilişki saptanmıştır. Aynı şekilde androstenedion ile duygudurum skoru arasında da orta güçte ( $r=-0.594$ ), negatif yönde ve geçerli ( $p=0.006$ ) bir ilişki vardır.

Kadında ilerleyen yaşla DHEA-S ve androstenedion seviyeleri azalmasına rağmen, sâdece androstenedion ile depresif duygudurum skorları arasında anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur. DHEA ve androstenedion adrenal kaynaklı seks steroidleridir. Bunlardaki değişiklikler hipotalamo-pitüiter-adrenal aksındaki değişiklikleri yansıtır. DHEA-S yaşlanmayla diğer steroidlere göre daha bâriz şekilde azalır. Yaşlıda DHEA-S seviyeleri erişkindeki zirve değerini ancak %25'i kadardır. DHEA kadın ve erkek seks steroidleri, testosteron, östradiol, progesteron ve androstenedionun prekürsörüdür. Bu nedenle yaşlanmayla adrenal bezde meydana gelen değişikliklerin duygudurum üzerine etkileri daha çok DHEA-S seviyeleri ile değerlendirilmiştir (Katz ve Morales 1998). Bu konudaki çalışmalarda çelişkildir. Heuser ve arkadaşlarının (1998) yaptığı bir çalışmada hiperkortisolemik depresif kişilerde DHEA seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Weber ve arkadaşları (2000), majör depresyonu bulunan kadınlarda hipotalamo-pitüiter adrenal sistemin hiperaktivitesinin sonucu olarak testosteron, androstenedion ve dihidrotestosteron seviyelerinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Weber'in yaptığı çalışmada yaş ortalaması 48'dir ve ciddi depresyonu bulunan kişilerdir. Bizim çalışmamızda kognitif işlevleri normal olan yaşlılarda özel bir hastalık grubu oluşturulmadan yaşlanmanın seks hormonları ve depresyon skorlarına etkisi ve depresyon skorları ile seks hormonları arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Ranco Bernardo çalışması yaşlı kadınlarda düşük DHEA-S seviyeleri ile depresif duygudurum arasında negatif anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Barret-Connor ve ark. 1999). Bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak kadında sâdece androstenedion, erkekte ise hem androstenedion hem de testosteron seviyeleri azaldıkça depresif duygudurum skorları artmaktadır. Adrenal bezde üretilen, östradiol ve testosteron biyosentez yolunda rol alan androstenedionun duygudurum üzerine olan etkileri başka çalışmalarla da desteklenmelidir.

## KAYNAKLAR

- Barrett-Connor E, von Mühlen DG, Kritz-Silverstein D (1999) Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 84: 573-577.
- Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A (1999) Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*; 47: 685-691.
- Biegion A, Rainbow TC, McEwen BS (1982) Quantitative autoradiography of serotonin receptors in the rat brain. *Brain Research*; 242: 197-204.
- Bhasin S, Storer TW, Berman N (1996) The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*; 56: 1278-1281.
- Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR (1999) Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry*; 45: 1533-1541.
- Burris AS, Banks SM, Carter CS, Davidson JM, Sherins RJ (1992) A long-term, prospective study of psychological and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl*; 13: 297-304.
- Ertan T, Eker E, Şar V (1997) Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri Arşivi*; 34: 62-71.
- Heuser I, Deuschle M, Luppa P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B (1998) Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 3130-3133.
- Hunter M, Battersby R, Whitehead M (1986) Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas*; 8: 217-228.
- Janowsky J, Oviatt SK, Orwoll ES (1994) Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurol*; 108: 325-332.
- Katz S, Morales AJ (1998) Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DS) as therapeutic options in menopause. *Semin Reprod Endocrinol*; 16: 161-169.
- Leblhuber F, Windhager E, Neubauer C, Weber J, Reisecker F, Dienstl E (1992) Anti-glucocorticoid effects of DHEA-S in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*; 149: 1125-1126.
- Maes M, Meltzer HY (1995) Serotonin hypothesis of depression. In FE Bloom, DJ Kepfer (editors). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, New York: Raven Press, 933-944.
- McEwen BS, Woolley CS (1994) Estradiol and progesterone regulate neuronal structure and synaptic connectivity in adult as well as developing brain. *Exp Gerontol*; 29: 431-436.
- Morales A (1994) Effects of replacement dose of dehydro-

- 
- epiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*; 78: 1360-1367.
- Palinkas LA, Barrett-Connor E (1992) Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology*; 80: 30-36.
- Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, Strawbridge WJ (1997) Does growing old increase the risk for depression? *Am J Psychiatry*; 154:1384-1390.
- Scogin FR (1994) Assessment of depression in older adults: a guide for practitioners. Storandt M, VandeenBoss GR (editors), *Neuropsychological Assessment of Dementia and Depression in Older Adults: A Clinician's Guide* Washington, DC: American Psychological Association, 61-80.
- Vermeulen A (1983) Androgen secretion by the adrenals and gonads. Mahesh VB, Greenblatt RB (editors), *Hirsutism and virilism: Pathogenesis, Diagnosis and Management*. Bristol: John Wright, 17-34.
- Vermeulen A, Kaufman JM (1995) Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*; 43: 25-28.
- Vogel W, Clabber EL, Broverman DM (1978) Roles of the gonadal steroids hormones in psychiatric depression in men and women. *Prog Neuropsychopathol*; 2: 487-503.
- Weber B, Lewicka S, Deuschle M, Colla M, Heuser I (2000) Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression. *Psychoneuroendocrinology*; 25: 765-771.
- Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH (1997) Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 2363-2367.
- Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E (1997) Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry*; 41: 311-318.
- Yen SSC (1999a) Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, ed. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TI (1983) Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Research*; 17: 37-49.
- Yesavage JA, Davidson J, Widrow L, Berger PA (1985) Plasma testosterone levels, depression, sexuality, and age. *Biol Psychiatry*; 20: 222-225