

# Epilepsi ve Seks Hormonları

## Epilepsy and Sex Hormones

Emine GENÇ, Bülent Oğuz GENÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya



Dr. Emine GENÇ

### Özet

Steroid yapıdaki seks hormonları ve epilepsi birbiriyle karşılıklı etkileşim içindedir. Dişi ve erkek seks steroid hormonları ile bunların metabolitleri kan beyin bariyeri yolu ile beyne ulaşabildikleri gibi glia ve nöronlarda kolesterolden başlanarak da sentezlenebilirler (nörosteroidler). Östrojenler nöronların uyarılabilirliğini artırırken progesteron ve metabolitleri antikonvulsan etki gösterir. Diğer yandan testosteronun nöbet yatkinlığı üzerine etkisi daha belirsizdir ve östrojene dönüşüm oranına bağlıdır. Bu yazıda birer nörosteroid olan seks hormonlarının özellikle nöbet yatkinlığına etkisi üzerinde durulmuştur. Epilepsi tedavisinde gelecekteki rollerini belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; nörosteroidler; östrojen; progesteron; seks hormonları; testosteron.

### Summary

There is a mutual interaction between sex steroid hormones and epilepsy. Although female and male sex hormones and their metabolites access the brain via the blood brain barrier, they can also be synthesized de novo from cholesterol within the glia and neurones (neurosteroids). While estrogens enhance neuronal excitability, progesterone and its metabolites exert anticonvulsant effects. Testosterone, on the other hand, has a less consistent effect on seizure susceptibility, depending on the ratio of its conversion to estrogens. This paper focuses on the effects of neurosteroidal sex hormones on seizure susceptibility. Further study is required to identify the future role of their use in the treatment of epilepsy.

Key words: Epilepsy; neurosteroids; estrogen; progesterone; sex hormones; testosterone.

### Giriş

Klinik ve deneysel çalışmalar cinsiyetin ve seks hormonlarının nöbetler ve epilepsi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Seks hormonlarının üreme organlarındaki ana rolünün yanında nöronların uyarılabilirliği üzerine de etkisi vardır. Sonuç olarak seks hormonları ve epilepsi birbiriyle karşılıklı bir etkileşim içindedir. Klinik olarak seks hormonlarının beyin uyarılabilirliği üzerine etkisi hem hormon düzeylerinin değişmesi hem de nöbet sıklığında değişme şeklinde ortaya çıkabilir. Adolesans, perimenapozal ve menapozal dönemler gibi hormonal değişikliklerin olduğu dönemlerde nöbetler sıklık ya da biçim değişikliği gösterebilirler.<sup>[1-3]</sup> Katamenial epilepsi seks hormonlarının epilepsi nöbetleri üzerine etkisini gösteren en iyi klinik örnek olmuştur. Epileptik kadınlarda östrojenlerin nöbet artışından sorumlu olduğunu düşündüren gözlemleri izleyen birçok klinik ve deneysel çalışma östrojenlerin prokonvulsan etkisini desteklemektedir.<sup>[4,5]</sup>

Dişi ve erkek seks steroid hormonları östradiol, progesteron ve testosteron periferde gonadlarda ve fetoplasental ünite, tüm steroid hormonlar gibi kolesterolden sentezlenirler. Kolesterol önce progesterona metabolize olduktan sonra androsteron ve testosterona dönüşebilirken, bunlar da aromatisasyonla östradiole dönüşebilir. Progesteron bir yandan da 5 $\alpha$ -redüktaz ve 3 $\alpha$ -hidroksisteroid enzimleri ile güçlü bir antiepileptojenik olan allopregnanolona (3 $\alpha$ -5 $\alpha$ -THP) dönüşür.<sup>[1]</sup>

Periferde gonadlarda yapılan seks hormonu ve metabolitleri lipofilik yapıda ve küçük molekülü olduklarından kanbeyin bariyerini kolayca geçebilirler ve beyin bunların metabolizma ve dönüşümü için gerekli enzimatik donanımına sahiptir.<sup>[6]</sup> Prekürsoru gonadlarda yapılmış olan ve dönüşümünü beyinde tamamlayan bu steroidlere nöroaktif steroidler denmesi önerilmiştir.<sup>[7]</sup> Beyin bu seks steroidlerini kolesterolden başlayarak yeni baştan sentezleyebilir; beyinde kolesterolden lokal olarak sentezlenen ve nöronal aktiviteyi

Geliş (Submitted): 04.12.2017

Kabul (Accepted): 05.02.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Bülent Oğuz GENÇ

e-posta (e-mail): bogenc@gmail.com



düzenleyen bu steroidler “nörosteroidler” olarak adlandırılmıştır.<sup>[8]</sup> Nöron ve gliaların seks steroidlerinin de novo sentezi için gerekli enzimatik donanımına sahip olduklarını gösteren çalışmalar dikkatleri nörosteroid veya nöroaktif steroid özelliğe sahip olan seks hormonlarının beyindeki etkilerine yönlendirmiştir.

## Seks Steroidlerinin “Nöroaktif” Etki Mekanizması ve Epileptogenezdeki Rolü

Progesteron başta allopregnanolon olmak üzere son derece nöroaktif metabolitlerine dönüşebilir. Allopregnanolon progesteronun kendisinden daha potent olup pikrotoksinle indüklenmiş nöbetleri inhibe edebilmektedir.<sup>[9]</sup> Progesteronun 5 $\alpha$  türevi olan metabolitleri arasında 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$  tetrahidroksiprogesteron (allopregnanolon) GABA-A reseptör kompleksi üzerinde en etkili olanıdır.<sup>[1,10]</sup> Allopregnanolonun başlıca etkisi postsinaptik GABAerjik iletimde artış şeklindedir. Ancak progesteron türevlerinin GABA-A reseptör kompleksindeki bağlanma yeri barbitürat ve benzodiyazepinlerin bağlanma yerinden farklıdır.<sup>[1,11]</sup> Bu bileşiklerin özellikle epileptik foküste yer alan nöronların fonksiyonunu etkilediği düşünülmektedir.<sup>[12]</sup>

Progesteronun aksine östrojen nöbet eşiğini düşürür, glutamat etkinliğini güçlendirir ve GABA aracılıklı nörotransmisyonu bloke eder.<sup>[13]</sup> Östrojenin biyolojik olarak aktif üç formu bulunmaktadır. Östradiol doğurganlık çağında, östradiol gebelikte, östron ise menapoz sonrasında ağırlıklı olarak aktif olan formlardır. Östrojenlerin nöbetler üzerindeki etki mekanizması oldukça komplekstir. Bazı durumlarda anti-konvülsan etki bile gösterebilirler. Düşük dozda östrojenin beta östrojen reseptörleri aracılığıyla nöbetleri azaltabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte östrojenler genel olarak eksitator kabul edilmektedir.<sup>[1]</sup> Fizyolojik dozlar aşılmadığı takdirde hem progesteron hem de östradiolün nöbet aktivitesini sınırlayıcı olduğunu gösteren deneysel çalışmalar olmakla birlikte progesteronun östradiole oranla daha güçlü anti-konvülsan özelliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Östradiolün nöbeti engelleyici etkisi nöropeptid-Y salınımı ve ekspresyonunda artış, östradiolün hipokampusta allopregnanolon yapımını stimüle etmesi veya glutamik asit dekarboksilaz ekspresyonunun artması ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[5]</sup>

Östrojen aynı zamanda GABA-A reseptörlerinin sentez hızını düşürmektedir.<sup>[13]</sup> Hipokampal nöronlarda östradiol GABAerjik inhibisyonu azaltmakta ve buradaki piramidal nöronlarda eksitator akımları arttırarak yeni dendritik çıkıntılarının oluşumuna yol açmaktadır.<sup>[14]</sup> Östrojenin NMDA reseptörü aracılıklı bir mekanizma ile dendritik çıkıntılarının yoğunluğunu arttırıp hipokampustaki sinaptik bağlantıları değiştirerek beyinde morfolojik bir değişikliğe yol açtığı gözlenmiştir.<sup>[15,16]</sup> Östradiol seçici olarak NMDA tipi glutamat reseptörle-

rinin duyarlılığını arttırmaktadır. Morfolojideki bu süregelen plastik değişiklikler östrojenin beyin uyarlabilirliği üzerine belki de en önemli etkisini oluşturur.<sup>[1]</sup> Hipokampustaki piramidal hücrelerde dendritik çıkıntılarının artışı sinapsların da artışına yol açarak limbik nöbet aktivitesine yatkınlığı arttırır. Östrojenin nöbet yatkınlığını tüm beyin hücrelerinde arttırmadığı, ağırlıklı olarak limbik sistem nöronlarında etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[17]</sup>

Androjenlerin deneysel epilepsi modellerinde nöbet eşiğini yükselttiği görülmektedir. Testosteron ve 3 $\alpha$ -diol metaboliti muhtemelen GABA-A/benzodiyazepin reseptör kompleksi üzerinden antikonvülsan etki gösterir.<sup>[18]</sup> Öte yandan testosteron ve metabolitleri olan östradiol ve 5 $\alpha$ -dihidrotestosteronun erkek ratlarda epileptojenik etkileri olduğu görülmüştür. Östradiol glutamaterjik iletimi güçlendirebilir.<sup>[19]</sup> Testosteronun nöronal uyarlabilirlik üzerine etkisi tartışmalıdır ve ayrıca 5 $\alpha$ -dihidrotestosteron ile östradiole dönüşümü arasındaki dengeye bağlıdır. Epilepsi tedavisinde testosteron ancak androjenin östrojene dönüşümünü engelleyen aromataz inhibitörleriyle birlikte kullanılabilir.<sup>[20]</sup>

Nöroaktif steroidlerin nöbet yatkınlığı üzerine başlıca etkisi ligand ya da voltaj kapılı iyon kanalları üzerine direkt ya da düzenleyici etki göstermeleri ile gerçekleşmektedir. Klasik steroid hormonların endokrinolojik etkisi intraselüler steroid reseptörlerine bağlanıp gen transkripsiyonunu düzenlemek şeklinde olurken nöroaktif steroidler büyük oranda beyinde membrana bağlı reseptörlerin uyarlabilirliğini değiştirerek etki gösterirler. Bu etki mekanizması nörotransmitterlerinkine benzemektedir. Nöroaktif steroidler ve bunların A halkası indirgenmiş metabolitleri muhtemelen GABA-A reseptörü iyon kanalı kompleksinde yer alan bir steroid tanınma bölgesi ile allosterik etkileşim sonucunda hızlı bir etki ortaya çıkarır. Bu bağlanma GABA'nın inhibitör etkisini ya ortadan kaldırır ya da güçlendirir. GABA reseptör kompleksinin inhibe edilmesi anksiyeteden nöbet uyarılmasına kadar değişebilen bir etki gösterirken GABAerjik etkinin güçlendirilmesi anti-konvülsan, anksiyolitik ve sedatif etki yapar.<sup>[21,22]</sup> GABA-A reseptöründe spesifik bir steroid bağlanma yeri olduğu gösterilmiştir. Nöroaktif steroidlerin başka etki mekanizmaları da tanımlanmıştır. Voltaj bağımlı Ca<sup>++</sup> kanallarının inhibisyonu ile NMDA, nikotinik, muskarinik, 5-HT<sub>3</sub>, AMPA, kainat, glisin ve sigma reseptörlerinin modülasyonu bu mekanizmalar arasındadır. Bu düzenleyici etki mekanizmalarının nöbet yatkınlığı üzerine etkisinin daha fazla aydınlatılması gerekmektedir. Bazı nöroaktif steroidler glutamat ve glisin gibi aminoasit yapıdaki nörotransmitterlerin etkisini arttırarak nöronal eksitabilite artışına katkıda bulunurlar.<sup>[21]</sup> Ancak diğer steroidler NMDA aracılıklı nöbet uyarımını engellemektedir.<sup>[23]</sup> NMDA aracılıklı nöbet uyarımının epilepsideki rolü bilindiğinden, nöroaktif steroidlerin

anti NMDA etkisi klinik önem taşıyabilir. Bazı nöroaktif steroidlerin sigma reseptörü üzerinden NMDA aracılıklı yanıtı etkilediği düşünülmektedir.<sup>[24]</sup> Bazı nöroaktif steroidler ise voltaj bağımlı Ca<sup>++</sup> kanallarını inhibe ederler. Hücreye Ca<sup>++</sup> girişinin artması nöbet aktivitesinin yayılmasında anahtar rol oynadığından bu inhibisyon nörosteroidlerin antikonvülsan etkisine katkıda bulunuyor olabilir.<sup>[25]</sup>

Puberte sonrası beyinde östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerinin hipotalamus ve limbik bölgelerde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Kortikosteroid reseptörleri ise başlıca hipokampus ve paraventriküler nükleus gibi limbik oluşumlarda yer almaktadır.<sup>[26]</sup> Steroid reseptörlerinin aracılık ettiği gen regülasyonu nöbet yatkınlığındaki hormonlara bağlı değişmelerden sorumlu olabilir.<sup>[23]</sup> Özetle nöroaktif steroidler gen ekspresyonu ve nörotransmitter aracılıklı iyon kanalları üzerine etkileri aracılığıyla nöronların fonksiyonunu değiştirebilirler. Bunların hedef dokuda genomik ya da non genomik etkilerinden hangisinin baskın olduğu o beyin bölgesinde bulunan enzimler, GABA-A reseptörleri ve steroid reseptörlerinin ekspresyon patternine göre değişiklik gösterir.<sup>[22]</sup> Ek olarak nöroaktif steroidlerin gen ekspresyonunu düzenleyici etkileriyle nöron ve gliaların gelişimini ve nöronal sinapsların oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.<sup>[27]</sup>

## Terapötik Yaklaşımlar

Progesteron ve 3 $\alpha$  indirgenmiş türevleri potent antikonvülsan etkiye sahip olduklarından nörosteroid yapıda yeni anti-epileptik ilaçların geliştirilmesi akla yatkın görünmektedir. Çeşitli hayvan modellerinde progesteron ve deoksikortikosteronun yanısıra nöroaktif bir sentetik steroid olan ganaksolonun geniş bir antikonvülsan profile sahip olduğu gösterilmiştir. Ganaksolon epalonlar olarak anılan yeni kuşak nöroaktif steroidlerin bir üyesidir ve allopregnanolonun sentetik 3beta-metil analogudur. GABA-A reseptör kompleksine allosterik biçimde bağlanır. Progesterona kimyasal olarak benzemekle birlikte hormonal aktivitesi bulunmamaktadır.<sup>[28]</sup>

Elektriksel ve kimyasal kindling modellerinde etkili bir antikonvülsan olduğu görülmüştür. Hayvan deneylerinde yedi güne kadar süren kullanımda ganaksolonun antikonvülsan etkisine tolerans gelişmediği gözlenmiştir. Ancak ganaksolon diazepamın antikonvülsan etkisine çapraz tolerans gelişmesine neden olmaktadır ve bu toleransın kronik diazepam kullanımı ile karşılaştırılabilir derecede olduğu gözlenmiştir.<sup>[29]</sup> Kronik ve aralıklı kullanımda pregnanolonun da antikonvülsan etkisine tolerans gelişmez.<sup>[30]</sup> Diğer sentetik nöroaktif steroidlerin de anksiyolitik ve sedatif etkilerine karşı tolerans gelişmezken bir başka nöroaktif steroid olan minaksolona karşı tolerans geliştiği bildirilmiştir.<sup>[31]</sup> Bu bulgular hepsi olmasa da bazı nöroaktif steroidlerin benzodiazepinlere göre daha düşük tolerans oluşturma eğilimi

taşıdığını düşündürmektedir. İnsanda ganaksolonun farmakokinetik profili ümit vericidir, 96 sağlıklı gönüllüde iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>[32]</sup> Epilepsi hastalarında yapılan klinik çalışmalarda etkili bulunmuş ve iyi tolere edildiği gözlenmiştir. İnfantil spazm ve dirençli epilepsi nöbetleri olan 15 çocukta tedaviye ganaksolon eklenmesi ile nöbet sıklığında %50'den fazla azalma sağlanmıştır.<sup>[33]</sup> İlaça bağlı yan etkiler hastaların %10'undan fazlasında hafif derecede gözlenmiş olan somnolans, sinirlilik, kusma ve diyare gibi belirtilerdir. Ganaksolon 36 mg/kg/gün doza kadar tolere edilebilmektedir. Sınırlı sayıda klinik çalışmadan elde edilen klinik deneyimler ganaksolonun etkili ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğunu göstermiştir. Doz kısıtlamayı gerektiren bir yan etkisi sedasyondur ve GABA<sub>A</sub> reseptörüne bağımlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Kontrol edilemeyen parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan erişkin hastalarda ek tedavi olarak ganaksolonun kullanıldığı Faz II çalışma sonuçları olumlu bulunsada<sup>[34]</sup> Faz III çalışma sonuçları plaseboya göre anlamlı fark göstermemiştir.<sup>[35]</sup> Genel olarak nörosteroidlere ait yan etkilerin farklı nörotransmitterler ve gen ekspresyonu aracılığı ile oluşabileceği akıldatutulmalıdır. Bu bileşiklerin antikonvülsan etkinliği GABA-A reseptörlerinin etkisini arttırmak şeklinde olsa da NMDA reseptörleri ve voltaj bağımlı Ca<sup>++</sup> kanalları üzerine de etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.<sup>[25]</sup>

Özetle nöroaktif steroidler anksiyete, uyku, stres gibi birçok fizyolojik beyin fonksiyonunun düzenlenmesinde ve serebral eksitabilitenin değişime uğradığı epilepsi gibi hastalıkların ortaya çıkışında rol oynayabilir. Başta seks hormonları olmak üzere steroid yapıdaki bu hormonların epilepsi tedavisinde yeri olup olmayacağına karar vermek için daha fazla klinik veriye gereksinim duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015;28:3–11. [\[CrossRef\]](#)
2. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40(10):1402–7. [\[CrossRef\]](#)
3. Klein P, van Passel-Clark LM, Pezzullo JC. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology* 2003;60(3):495–7. [\[CrossRef\]](#)
4. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(10):1082–8. [\[CrossRef\]](#)
5. Velíšková J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav* 2013;63(2):267–77. [\[CrossRef\]](#)
6. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Watzka M, Blümcke I, Bauer J, Schramm J, et al. Expression of cytochrome P450csc mRNA in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroreport* 1999;10(14):3067–70. [\[CrossRef\]](#)
7. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J* 1992;6(6):2311–22. [\[CrossRef\]](#)

8. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(8):963–87. [CrossRef]
9. Kokate TG, Banks MK, Magee T, Yamaguchi S, Rogawski MA. Finasteride, a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, blocks the anticonvulsant activity of progesterone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(2):679–84.
10. Lephart ED. Brain 5 $\alpha$ -reductase: cellular, enzymatic, and molecular perspectives and implications for biological function. *Mol Cell Neurosci* 1993;4(6):473–84. [CrossRef]
11. Cottrell GA, Lambert JJ, Peters JA. Modulation of GABAA receptor activity by alfaxalone. *Br J Pharmacol* 1987;90(3):491–500.
12. Belelli D, Lan NC, Gee KW. Anticonvulsant steroids and the GABA/benzodiazepine receptor-chloride ionophore complex. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14(3):315–22. [CrossRef]
13. Woolley CS. Effects of estrogen in the CNS. *Curr Opin Neurobiol* 1999;9(3):349–54. [CrossRef]
14. Murphy DD, Cole NB, Greenberger V, Segal M. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. *J Neurosci* 1998;18(7):2550–9. [CrossRef]
15. Smith SS, Woolley CS. Cellular and molecular effects of steroid hormones on CNS excitability. *Cleve Clin J Med* 2004;71 Suppl 2:S4–10. [CrossRef]
16. Woolley CS, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J Neurosci* 1994;14(12):7680–7. [CrossRef]
17. Woolley CS. Estradiol facilitates kainic acid-induced, but not flurothyl-induced, behavioral seizure activity in adult female rats. *Epilepsia* 2000;41(5):510–5. [CrossRef]
18. Frye CA, Reed TA. Androgenic neurosteroids: anti-seizure effects in an animal model of epilepsy. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(4):385–99. [CrossRef]
19. Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ. Locally applied estrogens potentiate glutamate-evoked excitation of cerebellar Purkinje cells. *Brain Res* 1988;475(2):272–82. [CrossRef]
20. Herzog AG, Klein P, Jacobs AR. Testosterone versus testosterone and testosterone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Neurology* 1998;50(3):782–4. [CrossRef]
21. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999;22(9):410–6. [CrossRef]
22. Rupprecht R, Holsboer F. Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids. *Steroids* 1999;64(1-2):83–91.
23. Herzog AG. Psychoneuroendocrine aspects of temporolimbic epilepsy. Part I. Brain, reproductive steroids, and emotions. *Psychosomatics* 1999;40(2):95–101. [CrossRef]
24. Bergeron R, de Montigny C, Debonnel G. Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci* 1996;16(3):1193–202. [CrossRef]
25. Gasior M, Carter RB, Goldberg SR, Witkin JM. Anticonvulsant and behavioral effects of neuroactive steroids alone and in conjunction with diazepam. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282(2):543–53.
26. Koenig JL. Estrogen and brain function. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(1):4–6. [CrossRef]
27. Tsutsui K, Ukena K, Usui M, Sakamoto H, Takase M. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons. *Neurosci Res* 2000;36(4):261–73. [CrossRef]
28. Gasior M, Carter RB, Witkin JM. Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20(3):107–12. [CrossRef]
29. Reddy DS, Rogawski MA. Enhanced anticonvulsant activity of ganaxolone after neurosteroid withdrawal in a rat model of catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294(3):909–15.
30. Kokate TG, Yamaguchi S, Pannell LK, Rajamani U, Carroll DM, Grossman AB, et al. Lack of anticonvulsant tolerance to the neuroactive steroid pregnanolone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287(2):553–8.
31. Marshall FH, Stratton SC, Mullings J, Ford E, Worton SP, Oakley NR, et al. Development of tolerance in mice to the sedative effects of the neuroactive steroid minaxolone following chronic exposure. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58(1):1–8. [CrossRef]
32. Monaghan EP, Navalta LA, Shum L, Ashbrook DW, Lee DA. Initial human experience with ganaxolone, a neuroactive steroid with antiepileptic activity. *Epilepsia* 1997;38(9):1026–31. [CrossRef]
33. Kerrigan JF, Shields WD, Nelson TY, Bluestone DL, Dodson WE, Bourgeois BF, et al. Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial. *Epilepsy Res* 2000;42(2-3):133–9. [CrossRef]
34. Sperling MR, Klein P, Tsai J. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of ganaxolone as add-on therapy in adults with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2017;58(4):558–64. [CrossRef]
35. GEN/Marinus Epilepsy Candidate Ganaxolone Fails Phase III Trial. Available at: <https://www.genengnews.com/gen-news-highlights/marinus-epilepsy-candidate-ganaxolone-fails-phase-iii-trial/81252823>. Accessed Nov 20, 2017.