

Effetti delle sostanze d'abuso sulla risposta sessuale

Luciano SASO

*Dipartimento di Farmacologia delle Sostanze Naturali e Fisiologia Generale,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

Riassunto. - Droghe d'abuso, come l'alcol, gli oppiati, la cocaina e i derivati della cannabis, sono usate da molti giovani per le loro presunte proprietà "afrodisiache". È noto invece che, al di là degli effetti soggettivi, la maggior parte di esse influenza negativamente la risposta sessuale. L'alcol ha effetti tossici diretti sulle gonadi (testicoli e ovaie), sul fegato (aumento del catabolismo del testosterone e della sua trasformazione in estrogeni) e inibisce l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG). Gli oppioidi inibiscono l'asse HPG ed aumentano i livelli di prolattina che a sua volta interferisce con la risposta sessuale maschile e femminile. La cocaina ha effetti acuti stimolanti soprattutto per le sue proprietà dopaminergiche ma a lungo andare provoca disfunzioni sessuali (erectili, ecc.) dovute soprattutto ad iperprolattinemia. I derivati della cannabis, ad alte dosi, potrebbero inibire l'asse HPG e ridurre la fertilità. Tali conoscenze sono poco diffuse tra i soggetti a rischio e andrebbero maggiormente divulgate a scopo deterrente.

Parole chiave: disfunzioni sessuali, droghe d'abuso, alcol, oppioidi, cocaina, cannabis, amfetamine.

Summary (*Effects of drugs abuse on the sexual response*). - Drugs of abuse, like alcohol, opiates, cocaine and cannabis, are used by many young people for their presumed aphrodisiac properties. It is well known, instead, that, apart from the subjective effects, they negatively affect the sexual response. Alcohol has direct toxic effects on the gonads (testes and ovaries) and the liver (it increases the catabolism of testosterone and its transformation in estrogens). Besides, it inhibits the hypothalamus-pituitary-gonads axis (HPG). The opioids inhibit the HPG axis and increase the prolactin levels which, in turn, interferes with the male and female sexual response. The acute effects of cocaine are stimulants mainly for its dopaminergic properties but in the long run it causes sexual dysfunctions (erectile, etc.) mainly due to hyperprolactinemia. Cannabis, at high doses, could inhibit the HPG axis and reduce fertility. The knowledge of these effects should be better disseminated among subjects at risk for deterrent purposes.

Key words: sexual dysfunctions, drugs of abuse, alcohol, opioids, cocaine, cannabis, amphetamines.

Introduzione

"... è paradossale che quest'area dell'esperienza umana, oggetto di un'intensa e continua attenzione da parte della letteratura, delle arti, e della cultura popolare, sia stata così poco studiata dai ricercatori ..."

Julian M. Davidson (1980)

Questa frase, citata da Clark [1], è riferita in generale all'attività sessuale umana ma sarebbe ancor più calzante in relazione agli effetti delle droghe d'abuso sulla sfera sessuale. Alcune di esse sono state usate per secoli a scopo afrodisiaco [2] anche se i loro effetti sessuali sono ancora oggi poco conosciuti e talvolta addirittura opposti a quelli desiderati. Si tratta, talvolta, di effetti gravi quali riduzione del desiderio sessuale in entrambi i sessi, ritardo dell'ejaculazione, impotenza, alterazioni del ciclo mestruale, sterilità, ecc.

Negli ultimi decenni, questi effetti sono stati oggetto di numerosi studi preclinici e clinici ma i meccanismi responsabili non sono stati ancora del tutto chiariti. Opportunamente divulgate, queste conoscenze, ben note agli esperti del settore, potrebbero costituire un ottimo deterrente contro l'abuso di droghe. Invece, sorprendentemente, anche istituzioni ufficiali quali l'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT, http://www.emcdda.org/mlp/ms_it-1.shtml), il Ministero dell'Interno (<http://www.poliziadistato.it/pds/online/antidroga/antidroga.htm>) e la Guardia di Finanza (<http://www.gdf.it/>) non sembrano tenerle in grande considerazione. Invece, i giovani, notoriamente poco sensibili ai messaggi "ufficiali" riguardanti gli effetti rari o a lungo termine delle droghe, potrebbero essere molto più sensibili agli effetti, frequenti e a breve termine, delle sostanze d'abuso sulla sfera sessuale.

La risposta sessuale umana e le principali disfunzioni

La risposta sessuale umana può essere distinta nelle seguenti fasi: desiderio, eccitazione, orgasmo ed appagamento [3, 4] (Fig. 1). Sia gli uomini sia le donne possono andare incontro a diverse disfunzioni sessuali [5] (Tab. 1). Negli uomini, le più comuni sono la disfunzione erettile e l'eiaculazione precoce, mentre, nelle donne, i disturbi dell'eccitazione, dell'orgasmo e varie forme di dolore associato al rapporto sessuale (dispareunia) (Tab. 1, Fig. 2) [6].

Effetti di alcune sostanze d'abuso sulle risposte sessuali

Alcol

L'alcol è utilizzato da millenni come "afrodisiaco" soprattutto per le sue proprietà disinibenti. Gli effetti acuti di questa sostanza sono invece decisamente inibitori a livello del desiderio (entrambi i sessi), dell'erezione, della lubrificazione vaginale e dell'orgasmo (entrambi i sessi). Alcuni uomini, soprattutto quelli che tendono ad eiaculare precocemente, possono apprezzare quest'ultimo effetto, mentre esso non è desiderato dalle donne che spesso hanno il problema opposto (Fig. 2). Gli effetti cronici sono particolarmente evidenti negli alcolisti. La maggior parte di essi è colpita da numerose disfunzioni sessuali, quali calo del desiderio, disturbi dell'erezione, mestruali, della lubrificazione vaginale, dell'orgasmo, infertilità, ecc. Negli uomini, può verificarsi un processo di femminilizzazione.

I meccanismi responsabili di queste disfunzioni sono complessi e non del tutto chiariti, ma è noto che l'alcol aumenta il catabolismo epatico del testosterone (T) [7] e la sua conversione in estrogeni (estradiolo) ad opera dell'enzima aromatasi [8]. Quest'ultimo fenomeno sembra essere coinvolto anche nell'aumento dei livelli di estradiolo nelle donne in post-menopausa che assumono moderate dosi di alcol [9, 10]. Inoltre, le bevande alcoliche potrebbero avere un effetto "femminilizzante" diretto anche in virtù del loro contenuto in fitoestrogeni [11, 12].

L'alcol inibisce l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), ovvero la produzione dell'ormone ipotalamico GnRH (fattore di rilascio delle gonadotropine), delle gonadotropine ipofisarie, LH (ormone luteinizzante) ed FSH (follicolo stimolante) [13], e degli ormoni sessuali (T, estradiolo e progesterone) a livello delle gonadi (testicoli e ovaie) (Fig. 3). L'abuso cronico di alcol può causare atrofia testicolare, ovvero inibizione della produzione di T da parte delle cellule di Leydig e inibizione della spermatogenesi, anche a causa di effetti tossici diretti, in parte di natura ossidativa [14].

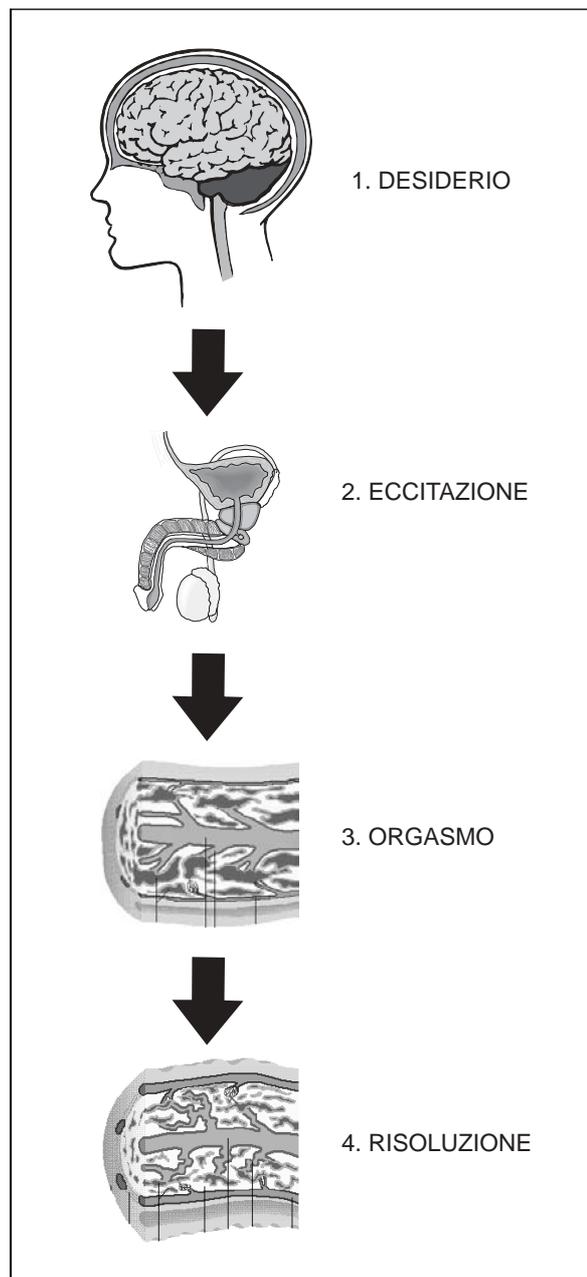


Fig. 1. - La risposta sessuale. Diversi stimoli mentali (fantasie, ricordi, ecc.) o sensoriali (sensazioni tattili, immagini, odori, sapori o suoni) causano il desiderio sessuale nell'uomo. Questo provoca normalmente l'erezione del pene, un fenomeno basato essenzialmente su un processo di vasodilatazione locale. Durante l'orgasmo avviene l'eiaculazione che è seguita da un immediato calo del desiderio (che perdura per un certo tempo detto di refrattarietà) e dal ritorno del pene nello stato flaccido. La risposta sessuale femminile è analoga, anche se non mancano importanti differenze: la sensibilità agli stimoli mentali e sensoriali sembra diversa. L'eccitazione è caratterizzata, nella donna, da un forte aumento della lubrificazione e vaginale e dall'erezione del clitoride, un organo in parte simile al pene. Nella donna, infine, manca la suddetta fase di refrattarietà e possono verificarsi orgasmi multipli.

Tabella 1. - Le principali disfunzioni sessuali

Fase fisiologica	Disfunzioni maschili				Disfunzioni femminili			
	Disfunzione	Definizione	Incidenza	Cause principali	Disfunzione	Definizione	Incidenza	Cause principali
Desiderio	Disturbo da desiderio sessuale ridotto	Perdita persistente o prolungata del desiderio sessuale e delle fantasie sessuali	Relativamente bassa	Generalmente psicologiche	Disturbo da desiderio sessuale ridotto	Perdita persistente o prolungata del desiderio sessuale e delle fantasie sessuali	Elevata	Generalmente psicologiche
	Disturbo da avversione sessuale	Estrema avversione nei confronti dei rapporti sessuali	Bassa	Generalmente psicologiche	Disturbo da avversione sessuale	Estrema avversione nei confronti dei rapporti sessuali	Bassa	Generalmente psicologiche
	Desiderio sessuale eccessivo		Bassa	Generalmente psicologiche	Desiderio sessuale eccessivo		Bassa	Generalmente psicologiche
Eccitazione	Distruzione erettile	Incapacità di raggiungere e mantenere l'erezione necessaria per avere un rapporto sessuale significativamente soddisfacente	Relativamente bassa nei giovani, aumenta con l'età	Psicologiche, legate all'invecchiamento, patologiche (diabete ed altri disturbi endocrini, aterosclerosi, insufficienza cardiaca, epatopatie, obesità, infezioni, sclerosi multipla e altri disturbi neurologici), iatrogene (interventi chirurgici, uso di antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici, diuretici, antipertensivi, estrogeni, antiandrogeni, droghe d'abuso, ecc.)	Disturbo dell'eccitamento femminile	Lubrificazione e tumescenza vaginale ridotte	Elevata	Psicologiche, ormonali iatrogene (antistaminici, ecc.)

(continua)

Tabella 1. - (continua)

Fase fisiologica	Disfunzioni maschili				Disfunzioni femminili			
	Distruzione	Definizione	Incidenza	Cause principali	Distruzione	Definizione	Incidenza	Cause principali
Orgasmo	Disturbo dell'orgasmo maschile	Inibizione o ritardo dell'iaculazione	Relativamente bassa	Interventi alla prostata, disturbi del midollo spinale, morbo di Parkinson, disturbi ormonali, assunzione di antiipertensivi, fenotiazine, droghe d'abuso, ecc.	Disturbo dell'orgasmo femminile	Difficoltà a raggiungere l'orgasmo	Elevata	Psicologiche, iatrogene (anticolinergici, alcuni antiipertensivi, anti-MAO, ecc.)
	Eiaculazione precoce	Incapacità di controllare l'eiaculazione per un tempo sufficientemente lungo per soddisfare una compagna sensibile	Elevata	Generalmente psicologiche				
Non correlate	Priapismo	Erezione prolungata e dolorosa in assenza di stimoli sessuali	Bassa	Iatrogene				
	Dispareunia	Dolore durante il rapporto sessuale	Bassa	Gonorea, prostatiti, lesioni erpetiche, uretriti, vasectomia, prostatectomia, ecc.	Dispareunia	Dolore durante il rapporto sessuale	Molto più elevata che nell'uomo	Infezioni, endometriosi, cisti ovariche, prolasso dell'utero, farmaci che riducono la lubrificazione (vedi sopra)
					Vaginismo	Contrazioni muscolari involontarie che chiudono parzialmente o totalmente l'apertura vaginale impedendo la penetrazione	Bassa	Psicologiche

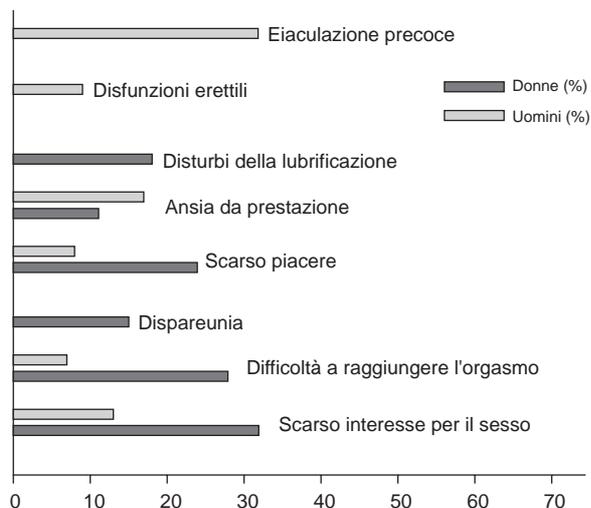


Fig. 2. - Il grafico descrive le più comuni disfunzioni sessuali osservate negli USA su una popolazione di uomini e donne di età compresa tra i 30 ed i 39 anni (Laumann *et al.*, 1999).

Il numero, la morfologia e la motilità degli spermatozoi, possono essere significativamente alterati negli alcolisti. Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che essi, in assenza di insufficienza epatica e testicolare, non presentano significative variazioni dei livelli ormonali e delle funzioni sessuali [15].

Nelle donne, l'abuso di alcol può causare dispareunia, disturbi della lubrificazione vaginale, riduzione dei livelli di estradiolo, iperprolattinemia, disturbi mestruali e persino amenorrea. Le ovaie possono essere più piccole e senza sviluppo follicolare. Come negli uomini, le variazioni ormonali sembrano derivare in gran parte dalla tossicità epatica [16, 17].

L'alcol inibisce anche il rilascio di ossitocina [18], un ormone liberato in grandi quantità durante la risposta sessuale maschile e femminile [19-22].

Oppioidi

Tra le molte ed importanti funzioni degli oppioidi endogeni, vi è la regolazione della risposta sessuale [23, 24]. Nonostante, molti aspetti meccanicistici siano ancora da chiarire, sappiamo che la somministrazione rapida (ad es. per via endovenosa) di eroina produce una sensazione di piacere molto simile ad un intenso orgasmo [25]. D'altra parte, la sindrome di astinenza è associata negli uomini ad erezioni ed eiaculazioni spontanee [26].

La somministrazione di metadone può causare disinteresse sessuale, disfunzione erettile, insufficiente lubrificazione vaginale, disturbi dell'eiaculazione, vaginismo, dispareunia [27, 28]. Tali disfunzioni possono essere gravi al punto da spingere il soggetto

ad abbandonare il trattamento. Nelle donne, l'eroina può causare riduzione del desiderio, disturbi mestruali e persino amenorrea [29].

Gli oppioidi inibiscono tutti gli aspetti della risposta sessuale in entrambi i sessi. Alcuni uomini possono apprezzare la loro proprietà di ritardare l'eiaculazione mentre le donne quella di ridurre l'ansia e il dolore associato al rapporto. Essi possono essere utili anche in quei soggetti affetti da forme di repressione sessuale e di avversione al sesso. In ogni caso, con il tempo, queste sostanze riducono il desiderio e la risposta sessuale in entrambi i sessi.

Anche la somministrazione intratecale di analgesici oppioidi in forme non tumorali di dolore cronico può causare disfunzioni sessuali, disturbi mestruali, e riduzione dei livelli di testosterone [30, 31].

Il meccanismo responsabile dei suddetti effetti non è del tutto chiaro ma un ruolo fondamentale è senz'altro giocato dall'inibizione dell'asse HPG (Fig. 3) [32, 33] e dall'aumento dei livelli di prolattina (PRL) [34].

Tali effetti indesiderati degli oppioidi hanno fatto ipotizzare un possibile uso terapeutico degli antagonisti naloxone e naltrexone in alcune forme di disfunzione erettile ma i risultati clinici sinora ottenuti sono controversi [35-38]. Tuttavia, è attualmente in

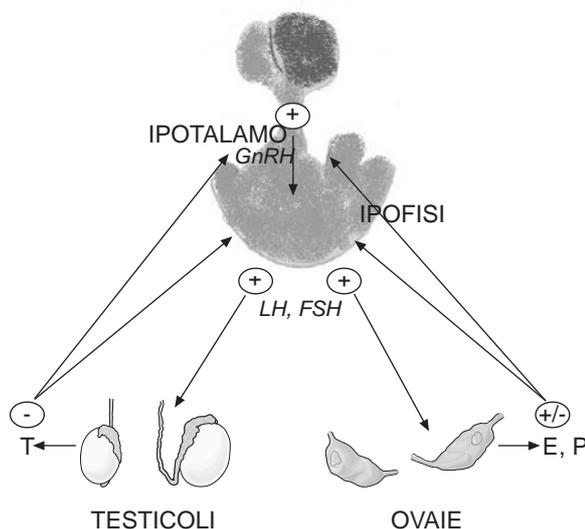


Fig. 3. - L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG). L'ipotalamo secerne un fattore di rilascio (GnRH) che stimola l'ipofisi a produrre le gonadotropine LH (ormone luteinizzante) ed FSH (ormone follicolo stimolante). Queste, a loro volta, stimolano le gonadi (testicoli ed ovaie) a produrre testosterone (T), estrogeni (E) e progesterone (P). Questi ormoni sessuali regolano la loro produzione con un meccanismo detto di feedback positivo (+) o negativo (-). Gli effetti ormonali di molte droghe d'abuso dipendono dall'inibizione di questo asse HPG. Naturalmente, la figura non è in scala.

corso una sperimentazione clinica per valutare l'efficacia del naltrexone in combinazione con la yombina nel trattamento della disfunzione erettile (<http://clinicaltrials.gov>, NLM Identifier: NCT00042536).

Cannabis

L'uso dei derivati della cannabis a scopo sessuale è antichissimo [39]. Come per l'alcol, sembra che l'azione disinibitoria sia essenzialmente responsabile degli effetti "afrodisiaci" di questa droga. Infatti, essa aumenterebbe il piacere sessuale favorendo il rilassamento ed il contatto fisico con il partner, stimolando pensieri erotici, alterando la percezione del tempo e dello spazio e diminuendo l'aggressività, i vincoli comportamentali e di avversione al sesso.

Sembra accertato che, a dosi sufficientemente elevate, marijuana, hashish ed il loro principio attivo, il Δ-9-tetraidrocannabinolo, abbiano dei significativi effetti ormonali, dovuti soprattutto all'inibizione dell'asse HPG, e riducano la fertilità maschile e femminile [40-42]. Rimane invece altamente controversa la rilevanza pratica di questi dati: ad esempio, le variazioni ormonali descritte da alcuni autori [43, 44] non sono state confermate da altri [45, 46].

Cocaina

La cocaina è una droga d'abuso con effetti sessuali acuti e cronici del tutto opposti: grazie alla sua azione dopaminergica, essa aumenta il desiderio e l'eccitazione mentre, parallelamente, inibisce l'orgasmo in entrambi i sessi (!). Il mito delle "lunghe notti d'amore" va tuttavia ridimensionato, soprattutto dal punto di vista maschile. Infatti, per molti uomini, una lunga attività sessuale che non culmini nell'eiaculazione può essere fastidiosa e addirittura dolorosa. Alcuni di essi, invece, apprezzano questo effetto perché consente loro di prolungare il piacere ed evitare eiaculazioni precoci (Fig. 3). Al contrario, per le donne, che spesso hanno il problema opposto (Fig. 3), questo fenomeno è decisamente indesiderato. Un recente studio effettuato su donne afro-americane ha inoltre smentito il luogo comune secondo il quale la cocaina sia un potente afrodisiaco femminile [47].

L'abuso cronico di cocaina può causare diverse disfunzioni sessuali (erettile, ecc.) dovute soprattutto ad iperprolattinemia, una condizione trattabile con bromocriptina. Il meccanismo responsabile di questo effetto non è stato ancora chiarito anche se si ritiene che esso dipenda dalla *downregulation* dei recettori dopaminergici ipotalamici.

La cocaina, una sostanza con note proprietà anestetiche, è talvolta usata localmente per ridurre la sensibilità del pene e prolungare l'orgasmo, soprattutto in soggetti che soffrono di eiaculazione precoce.

L'iniezione di cocaina direttamente nei corpi cavernosi può causare priapismo [48].

Amfetamine ed ecstasy

Le amfetamine sono ritenute soggettivamente in grado di aumentare il desiderio, prolungare i rapporti sessuali e rendere più intenso l'orgasmo [49]. Studi sperimentali effettuati sul ratto, dimostrano invece che esse interferiscono in maniera significativa con la risposta sessuale maschile [50]. In accordo con tali dati, sono state osservate diverse disfunzioni sessuali sia negli uomini sia nelle donne [4, 51].

L'ecstasy (3,4-metilendioossimetamfetamina o MDMA), come l'alcol e la cannabis, può aiutare a vincere la timidezza o il disagio associato ad un incontro sessuale anche se sembra accertato che essa interferisca con l'attività sessuale riducendo il desiderio, l'erezione, la lubrificazione vaginale, l'orgasmo e l'appagamento [52]. Come la cocaina, questa droga può provocare priapismo [53].

Tabacco

Diverse evidenze sperimentali, accumulate negli ultimi anni, dimostrano che il fumo di tabacco interferisce con la risposta sessuale umana e in particolare con quella maschile. Ad esempio, uno studio effettuato su volontari esposti a immagini erotiche, ha dimostrato che il fumo di sigaretta può interferire direttamente con l'erezione [54]. Esso può influenzare anche il test della papaverina [55]. Recentemente, Dorey [56], dopo aver preso in rassegna 18 diversi lavori scientifici, ha concluso che i fumatori hanno una probabilità 1,5 volte maggiore rispetto ai non fumatori di soffrire di disfunzioni erettile.

Questi dati non sorprendono considerando che l'erezione è basata essenzialmente su un processo di vasodilatazione locale [57] e che la nicotina è un potente vasocostrittore [58]. Tuttavia, come per altre droghe, queste conoscenze, potenzialmente così efficaci per scoraggiare l'abuso di tabacco, non sembrano essere sufficientemente diffuse tra i fumatori.

Poliabuso

Gli effetti sopra descritti per le singole droghe possono comparire insieme, sommandosi, elidendosi o influenzandosi reciprocamente in maniera complessa negli utilizzatori di più droghe. È necessario inoltre considerare che alcuni soggetti fanno contemporaneamente uso anche di farmaci come le benzodiazepine [59] che pure influenzano la risposta sessuale [60]. Infine, a complicare il quadro schematicamente descritto, è arrivata da poco la "moda" di usare il Viagra (sildenafil) in associazione con cocaina, cannabis, MDMA e altre droghe [61]. Gli effetti di queste "miscele esplosive" sono ancora poco conosciuti ma sembrano essere molto pericolosi [62].

Conclusioni

Da sempre, l'uomo è alla ricerca di sostanze "afrodisiache" in grado di migliorare le prestazioni e rendere più intense e piacevoli le sensazioni sessuali. Negli ultimi decenni, la disponibilità di droghe d'abuso "vecchie" e "nuove" ha amplificato un problema in parte noto da secoli [2].

Gli effetti indesiderati sopra descritti sono ben noti agli esperti eppure, inspiegabilmente, tali conoscenze non sono ancora sufficientemente note tra i giovani. Ad esempio, uno studio di Giuseppe La Pera, presentato alla III Conferenza Nazionale sui Problemi Connessi con la diffusione delle Sostanze Stupefacenti e Psicotrope (Genova 28-30/11/00, www.genovaduemila.it/documenti/relazioni/d_22_lapera.pdf), ha rivelato che molti ragazzi si sono avvicinati alle droghe proprio per vincere condizioni di disagio sessuale: paradossalmente, oltre a problemi di eiaculazione precoce che, come si è visto, potrebbero trarre beneficio dall'uso di cocaina ed oppiati, molti di essi soffrivano invece di disfunzione erettile che è invece ulteriormente aggravata dall'abuso di droghe. In un altro studio, circa il 20% dei soggetti intervistati ha dichiarato di fare uso di alcol, marijuana, cocaina ed altre droghe esplicitamente a scopo sessuale [63].

Pertanto, sembra necessario diffondere maggiormente le conoscenze sopra esposte tra i soggetti a rischio. Ciò potrebbe costituire un ottimo deterrente contro l'abuso di droghe.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 21 agosto 2002.

BIBLIOGRAFIA

- Clark JT. Sexual function in altered physiological states: comparison of effects of hypertension, diabetes, hyperprolactinemia, and others to "normal" aging in male rats. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19(2):279-302.
- Guerra F. Sex and drugs in the 16th century. *Br J Addict Alcohol Other Drugs* 1974;69(3):269-90.
- Miller NS, Gold MS. The human sexual response and alcohol and drugs. *J Subst Abuse Treat* 1988;5(3):171-7.
- Clayton DO, Shen WW. Psychotropic drug-induced sexual function disorders: diagnosis, incidence and management. *Drug Saf* 1998;19(4):299-312.
- Hales D, Hales RE. *Caring for the mind: the comprehensive guide to mental health*. New York: Bantam Books; 1995.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281(6):537-44.
- Lieber CS. Hepatic and metabolic effects of ethanol: pathogenesis and prevention. *Ann Med* 1994;26(5):325-30.
- Gordon GG, Southren AL, Vittek J, Lieber CS. The effect of alcohol ingestion on hepatic aromatase activity and plasma steroid hormones in the rat. *Metabolism* 1979;28(1):20-4.
- Gill J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol Alcohol* 2000;35(5):417-23.
- Turner RT, Sibonga JD. Effects of alcohol use and estrogen on bone. *Alcohol Res Health* 2001;25(4):276-81.
- Gavaler JS, Rosenblum ER, Deal SR, Bowie BT. The phytoestrogen congeners of alcoholic beverages: current status. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208(1):98-102.
- Calabrese G. Nonalcoholic compounds of wine: the phytoestrogen resveratrol and moderate red wine consumption during menopause. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25(2-3):111-4.
- Rivier C, Rivest S, Vale W. Alcohol-induced inhibition of LH secretion in intact and gonadectomized male and female rats: possible mechanisms. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(5):935-41.
- Nordmann R, Ribiere C, Rouach H. Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol Alcohol* 1990;25(2-3):231-7.
- Gumus B, Yigitoglu MR, Lekili M, Uyanik BS, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Effect of long-term alcohol abuse on male sexual function and serum gonadal hormone levels. *Int Urol Nephrol* 1998;30(6):755-9.
- Seki M, Yoshida K, Okamura Y. A study on hyperprolactinemia in female patients with alcoholics. *Arukoru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 1991;26(1):49-59.
- Seki M, Yoshida K, Kashimura M. A study on sexual dysfunction in female patients with alcoholics. *Nippon Rinsho* 1997;55(11):3035-9.
- Silva SM, Madeira MD, Ruela C, Paula-Barbosa MM. Prolonged alcohol intake leads to irreversible loss of vasopressin and oxytocin neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res* 2002;925(1):76-88.
- Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM. Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(1):27-31.
- Carter CS. Oxytocin and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1992;16(2):131-44.
- Anderson-Hunt M, Dennerstein L. Oxytocin and female sexuality. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40(4):217-21.
- Blaicher W, Gruber D, Bieglmayer C, Blaicher AM, Knogler W, Huber JC. The role of oxytocin in relation to female sexual arousal. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47(2):125-6.
- Pfaus JG, Gorzalka BB. Opioids and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1987;11(1):1-34.
- van Furth WR, Wolterink G, van Ree JM. Regulation of masculine sexual behavior: involvement of brain opioids and dopamine. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;21(2):162-8.
- Seecof R, Tennant FS Jr. Subjective perceptions to the intravenous "rush" of heroin and cocaine in opioid addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1986;12(1-2):79-87.
- Redmond DE Jr, Kosten TR, Reiser MF. Spontaneous ejaculation associated with anxiety: psychophysiological considerations. *Am J Psychiatry* 1983;140(9):1163-6.
- Hanbury R, Cohen M, Stimmel B. Adequacy of sexual performance in men maintained on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1977;4(1):13-20.

28. Teusch L, Scherbaum N, Bohme H, Bender S, Eschmann-Mehl G, Gastpar M. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(3):84-92.
29. Smith DE, Moser C, Wesson DR, Apter M, Buxton ME, Davison JV, Orgel M, Buffum J. A clinical guide to the diagnosis and treatment of heroin-related sexual dysfunction. *J Psychoactive Drugs* 1982;14(1-2):91-9.
30. Roberts LJ, Finch PM, Goucke CR, Price LM. Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2001;5(4):353-61.
31. Roberts LJ, Finch PM, Pullan PT, Bhagat CI, Price LM. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study. *Clin J Pain* 2002;18(3):144-8.
32. Cicero TJ. Effects of exogenous and endogenous opiates on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male. *Fed Proc* 1980;39(8):2551-4.
33. Genazzani AR, Genazzani AD, Volpogni C, Pianazzi F, Li GA, Surico N, Petraglia F. Opioid control of gonadotrophin secretion in humans. *Hum Reprod* 1993;8 (Suppl 2):151-3.
34. Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl* 1988;11(2):93-100.
35. Fabbri A, Jannini EA, Gnassi L, Moretti C, Ulisse S, Franzese A, Lazzari R, Fraioli F, Frajese G, Isidori A. Endorphins in male impotence: evidence for naltrexone stimulation of erectile activity in patient therapy. *Psychoneuroendocrinology* 1989;14(1-2):103-11.
36. Brennemann W, Stitz B, Van Ahlen H, Brensing KA, Klingmuller D. Treatment of idiopathic erectile dysfunction in men with the opiate antagonist naltrexone-a double-blind study. *J Androl* 1993;14(6):407-10.
37. van Ahlen H, Piechota HJ, Kias HJ, Brennemann W, Klingmuller D. Opiate antagonists in erectile dysfunction: a possible new treatment option? Results of a pilot study with naltrexone. *Eur Urol* 1995;28(3):246-50.
38. Sathe RS, Komisaruk BR, Ladas AK, Godbole SV. Naltrexone-induced augmentation of sexual response in men. *Arch Med Res* 2001;32(3):221-6.
39. Abel EL. Marihuana and sex: a critical survey. *Drug Alcohol Depend* 1981 Aug;8(1):1-22
40. Murphy LL, Gher J, Steger RW, Bartke A. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on copulatory behavior and neuroendocrine responses of male rats to female conspecifics. *Pharmacol Biochem Behav* 1994 Aug;48(4):1011-7.
41. Crenshaw TL, Goldberg JP. *Sexual pharmacology*. New York: W.W. Norton and Co.; 1996.
42. Murphy LL, Munoz RM, Adrian BA, Villanua MA. Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiol Dis* 1998;5(6 Pt B):432-46
43. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 1974;290(16):872-4.
44. Barnett G, Chiang CW, Licko V. Effects of marijuana on testosterone in male subjects. *J Theor Biol* 1983;104(4):685-92.
45. Mendelson JH, Kuehnle J, Ellingboe J, Babor TF. Plasma testosterone levels before, during and after chronic marihuana smoking. *N Engl J Med* 1974;291(20):1051-5.
46. Block RI, Farinpour R, Schlechte JA. Effects of chronic marijuana use on testosterone, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin and cortisol in men and women. *Drug Alcohol Depend* 1991;28(2):121-8.
47. Henderson DJ, Boyd CJ, Whitmarsh J. Women and illicit drugs: sexuality and crack cocaine. *Health Care Women Int* 1995;16(2):113-24.
48. Mireku-Boateng AO, Tasi B. Priapism associated with intracavernosal injection of cocaine. *Urol Int* 2001;67(1):109-10.
49. Kall KI. Effects of amphetamine on sexual behavior of male i.v. drug users in Stockholm - a pilot study. *AIDS Educ Prev* 1992;4(1):6-17.
50. Saito TR, Aoki S, Saito M, Amao H, Niwa T, Terada M, Sugiyama M, Takahashi KW. Effects of methamphetamine on copulatory behavior in male rats. *Jikken Dobutsu* 1991;40(4):447-52.
51. Gossop MR, Stern R, Connell PH. Drug dependence and sexual dysfunction: a comparison of intravenous users of narcotics and oral users of amphetamines. *Br J Psychiatry* 1974;124(0):431-4.
52. Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Subjective effects of MDMA ('Ecstasy') on human sexual function. *Eur Psychiatry* 2001;16(2):127-30.
53. Dubin N, Razack AH. Priapism: ecstasy related? *Urology* 2000 Dec 20;56(6):1057.
54. Gilbert DG, Hagen RL, D'Agostino JA. The effects of cigarette smoking on human sexual potency. *Addict Behav* 1986;11(4):431-4.
55. Glina S, Reichelt AC, Leao PP, Dos Reis JM. Impact of cigarette smoking on papaverine-induced erection. *J Urol* 1988;140(3):523-4.
56. Dorey G. Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review. *Br J Nurs* 2001;10(7):455-65.
57. Schultheiss D, Stief CG. Physiology and pathophysiology of erection: consequences for present medical therapy of erectile dysfunction. *Andrologia* 1999;31(Suppl 1):59-64.
58. Mancia G, Gropelli A, Casadei R, Omboni S, Mutti E, Parati G. Cardiovascular effects of smoking. *Clin Exp Hypertens A* 1990;12(5):917-29.
59. Seivewright N, Dougal W. Withdrawal symptoms from high dose benzodiazepines in poly drug users. *Drug Alcohol Depend* 1993;32(1):15-23.
60. Segraves RT. Sexual side-effects of psychiatric drugs. *Int J Psychiatry Med* 1988;18(3):243-52.
61. Aldridge J, Measham F. Sildenafil (Viagra) is used as a recreational drug in England. *BMJ* 1999;318(7184):669.
62. McLeod AL, McKenna CJ, Northridge DB. Myocardial infarction following the combined recreational use of Viagra and cannabis. *Clin Cardiol* 2002;25(3):133-4.
63. Maroli A, Forza G, Schifano F. Indagine conoscitiva su uso di sostanze psicoattive e sessualità. *Boll Farmacodip Alcolis* 2000;23(4):32-40.