

M. GREGORJ - G. LETI - G. COPPI - F. DI PASQUALE
D. CHIRULLI - L. MARSELLA - A. CIANETTI - E. O. RUFFO

Simposio su:

ESPERIENZE DI RAPPORTI
FRA MEDICINA INTERNA E PATOLOGIA PSICHIATRICA
NELL'AMBITO DELLA LEGGE 180/833

**ASPETTI DI PATOLOGIA INTERNISTICA
JATROGENA DA PSICOFARMACI**

Estratto degli

"ATTI DELLA ACCADEMIA LANCISIANA DI ROMA",
Vol. XXVIII - n. 2 - 1983-84

NUOVA TECNICA GRAFICA
ROMA

ASPETTI DI PATOLOGIA INTERNISTICA JATROGENA DA PSICOFARMACI

(*) M. GREGORJ - G. LETI - G. COPPI - F. DI PASQUALE - D. CHIRULLI - L. MARSELLA

(**) A. CIANETTI - E. O. RUFFO

Non può che essere definito "studio preliminare" questo nostro, dati la vastità dell'argomento e gli aspetti peculiari emersi durante l'osservazione condotta dall'ottobre 1983 alla fine di febbraio 1984 nel Servizio di Psichiatria d'urgenza dell'Ospedale "C. Forlanini".

L'approfondimento mirato di alcuni aspetti di più attuale interesse ha solo permesso, a nostro avviso, di delineare problemi che abbiamo cercato di mettere a fuoco nella prospettiva di uno studio che può essere condotto solo in tempi molto lunghi anche a causa delle difficoltà che si incontrano nel condurre una ricerca nell'ambito di un Servizio di Psichiatria d'urgenza, nel nostro caso quello dell'Ospedale "C. Forlanini", da parte di medici di formazione internistica.

* * *

Sono stati osservati dall'ottobre 1983 al febbraio 1984, 150 degenti nel Servizio di Psichiatria attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo e indagini di laboratorio condotte di "routine" secondo il protocollo in uso da noi nella Divisione di Medicina dell'Ospedale "C. Forlanini":

- | | |
|------------------|---------------------------------------|
| 1) VES | 10) γ GT |
| 2) Glicemia | 11) Fosfatasi alcalina |
| 3) Azotemia | 12) Bilirubinemia totale e frazionata |
| 4) Creatininemia | 13) Transaminasi |
| 5) Uricemia | 14) Pseudocolinesterasi |
| 6) Elettroliti | 15) Protidemia con elettroforesi |
| 7) Esame urine | 16) E.C.G. |
| 8) Emocromo | 17) Rx torace |
| 9) Piastrine | |

Unità Sanitaria Locale RM/16 - Ospedale "C. Forlanini"

(*) Divisione di Medicina Interna (Primario: prof. C. LONGO).

Unità Sanitaria Locale RM/16 - Ospedale "S. Camillo"

(**) Laboratorio Ricerche Cliniche (Primario: prof. F. CURCIO).

Ci siamo soffermati sul dato che più ci ha colpiti: l'incidenza dell'aumento di una o ambedue le transaminasi (33 casi = 30%), in 110 casi selezionati tra i 150 osservati, escludendo i portatori di antigene Au, gli etilisti, i tossicodipendenti, i soggetti affetti da altre malattie che potrebbero aver giustificato il dato di laboratorio, e ciò allo scopo di poter riferire il dato dell'elevazione delle transaminasi al trattamento psicofarmacologico in precedenza assunto.

I pazienti osservati assumevano neurolettici, antidepressivi triciclici e benzodiazepine, spesso in associazione.

L'atipicità del reperto consiste nel fatto che l'aumento delle transaminasi era "isolato", non correlato ad aumento della bilirubinemia, della γ GT, della F.A. e delle γ globuline se non in tre casi per la γ GT, in quattro per la F.A. e in cinque per le γ globuline, con aumenti molto modesti e non significativi di questi parametri. Quasi mai apprezzabile epatomegalia, semmai molto modesta.

In nessun caso eosinofilia.

Non siamo sempre e esattamente a conoscenza del trattamento psicofarmacologico in precedenza eseguito; sappiamo tuttavia trattarsi di pazienti in molti casi con frequenti ricoveri ospedalieri e seguiti dai CIM di zona, per lo più con positività del segno della "troclea" all'ingresso, quale spia di trattamento con neurolettici.

Epatolesività da psicofarmaci

Per ciò che riguarda l'epatolesività da psicofarmaci va nosograficamente distinta l'epatite da anti MAO (iproniazide, fenelzina, nialamide, tranilcipromina, ecc., quest'ultima praticamente l'unica di diffuso uso clinico oggi, per la minor tossicità), l'epatite da anti MAO, dicevamo, che comporta necrosi cellulare (1), dall'epatopatia colestatica da neurolettici, antidepressivi triciclici, molto raramente benzodiazepine (1 - 2) che ha come paradigma l'epatopatia da clorpromazina.

Nell'epatite da anti MAO, la lesione (necrosi), avrebbe in causa due momenti patogenetici ipotizzati (2):

- 1) un metabolita tossico;
- 2) le lesioni direttamente causate da tale metabolita sulla membrana cellulare o addirittura modificazioni da tale agente indotte a livello del RNA se non del DNA, attraverso modificazioni delle sintesi proteiche e tali da alterare la composizione delle membrane cellulari, condurrebbero a reazioni di autoimmunità da parte delle cellule immunocompetenti che attaccherebbero le membrane degli epatociti riconosciute come "non self" con conseguente necrosi cellulare.

Nessuno dei pazienti da noi osservati era in trattamento con anti MAO.

Nell'epatopatia da fenotiazine, butirrofenoni, triciclici e benzodiazepine, la patogenesi verte sulle seguenti ipotesi: dal dato istopatologico della "colangiolite di tipo allergico" (Popper H. e Schaffner F., 1960) (3), all'ipotesi che il far-

maco agisca da aptene con formazione di antigeni diretti contro il fegato (positività degli anticorpi antimitocondriali) (4). Dai casi descritti da Walker C. O. (1966) (5) evolventi in cirrosi biliare primitiva con positività dei markers (IgM e AMA) (10), al dato sperimentale in vitro che la promazina precipita le proteine contenute nella bile (6), all'osservazione dell'inibizione da parte delle fenotiazine della $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasi di membrana (7), comportante la ridotta estrazione dei sali biliari dal polo sinusoidale dell'epatocita (8).

La febbre, l'eosinofilia sovente riscontrate, il periodo di latenza, appaiono suggestivi per una reazione del tipo da ipersensibilità, nel caso di ittero da fenotiazine (l'1% circa, in letteratura, dei casi trattati) (9), ma una remissione si può verificare nonostante la continuazione della terapia, mentre l'ittero può continuare a dispetto della sospensione della terapia (10). Si riportano i casi di durata di ittero fino a 6 anni (Read A. E., Harrison C. V., Sherlock S., 1961) (11), (Walker C. O. e Coombes B., 1966) (5).

Le opinioni circa le possibilità di una remissione, una volta che sia stato raggiunto questo stadio, sono discordi (Read A. E., 1981) (10).

Circa il problema dell'aumento delle transaminasi (in assenza di ittero), Read A. E., 1981 (10), si esprime così: « Gli elementi suggestivi per una reazione di ipersensibilità cozzano anche contro l'osservazione di un innalzamento dei livelli delle transaminasi nel 20-50% dei pazienti trattati con fenotiazine, cui corrisponde un danno epatocitario con necrosi ».

E fin dal 1958 Waitzing M. D. (12) riportava nel 30% dei casi l'aumento delle transaminasi in assenza di ittero e di altri segni di colestasi.

Un 40% dei casi è citato da Paroli E. e Gesmundo T. (1977) (1), come deviazione funzionale preclinica dell'epatopatia da neurolettici e sempre secondo Waitzing M. D. (12) l'elevazione delle transaminasi regredirebbe dopo pochi mesi nonostante la continuazione della terapia.

A questo punto ci inseriamo presentando il nostro modesto contributo: i 110 pazienti esaminati in base al valore delle transaminasi sono stati raggruppati (v. tab. I) in pazienti con transaminasi normali (≤ 18 u.i.), con transaminasi comprese nel doppio (36 u.i.), triplo (54 u.i.), quadruplo (72 u.i.), quintuplo (90 u.i.) e oltre il quintuplo.

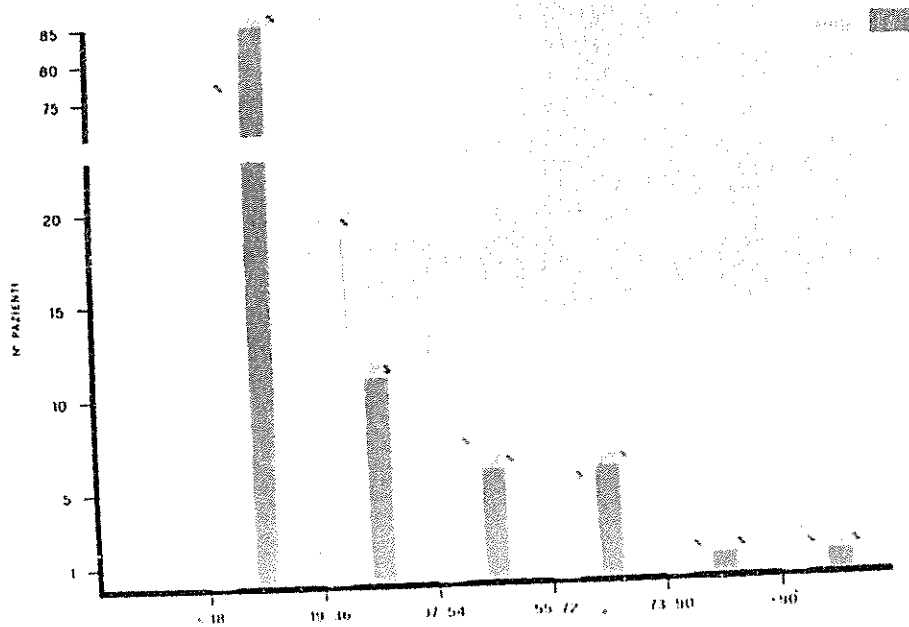
I soggetti con valori di transaminasi normali erano 75, pari al 70% per ciò che riguarda la SGOT e 85 (77,27%) per ciò che riguarda la SGPT.

Coloro che avevano transaminasi con valori da 19 a 36 u.i. erano per la SGOT 19 pazienti, pari al 17,27% e per la SGPT: 11 pazienti (10%).

Ai valori compresi tra 37 e 54 di transaminasi corrispondevano per la SGOT 7 pazienti (6,36%) e per la SGPT 6 pazienti (5,45%).

La SGOT era aumentata da 55 a 72 u.i. in 5 pazienti (4,54%) e la SGPT con gli stessi valori in 6 pazienti (5,45%). Solo un paziente (0,90%) presentava l'aumento di ambedue le transaminasi nei valori tra 77 e 90 e 1 (0,90%) per valori > 90 .

DISTRIBUZIONE VALORI DELLE TRANSAMINASI SERICHE IN 110 PAZIENTI
IN TERAPIA CON PSICOFARMACI



TAB. I

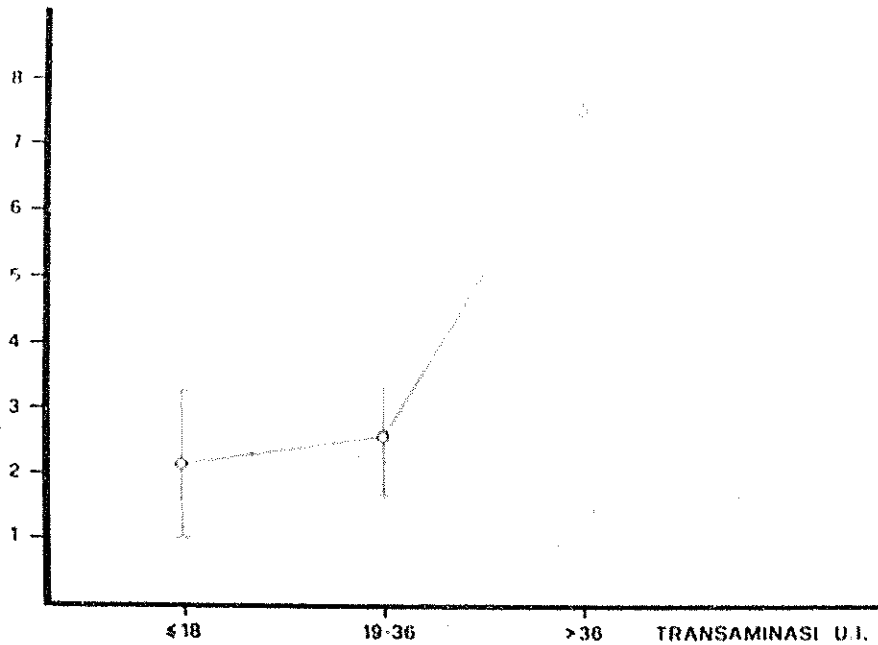
In definitiva, coloro che avevano elevato almeno un valore delle due transaminasi costituivano il 30% nei pazienti psichiatrici di nostra osservazione contro il 18% di un gruppo di controllo della nostra Divisione di Medicina costituito da 45 pazienti. Si noti che a tale 18% corrispondeva un gruppo di pazienti affetti da malattie epatiche diagnosticate.

A un certo punto dell'osservazione della casistica, quando il numero di casi raccolti era sufficiente a identificare un numero di pazienti presentanti aumento di almeno uno dei valori delle transaminasi, nel tasso del 30%, abbiamo voluto sottoporre al dosaggio degli acidi biliari serici a digiuno (metodo RIA), 30 pazienti non selezionati tenendo presente anche il potenziale effetto colestatico dei farmaci con i quali erano in trattamento.

Questi risultano così raggruppabili (v. tab. II): 10 pazienti con valori di transaminasi normali ai quali corrispondono valori di acidi biliari normali ($< 6 \mu\text{moli/l}$ con valore medio di $2,17 \pm 1,08$).

20 pazienti con transaminasi aumentate.

Tra questi, 16 pazienti presentavano valori tra 19 e 36 u.i. di transaminasi, e in questi gli acidi biliari erano normali (valore medio: $2,58 \pm 0,79$); i restanti

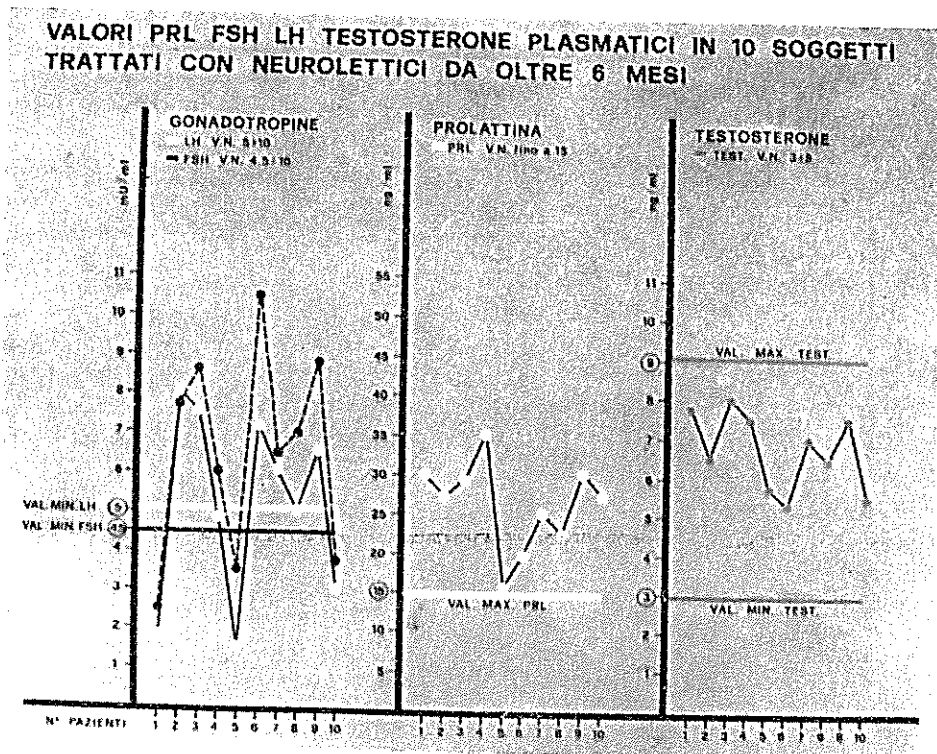
VALORI MEDI E IDS «ACIDI BILIARI SERICI A DIGIUNO»
IN 30 CASI RAPPORTATI AI VAL. DELLE TRANSAMINASIACIDI
BILIARI
"MOLI" II

TAB. II

4 pazienti che avevano transaminasi maggiori di 36 e precisamente nel "range" tra 55 e 90, presentavano valori aumentati oltre i limiti della norma degli acidi biliari, con valore medio di $7,50 \pm 0,40$. La differenza è statisticamente significativa ($p < 0,001$). Inoltre tale valore corrisponde a una "colestasi moderata" (v. tab. III).

Il farmacologo Baldessarini R. J. in una pubblicazione del 1978 sugli psicofarmaci (13) riporta l'aumento delle transaminasi come possibile artefatto di laboratorio dovuto all'influenza di farmaci psicoattivi.

Abbiamo noi escluso che l'aumento delle transaminasi osservato possa essere l'effetto di una "induzione enzimatica" operata dai farmaci non risultandoci le transaminasi enzima dell'induzione (tra l'altro il tipico marker dell'induzione enzimatica, la γ GT era normale). Si dica inoltre e per inciso, che circa il reperto "isolato" per così dire, dell'aumento delle transaminasi, senza alterazioni degli altri parametri di laboratorio relativi al fegato, i quadri da noi osservati



TAB. III

ricordano per suggestiva somiglianza quelli riscontrati in tossicodipendenti da Paroli E. e Gesmundo T. (1977) (1).

I valori degli acidi biliari serici a digiuno che sono risultati oltre i limiti della norma e che depongono per una "colestasi moderata" (14), coincidono con i valori più elevati delle transaminasi.

Si tenga comunque presente che la colestasi dei sali biliari non è un "corollario" per così dire della necrosi cellulare o dell'alterata permeabilità di membrana, responsabili dell'aumento delle transaminasi.

Il dosaggio degli acidi biliari costituisce una sensibile prova di funzionalità epatica e in alcuni casi, dell'integrità delle microstrutture deputate all'escrezione biliare (microtubuli, giunzioni interepatocitarie), per cui il valore interpretativo di essi si basa, nel nostro caso, sul fatto che tanto più il fegato è anatomicamente alterato nella componente epatocitaria, tanto più le funzioni, e tante più funzioni di esso vengono compromesse, senza per questo voler vedere una necessaria correlazione tra entità dell'effetto colestatico da psicofarmaci e danno epato-cellulare.

Abbiamo voluto prendere anche in considerazione l'annosa questione dei neurolettici e prolattina, focalizzando il problema però sull'asse ipofisi gonadi nell'uomo (gonadotropine, testosterone), anche in considerazione del privilegio che la psichiatria dinamica (psicoanalisi) accorda ai problemi concernenti la "libido".

Da tempo è noto come nell'uomo le condizioni di iperprolattinemia si accompagnino a impotenza sessuale talvolta con diminuzione del testosterone plasmatico in presenza di tassi plasmatici di gonadotropine normali (15).

È nota in letteratura l'importanza della prolattina in etologia e come dai teleostei (16), agli uccelli (17), ai mammiferi (18) la somministrazione di prolattina promuova il dispiegamento dell'intero comportamento parentale e comporti nei mammiferi un'intensificazione del "grooming" (37) (comportamento stereotipato costituito da una serie di atti ripetitivi: leccamento del muso, della pelliccia, grattamento, ecc.).

Ma a noi interessano le relazioni tra PRL e comportamento sessuale.

Ebbene è stato provato che la somministrazione di prolattina inibisce il comportamento copulatorio nel coniglio maschio (19) e sopprime la capacità copulatoria in maschi di ratto e di topo (20).

Circa le ipotesi patogenetiche che riguardano le turbe della sessualità del maschio e l'iperprolattinemia, da un'osservazione della letteratura si può dedurre che:

- 1) l'iperprolattinemia potrebbe essere causa di impotenza attraverso effetti sulla neuroregolazione dopaminergica nel S.N.C.: la somministrazione di prolattina fa aumentare la fluorescenza dei neuroni dopaminergici della substantia nigra, suggerendo un aumento della trasmissione dopaminergica (21);
- 2) un'ipofunzione dell'attività dopaminergica cerebrale potrebbe condurre da un lato all'iperprolattinemia, dall'altro all'impotenza.
Infatti l'iperprolattinemia indotta tramite sezione del peduncolo ipofisario non esercita alcun effetto inibitorio sul comportamento sessuale (23);
- 3) l'iperprolattinemia potrebbe agire attraverso un aumento della neurotrasmissione dopaminergica inibendo la produzione di LH-RH, fattore di rilascio ipotalamico per le gonadotropine (24);
- 4) l'iperprolattinemia potrebbe direttamente inibire la steroidogenesi nelle gonadi (blocco della 5α reductasi), con la riduzione della trasformazione del testosterone in diidrotestosterone (25);
- 5) il blocco dei recettori dopaminergici esercitato dai neurolettici potrebbe esplicarsi anche su altre strutture del S.N.C. a livello delle quali il ruolo della Dopamina potrebbe essere essenziale per una normale esplicazione della funzione sessuale (22).

Infatti l'iperprolattinemia da Domperidone (bloccante recettoriale dopaminergico che non supera la barriera ematoencefalica), non esercita effetto di tipo inibitorio sul comportamento sessuale (26);

- 6) la bromocriptina (agonista dopaminergico) potrebbe agire in senso stimolante la funzione sessuale indipendentemente dalla produzione della prolattina (v. ad es., il miglioramento dell'efficienza sessuale nell'uomo trattato, a prolattina normale) (27), dato però non confermato da altri (28);
- 7) per ciò che riguarda l'eiaculazione precoce alcuni dati sperimentali che hanno messo in luce il ruolo dell'eccesso di Dopamina nell'eiaculazione precoce del ratto (29) sarebbero in accordo con i risultati clinici di Falaschi P. (1982) (30) circa il miglioramento di tale disturbo nei soggetti umani trattati con metaclopramide (bloccante recettoriale dopaminergico).

I pazienti (10 casi) di sesso maschile in età compresa tra i 20 ed i 50 anni, non affetti da malattie di interesse internistico sui quali abbiamo eseguito i dosaggi di PRL, FSH, LH e Testosterone plasmatici sono stati accuratamente selezionati tramite contatti telefonici con i CIM di provenienza di tali pazienti, ove erano seguiti; selezionati dicevamo nel senso della scelta di soggetti che da almeno sei mesi erano in trattamento continuativo con neurolettici (Aloperidolo, Decanoato di Flufenazina, Clorpromazina) a dosaggi medi (ad es.: Largactil 50 mg \times 3).

Non è stato possibile eseguire la prolattinemia basale prima dell'inizio del trattamento psicofarmacologico nel Reparto di Psichiatria d'urgenza; i prelievi sono stati comunque eseguiti in seconda giornata di degenza.

I 10 pazienti così selezionati (v. tab. III) presentavano tutti un aumento della prolattina serica al di sopra dei valori normali (15 ng/ml: metodo RIA) con valore max di 35 ng/ml e valore medio di $26,2 \pm 5,67$.

I valori di FSH (v.n. 4,5-10 mU/ml) sono risultati normali in 7 pazienti e diminuiti in 3 (valore medio $6,5 \pm 2,47$).

I valori di LH (v.n. 5-10 mU/ml) erano normali in 6 pazienti e diminuiti in 4 (valore medio $5,28 \pm 2,07$).

Il Testosterone plasmatico era in tutti e 10 i casi nel range di normalità (v.n. 3-9 ng/ml), (valore medio $6,74 \pm 2,47$).

Sebbene i valori medi della prolattina, nei nostri casi, si pongano nella zona identificata da altri (31) per i pazienti in trattamento cronico con neurolettici e che hanno subito un incremento da una nuova dose di attacco, tuttavia non ci sentiamo di affermare con sicurezza che l'elevazione di tali valori sia l'espressione del solo trattamento cronico proprio perché non disponiamo della prolattinemia di base all'ingresso. Infatti, come è noto, i valori della prolattina sono in genere più elevati dei nostri (pur con variazioni individuali) dopo un trattamento di attacco in coloro che non hanno assunto neurolettici (31). Con la somministrazione cronica di neurolettici la prolattinemia rimane stazionaria su livelli più bassi ma abnormi (62,5% dei casi secondo De Rivera J.L. (1976)) (32) per elevarsi poco dopo un trattamento d'attacco, ma in minor misura rispetto a coloro che non hanno mai assunto neurolettici quasi a testimoniare un certo grado di tolleranza (31).

Va poi considerato circa i rapporti tra "stress" e aumento della prolattina che elevazioni fino a tre volte i valori di controllo, sono state descritte in soggetti in attesa di operazioni chirurgiche o di gastroscopia (33) e che alcuni Autori (34) non avrebbero escluso la possibilità che lievi aumenti della prolattinemia riscontrati negli psicotici, siano legati ad una risposta di stress.

Rimane però ai fini del nostro lavoro il dato fondamentale (gonadotropine a parte), che il Testosterone era normale nella somministrazione cronica di neurolettici.

Come risulta dalla letteratura, la somministrazione cronica di neurolettici non altererebbe la funzione dell'asse ipofisi testicoli se si eccettua una diminuzione dei valori medi, rispetto a un gruppo di controllo, ma sempre nei limiti della norma per LH e Testosterone, nei riguardi della sola Tioridazina.

CONCLUSIONI

I due temi considerati: quello degli psicofarmaci e aumento isolato delle transaminasi e quello dei neurolettici, iperprolattinemia ed asse ipofisi gonadi, ci portano a considerare due punti certamente appena sfiorati dalle nostre osservazioni. Nel primo caso, che un danno epatico, se c'è, va approfondito nella sua patogenesi anche in vista di un follow-up mirante all'aspetto prognostico a lungo termine; nel secondo caso, che in occasione di defaillance della funzione sessuale in questi pazienti, prima che questa si imputi aprioristicamente a cause psichiche, valga la pena di indagare con il dosaggio di PRL, FSH, LH e Testosterone.

Non ci riferiamo qui ai pazienti psichiatrici maggiori per i quali l'obiettivo sia quello di rendere loro una vita appena socialmente accettabile, ma alla grande quantità di "borderline" e "caratteriali" che conducono una vita di relazione, lavorativa e familiare normale e spesso soddisfacente e nei quali piccole dosi di "butirrofenoni" sono sufficienti a controllare i loro nuclei psicopatologici disturbati all'occasione e magari emergenti proprio in ordine alle problematiche sessuali.

Crediamo che sia lo Psichiatra che il Medico Pratico possano agevolmente seguire il singolo paziente in questi aspetti della terapia psicofarmacologica se debitamente sensibilizzati.

RIASSUNTO

Gli Autori hanno studiato 150 pazienti in trattamento con psicofarmaci, degenti presso il Servizio di Psichiatria dell'Ospedale "C. Forlanini". I pazienti sono stati esaminati da un punto di vista internistico e gli AA. si sono soffermati sul dato dell'aumento isolato delle Transaminasi SGOT e SGPT riscontrato nel 30% dei casi. Hanno inoltre rilevato l'aumento degli Acidi Biliari a digiuno (colestasi moderata) nei pazienti con valori più elevati di Transaminasi, a conferma di un danno epatocitario da somministrazione cronica di psicofarmaci.

Gli AA. hanno anche studiato, in 10 pazienti maschi in trattamento con neurolettici da oltre 6 mesi, i tassi plasmatici di PRL, FSH, LH e Testosterone, evidenziando in tutti un aumento della PRL ed una funzione dell'asse Gonado-ipofisario sostanzialmente normale.

BIBLIOGRAFIA

- (1) PAROLI E., GESMUNDO T.: *Il danno epatico da psicofarmaci*, in CASCIANI C. et al.: *Progressi in Epatologia*, Capozzi Ed., Roma, 225-231, 1977. - (2) SHERLOCK S.: *Alterazioni epatiche da farmaci*, in BERTELLI A.: *Farmacologia clinica e terapia*, Vol. III, Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 167-187, 1978. - (3) POPPER H., SCHAFFNER F.: *Il fegato: struttura e funzione*, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1960. - (4) RODRIGUEZ M., PARONETTO F., SCHAFFNER et al.: *Antimitochondrial antibodies in jaundice following drug administration*, « J.A.M.A. », 208, 148-150, 1968. - (5) WALCKER C.O., COOMBS B.: *Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine*, « Gastroenterology », 51, 631, 1966. - (6) CLARKE K.E., DEUBORONGHA J.L., ROOT M.: *Chlorpromazine metabolite inhibitors of Na⁺, K⁺ ATPase in liver plasma membrane (LPM) enriched in bile canaliculi (Abstract)*, « Clin. Res. », 24, 281 A, 1976. - (7) BOYER M.A.: *Interaction of chlorpromazine with bile*, « Clin. Chem. », 17, 998, 1971. - (8) BERTHELOT P.: *Mechanism and prediction of drug-induced liver disease*, « Gut », 14, 332, 1973. - (9) GAMBESIA J.M. et al.: *Jaundice associated with the administration of chlorpromazine*, « Gastroenterology », 30, 735-751, 1956. - (10) READ A.E.: *Il fegato e i farmaci*, in WRIGHT et al.: *Malattie del fegato e delle vie biliari*, Vol. II, Verducci Ed., Roma, 820-846, 1981. - (11) READ A.E., HARRISON C.V., SHERLOCK S.: *Chronic chlorpromazine jaundice with particular reference to its relationship to primary biliary cirrhosis*, « Am. J. Medicine », 31, 249-258, 1961. - (12) WAITZKIN M.D.: *SGOT in chlorpromazine administration*, « Am. Int. Med. », 49, 607, 1958. - (13) BALDESSARINI R.: *Farmacoterapia in psichiatria*, Collana di Psicopatologia clinica e biologica, Masson Ital. Ed., Milano, 1982. - (14) JAVITT M.B.: *Valore diagnostico degli acidi biliari sierici*, in *Acidi Biliari*, « Gastroenterologia clinica », Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, (VI-2), 267-277, 1977. - (15) THORNER M.O., BESSER G.M.: in CARIGNANI P.G., ROBYN C. (Eds.): *Prolactin and Human Reproduction*, Academic Press, New York, 285, 1977. - (16) FIEDLER K. et al.: *Behavioural effects of peptide hormones in fishes*, Ferring Symposium, Brain and pituitary peptides, Karger Basel, 1980. - (17) RIDDLE O.: *Prolactin or progesterone as key of parental behavior*, « Review » « Animal Behavior », 2, 419-432, 1973. - (18) VORI V.E., CARLSON M.R.: *Enhancement of maternal behavior and nest building following systemic and diencephalic administration of prolactin and progesterone in the mouse*, « J. Comp. Phys. Physiol. », 83, 388-393, 1973. - (19) HARTMAN G. et al.: *The effects of hypothalamic implantation of 17 estradiol and systemic administration of prolactin and sexual behavior in male rabbits*, « Acta Phys. Acad. Scie. Ung. », 30, 53-59, 1966. - (20) SVARE B. et al.: *Hyperprolactinemia suppresses copulatory behavior in male rats and mice*, « Biol. Repr. », 21, 529-535, 1979. - (21) BARTKE A.: *Role of prolactin in reproduction in male mammals*, « Fed. Proc. », 39, 2579-2581, 1980. - (22) FALASCHI P. et al.: *Approccio Psiconeuroendocrino nella sessualità maschile*, « Rivista di Psichiatria », Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, XVII, 6, 481-491, 1982. - (23) SCAPAGNINI U. et al.: *Psiconeuroendocrinologia*, Liviana Ed., Padova, 1982. - (24) SCAPAGNINI U. et al.: *Prolactin effects on the brain*, in *Central and peripheral regulation of prolactin function*, MAC LEOD R.M., SCAPAGNINI U. (Eds.), Reven Press, N.Y., 1980. - (25) LARSSON et al.: *Sexual behaviors in male rats treated with estrogens in combination with dihydrotestosterone*, « Horm. and Behav. », 4, 289-299, 1973. - (26) BENASSI et al.: *Penile erection induced by apomorphine and M.N. propylnorapomorphine in rats*, « Arch. Intern. Pharmacodin. Ther. », 241, 128-132, 1979. - (27) FONZO O., GALLONE G.: « Triangolo 16 » (suppl.), 58, 1978. - (28) AMBROSI B. et al.: *XIth Acta Endocrinologica Congress*, (Abs. 7), Lausanne, 1977. - (29) GESSA G.L. et al.: *The role of brain dopamine in the regulation of ejaculation in male rats*, « Proc. 6th Int. Congr. Endocrinology », 136, 1980. - (30) FALSCHI P. et al.: *Role of brain dopamine in the regulation of male sexual behavior, in The menopause: clinical, endocrinological and pathophysiological aspects*, FIORETTI P. et al., Academic Press London, 1982. - (31) DOTTI A. et al.: *Variazioni della prolattina in pazienti trattati con decanoato di flufenazina*, « Riv. Psych. », XVIII, 2, 184-193, 1982. - (32) DE RIVERA J.L. et al.: *Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups*, « Clin. Endocr. », 5, 273-282, 1976. - (33) NOEL G.L. et al.: *Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress*, « J. Clin. Endocr. », XXXV, 840, 1968. - (34) MELTZER H.Y., SACHAR E.J. et al.: *Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients*, « Arch. Gen. Psych. », 31, 564-568, 1974. - (35) WALTER A. et al.: *Differential effects of neuroleptic agents on the pituitary-gonadal axis in men*, « Arch. Gen. Psych. », 38, 1270-1272, 1981. - (36) ANDREOLI V.: *La terza via della psichiatria*, Biblioteca EST Ed. Scientifico Tecniche Mondadori, 1980. - (37) DRAGO F. et al.: *Systemic and intraventricular prolactin induces excessive grooming*, « Europ. J. Pharm. », 65, 457-458, 1980.