

Neuroseksuologie en seksuele psychofarmacologie

M.D. WALDINGER, M.W. HENGEVELD

ACHTERGROND De ontwikkelingen in de neurowetenschappen hebben in het afgelopen decennium geleid tot de ontwikkeling van de seksuele psychofarmacologie.

DOEL Evalueren van de huidige stand van zaken van de neuroseksuologie en de seksuele psychofarmacologie.

METHODE Voor de samenstelling van dit overzichtsartikel is een selectie gemaakt uit de voor dit onderwerp relevante klinische en dierexperimentele studies.

RESULTATEN Een verhoogd libido, erectiestoornissen, vroegtijdige zaadlozing en bepaalde parafilieën kunnen met behulp van sommige psychofarmaca behandeld worden. Anderzijds kunnen de door psychofarmaca geïnduceerde seksuele stoornissen soms met comediatie verminderd worden. De vermoedelijke introductie van selectieve serotonine- en dopamineagonisten en -antagonisten geeft de mogelijkheid om in de toekomst ook andere seksuele functiestoornissen te behandelen.

CONCLUSIE De psychofarmacologische behandeling van seksuele functiestoornissen ligt op het terrein van de psychiater.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 585-593]

TREFWOORDEN antidepressiva, antipsychotica, parafilieën, seksuele disfuncties, seksuele farmacologie, stemmingsstabilisatoren

In het afgelopen decennium is de medische seksuologie onomkeerbaar beïnvloed door ontwikkelingen in de neurowetenschappen. Aan de basis hiervan staan de studies die in de jaren vijftig in de experimentele neurochirurgie werden gedaan over de invloed van het brein op de verschillende seksuele functies. Sedert de jaren zeventig bestaat ook op basis van dierexperimenteel farmacologisch onderzoek een gestadig groeiende kennis over het neurobiologisch substraat van de seksualiteit. Hoewel men al sinds de jaren veertig belangstelling heeft getoond voor de medicamenteuze therapie van seksuele functiestoornissen, heeft het tot begin jaren negentig geduurd voordat relatief veilige psychofarmaca hiervoor beschikbaar kwamen. Met de introduc-

tie van met name de serotonerg werkende antidepressiva en geavanceerde onderzoekstechnieken heeft de seksuele psychofarmacologie zich in korte tijd kunnen ontwikkelen en is bij neuroanatomen belangstelling ontstaan voor het onderzoek van neuronale gebieden die met de seksualiteit in verband staan. We staan nu aan het begin van de ontwikkeling van psychofarmacologische behandelingsmethoden van seksuele disfuncties, welke tot enige jaren geleden nog voor onmogelijk werden gehouden. In dit artikel zal de huidige stand van zaken op het gebied van de neuroseksuologie (Waldinger 1996) en seksuele psychofarmacologie (Riley 1993) worden geëvalueerd.

NEUROANATOMIE

Aangezien seksuele functies tot de fylogenetisch oudste zoogdierfuncties gerekend kunnen worden, is het niet bevreemdend dat de oudste gebieden van de hersenen, het gebied van de medulla oblongata, het diencephalon met daarin de hypothalamus en de hypofyse, en enkele structuren van het limbisch en paralimbisch systeem, specifiek betrokken zijn bij de seksualiteit. Via gevalsbeschrijvingen in de neurologische en neurochirurgische literatuur hebben wij hierover ten aanzien van de mens enige informatie gekregen.

Zo bleek dat bij hersenoperaties, waarbij de patiënt bij bewustzijn bleef, stimulatie van de gyrus cinguli aanleiding kan geven tot erecties en dat stimulatie van de septale kernen een orgasme bij een vrouw kan veroorzaken (Heath 1964). Beschadiging van het septum bijvoorbeeld door het te ver doorvoeren van een intraventriculaire drain bij de behandeling van een hydrocephalus kan aanleiding zijn tot hyperlibidineus gedrag (Gorman & Cummings 1992).

Bepaalde vormen van temporale epilepsie kunnen gepaard gaan met een verminderde, maar ook met een verhoogde seksualiteit (Blumer & Walker 1967). Dat de temporale gebieden bij de seksualiteit belangrijk zijn, blijkt ook uit de gestoorde seksuele partnervoorkeur die optreedt bij het Kluver-Bucy-syndroom, waarbij beide temporaalkwabben zijn beschadigd. Dit syndroom, dat voor het eerst bij apen is ontdekt (Kluver & Bucy 1939), kan ook bij bepaalde vormen van dementie in soms wat atypische vorm optreden.

Maar ook de fylogenetisch jongere gebieden zijn bij seksualiteit van belang. In 1940 ontdekte Beach dat al bij 20 procent verwijdering van de cortex het seksueel gedrag van mannelijke ratten werd verstoord en verminderd (Beach 1940). Ook bij mensen is de cortex van belang voor een normaal seksueel gedrag, hoewel men hierover nog zeer weinig informatie heeft. Uit studies bij hersentraumata is echter bekend dat zowel bij man-

nen als vrouwen de seksuele activiteit is verminderd (Janzik e.a. 1976; Coslett & Heilman 1986).

BRAIN-IMAGINGTECHNIEKEN

Tijdens het orgasme worden verscheidene lichamelijke en psychische functies geactiveerd. Zo bestaat er een toename van de bloeddruk, ademhaling, hartfrequentie, perifere bloeddorstroming, spierspanning, maar ook van seksuele opwindning en algemeen menselijke emoties. Het spreekt vanzelf dat het centraal zenuwstelsel hierbij een belangrijke rol speelt en dat EEG-, SPECT- en PET-scanonderzoeken bepaalde hersenactiviteit zullen aantonen. Vanwege de vele processen die gelijktijdig actief zijn, kan echter niet bij een gevonden activiteit automatisch geconcludeerd worden dat de lokalisatie van activiteit de oorsprong is van het orgasme of orgasmegevoel.

In een EEG-onderzoek bij zes vrijwilligers (drie mannen en drie vrouwen) tijdens een door masturbatie verkregen orgasme (Moscovich & Tallafero 1954) bleek dat tijdens een orgasme er een plotselinge toename is van activiteit in met name de temporale kwabben. In een SPECT-onderzoek van het orgasme bij acht gezonde rechtshandige heteroseksuele mannen (Tiihonen e.a. 1994) bleek dat tijdens een orgasme er een onveranderde of verminderde cerebrale bloeddorstroming bestaat in alle corticale gebieden behalve in de rechter prefrontale cortex, waar de bloeddorstroming significant was toegenomen. Dat de rechter hemisfeer een rol speelt bij seksualiteit werd ook aangetoond in twee PET-scanonderzoeken bij twee groepen van negen gezonde mannen gedurende een door porno-video's opgewekte seksuele opwindning (Stoleru e.a. 1999; Redoute e.a. 1997). Deze twee PET-scanonderzoeken tonen tevens aan dat visueel opgewekte seksuele opwindning wordt gekenmerkt door een drievoudig activatiepatroon: de activatie van de onderste temporale cortex en occipitale cortex, visuele associatiegebieden; de activatie van de rechter insula en rechter onder-

ste frontale cortex, paralimbische gebieden die sensorische informatie in verbinding brengen met motivatie; en de activatie van de linker anterior cingulate cortex, welke een rol speelt bij de autonome en neuro-endocriene functies.

NEUROTRANSMISSIE EN RECEPTOREN

De humane seksualiteit staat onder invloed van de geslachtshormonen, die op hun beurt weer beïnvloed worden door hypofysaire en hypothalamische hormonen. In het afgelopen decennium is evenwel duidelijk geworden dat zowel het centraal serotonerg als dopaminerg systeem een belangrijke rol speelt bij de verschillende seksuele functies. Hoewel hierover nog weinig bekend is, hebben ook het hormonaal en serotonerg systeem invloed op elkaar. Uit het gegeven dat mirtazapine en nefazodon vrijwel geen seksuele bijwerking hebben, kan worden afgeleid dat door blokkade van of de 5-HT_{2C} , 5-HT_{2A} of 5-HT_3 -receptor geen vertraging of vermindering volgt van de erectie, de ejaculatie, het vrouwelijk orgasme of de libido. Stimulatie van de 5-HT_{2C} -receptor, zoals bij SSRI-gebruik het geval is, kan daarentegen bij de mens verantwoordelijk zijn voor de vertraging van de ejaculatie en het vrouwelijk orgasme. Onderzoek met selectieve serotoninesubtypeagonisten en -antagonisten zal in de toekomst wellicht aan het licht brengen welke subtype receptoren gerelateerd zijn aan bovenstaande seksuele functies.

DIEREXPERIMENTEEL ONDERZOEK

Op basis van seksuele symptomen die bij bepaalde ziekten en ingrepen bij de mens in de literatuur zijn beschreven, heeft men een globale indruk van de cerebrale gebieden die bij de humane seksualiteit een rol spelen. Teneinde echter te weten te komen of er bepaalde neuronale circuits van het seksueel functioneren bestaan en in welke mate deze te beïnvloeden zijn door medicatie, is dierexperimenteel onderzoek onontbeerlijk.

Neuroanatomie Het neuroanatomisch onderzoek bij dieren is voornamelijk uitgevoerd bij de rat. Met name in de afgelopen paar jaar is hierbij gebleken dat er in de hersenen zeer kleine gebieden zijn die specifiek bij de verschillende seksuele functies, zoals erectie en ejaculatie bij de mannelijke rat en lordose-gedrag bij de vrouwelijke rat, zijn betrokken. Hoewel vrij weinig bekend is over het neuroanatomisch substraat van de erectie, is in enkele jaren tijd veel kennis vergaard over het substraat van de ejaculatie. Zo zijn het mediaal preoptisch gebied, de nucleus van de stria terminalis, de mediale amygdala en het centraal tegmentum bij de zaadlozing betrokken (Veening e.a. 1998). De in de hersenstam gelegen nucleus paragigantocellularis heeft vermoedelijk een remmende invloed op de motoneuronen van de perifere zenuwen die bij de ejaculatie zijn betrokken (Marson & McKenna 1990).

Farmacologie Onderzoeken met in meer of mindere mate receptorselectieve agonisten en antagonist hebben inzicht gegeven in de mechanismen waarmee neurotransmitters en postsynaptische receptoren de seksuele functies beïnvloeden. Zo blijken neuropeptiden, het dopaminerg systeem en het serotonerg systeem een belangrijke rol te spelen bij de seksualiteit (Olivier e.a. 1998; Waldinger e.a. 1998a). Onderzoek van de Nederlandse farmacologen Berendsen en Broekkamp maakte duidelijk dat bij de mannelijke rat de 5-HT_{2C} -receptor betrokken is bij de erectie (Berendsen & Broekkamp 1987). Zweeds onderzoek toonde aan dat de 5-HT_{1A} -receptor een belangrijke rol speelt bij de zaadlozing (Ahlenius e.a. 1981).

PSYCHOFARMACOTHERAPIE

De humane seksuele functies kunnen onderscheiden worden in fases van de seksuele cyclus: seksueel verlangen, seksuele opwindings, erectie, lubricatie, ejaculatie, orgasme en seksuele bevrediging. Elk van deze fases kan stoornissen vertonen. Er bestaat echter nog onvoldoende

kennis over het specifieke neuroanatomisch substraat van de meeste van deze seksuele functies, die behoudens een relatie met neurotransmitters in het brein en het ruggenmerg ook nog beïnvloed worden door hormonen. Vooralsnog lijkt psychofarmacotherapie alleen bij een verhoogde libido, een erectiestoornis, bij vroegtijdige zaadlozing en parafilische gedragsstoornissen toegepast te kunnen worden.

Verminderd seksueel verlangen Een goede operationele definitie van libido en een verminderd of overmatig seksueel verlangen is tot op heden nog niet voorhanden. Dit bemoeilijkt het vergelijken van verschillende onderzoeksresultaten.

Voor het handhaven van het seksueel verlangen of libido is een bepaalde hoeveelheid testosteron noodzakelijk. De productie en vrijmaking van testosteron is afhankelijk van de concentratie prolactine, dat zelf weer onder invloed staat van dopamine in de hypothalamus. Er zijn sterke aanwijzingen dat de libido versterkt kan worden door dopamineagonisten. Zo bleek amantadine bij patiënten met de ziekte van Parkinson de libido te verhogen (Uitti e.a. 1989). Ook bromocriptine, dat de dopaminereceptor stimuleert, kan soms het seksueel verlangen verhogen (Wass e.a. 1977). Het in Nederland niet geregistreerde antidepressivum bupropion, een dopamineheropnameremmer (Kavoussi e.a. 1997), zou de libido theoretisch kunnen verhogen. Bekend is dat bupropion geen seksuele bijwerkingen geeft. Het zou zeer interessant zijn het mogelijk libido-verhogende effect van bupropion bij patiënten met een verminderd seksueel verlangen te onderzoeken.

Overmatig seksueel verlangen Een patiënt met een overmatig seksueel verlangen of hyperseksueel gedrag in het kader van een dementieel proces of parafilie kan behandeld worden met neuroleptica (Tennent e.a. 1974) of sommige antidepressiva, zoals paroxetine (Stewart & Shin 1997) en fluoxetine (Perilstein e.a. 1991).

Erectiestoornis Onder een erectiestoornis verstaat men een voortdurend onvermogen in het krijgen en/of handhaven van een voor een bevredigende seksuele activiteit adequate erectie. Een erectiestoornis kan veroorzaakt worden door vasculaire processen en/of door stoornissen in het perifeer of centraal zenuwstelsel. Yohimbine (Vogt e.a. 1997) en trazodon (Meinhardt e.a. 1997) zijn weinig effectief gebleken in de behandeling van erectiestoornissen. De effectiviteit van sildenafil is in placebogecontroleerde onderzoeken onomstotelijk vastgesteld (Goldstein e.a. 1998). Op dit moment worden onderzoeken uitgevoerd met de sublinguale toediening van apomorfine, een dopamine-(D2)-agonist. Het grijpt centraal aan in het mesencephalon (Melis e.a. 1996). Verder lijkt ook de orale toediening van 40 tot 80 mg fentolamine, een alfa-adrenoceptorblokkerder, een goede behandeling te kunnen vormen voor erectiestoornissen (Porst e.a. 1996).

Voortijdige zaadlozing Sinds het begin van deze eeuw is voortijdige zaadlozing (ejaculatio praecox) beschouwd als een psychoseksuele stoornis, die met inzichtgevende therapie of gedragstherapie behandeld diende te worden. Een wetenschappelijk bewijs voor de veronderstelde psychogene aard van vroegtijdige zaadlozing is echter nooit geleverd (Waldinger 1999b). Evenzo is men in de seksuologie het nooit eens geworden over een goede definitie van ejaculatio praecox (St. Lawrence & Madakasira 1992). Op basis van prospectief stopwatchonderzoek spreken Waldinger e.a. (1998c) van een vroegtijdige zaadlozing wanneer een man in meer dan 90% van de gevallen van een coïtus een zaadlozing krijgt binnen één minuut na vaginale intromissie. Hierbij treedt de zaadlozing vaak binnen dertig seconden of binnen tien stoten na intromissie op.

Hoewel gedragstherapie nog steeds geldt als belangrijkste behandeling, is in het afgelopen decennium in dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken vastgesteld dat clomipramine (Girgis e.a. 1982) en sommige SSRI's een effectieve behandeling kunnen vormen voor eja-

culatio praecox. Met name paroxetine (Waldinger 1994, 1997, 1998b), fluoxetine (Kara e.a. 1996; Haensel e.a. 1998; Waldinger 1998b) en in mindere mate sertraline (Mendels e.a. 1995; Waldinger 1998b) kunnen hierbij worden gebruikt. Zeer waarschijnlijk zijn serotonerge mechanismen in het centraal zenuwstelsel (Olivier e.a. 1998; Waldinger & Olivier 1998) verantwoordelijk voor het ejaculatievertragend effect.

Parafilieën Parafilieën zijn seksuele stoornissen met recidiverende, intense, seksueel opwindende fantasieën, seksuele impulsen of seksuele dranghandelingen. Daarbij is of het object van de handeling afwijkend (bijvoorbeeld kinderen, dieren, voorwerpen) of de handeling afwijkend (bijvoorbeeld pijn lijden of veroorzaken, kijken of bekeken worden, of zonder instemming aanraken). Voor sommigen is de parafiele fantasie of handeling essentieel voor elke erotische opwindung, bij anderen treedt het parafiele gedrag episodisch op, bijvoorbeeld in tijden van stress. Meestal is er ook sprake van seksueel disfunctioneren met de eventuele partner. Voorwaarde voor de diagnose is dat patiënt zelf of anderen eronder lijden.

Parafilieën worden vooralsnog veelal behandeld door middel van inzichtgevende of gedrags therapie. Er is echter een gestaag groeiende kennis over de goede resultaten die met behulp van farmacotherapie bereikt kunnen worden.

Bij de farmacologische behandeling van parafilieën kan een onderscheid worden gemaakt tussen de 'oude' hormonale en 'nieuwe' psychofarmacologische behandelingen.

Hormonale behandeling Anti-androgenen remmen de productie van androgenen in de testes of hinderen de androgenen in hun effecten op receptorniveau. De bekendste farmaca zijn het progestageen medroxyprogesteronacetaat en het anti-androgeen cyproteronacetaat. Van deze farmaca is in gecontroleerde onderzoeken (echter zonder follow-up) aangetoond dat zij de frequen-

tie en intensiteit van het seksueel verlangen en de subjectieve seksuele opwindung verlagen binnen een periode van één tot vier maanden. Ondersteunende hormonale behandeling lijkt daarom vooral geïndiceerd bij parafilieën die gekenmerkt worden door een intens en frequent seksueel verlangen en seksuele opwindung, die sterk predisponeren tot parafiel gedrag (Hengeveld & Waldinger 1999).

Psychofarmacotherapie Antipsychotica (met name benperidol) zijn gebruikt bij de behandeling van seksueel deviant gedrag. De effecten hiervan zijn echter niet in gecontroleerd onderzoek aangetoond. Recenter is het gebruik van serotonerge psychofarmaca, gebaseerd op de gedachte dat bij parafilieën een centrale ontregeling van de impulsbeheersing een hoofdrol speelt. Bovendien is er dikwijls sprake van comorbiditeit van depressieve en obsessieve compulsieve stoornissen.

Er zijn veel positieve ervaringen (casestudy's en open studies) beschreven met de volgende psychofarmaca: buspiron, lithiumcarbonaat, fluoxetine, clomipramine, desipramine, imipramine en fluvoxamine, in de gebruikelijke doseringen. Over de duur van de behandeling en de effecten op langere termijn zijn nog geen gegevens beschikbaar. De indicatie lijkt voorlopig vooral te liggen op het gebied van de parafilieën die samengaan met depressieve of obsessieve compulsieve stoornissen (Hengeveld & Waldinger 1999).

SEKSUELE BIJWERKINGEN VAN PSYCHOFARMACA

Zowel tricyclische antidepressiva, MAO-remmers, SSRI's, sommige andere moderne antidepressiva als verschillende neuroleptica kunnen seksuele functiestoornissen induceren. De intensiteit hiervan wisselt echter afhankelijk van het gebruikte psychofarmakon. Vanwege methodologische onvolkomenheden in de tot nog toe uitgevoerde onderzoeken (Waldinger & Olivier 1998)

is het op dit moment moeilijk de verschillende antidepressiva te onderscheiden in hun seksuele bijwerkingenprofiel. Grofweg geeft het meer serotonerg werkende TCA, clomipramine, sterker aanleiding tot seksuele bijwerkingen dan de meer noradrenerg werkende TCA's. De SSRI's geven vooral een vertraging van de zaadlozing en het vrouwelijk orgasme. Er zijn aanwijzingen dat fluvoxamine zowel bij de mens (Waldinger e.a. 1998b) als bij de mannelijke rat (Waldinger e.a. 1999) dit in veel mindere mate doet dan paroxetine. Van citalopram en venlafaxine is vanwege een gebrek aan onderzoek op dit gebied nog weinig bekend. Nefazodon en mirtazapine lijken beduidend minder aanleiding tot seksuele bijwerkingen te geven (Waldinger 1999a).

Antidepressiva De behandeling van deze seksuele bijwerkingen kan bestaan uit het verlagen van de dosis of het geven van een ander antidepressivum, beide echter met het risico dat het onderliggend psychiatrisch lijden in versterkte mate weer in korte tijd optreedt. Eind jaren tachtig verschenen er gevalsbeschrijvingen over het geven van comedatie ter behandeling van seksuele bijwerkingen. Zo werd gesuggereerd dat het geven van bethanechol, een cholinergicomimeticum, de seksuele bijwerkingen van de TCA's kon tegengaan. Evenzo verschenen er case reports over de gunstige effecten van cyproheptadine, een serotonineantagonist, en buspiron, een partiële 5-HT_{1A}-agonist, op de seksuele bijwerkingen van de serotonerge antidepressiva. Verder werd voorgesteld dat het geven van dopamineagonisten, zoals amantadine, methylfenidaat, dexamfetamine, pemoline en bupropion, de seksuele bijwerkingen van antidepressiva kon verminderen. Aangezien er met deze medicijnen geen placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd, dient men uiterste voorzichtigheid te betrachten bij de behandeling, temeer daar de als comedatie geopperde medicijnen zelf ook weer bijwerkingen kunnen geven (Waldinger 1996). Bovendien bestaat het risico dat door het geven van een serotonineantagonist het antide-

pressieve effect van het specifieke antidepressivum vermindert.

Neuroleptica De seksuele bijwerkingen van neuroleptica worden veroorzaakt door remming van centrale dopamineactiviteit en inductie van een verhoogde prolactineconcentratie. Waarschijnlijk is dit niet de enige verklaring van het optreden van seksuele bijwerkingen. Een effectieve behandeling is vooralsnog niet bekend. Recent zijn echter goede resultaten beschreven met de dopamineagonist amantadine 100 mg/daags (Valevski e.a. 1998).

Stemmingsstabilisatoren De seksuele bijwerkingen van lithium, carbamazepine en valproaat zijn (nog) niet goed onderzocht. Het probleem hierbij is dat een manie, een ernstige depressie, maar ook bepaalde vormen van epilepsie vaak al gepaard gaan met een ontremming of stoornis van de seksualiteit. Er zijn aanwijzingen dat lithium de libido, het orgasme en de erectie negatief kan beïnvloeden (Ghadirian e.a. 1992). Deze negatieve beïnvloeding wordt sterker wanneer benzodiazepinen gelijktijdig worden gebruikt (Ghadirian e.a. 1992).

Carbamazepine kan de bloedspiegels van het bijnierandrogeen dehydro-epiandrosteron (DHEAS) en vrij testosteron doen dalen en de spiegels van prolactine en het sekshormoonbindend globuline (SHBG) doen toenemen (Connell e.a. 1984; MacPhee e.a. 1988), hetgeen een negatieve invloed kan uitoefenen op de libido. Valproaat daarentegen heeft geen remmende invloed op DHEAS. Bovendien zouden de prolactine- en SHBG-spiegels er niet door verhoogd worden. Het gunstige effect hiervan op de seksualiteit maakt valproaat geschikt als een anti-epilepticum bij patiënten met epilepsie die last hebben van seksuele disfuncties (MacPhee e.a. 1988).

BESCHOUWING

Seksualiteit heeft in de psychiatrie vele jaren een negatieve connotatie gehad. Zo zijn in de psy-

choanalytische literatuur vooral stoornissen in de vroegkinderlijke seksuele fantasieën belicht en hebben in de afgelopen twee decennia begrip- pen als incest en pedofilie het denken over seksu- aliteit in de psychiatrie beheerst. Er is onder psy- chiaters weinig animo te bespeuren om met de positieve kant van seksualiteit bezig te zijn, getuige het feit dat slechts enkele psychiaters zich in de seksuologie gespecialiseerd hebben. Het merendeel van de seksuologen in Nederland is psycholoog of algemeen arts.

De meeste psychofarmaca oefenen een rem- mend effect uit op de verschillende seksuele functies. Bupropion is hierop mogelijk een uit- zondering. Psychofarmaca kunnen daarom toe- gepast worden bij seksuele functiestoornissen waarbij sprake is van een verhoogde of versnelde seksuele functie, zoals een verhoogde libido, een teveel aan seksuele fantasieën, een versterkte nei- ging tot deviant seksueel gedrag en voortijdige zaadlozing.

De in de toekomst verwachte introductie van selectieve serotonine- en dopaminereceptor- agonisten en -antagonisten zal ertoe kunnen lei- den dat verminderde of vertraagde seksuele func- tiestoornissen zoals een vertraagde ejaculatie, een vertraagd orgasme bij vrouwen en mogelijk ook een verminderde libido met psychofarmaca behandeld kunnen worden.

Kennis van de neurobiologische invloeden op het menselijk gedrag, psychofarmacologie en het op een medisch verantwoorde wijze omgaan met psychofarmaca behoort bij uitstek tot het vakgebied van de psychiater. De psychofarmaco- therapie is zich momenteel aan het uitbreiden naar het terrein van de medische seksuologie.

Het moge duidelijk zijn dat kennis over het neurobiologisch substraat van humaan seksueel gedrag en van de zich ontwikkelende psychofar- macologische beïnvloeding van seksuele stoornissen daarmee tot het terrein van de psychiater behoort. In hoeverre de psychiatrie bereid is om deze nieuwe, maatschappelijk belangrijke en interessante rol op zich te nemen, zal de toe- komst moeten leren.

LITERATUUR

- Ahlenius, S., Larsson, K., Svensson, L., e.a. (1981). Effects of a new type of 5-HT receptor agonist on male rat sexual behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*, 15, 785-792.
- Beach, F.A. (1940). Effects of cortical lesions upon copulatory behavior of male rats. *Journal of Comparative Psychology*, 29, 193-244.
- Berendsen, H.H.G., & Broekkamp, C.L.E. (1987). Drug-induced penile erections in rats: Indications of serotonin 1B receptor mediation. *European Journal of Pharmacology*, 338, 191-195.
- Blumer, D., & Walker, A.E. (1967). Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 16, 37-43.
- Connell, J.M., Rapeport, W.G., Beastall, G.H., e.a. (1984). Changes in circulating androgens during short-term carbamazepine therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 17, 347-351.
- Coslett, H.B., & Heilman, K.M. (1986). Male sexual function: Impairment after right hemisphere stroke. *Archives of Neurology*, 43, 1036-1039.
- Ghadirian, A.M., Annable, L., & Belanger, M.C. (1992). Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*, 149, 801-805.
- Girgis, S.M., El-Haggen, S., & El-Hermouzy, S. (1982). A double-blind trial of clomipramine in premature ejaculation. *Andrologia*, 14, 364-368.
- Goldstein, I., Lue, T.F., Padma-Nathan, H., e.a. (1998). Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil study group. *New England Journal of Medicine*, 338, 1397-1404.
- Gorman, D.G., & Cummings, J.L. (1992). Hypersexuality following septal injury. *Archives of Neurology*, 49, 308-313.
- Haensel, S.M., Klem, T.M.A., Hop, W.C.J., e.a. (1998). Fluoxetine and premature ejaculation: A double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 72-77.
- Heath, R.G. (1964). Pleasure response of human subjects to direct stimulation of the brain: Physiologic and psychodynamic considerations. In R.G. Heath (red.), *The role of pleasure in behavior*. New York NY: Harper and Row.
- Hengeveld, M.W., & Waldinger, M.D. (1999). Seksuele stoornissen. In R.S. Kahn & F.G. Zitman (red.), *Farmacotherapie in de psychiatrie* (pp. 65-77). Maarssen: Elsevier/Bunge.
- Janzik, H.H., Mayer, K., Schmitz, I., e.a. (1976). Brain injury and female sexuality. *Nervenarzt*, 47, 108-111.
- Kara, H., Aydin, S., Agargun, Y., e.a. (1996). The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: A double-blind placebo controlled study. *Journal of Urology*, 156, 1631-1632.

- Kavoussi, R.J., Seagraves, R.T., Hughes, A.R., e.a. (1997). Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, 532-537.
- Kluver, H., & Bucy, P.C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 42, 979-1000.
- MacPhee, G.J.A., Larkin, J.G., Butler, E., e.a. (1988). Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia*, 29, 468-475.
- Marson, L., & McKenna, K.E. (1990). The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Research*, 515, 303-308.
- Meinhardt, W., Schmitz, P.I.M., Kropman, R.F., e.a. (1997). Trazodone, a double blind trial for treatment of erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 9, 163-165.
- Melis, M.R., Succu, S., & Argiolas, A. (1996). Dopamine agonists increase nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Correlation with penile erection and yawning. *European Journal of Neuroscience*, 8, 2056-2063.
- Mendels, J., Camera, A., & Sikes, S. (1995). Sertraline treatment for premature ejaculation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 341-346.
- Moscovich, A., & Tallafero, A. (1954). Studies on EEG and sex function orgasm. *Disease of the Nervous System*, 15, 218-220.
- Olivier, B., van Oorschot, R., & Waldinger, M.D. (1998). Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13 (suppl. 6), S9-S14.
- Perilstein, R.D., Lipper, S., & Friedman, L.J. (1991). Three cases of paraphilias responsive to fluoxetine treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 52, 169-170.
- Porst, H., Derouet, H., Idzikowski, M., e.a. (1996). Oral phentolamine (Vasomax) in erectile dysfunction - Results of a German multicenter-study in 177 patients. *International Journal of Impotence Research*, 8, 117.
- Redoute, J., Stoleru, S., Gregoire, M.C., e.a. (1997). Functional neuroanatomy of sexual arousal in healthy males. *Abstract International Academy of Sex Research, twenty-third annual meeting, Baton Rouge, Louisiana, July 23-26.*
- Riley, A.J. (1993). Preface. In A.J. Riley, M. Peet & C. Wilson (red.), *Sexual Pharmacology* (pp. v-vi). Oxford: Clarendon Press.
- Stewart, J.T., & Shin, K.J. (1997). Paroxetine treatment of sexual inhibition in dementia (letter). *American Journal of Psychiatry*, 154, 1474.
- St. Lawrence, J.S., & Madakasira, S. (1992). Evaluation and treatment of premature ejaculation: A critical review. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 22, 77-97.
- Stoleru, S., Gregoire, M.C., Gerard, D., e.a. (1999). Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Archives of Sexual Behavior*, 28, 1-21.
- Tennent, G., Bancroft, J., & Cass, J. (1974). The control of deviant sexual behavior by drugs: A double-blind controlled study of haloperidol, chlorpromazine, and placebo. *Archives of Sexual Behavior*, 3, 261-271.
- Tiihonen, J., Kuikka, J., Kupila, J., e.a. (1994). Increase in cerebral blood flow of right prefrontal cortex in man during orgasm. *Neuroscience Letters*, 170, 241-243.
- Uitti, R.J., Tanner, C.M., Rajput, A.H., e.a. (1989). Hypersensitivity with antiparkinsonian therapy. *Clinical Neuropharmacology*, 12, 375-383.
- Valevski, A., Modai, I., Zbarski, E., e.a. (1998). Effect of amantadine on sexual dysfunction in neuroleptic-treated male schizophrenic patients. *Clinical Neuropharmacology*, 21, 355-357.
- Veening, J.G., Coolen, L.M., Spooren, W.J.P.M., e.a. (1998). Patterns of c-fos expression induced by fluvoxamine are different after acute vs. chronic oral administration. *European Neuropsychopharmacology*, 8, 213-226.
- Vogt, H.J., Brandl, P., Kockott, G., e.a. (1997). Double-blind, placebo-controlled safety and efficacy trial with yohimbine hydrochloride in the treatment of nonorganic erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*, 9, 155-161.
- Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., & Zwinderman, A.H. (1994). Paroxetine treatment of premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1377-1379.
- Waldinger, M.D. (1996). Use of psychoactive agents in the treatment of sexual dysfunction. *CNS Drugs*, 6, 204-216.
- Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., & Zwinderman, A.H. (1997). Ejaculation retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: A double-blind, randomized, dose-response study. *British Journal of Urology*, 79, 592-595.
- Waldinger, M.D., Berendsen, H.H.G., Blok, B.F.M., e.a. (1998a). Premature ejaculation and SSRI-induced delayed ejaculation: The involvement of the serotonergic system. *Behavioral Brain Research*, 92, 111-118.
- Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., Zwinderman, A.H., e.a. (1998b). Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine.

- tine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18, 274-281.
- Waldinger, M.D., Hengeveld, M.W., Zwinderman, A.H., e.a. (1998c). An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2, 287-293.
- Waldinger, M.D., & Olivier, B. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Clinical and research considerations. *International Clinical Psychopharmacology*, 13 (suppl. 6), S27-S33.
- Waldinger, M.D. (1999a). Invloed van psychofarmaca op het seksueel functioneren. *Pharmaceutisch Weekblad*, 134, 22-26.
- Waldinger, M.D. (1999b). *Klaar is Kees. Een nieuwe visie op vroegtijdige zaadlozing* (p. 47). Amsterdam: Uitgeverij De Arbeiderspers.
- Waldinger, M.D. (1999c). Seksuele bijwerkingen van antidepressiva. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 143, 1853-1857.
- Waldinger, M.D., van de Plas, A., van Oorschot, R., e.a. (1999). SSRIs and sexual behavior in male rats: Differential effects of paroxetine and fluvoxamine (p. 270). *American Psychiatric Association* 1999, New Research Abstract.
- Wass, J.O.H., Thorner, M.O., Morris, D.V., e.a. (1977). Long-term treatment of acromegaly with bromocriptine. *British Medical Journal*, i, 875-878.

AUTEURS

M.D. WALDINGER, neuropsychiater, afdeling Psychiatrie en Neuroseksuologie, ziekenhuis Leyenburg, Den Haag. Tevens wetenschappelijk onderzoeker in de seksuele farmacologie, vakgroep Psychofarmacologie, faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht.

M.W. HENGEVELD, psychiater-seksuoloog NVVS. Waarnemend hoofd afdeling Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden. Tevens hoogleraar medische seksuologie bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Correspondentieadres: dr. M.D. Waldinger, Ziekenhuis Leyenburg, Leyweg 275, 2545 CH Den Haag. Telefoon: (070) 3592086, fax: (070) 3592597.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-9-1999.

SUMMARY

Neurosexuology and sexual psychopharmacology – M.D. Waldinger, M.W. Hengeveld –
BACKGROUND During the last decade the developments in neuroscience have contributed to the development of sexual psychopharmacology.

AIMS Evaluation of the current state of neurosexuology and sexual psychopharmacology.

METHODS The contents of this review article is based on a selection of the for the subject relevant clinical and animal studies.

RESULTS An increased sexual desire, erectile disturbances, premature ejaculation and certain paraphilic behavioural disturbances may be treated with various psychoactive drugs. In addition, psychoactive drugs-induced sexual disturbances may occasionally be diminished by adjunct medication. The probable introduction of selective serotonin and dopamine agonists and antagonists gives the opportunity to treat also other sexual disturbances in future.

CONCLUSIONS The psychopharmacological treatment of sexual disorders is a task of psychiatrists.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 585-593]

KEYWORDS antidepressants, antipsychotics, mood stabilizers, paraphilia, sexual disorders, sexual pharmacology