

Antipsychotica en seksuele stoornissen

Michel Floris, Damien Lecompte, André De Nayer, Claudine Mertens,
Laurent Mallet, Frans Vanden-driessche, Chris Bervoets, Johan Detraux

Inleiding

Met hun complex neuronaal netwerk en hun enorm aantal neurochemische stoffen, spelen de hersenen een belangrijke rol in de expressie van het seksueel gedrag en de seksuele functie. Vele neuronale mechanismen die het coïtaal gedrag mediëren zijn gelegen zijn in het onderste deel van de hersenstam, het ruggenmerg en de perifere zenuwen. Sommige aspecten van de seksuele responscyclus zijn gebaseerd op een aantal reflexen die niet noodzakelijk intacte hersenen nodig hebben om geactiveerd te kunnen worden. Nochtans oefenen de hersenen een ultieme controle uit op deze reflexen en zijn ze in staat om ze te stimuleren of af te remmen. Bovendien zijn zowel de vorming en de subjectieve indruk van het seksueel libido, de integratie en de verwerking van externe en interne stimuli die leiden tot een versterking of afname van het seksueel libido, als de verbeelding, het subjectief gevoel van de seksuele opwinding en het gevoel van een orgastische respons in zijn kwalitatief uiteenlopende psychische indrukken, allen gelegen in de hersenen.

Het seksueel gedrag en de seksuele functie vertegenwoordigen een uiterst complexe reeks van gebeurtenissen waarbij verschillende delen van de hersenen en zelfs het volledig zenuwstelsel betrokken zijn. Verschillende cerebrale zones mediëren verschillende functies, waarbij de cerebrale cortex een cruciale rol speelt van integratie door de perceptie van de emoties te mediëren.

De hypothalamus is essentieel in het opwekken van de "seksualiteit" in de meest brede zin van het woord, maar het striatum en de corpora amygdaloidea spelen ook een rol in dit complex geheel. Er bestaat een subspecialisatie van de typisch mannelijke opwinding versus de typisch vrouwelijke opwinding die respectievelijk gelegen is in de mediane preoptische zone en de ventromediane kern van de hypothalamus. Dit "seksueel dimorfisme" van de hersenen is momenteel gebaseerd op solide gegevens afkomstig van het onderzoek op menselijke hersenen (1-3).

Wat men minder goed begrijpt zijn de neurochemische en neurohormonale circuits die instaan voor de overdracht van de "seksuele" boodschappen van de ene kant van de hersenen naar de andere kant, van de boodschappen die afdalen tot in het onderste deel van de hersenstam en het ruggenmerg, en van deze die van de periferie naar de centrale zones gaan.

Onze kennis van de neurochemische transmissie van de "seksualiteit" is bijna volledig gebaseerd op dierexperimenten of op de nevenwerkingen van geneesmiddelen die de centrale transmissie beïnvloeden en die gebruikt worden voor de behandeling van al dan niet psychiatrische stoornissen.

Naast de extrapyramidale nevenwerkingen en de gewichtstoename, worden seksuele stoornissen meestal gerapporteerd als belangrijke nevenwerkingen van de antipsychotica (4). Nochtans is het moeilijk om een onderscheid te maken tussen de seksuele stoornis geïnduceerd door geneesmiddelen en deze veroorzaakt door de ziekte en haar evolutie (5).

"Zowel de ziekte zelf als de antipsychotica kunnen aanleiding geven tot een seksuele stoornis."

De seksuele nevenwerkingen kunnen zeer hinderlijk zijn voor de patiënt, zelfs als de enige seksuele activiteit auto-erotisch is. Bovendien kunnen de seksuele nevenwerkingen, en de zorgen en de angst van de patiënten in verband hiermee, bijdragen tot een verergering van de psychotische symptomen. Bovendien kunnen de relaties van deze patiënten verstoord zijn als ze niet meer in staat zijn om een goede sociale integratie te verwerven of te behouden en/of intieme relaties aan te gaan. Aangezien de slechte therapietrouw van de antipsychotische onderhoudsbehandeling in ruime mate toegeschreven wordt aan de nevenwerkingen, is het belangrijk dat dit probleem ernstig genomen wordt en vroegtijdig geïdentificeerd wordt (5). Ondanks de groeiende belangstelling voor dit

Tabel 1: DSM-IV-classificatie van de seksuele libidostörungen, de opwinding en het orgasme, pijnlijke stoornissen en de seksuele stoornis te wijten aan een algemene somatische aandoening (7).

- **Stoornissen in het seksueel libido**
 - Seksuele stoornis met verminderde seksuele libido
 - Seksuele aversiestoornis
- **Stoornissen in de seksuele opwinding**
 - Stoornis in de seksuele opwinding bij de vrouw
 - Erectiestoornis bij de man
- **Orgasmestoornissen**
 - Orgasmestoornis bij de vrouw
 - Orgasmestoornis bij de man
 - Voortijdige ejaculatie
- **Pijnlijke seksuele stoornissen**
 - Dyspareunie
 - Vaginisme
- **Seksuele stoornis als gevolg van een algemene somatische aandoening**

onderwerp, weet men nog maar relatief weinig over de specifieke types of de exacte prevalentie van de seksuele stoornissen bij patiënten onder psychotrope farmaca. Men beschikt momenteel slechts over beperkte gegevens in verband met de effecten van de acute en profylactische toediening van antipsychotica op de seksuele stoornissen (5, 6). Dit is waarschijnlijk te wijten aan de taboes die er bestaan rond de discussies over seksuele thema's (6).

Classificatie van de seksuele stoornissen

De belangrijkste stoornissen zijn geklasseerd en gedefinieerd volgens de *American Association's (7) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV) (Tabel 1 en 2)*.

Tabel 2: Differentiaaldiagnostische criteria voor de seksuele stoornis geïnduceerd door middelen (7).

• **Seksuele stoornissen geïnduceerd door middelen (antipsychotica en/of andere geneesmiddelen)**

Deze laatste diagnostische klasse beschrijft de stoornissen in elke fase van de responscyclus die optreden tijdens het gebruik van het middel of binnen de maand na het gebruik van het middel en die volledig te verklaren zijn door de directe fysiologische effecten van het desbetreffende middel. Onder "middelen" verstaat men drugs waarvan misbruik wordt gemaakt of geneesmiddelen die voorgeschreven werden.

Als men deze diagnose overweegt, kunnen verschillende factoren erop wijzen dat de stoornis een primaire seksuele stoornis is eerder dan een stoornis geïnduceerd door een middel. Deze factoren zijn:

- persistentie van de stoornis gedurende meer dan één maand na het stopzetten van het misbruik van het middel;
- ontwikkeling van een stoornis die beduidend ernstiger is dan deze die men zou kunnen verwachten op basis van het type, de hoeveelheid of de gebruiksduur van het middel;
- antecedenten van een vroegere recidiverende seksuele stoornis.

Tabel 3: Prevalentie van seksuele stoornissen in de algemene populatie (15).

• **Stoornissen in het seksueel libido**

- Verminderd seksueel libido
 - vrouwen 34% (14, 17)
 - mannen 16% (14)

• **Stoornissen in de seksuele opwinding**

- Stoornissen in de seksuele opwinding bij de vrouw
 - 11-14% (18, 19)
- Erectiestoornissen bij de man
 - 3-9% (14, 20, 21)

• **Stoornissen in het orgasme**

- Stoornissen in het orgasme bij de vrouw
 - 10% (22)
- Stoornissen in het orgasme bij de man
 - 1-10% (11, 21)
- Voortijdige ejaculatie
 - 36-38% (14)

• **Pijnlijke seksuele stoornissen**

- Dyspareunie
 - 8-23% (17, 19)
- Vaginisme
 - 12-17% (11, 23)

Incidentie en prevalentie van seksuele stoornissen

• **Algemene bevolking**

Vooreerst willen we vermelden dat we in de literatuur gezocht hebben naar studies die objectieve criteria hanteren, maar de enkele studies die we gevonden hebben (uitsluitend in verband met antidepressiva) maakten gebruik van betwistbare objectieve metingen. Waldinger et al (8) b.v., die de vertragende effecten op de ejaculatie bestudeerden van vier SSRI's (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline), kozen als objectieve meting de IELT (*intravaginal ejaculation latency time*), gedefinieerd als de termijn tussen het begin van de vaginale penetratie en het begin van de intravaginale ejaculatie. Om de IELT te meten, moesten de mannen een chronometer gebruiken. Een betere objectieve meting werd toegepast door Nofzinger et al (9), die de variaties maten in de penisomtrek met behulp van twee kwikdrukmeters: de ene werd aangebracht ter hoogte van de basis van de penis en de andere aan zijn uiteinde. Voor wat betreft deze metingen, kan men zich afvragen of het feit dat men weet dat de seksuele functies gemeten worden, de objectiviteit van de metingen niet vermindert. En aangezien de meeste metingen gebaseerd

zijn op subjectieve criteria, moeten alle gegevens met de nodige voorzorg geïnterpreteerd worden.

"Vele schizofrene patiënten zullen hun seksuele stoornissen niet spontaan vermelden en de klinici vergeten vaak om er naar te vragen."

A. Seksuele functiestoornissen zijn zeer frequent maar worden zelden herkend. Seksuele stoornissen werden zelden geregistreerd in de klassieke studie "*Content of Family Practice*" geleid door het *Department of Family Practice, Medical College of Virginia* (10). Nochtans wijzen andere onderzoekers erop dat ze voorkomen bij de helft van alle koppels (11) en bij 75% van hen die een relatietherapie volgt (12). Seksuele problemen werden ook vermeld door 56% van de patiënten die een huisarts consulteert, maar werden slechts voor 22% van hen geregistreerd (13). In één van de meest frequent vermelde prevalentiestudies (14), die koppels insloten die goed overeenkwamen en tevreden waren over hun huwelijk, bleek dat 63% van de vrouwen en 40% van de mannen een specifieke seksuele

stoornis vertoonden en dat 77% van de vrouwen en 50% van de mannen "algemene seksuele moeilijkheden" vermeldden.

B. Spector et Carey (15) voerden een kritische analyse uit van 23 studies die de laatste 50 jaar gevoerd werden en die probeerden om de incidentie en/of prevalentie van seksuele stoornissen te evalueren (Tabel 3). Ze ontdekten een grote variantie in de gerapporteerde prevalentiecijfers, alsook contradicties tussen de studies. Deze verschillen zijn waarschijnlijk te wijten aan de variantie tussen de methodes die gebruikt werden in de verschillende studies en aan methodologische problemen. In een recente studie stelden Laumann et al (16) vast dat de prevalentie van seksuele

stoornissen hoger is bij vrouwen (43%) dan bij mannen (31%). De resultaten toonden aan dat seksuele stoornissen een belangrijk probleem zijn van de volksgezondheid en dat emotionele moeilijkheden waarschijnlijk bijdragen tot het optreden van deze problemen. De meeste studies zouden bekritiseerd kunnen worden voor wat betreft de steekproefafname (niet-representatieve steekproeven), de niet-gestandaardiseerde evaluatieprocedures (zelf-rapportering versus gesprekstechnieken), de niet-gestandaardiseerde criteria die gebruikt werden om de stoornissen te definiëren en het gebrek aan duidelijkheid in de gegevens die gerapporteerd werden door de onderzoekers in verband met het feit of ze probeerden om de gegevens van de incidentie en/of de prevalentie te evalueren en te rapporteren (de meeste gegevens zijn gerapporteerd onder de vorm van een prevalentie in de algemene populatie).

• Schizofrene patiënten

Vele schizofrene patiënten lijden aan seksuele problemen. Als men rekening houdt met de evolutie van de ziekte in de loop van de tijd, wordt de premorbide fase van schizofrenie gekenmerkt door een gebrek aan interesse voor de seksuele activiteit, ten dele te wijten aan de lage graad van sociale competentie, aan het gebrek aan ervaring in seksuele relaties en aan het frequent vrijgezellenbestaan. Als de patiënt tijdens de directe prepsychotische fase en de acute psychotische opstoot de controle over zijn driften verliest en hallucinaties, wanen en denkstoornissen vertoont, kan er een verhoogde seksuele drang waargenomen worden (24).

Wat de patiënten betreft die lijden aan chronische schizofrenie, stelden Cournos et al (25) vast dat bijna de helft van deze patiënten seksueel actief waren tijdens de voorbije 6 maanden. De geringe seksuele interesse en de geringe seksuele activiteit bij patiënten die lijden aan chronische schizofrenie, moeten ten dele toegeschreven worden aan het deficitair syndroom (gebrek aan interesse en initiatief, slecht sociaal gedrag en anhedonie) (5).

Het is moeilijk een onderscheid te maken tussen de seksuele stoornissen geïnduceerd door de geneesmiddelen en deze veroorzaakt door de ziekte en haar evolutie (5). Bovendien zijn precieze schattingen over de seksuele stoornissen geïnduceerd door geneesmiddelen moeilijk te bekomen, aangezien vele patiënten ze niet rapporteren en de clinici vergeten om ernaar te vragen (26). Niettemin, is het een feit dat seksuele stoornissen vaak waargenomen worden bij patiënten die behandeld worden met antipsychotica (5).

Volgens de schattingen zouden de seksuele nevenwerkingen van de antipsychotica voorkomen bij 30 à 60% van de personen die deze geneesmiddelen inneemt (27).

Fysiologie van het seksueel gedrag

A. Op zuiver psychofarmacologisch vlak kan de seksuele respons bij de mens ingedeeld worden in drie fasen; elk van deze fasen omvat aparte neurotransmitterfuncties die elkaar tot op zekere hoogte niet overlappen, met name het libido, de opwinding en het orgasme.

• Het libido

De eerste fase, het libido, houdt verband met het seksueel verlangen of de seksuele drang, en is hypothetisch gezien een dopaminerg fenomeen dat gemedieerd wordt door het mesolimbisch dopaminerg "beloningscentrum". Deze *pathway* staat bekend als de werkingsite van drugs waarvan misbruik wordt gemaakt, alsook als de site van de "natural highs". Deze site zou niet alleen het orgasme kunnen mediëren, maar ook het libidineus verlangen voor de seksuele daad.

Prolactine heeft een negatieve invloed op het seksueel verlangen, wat interessant is op chemisch vlak, aangezien er een meestal omgekeerd verband bestaat tussen dopamine en prolactine. Nochtans is het verband tussen prolactine en de seksuele stoornis niet duidelijk bewezen en vrij onduidelijk.

• De opwinding

De tweede psychofarmacologische fase van de seksuele respons is de opwinding (excitatie van perifere geslachtsorganen). Bij de man betekent dit een erectie en bij de vrouw een lubricatie en een zwelling van de vagina. Dit type opwinding bereidt de geslachtsorganen voor op de penetratie en op het seksueel contact. De boodschap van opwinding vertrekt vanuit de hersenen, wordt doorgegeven via het ruggenmerg, gaat dan over in de perifere autonome zenuwvezels (zowel de sympathische als de parasympathische), en vervolgens in de vasculaire weefsels en komt tenslotte terecht in de geslachtsorganen.

Bij deze *pathway* zijn er minstens twee neurotransmitters betrokken, met name acetylcholine bij de autonome

Tabel 4: De neurotransmitters die betrokken zijn in de drie fasen van de psychofarmacologie van de seksuele respons bij de mens (28).

Neurotransmitter					
Libido		Opwinding		Orgasme	
+	-	+	-	+	-
Dopamine	Prolactine	NO en acetylcholine		Noradrenaline	Serotonine

Tabel 5: Farmacologische stoffen die betrokken zijn in de drie fasen van de psychofarmacologie van de seksuele respons bij de mens (28).

Geneesmiddel							
Libido		Opwinding		Orgasme			
+	-	+	-	+		-	
NDRI bupropion	SDA	Sildenafil	SSRI			SSRI	
Amfetamine	D ₂	Dopamine	Anticholinergicum			β-blokker	
Methylfenidaat		Prostaglandine					

parasympathische innervatie van de geslachtsorganen en stikstofoxide, dat inwerkt op de gladde spieren van de geslachtsorganen. Acetylcholine en stikstofoxide bevorderen zowel de erectie bij de man als de lubricatie en zwelling bij de vrouw.

• Het orgasme

De derde fase van de seksuele respons bij de mens is het orgasme, dat gepaard gaat met een ejaculatie bij de man. De afdalende spinale serotoninerge vezels hebben een inhiberend effect op het orgasme via de 5HT_{2A}-receptoren. De afdalende spinale noradrenerge vezels en de noradrenerge sympathische innervatie van de geslachtsorganen bevorderen de ejaculatie en het orgasme.

“Tal van neurotransmitters komen tussen in de fysiologische stadia van het seksueel gedrag.”

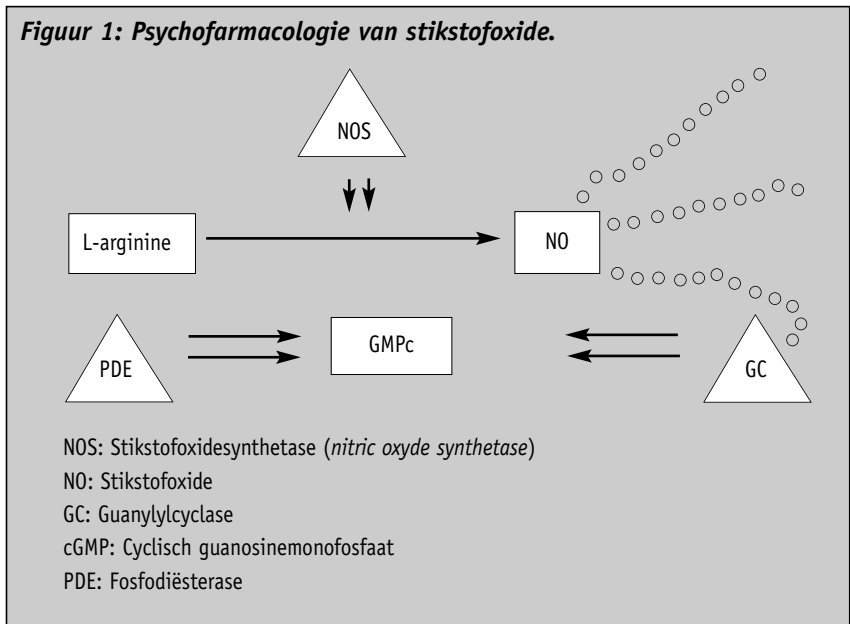
B. Samengevat bestaan er drie grote psychofarmacologische fasen in de seksuele respons bij de mens (Tabel 4 en 5). Tal van neurotransmitters komen tussen in deze fasen, maar slechts van een aantal werd de rol opgehelderd. Het libido (fase 1) heeft een farmacologie met dopaminerge dimensie. Bij de mechanismen van opwinding (fase 2), die gekenmerkt wordt door de erectie bij de man en de lubricatie en zwelling bij de vrouw, zijn zowel de cholinerge farmacologie als deze van stikstofoxide betrokken. Tenslotte impliceert het orgasme (fase 3) dat gepaard gaat met een ejaculatie bij de man, zowel een serotoninerge als noradrenerge tussenkomst.

Een analyse van de psychofarmacologie van stikstofoxide (Figuur 1)

Stikstofoxide (NO), een gas, is een stof die men niet verwacht als neurotransmitter. Het is geen amine, noch een aminozuur, noch een peptide; het wordt niet gestockeerd in de synaptische vesikels en evenmin vrijgesteld door exocytose en het interageert niet met de subtypes van specifieke receptoren in de neuronale membranen. Naast het onwaarschijnlijk feit dat NO een schadelijk en instabiel gas is, een bestanddeel van de uitlaatgassen van auto's, dat bijdraagt tot de afbraak van de ozonlaag, is het ook een chemische messenger zowel in de hersenen als in de bloedvaten, inclusief deze die de peniserectie controleren.

NO wordt gesynthetiseerd door de neuronen en de gladde spieren in de penis.

Sommige neuronen en weefsels bezitten het enzym stikstofmonoxidesynthetase (*nitric oxide synthetase* of NOS) dat NO vormt vanuit het aminozuur L-arginine. NO diffundeert tot aan de neuronen en de naburige gladde spieren en induceert de vorming van een *second messenger*, cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), door het enzym guanylylcyclase (GC) te activeren. Deze activering is het gevolg van de binding van NO aan ijzer (haem) in de actieve site van dit enzym. cGMP induceert de relaxatie van de gladde spier en vervult andere fysiologische functies. In de penis stimuleert de relaxatie van de vasculaire gladde spieren de doorbloeding, met als gevolg een erectie. Door de gladde spieren in de bloedvaten van de penis te relaxeren, kan NO dus de peniserectie reguleren, en de toevloed van bloed naar de penis mogelijk maken. De werking van cGMP wordt onderbroken door een familie van enzymen die bekend staan als



fosfodiësterasen (PDEs) waarvan er verschillende vormen bestaan in functie van het weefsel. Sildenafil is een selectieve inhibitor van het predominant iso-enzym dat het cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) in het corpus cavernosum inactieveert. De *pathway* die leidt tot de peniserectie, omvat de vrijstelling van stikstofmonoxide (NO) als respons op de seksuele stimulatie (29).

Mechanismen van seksuele stoornis tijdens de behandeling met antipsychotica

De seksuele stoornis tijdens de behandeling met antipsychotica kan toegeschreven worden aan verschillende mechanismen: niet-specifieke centrale effecten, specifieke centrale effecten, perifere effecten en hormonale effecten (30).

• Hyperprolactinemie

Vooraleer dit thema te bespreken, is het belangrijk op te merken dat de gegevens over knaagdieren en ratten in verband met de hyperprolactinemie niet volledig extrapolieerbaar zijn op de fysiologie van de mens (31-33).

De antipsychotica verhogen meestal de plasmaspiegels van prolactine als gevolg van hun perifere antidopaminerge werking. Hoge prolactineconcentraties onderdrukken de seksuele activiteit op elk niveau (libido, erectie, orgasme) en staan erom bekend een hypogonadisme te induceren (34). Prolactine lijkt zowel een direct als een indirect effect uit te oefenen. Indirect, kunnen hoge prolactinespiegels de testosteronspiegels verlagen, waardoor de seksuele activiteit afneemt (5).

De belangrijkste fysiologische effecten van prolactine zijn de inhibitie van de gonadale activiteit en de inductie van de synthese en de secretie van moedermelk. Alle typische antipsychotica blokkeren de continue dopaminerge tonus in de hypothalamus en lokken hierdoor de vrijstelling van prolactine uit. De atypische antipsychotica zijn antagonisten

“De seksuele stoornis tijdens de behandeling met antipsychotica kan vooral toegeschreven worden aan de hyperprolactinemie, aan de blokkering van de centrale D₂-dopaminerge receptoren en aan het onevenwicht acetylcholine-adrenaline.”

zowel van de dopaminerge als van de serotoninerge receptoren. De normale serumconcentratie van prolactine bij gezonde vrouwen is meestal lager dan 25ng/ml; de serumconcentratie van prolactine bedraagt 200ng/ml tijdens de zwangerschap en 300ng/ml tijdens de lactatie. De normale serumspiegels van prolactine variëren aanzienlijk van het ene individu tot het andere. Het serumprolactine vertoont ook uitgesproken circadiane variaties (tot viermaal) met maximale concentraties tijdens de slaap.

De normale serumconcentraties van prolactine ondergaan matige seizoensgebonden variaties, met pieken tijdens de lente en de zomer. De serumconcentratie van prolactine is normaal bij patiënten met schizofrenie die geen geneesmiddelen krijgen (uitgezonderd bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven) (35-37). Daarom zijn de verhoogde serumspiegels van prolactine die waargenomen worden bij patiënten met schizofrenie die behandeld worden met antipsychotica, waarschijnlijk toe te schrijven aan de effecten van de geneesmiddelen en niet aan de onderliggende effecten van de ziekte.

De typische antipsychotica induceren een significante stijging van de serumconcentratie van prolactine (ongeveer twee à driemaal hoger dan de normale waarde bij de meeste individuen en aanzienlijk hoger bij sommige personen) die hoog kan blijven tot twee weken na het stopzetten van de orale behandeling en tot 6 maanden na het stopzetten van de behandeling onder depotvorm. Sommige patiënten kunnen een tolerantie ontwikkelen voor de effecten van de acute antipsychotica op de prolactinespiegels. Clozapine heeft een minimaal, zelfs geen effect op lange termijn op de serumconcentratie van

prolactine. Een aantal studies rapporteerden regelmatig aanhoudende stijgingen van het serumprolactine onder behandeling met risperidon (38, 39). Een voorbijgaande stijging van het serumprolactine werd gerapporteerd voor olanzapine en ziprasidon. Quetiapine en sertindol lijken geen stijging van de serumconcentraties van prolactine uit te lokken; vooral quetiapine gaat niet gepaard met een stijging van de serumspiegels van prolactine voor alle bestudeerde doseringen.

Tot nu toe werd er geen enkele studie gepubliceerd die specifiek de seksuele effecten van de atypische antipsychotica bestudeerde. Er werd een lagere incidentie van seksuele nevenwerkingen gerapporteerd onder clozapine dan onder de klassieke antipsychotica. De klinische studies met olanzapine verzamelden weinig rapporten van seksuele stoornissen. Risperidon kan een stijging van de serumspiegels van prolactine veroorzaken, over het algemeen dosisgebonden, maar er kon geen correlatie aangetoond worden tussen de incidentie van de stijging van het prolactine en deze van de seksuele stoornissen (40). De nevenwerkingen die kunnen gepaard gaan met een stijging van het prolactine, zijn: amenorroe en galactorroe bij de vrouw en erectie- en ejaculatiestoornissen bij de man.

Er bestaat een sterk verband tussen prolactine, dopamine en serotonine. Prolactine staat onder de tonische dopaminerge controle in de tuberoinfundibulaire bundel (41). In tegenstelling tot dopamine, stimuleert serotonine de vrijstelling van prolactine (42).

• Dopamine

Dat de activering van de dopaminerge receptoren een rol speelt in het seksueel gedrag van de mens, kan indirect aangetoond worden door de nevenwerkingen te bestuderen van de geneesmiddelen die erom bekend staan in te werken op de dopaminerge neurotransmissie. De beschikbare bewijzen zijn compatibel met de hypothese volgens dewelke de dopaminerge neurotransmissie een rol zou

spelen in de erectiele respons bij de mens, hoewel de receptoren die er precies bij betrokken zijn, nog niet volledig geïdentificeerd werden (43). Er bestaan weinig aanwijzingen over de betrokkenheid van de dopaminerge systemen in de ejaculatoire respons van de mens (43).

Dopamine verhoogt de seksuele activiteit en stimuleert de erectie. Het antidopaminerg effect van de antipsychotica vermindert de seksuele activiteit, terwijl de dopaminerge agonisten erom bekend staan de seksuele libido en de spontane erecties te vermeerderen (5).

De blokkering van de centrale D₂-dopaminerge receptoren uit zich in een verhoogde secretie van prolactine dat erom bekend staat seksuele stoornissen te induceren.

• Serotonine

De rol van serotonine in het seksueel functioneren van de mens is slecht gekend (44). De onderzoeken over de rol van de serotoninerge functie in het seksueel gedrag van de mens zijn complex (43). Maar algemeen wordt aangenomen dat serotonine een inhiberend effect heeft op het grootste deel van de mannelijke seksuele activiteit (5). Aangezien serotonine de dopaminerge activiteit inhibeert, induceert het bijgevolg een daling van de seksuele activiteit (5).

Serotonine heeft een ander effect op het seksueel gedrag in functie van het subtype receptor dat gestimuleerd wordt (43, 44). Meston & Gorzalka (44) suggereerden dat geneesmiddelen die de densiteit van de 5HT₂-receptoren verminderen, het seksueel gedrag lijken te inhiberen. Overigens lijkt de stimulatie van de 5HT_{1A}-receptoren het seksueel gedrag bij de man te stimuleren, waarschijnlijk door de presynaptische vrijstelling van serotonine te inhiberen (34).

• Evenwicht acetylcholine/adrenaline

De centrale cholinerge mechanismen zijn weinig bekend. Maar de anticholinerge farmaca lijken de seksuele activiteit in het algemeen te verminderen en het orgasme bij de vrouw te vertragen (5). Acetylcholine zelf speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in het behoud van het

adrenerg-cholinerg evenwicht dat noodzakelijk is voor het optimaal seksueel functioneren (30, 43, 45).

De interactie van de antipsychotica met de perifere cholinerge en adrenerge mechanismen zal leiden tot erectie- en ejaculatiestoornissen, vooral door het α_1 -adrenerg systeem te blokkeren (26, 46).

Men vermoedt dat de blokkering van de α -adrenerge receptoren verantwoordelijk is voor priapisme, aangezien ze de detumescentie die gecontroleerd wordt via sympathische weg, inhibeert, terwijl de anticholinergica de cholinerge dominantie die de erectie in stand houdt, tenietdoen. Priapisme werd gerapporteerd met chloorpromazine, thioridazine, thiothixeen, flufenazine, labetalolhydrochloride, trazodonhydrochloride en prazosinehydrochloride; dit zijn allemaal moleculen met α -adrenerge antagonistische eigenschappen. Dit wijst erop dat priapisme het gevolg kan zijn van een α_1 -blokkering, vooral als deze niet tegengewerkt wordt door de cholinerge stimulatie (43).

Men veronderstelt ook dat de α -adrenerge blokkering verantwoordelijk is voor de retrograde ejaculatie als gevolg van een sluitstoornis van de interne sfincter van de blaashals en een blokkering van de α -adrenerge effecten op het vas deferens, de vesiculae seminales en de ejaculatoire kanalen (26, 43, 45).

Klinische feiten

Ondanks het feit dat de neuroleptica vaak continu gebruikt worden gedurende tientallen jaren, werd er nog maar weinig aandacht besteed aan hun effect op de seksualiteit. Dit wijst ten dele op de algemene moeilijkheid om betrouwbare gegevens te bekomen over de seksualiteit van een bepaalde populatiegroep, en bovendien kunnen schizofrene patiënten minder geneigd zijn om te spreken over de intieme aspecten van hun leven, zoals het seksueel functioneren. Betrouwbare gegevens vereisen een tactvolle systematische ondervraging, wat zelden gebeurt. Over het algemeen kwamen de studies die

aandacht besteedden aan het probleem, tot de conclusie dat de antipsychotica gepaard gaan met een hele reeks seksuele stoornissen, naast deze veroorzaakt door de psychotische stoornis. Recente overzichten toonden aan dat een verminderd libido, erectiestoornissen en orgasmestoornissen regelmatig waargenomen worden bij de acute toediening van antipsychotica.

In een recente studie bleek de verstoring van de seksuele functie bij behandelde schizofrene patiënten globaal te zijn; er werden stoornissen waargenomen in alle aspecten van de libido, de opwinding en het orgasme (47). In deze studie liepen mannen en vrouwen nagenoeg evenveel risico op seksuele stoornissen als gevolg van het gebruik van de neuroleptica. Een belangrijke *confounding factor* is de seksuele stoornis te wijten aan de huidige en onderliggende psychopathologie, zoals psychose of depressie.

• Erectiestoornissen en priapisme

Case reports en klinische reeksen casussen toonden aan dat verminderde libido, erectiestoornissen of beide voorkomen bij een hele reeks neuroleptica waaronder chloorpromazinehydrochloride, pimozide, thiothixeenhydrochloride, thioridazinehydrochloride, sulpiride, haloperidol en flufenazinedecanoaat (43). Maar het is onbekend of het gerapporteerd effect van dopamineblokkering door de neuroleptica te wijten is aan het indirect effect van de stijging van de prolactinespiegels of of de verhoogde prolactinespiegels en de seksuele stoornis allebei het gevolg zijn van de centrale blokkering van dopamine (43).

In een recente studie werd het seksueel functioneren van twee groepen schizofrene mannen, de ene groep onder neuroleptica en de andere zonder, vergeleken met deze van een controlepopulatie (48). De schizofrene patiënten die neuroleptica innamen, vertoonden meer seksuele stoornissen dan de controlegroep en de groep niet-behandelde patiënten.

De behandelde patiënten vertoonden een niet significant hoger seksueel libido dan de groep onbehandelde patiënten, wat

erop wijst dat het effect van de neuroleptica erin bestond de psychologische component van de seksualiteit te verhogen, terwijl het vermogen tot seksuele activiteit afnam.

Priapisme werd ook gerapporteerd met lage dosissen thioridazine en chloorpromazine (100mg per dag), en zelfs na een eenmalige intramusculaire injectie van 25mg chloorpromazine (49).

In vergelijking met andere geneesmiddelenklassen, met uitzondering van trazodon, gingen de antipsychotica gepaard met een hoger percentage priapisme (50). De incidentie van priapisme onder de antipsychotica is echter onbekend. Patiënten die priapisme vertonen na het gebruik van antipsychotica, rapporteren vaak antecedenten van langdurige erectie vooraleer er priapisme optreedt. Het risico op priapisme lijkt geen verband te houden met de dosis van het antipsychoticum, maar zou waarschijnlijk eerder verband houden met een recente dosisverhoging. Omwille van de veronderstelde relatie tussen de α -adrenerge blokkering en het risico op priapisme, zijn de antipsychotica die een verhoogd risico bieden op deze nevenwerking, deze met een geringe potentie, zoals chloorpromazine en thioridazine. Aangezien clozapine en risperidon α -blokkerende eigenschappen bezitten, werden er gevallen van priapisme gerapporteerd met beide moleculen (51-55).

• Ejaculatiestoornissen

Ejaculatiestoornissen worden het meest frequent vermeld door patiënten die antipsychotica innemen en het geneesmiddel dat er het meest frequent mee geassocieerd wordt, is thioridazine (5). Er werden ook ejaculatiestoornissen gerapporteerd met chloorpromazine, chloorprothixeen, mesoridazine, perfenazine, trifluoperazine en haloperidol. Van de 57 patiënten, vermeldden er 19 een orgasme zonder ejaculatie, 9 een verminderd volume van de ejaculatie en 2 voelden pijn bij de ejaculatie (44, 49). Sertindol induceert meer specifiek een ejaculatoire droogheid, waarschijnlijk als gevolg van het α_1 -antagonisme.

Deze stoornis lijkt dosisafhankelijk te zijn. Van Kammen et al (56) rapporteerden dat 17% van de mannen die 20mg sertindol per dag kregen, een daling van het ejaculatoir volume vermeldde.

• Orgasmestoornissen

Ghadirian et al (57) stelden vast dat 60% van de mannelijke patiënten onder stabiele behandeling met flufenazine stoornissen vermeldde in de kwaliteit van het orgasme en de capaciteit om een orgasme te bekomen. Een pijnlijk orgasme werd geassocieerd met thioridazine, trifluoperazine en haloperidol (58, 59). In dezelfde studie van Ghadirian et al (57), rapporteerden vrouwen behandeld met flufenazine, stoornissen in het orgasme (22% verminderde capaciteit om een orgasme te bekomen, 7% pijn tijdens het orgasme).

Aanpak van de seksuele nevenwerkingen van de antipsychotica

• Rol van de psychiater

De psychiater speelt een belangrijke rol aangezien het niet identificeren van seksuele problemen ten dele te wijten lijkt te zijn aan de geneesheren die de patiënten niet systematisch ondervragen over dit onderwerp (5):

1. De psychiaters zouden zich bewust moeten zijn van het groot aantal seksuele nevenwerkingen dat kan optreden bij personen die antipsychotica innemen (27).
2. Ondanks de stresserende psychologische impact van een gesprek over dit onderwerp met psychotische patiënten, kan het nuttig zijn om de seksuele antecedenten van de patiënten na te vragen, en ook informatie te bekomen over vroegere seksuele problemen, voor of op het moment van het opstarten van de antipsychotica, om het eventueel effect van de antipsychotische medicatie op de seksuele functie te kunnen evalueren. Bovendien is het nodig om gegevens te bekomen over de psychiatrische aandoening en de

geassocieerde somatische ziekten, inclusief over het gebruik en misbruik van middelen en alcohol, geassocieerde geneesmiddelen, de huidige en vroegere interpersoonlijke functie, het eventueel seksueel risicogedrag en de contraceptie (5).

“De psychiater moet de seksuele nevenwerkingen van de antipsychotica systematisch in overweging nemen.”

3. Indien dit mogelijk is en als veilig wordt aanzien, zouden de psychiaters de seksuele functie met hun patiënt moeten bespreken tijdens een stabiele fase van de ziekte; ze zouden moeten navraag doen naar seksuele nevenwerkingen, vooral als de patiënten terughoudend zijn om ze spontaan te vermelden (5). Mannen die klagen over priapisme, zouden onmiddellijk moeten verwezen worden naar een uroloog (27, 30).
4. Aangezien de zorgen en angst van de patiënten over seksuele stoornissen kunnen bijdragen tot de verergering van de psychotische symptomen, moeten de patiënten gerustgesteld worden over het feit dat dergelijke nevenwerkingen meestal benigne en reversibel zijn (5).
5. Als er een nevenwerking optreedt, kan het nuttig zijn om de dosis te verlagen of het antipsychoticum te vervangen door een ander (5).

• Farmacologische interventies

Als er een seksuele stoornis optreedt als gevolg van het gebruik van de medicatie, kunnen er verschillende farmacologische interventies doeltreffend zijn om de nevenwerking te verminderen. Maar elke farmacologische interventie moet geïntegreerd worden in de globale klinische context (27).

“Als het probleem verband houdt met de medicatie, is een aanpassing van de behandeling aangewezen.”

1. Verlaag de dosis van het antipsychoticum geleidelijk en zoveel mogelijk. De dosisverlaging zal het bijkomend voordeel bieden de eventuele andere nevenwerkingen te minimaliseren.
2. Als de stoornis blijft bestaan in de lagere dosis en als de patiënt ook een anticholinergicum inneemt, kan men het anticholinergicum stopzetten of de dosis ervan aanpassen (27, 30).
3. Andere geneesmiddelen zoals bethanecol, kunnen de verstoorde erectie verbeteren in dosissen van 10 tot 20mg driemaal per dag (27). Onlangs werden er casussen gerapporteerd die het succes toonden van de behandeling van erectiestoornissen met sildenafilcitraat (29, 60).

“Priapisme is een ernstige medische urgentie die zou moeten doorverwezen worden naar een uroloog.”

4. Het antipsychoticum dat de patiënt krijgt, vervangen door geneesmiddelen die minder seksuele nevenwerkingen induceren (27, 30).
5. De behandeling van priapisme is de enige echte urgentie waarvoor de patiënt moet doorverwezen worden naar een spoeddienst of een uroloog. Volgens Patel et al (61), zou priapisme, ongeacht zijn oorzaak, zo snel mogelijk moeten behandeld worden; elke vertraging moet vermeden worden, zeker na 6 uur, aangezien dit zou kunnen leiden tot potentieel ernstige en irreversibele sequelen (zie **bijlage**).

Men moet proberen om een efficiënte antipsychotische werking te bekomen in een dosering die een minimaal effect heeft op de adrenerge receptoren.

Aanbevelingen:

1. Denk eraan pertinente vragen te stellen op het juiste moment
2. In geval van een effect dat aanzien wordt als een echte nevenwerking, verlaag de dosis of vervang het antipsychoticum door een ander, bij voorkeur een recent antipsychoticum
3. Vermijd de fenothiazines

Bijlage: Aanpak van priapisme (61)

Er bestaan twee types behandeling die complementair kunnen zijn.

Chirurgische procedures

Aseptische penisaspiratie met behulp van een vlindernaald 19-21 in het corpus cavernosum.

Angiokatheterisatie van de corpora cavernosa en irrigatie met fysiologisch serum en farmaca (b.v. metaraminol) om het gedesoxygeniseerd bloed te evacueren en de ontzwellung te bevorderen.

Vorming van een fistel tussen de glans penis en de corpora cavernosa.

Insertie van chirurgische shunts tussen de corpora cavernosa en spongiosa met diverse specifieke technieken. Deze procedure wordt meestal voorbehouden voor refractaire vormen van priapisme of gevallen waarbij er meer dan 72 uur verloop sinds het begin van het priapisme.

Anastomose van de V. saphena magna of de V. dorsalis penis van de corpora cavernosa.

Ligatuur of embolisatie van de A. pudenda interna

Medicamenteuze behandeling

IJszak, koude kompressen, lavementen, hyperbare zuurstof.

Diverse geneesmiddelen:

- relaxantia van de gladde spieren (b.v. amylnitriet)
- anesthetica (b.v. ketamine)
- antihypertensiva (b.v. natrium-nitroprussiaat)
- antihistaminica (b.v. difenhydramine)
- anticholinergica
- β -blokkers
- sympathomimetica (b.v. dopamine, metaraminol, noradrenaline, adrenaline)
- algemene en spinale anesthetica

Referenties

1. Swaab DF, Gooren LJG, Hofman MA. Brain research, gender and sexual orientation. *J Homosex* 1995;28(3-4):283-301.
2. LeVay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 1991;253(5023):1034-7.
3. Allen LS & Gorski RA. Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *Journal of Comparative Neurology* 1990;302:697-706.
4. Fleischhacker WW, Meise U, Günther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1994;382:11-5.
5. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 1998;13[Suppl 1]:235-30S.
6. Demyttenaere K, De Fruyt J, Sienaert P. Psychotropics and sexuality. *Int Clin Psychopharmacology* 1998;13[Suppl. 6]:S35-S41.
7. American Psychiatric Association. Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
8. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. The effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomised, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:274-81.
9. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds III CF, et al. Sexual function in depressed men: assessment by self-report, behavioral, and nocturnal penile tumescence measures before and after treatment with cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:24-30.
10. Marsland DW, Wood M, Mayo F. Content of family practice. Part I. Rank order of diagnoses by frequency. Part II. Diagnoses by disease category and age/sex distribution. *J Fam Pract* 1976;3(1):37-68.
11. Masters W, Johnson V. Human sexual inadequacy. Boston: Little, Brown & Company; 1970.
12. Sager CJ. Sexual dysfunctions and marital discord. In: Kaplan HS, editor. *The new sex therapy: active treatment of sexual dysfunction*. New York: Time Books; 1974. p. 501-16.
13. Moore JT, Goldstein Y. Sexual problems among family medicine patients. *J Fam Pract* 1980;10(2):243-7.
14. Frank E, Anderson C, Rubinstein D. Frequency of sexual dysfunction in "normal" couples. *N Engl J Med* 1978;299(3):111-5.
15. Spector IP, Carey MP. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 1990;19(4):389-408.
16. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281(6):537-44.
17. Hite S. *The Hite Report: A Nationwide study of female sexuality*. New York: Dell; 1976.
18. Levine SB, Yost MA. Frequency of sexual dysfunction in a general gynecological clinic: An epidemiological approach. *Archives of Sexual Behavior* 1976;5:229-38.
19. Schover LR. Male and female therapists' responses to male and female client sexual material: an analogue study. *Arch Sex Behav* 1981;10(6):477-92.
20. Ard BN Jr. Sex in lasting marriages: a longitudinal study. *Journal of Sex Research* 1977;13:274-85.
21. Schover LR, Evans RB, von Eschenbach AC. Sexual rehabilitation in a cancer center: diagnosis and outcome in 384 consultations. *Archives of Sexual Behavior* 1987;16:445-61.
22. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin C, et al. *Sexual behavior in the human female*. Philadelphia: WB Saunders; 1953.
23. Hawton K. The behavioral treatment of sexual dysfunction. *Br J Psychiatry* 1982;140:94-101.
24. Akhtar S, Thomson JA. Schizophrenia and sexuality: a review and a report of twelve unusual cases - Part II. *J Clin Psychiatry* 1980;41:166-74.
25. Cournois F, Guido JR, Coomaraswamy S, Meyer-Bahlburg H, Sugden R, Horwath E. Sexual activity and risk of HIV infection among patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:228-32.
26. Pollack MH, Reiter S, Hammerness P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int J Psychiatry in Medicine* 1992;22(4):305-27.
27. Sullivan G, Lukoff D. Sexual side-effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp Community Psychiatry* 1990;11:1238-41.
28. Stahl SM. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
29. Benatov R, Reznik I, Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment of sexual dysfunction in a schizophrenic patient. *Eur Psychiatry* 1999;14:353-5.
30. Gittlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994;55(9):406-13.
31. L'Hermite M, L'Hermite-Baleriaux M. Prolactin and breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:487-92.
32. Nandi S, Guzman RC, Yang J. Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3650-7.
33. Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ Health Perspect* 1996;104(9):938-67.
34. Wilson CA. Pharmacological targets for the control of male and female sexual behaviour. In: Riley AJ, Peet M, Wilson C, editors. *Sexual Pharmacology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1993. p. 1-58.
35. Meltzer HY, Sachar EJ, Frantz AG. Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:564-9.
36. Keks NA, Copolov DL, Singh BS. Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144(10):1335-7.
37. Rao ML, Gross G, Strebel B, et al. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:151-63.
38. Peuskens J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995;166(6):712-6; discussion 727-33.
39. Osser DN, Shader RI. Prolactin levels and treatment with risperidone. *American Psychiatric Association Annual Meeting, Miami* 1995.
40. Kleinberg DL, Davis JM, De Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(1):57-61.
41. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophrenia Research* 1999;35:567-573.
42. Peuskens J, editor. A literature review of "Prolactin in schizophrenia". *Clear perspectives: management issues in schizophrenia 1997*;Vol 1(issue 3).
43. Seagraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:275-84.
44. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behaviour: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs* 1992;24(1):1-40.
45. Barnes TRE, Harvey CA. Psychiatric drugs and sexuality. In: Riley AJ, Peet M, Wilson C, editors. *Sexual Pharmacology*. Oxford: Oxford Medical Publications; 1993. p. 176-96.
46. Riley AJ. Alpha adrenoceptors and human sexual function. In: Brancroft J, editor. *The pharmacology of sexual function and dysfunction*. Amsterdam: Elsevier Science BV; 1995. p. 307-22.
47. Teusch L, Scherbaum N, Böhme 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.
48. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman Erog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995;56:4, 137-41.
49. Mitchell JE, Popkin MK. Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am J Psychiatry* 1982;139(5):633-7.
50. Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990;51:430-3.
51. Ziegler J, Behar D. Clozapine-induced priapism [letter] [published erratum appears in *Am J Psychiatry* 1992 Aug;149(8):1129].
52. Seftel AD, Saenz de Tejada J, Szelela B, Cole J, Goldstein I. Clozapine-associated priapism: a case report. *J Urol* 1992;147(1):146-8.
53. Rosen SI, Hanno PM. Clozapine-induced priapism. *J Urol* 1992;148(3):876-7.
54. Moinfar N, Goad S, Brink DD, Klinger RL. Clozapine-related priapism [letter]. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(10):1044.
55. Emes CE, Millson RC. Risperidone-induced priapism [letter]. *Can J psychiatry* 1994;39(5):315-6.
56. Van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, et al. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996;124(1-2):168-75.
57. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982;170(8):463-7.
58. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Solding SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976;133(1):82-5.
59. Berger SH. Trifluoperazine and haloperidol: sources of ejaculatory pain? *Am J Psychiatry* 1979;136(3):650.
60. Seagraves RT. Two additional uses for Sildenafil in psychiatric patients. *J Sex & Marital therapy* 1999;25:265-6.
61. Patel AG, Mukherji K, Lee A. Priapism associated with psychotropic drugs. *Br J Hosp Med* 1996;55(6):315-9.

The work of the Belgian Discussion Board on Efficacy in Antipsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag & Organon.

