

Opwindend Onderzoek

De ontwikkeling van de seksuele psychofarmacologie

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. M.D. Waldinger

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
op het vakgebied van de Seksuele Psychofarmacologie
aan de Universiteit Utrecht
op donderdag 14 januari 2010

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Klinisch en dierexperimenteel seksueel psychofarmacologisch wetenschappelijk onderzoek vraagt tijd, en geduld. Het leidt echter tot nieuwe en vaak tot de verbeelding sprekende bevindingen.

Maar wat is nu precies wetenschappelijk onderzoek? Aan het essay over wetenschapstheorie van de socioloog Prof. Dr. Johan Goudsblom ontleen ik graag de volgende kijk op wetenschappelijk onderzoek. Dit wordt volgens hem gekenmerkt door de vier relatief zelfstandige criteria: precisie, reikwijdte, systematiek, en relevantie [1]. De theorie kant van onderzoek heeft te maken met de wisselwerking tussen 1. relevantie en 2. reikwijdte. De empirische kant van wetenschappelijk onderzoek heeft daarentegen te maken met de wisselwerking tussen 3. precisie en 4. systematiek. Deze vier criteria liggen ten grondslag aan de tegenwoordig gangbare term “evidence based onderzoek” dat met name de vereisten precisie en systematiek verder uitwerkt. Tussen theorie en empirie bestaat een wisselwerking: beter empirisch onderzoek verbetert de onderliggende theorie. In het vervolg van mijn lezing zult u kunnen constateren dat seksueel psychofarmacologisch onderzoek, mits met precisie en systematiek uitgevoerd, bijdraagt aan relevantie en reikwijdte en daarmee tot een betere theorie over seksuele dysfuncties.

Het onderwerp van mijn voordracht is u een uiteenzetting te geven over de seksuele psychofarmacologie, hoe deze zich in de afgelopen eeuw heeft ontwikkeld, en wat hieronder heden wordt verstaan. Mijn uitgangspunt is dat multidisciplinaire samenwerking voor dit vakgebied van essentieel belang is gebleken. Vervolgens wil ik u, aan de hand van de onderzoeken die wij hebben verricht bij vroegtijdige zaadlozing en het restless genital syndrome, laten zien dat sommige seksuele stoornissen sterk biologisch zijn bepaald, en dat translationeel onderzoek en systematisch gebruik van objectieve meetmethoden leiden tot betere diagnostiek en behandeling. Mijn rede wil ik besluiten met enkele opmerkingen die het belang van de leerstoel Seksuele Psychofarmacologie verder toelichten.

Wat is Seksuele Psychofarmacologie?

Seksuele psychofarmacologie beschouw ik als een relatief zelfstandig onderdeel van de psychofarmacologie. Op de betekenis van dit begrip “relatief zelfstandig” zal ik zo dadelijk nader ingaan. De seksuele psychofarmacologie houdt zich bezig met het wetenschappelijk onderzoek bij mensen en dieren naar de relatie tussen het centraal zenuwstelsel, seksualiteit en psychofarmaca. Dit betreft tevens het klinisch wetenschappelijk onderzoek naar de medicamenteuze behandeling van seksuele dysfuncties.

Zoals ook bij andere biomedische disciplines voorkomt, zijn de grenzen van de seksuele psychofarmacologie niet scherp begrepen. De seksuele psychofarmacologie is onderdeel en maakt gebruik van andere disciplines, zoals allereerst de psychofarmacologie, de klinische farmacologie, de farmacie, de farmacoepidemiologie, en de farmacogenetica, maar ook van de psychiatrie, de neuropsychiatrie, de neurologie, de urologie, de gynaecologie, de neuroseksuologie en de medische seksuologie.

Ik wil het begrip “relatief zelfstandig”, dat ik ontleen aan het werk van de socioloog Norbert Elias [2], wat uitvoeriger met u bespreken. Ik wil dat doen aan de hand van het bio-psycho-sociaal model dat in de psychiatrie en seksuologie gehanteerd wordt. Met dit model wordt bedoeld dat het functioneren van de mens wordt bepaald door zowel biogene, als psychogene als sociogene factoren, in hun onderlinge wisselwerkingen.

Het is de grote verdienste van Sigmund Freud geweest dat hij opkwam voor de psyche en de relatief zelfstandige psychogene klachten van mensen wetenschappelijk is gaan bestuderen. Hij behandelde deze vervolgens met een methode die hij psychoanalyse noemde [3]. Norbert Elias kwam op voor de evenzeer relatief zelfstandige sociogene factoren. Hij benadrukte dat de mens deel uitmaakt van sociologische structuren [2,4]. Zowel de psychogene als sociogene processen staan in een dynamisch evenwicht met elkaar en met biologische processen in het lichaam. In principe voelen we bij deze processen een normaal welbehagen, tenminste zolang als alles goed gaat. Als er met dit dynamisch evenwicht echter iets mis is, dan voelen we dit. Gezond zijn voel je niet, maar ziek zijn voel je wel.



Sigmund Freud



Norbert Elias

Wanneer we deze relatieve autonomie van biologische, psychogene, en sociogene processen accepteren, en vanuit dit gezichtspunt de seksuele psychofarmacologie benaderen, dan wordt duidelijk dat de seksuele psychofarmacologie als wetenschappelijke discipline een verrijking betekent voor het onderzoek naar het seksueel functioneren, dat naast uiteraard biologische factoren ook sterk beïnvloed wordt door psychische en sociologische factoren.

De seksuele psychofarmacologie geeft ons het biologische inzicht dat het seksueel functioneren mede bepaald wordt door de werking van neurotransmitters, activatie en/of remming van specifieke neuronale circuits en genetische factoren.

Wanneer we deze relatieve autonomie niet serieus nemen, lopen we het risico dat we in conflict komen. Als we de invloed van de biologie op het seksueel functioneren niet erkennen of bagatelliseren, en een ideologie aanhangen die psychogene en sociogene processen als de belangrijkste factoren beschouwt bij seksueel dysfunctioneren, dan lopen we vast. Deze manier van denken kan dan niet meer worden bevrucht door kennis uit andere disciplines. De kans op vernieuwende wetenschappelijke kennis is dan gering, want een dergelijk denken raakt steeds meer in zichzelf besloten.

De taak van de seksuele psychofarmacologie is viervoudig. Allereerst, het verkrijgen en vergroten van kennis en inzicht in de neurobiologische, neurofarmacologische en genetische basis van seksuele functies en dysfuncties. Ten tweede, het verkrijgen en vergroten van kennis en inzicht in de psychofarmacologische werking van geneesmiddelen die het seksueel functioneren beïnvloeden. Ten derde, het behandelen van patiënten in de wisselwerking met hun psychogene en sociogene invloeden, en ten slotte, het doorgeven van opgebouwde kennis in onderwijs, alsmede het informeren van patiënten, apothekers, artsen, en andere behandelaars over de opgebouwde kennis over de voorgaande drie punten.

Translatieel Seksueel Psychofarmacologisch Onderzoek

Onder translatieel onderzoek wordt verstaan het vertalen van fundamentele kennis, opgedaan in het laboratorium, naar toepassing bij de klinische behandeling van ziekten. Het is een vorm van toegepast onderzoek [5].

In de afgelopen jaren heeft onze afdeling zich vooral beziggehouden met het wetenschappelijk onderzoek naar (1) ejaculatie en orgasme stoornissen bij de mens en (2) seksueel gedragsonderzoek bij in het laboratorium gefokte ratten.

Aangezien mijn werkzaamheden plaatsvinden in zowel het HagaZiekenhuis in Den Haag als op de sectie Psychofarmacologie in het Departement Farmaceutische Wetenschappen van de Faculteit Betawetenschappen aan de Universiteit Utrecht, konden wij door een team te vormen al in een vroeg stadium de vruchten plukken van translatieel onderzoek.

In de afgelopen jaren bleek eens te meer dat een intensieve samenwerking tussen ons onderzoeksteam op de Universiteit en mijzelf als behandelaar van patiënten, maar evenzeer het toeval, aanleiding hebben gegeven tot belangrijke nieuwe inzichten en resultaten in de klinische behandeling van neuroseksuele dysfuncties.

Vandaag wil ik u niet vermoeien met allerlei getallen uit epidemiologische studies. U zou daarbij denk ik alleen maar snel in slaap vallen. Dat zal

overigens, verwacht ik, niet snel gebeuren, want deze rede gaat niet alleen over psychofarmacologie, het gaat ook over seks. En uit mijn ervaring op congressen weet ik dat het publiek in de zaal dan klaar wakker is, zelfs al wordt de lezing vlak na een uitgebreide lunch gegeven.

Bij het horen van een wetenschappelijke lezing over seks, denken we ook altijd net iets meer hoe dat dan bij ons zelf zit. Dat zult u straks ook wel denken.

Desondanks hoop ik uw aandacht vast te houden opdat ik u deelgenoot kan maken van enkele boeiende bijzonderheden van mijn vakgebied zoals het zich nu ontwikkeld heeft.

Daartoe wil ik u eerst iets vertellen over de historische ontwikkeling van de seksuele psychofarmacologie.

Historische Ontwikkeling van de Seksuele Psychofarmacologie

De ontwikkeling van de seksuele psychofarmacologie kan grofweg worden ingedeeld in 3 periodes. De eerste periode duurde van 1919 tot 1933, en die heb ik de periode van de medisch specialisten genoemd. De tweede periode duurde van 1970 tot 2000, en deze heb ik aangeduid als de periode van de neurowetenschappers. Thans leven wij in de derde periode, die omstreeks 2000 is begonnen, de periode van de farmaceutische industrie.

De Eerste Periode (1919-1933): De Periode van de Medisch Specialisten.

In het begin van de vorige eeuw werd in het Institut für Sexualwissenschaft in Berlijn de kiem gelegd van de seksuele psychofarmacologie. Dit instituut werd in 1919 opgericht door de arts Magnus Hirschfeld, de dermatoloog Friedrich Wertheim en de zenuwarts Arthur Kronfeld [6]. Het was het eerste instituut waar medisch wetenschappelijk onderzoek van seksualiteit plaatsvond. De aldaar werkzame medisch specialisten behandelden seksuele dysfuncties en deden wetenschappelijk onderzoek naar het effect van verschillende medicijnen op seksuele stoornissen. Zo ontwikkelde de endocrinoloog Bernhard Schapiro samen met Magnus Hirschfeld het middel “Testifortan”



Magnus Hirschfeld



Bernhard Schapiro

voor de behandeling van erectiestoornissen en het middel “Präjaculin” voor de behandeling van hyperseksualiteit [7,8]. Beide middelen werden door het in Hamburg gevestigde farmaceutisch bedrijf Promonta gefabriceerd. Het Instituut was destijds zeer bekend en veel van de medisch specialisten hadden wetenschappelijke publicaties op hun naam staan. Aan deze eerste seksueel farmacologische stroming is in 1933 echter abrupt een einde gekomen, nadat de Nazi's de gehele bibliotheek in brand hadden gestoken, omdat zij van mening waren dat het hier ging om eine “entartete Jüdische Wissenschaft”. Helaas is hierdoor zeer veel kennis uit deze interessante periode voor altijd verloren gegaan.

Na de ondergang van dit Instituut, breekt er een lange tijd aan waarin sporadisch wel eens melding wordt gemaakt van een medicijn dat mogelijk toegepast kan worden bij de behandeling van een seksuele stoornis. Maar echt systematisch farmacologisch onderzoek wordt vanaf de jaren '30 tot aan de jaren '70 niet meer verricht.

De Tweede Periode (1970-2000): De Periode van de Neuro-wetenschappers

De tweede periode begint in de jaren '70 met enkele publicaties van medisch specialisten, nu vooral van psychiaters, over het succesvolle gebruik van tricyclische antidepressiva en andere psychofarmaca bij vroegtijdige zaadlozing [9]. In de jaren '80 gaan ook urologen zich steeds meer toeleggen op de farmacologische behandeling van erectiestoornissen met injecteerbare vaatverwijdende middelen [10].

Eind jaren '80 begint ook het fundamenteel onderzoek op gang te komen. Enkele psychofarmacologen gaan het seksueel gedrag bestuderen van de laboratorium rat en tonen aan dat de neurotransmitter serotonine een rol speelt bij de ejaculatie. In Nederland wordt eind jaren '80 en begin jaren '90 dit fundamenteel onderzoek uitgevoerd door neuro-wetenschappers als Prof. Dr. Berend Olivier, Prof Dr. Koos Slob, Dr. Jan Mos, Dr. Hemmie Berendsen, en Dr Rik Broekkamp [11-13]. Ook neuroanatomische studies, zoals verricht door Dr. Jan Veening gaven nieuwe inzichten in de neuronale circuits en neurotransmitters die bij het seksueel functioneren van de rat een rol spelen [14].

Begin jaren '90, krijgt de seksuele psychofarmacologie een enorme impuls na de introductie van de selectieve serotonine heropname remmers, de SSRIs, en de toevallige ontdekking dat deze nieuwe klasse antidepressiva de zaadlozing goed vertragen [15,16]. Vanaf 1992 heeft onze groep zelf veel onderzoek gedaan naar de ejaculatie vertragende werking van SSRIs, en met name dat van paroxetine. Wij hebben met de bevindingen van onze studies ook een duidelijk stempel gedrukt op de seksueel psychofarmacologische ontwikkelingen in deze periode. Deze periode zal mogelijk als een bijzondere periode de geschiedenis ingaan. Bijzonder, omdat in deze periode, een evidence based ontwerp en methodologie voor medicamenteuze studies zijn bedacht en uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers, zonder tussenkomst van de farmaceutische industrie [17].

De Derde Periode (2000- heden): De Periode van de Farmaceutische Industrie

De derde periode begint in 1998. In dat jaar is Sildenafil als eerste orale medicament tegen erectiestoornissen op de markt gebracht [18]. Dit heeft in enkele jaren tijd tot enorme veranderingen geleid in het denken over seksualiteit en de erectie stoornis in het bijzonder. Het heeft ook geleid tot een nieuw medisch vakgebied, dat onder de naam Sexual Medicine of Seksuele Geneeskunde, bekend is geraakt. In dit vakgebied staat de medische benadering en de farmacologische behandeling van seksuele dysfuncties centraal, maar wordt ook aandacht gegeven aan psychologische, sociale en culturele factoren die bij de meeste seksuele dysfuncties een rol spelen. Mede door het succes van Sildenafil, zijn in het afgelopen decennium meerdere kleine en grote farmaceutische bedrijven geïnteresseerd geraakt in de ontwikkeling van geneesmiddelen ter behandeling van zowel mannelijke als vrouwelijke seksuele dysfuncties. Het is een ontwikkeling die niet meer is te stoppen.

Tot zover deze korte schets van de historische ontwikkeling van de seksuele psychofarmacologie. Het is duidelijk dat men al in het allereerste begin van de wetenschappelijke bestudering van de seksualiteit, d.w.z. in het begin van de 20^{ste} eeuw, met medicijnen heeft getracht seksuele dysfuncties te behandelen. Het ontwikkelen van dit soort medicijnen is dus beslist niet iets nieuws.

Het fundamenteel onderzoek van enkele psychofarmacologen in de jaren '70 en '80 heeft de basis gelegd voor het translationeel onderzoek van de seksuele psychofarmacologie dat in de jaren '90 pas echt goed op gang is gekomen.

Dames en Heren,

Aan de hand van twee ziekte-geschiedenissen, wil ik u nu tonen hoe precies en systematisch seksueel psychofarmacologisch onderzoek heeft bijgedragen tot een betere theorie over de onderliggende dysfunctie. Allereerst stel ik u voor aan patiënt A.

Patiënt A

Patiënt A. is een 35 jarige man. Sinds 3 maanden heeft hij een relatie met een 29 jarige vrouw. Hij vermijdt echter seksueel contact met haar te hebben. Hij komt namelijk heel snel klaar. En snel betekent in zijn geval binnen 5 seconden. Onder de diagnose primaire ejaculatio praecox, heb ik hem paroxetine 20 mg daags voorgeschreven. Na 4 weken, komt hij weer terug op mijn polikliniek. Hij vertelt dat de coïtus nu geen 5 seconden meer duurt, maar ruim 4 minuten. Over dit resultaat is hij enorm tevreden. Tot zover het verhaal van deze patiënt.

Mijn belangstelling voor de seksuele effecten van psychofarmaca ontstond in 1992. In dat jaar vond ik min of meer bij toeval dat het antidepressivum paroxetine de zaadlozing vertraagde bij een patiënt die leed aan vroegtijdige zaadlozing. In een door onze groep vervolgens uitgevoerde placebo-gecontroleerde studie bij mannen met vroegtijdige zaadlozing, veroorzaakte dit antidepressivum bij alle mannen een klinisch en statistisch zeer significante vertraging [15]. Hierover waren deze mannen enorm opgetogen. De meeste van hun echtgenotes en vriendinnen trouwens ook. Maar ik begreep er aanvankelijk helemaal niets van. Hoe kon paroxetine zo'n sterke vertraging

van de zaadlozing geven? Nadat ik mij verdiepte had in enkele dierstudies, meende ik er wat meer van te begrijpen. Bij dieren was namelijk aangetoond dat de neurotransmitter serotonine in het centraal zenuwstelsel een rol speelt bij de zaadlozing [19]. Aangezien paroxetine een remmend effect heeft op de heropname van serotonine in de zenuwcel waaruit het eerder is vrijgekomen, zou het weleens zo kunnen zijn dat vroegtijdige zaadlozing een neurobiologische oorzaak had. Dat was voor die tijd nog een volkomen nieuwe veronderstelling.

Om de vertraging van de zaadlozing exact te meten, hebben wij in onze opvolgende onderzoeken aan de deelnemende mannen gevraagd om dat met een stopwatch te doen [20]. De tijd die gemeten moest worden, noemde ik de IELT, de intravaginale ejaculatie latentie tijd, d.w.z. de tijd die verstrijkt tussen het begin van de vaginale penetratie tot aan het begin van de intravaginale ejaculatie. De vrouw moest de stopwatch hanteren, want u begrijpt, een coïterende man met een stopwatch in zijn hand, dat leidt alleen maar af. Tot mijn opluchting, vond het merendeel van de mannen aan wie ik de stopwatch had overhandigd, het gebruik ervan geen enkel probleem. En het merendeel van hun partners evenmin.

Door de systematische toepassing van deze simpele meetmethode, kon het klinisch onderzoek naar vroegtijdige zaadlozing en het onderzoek naar de ejaculatie vertragende werking van antidepressiva een hoge vlucht nemen. Zonder het gebruik van deze precieze en daardoor meer objectieve meetmethode, zouden verschillende nieuwe fenomenen van de zaadlozing moeilijk aan het licht zijn gekomen.

Zo ontdekten wij dat de zaadlozingstijd zowel bij een cohort mannen met vroegtijdige zaadlozing als in de algemene populatie niet volgens een Gausse kromme is verdeeld [21-24]. Ook vonden wij aanwijzingen voor het bestaan van endophenotypes bij laboratorium ratten [25-27], en vonden wij telkens weer dat SSRIs onderling verschillen in de mate waarin zij de zaadlozing vertragen [28,29]. Onomstotelijk werd bij ons humaan en dierexperimenteel onderzoek telkens vastgesteld dat van alle antidepressiva, paroxetine de sterkste ejaculatie vertraging veroorzaakt [16]. Dat het antidepressivum fluvoxamine bij mannen weinig vertraging veroorzaakt, werd ook in onze dierstudies teruggevonden [20,28,29]. Met name het dierexperimenteel onderzoek van

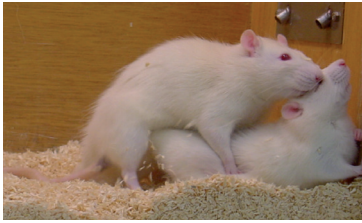
Dr. Trynke de Jong heeft aanwijzingen opgeleverd dat deze verschillen tussen de SSRIs veroorzaakt worden door een verschillend effect van de SSRIs op het ongevoelig worden van de 5-HT_{1A} receptor [29-31].

De studies met SSRIs en andere antidepressiva werden gedaan bij mannen met de primaire vorm van vroegtijdige zaadlozing, ook wel lifelong premature ejaculation genoemd. Dit zijn mannen die een snelle zaadlozing hebben bij elke vrouw, bij elk seksueel contact en vanaf de eerste seksuele contacten in de puberteit of adolescentie.

Onze stopwatch onderzoeken toonden aan dat 90% van de mannen met een primaire vroegtijdige zaadlozing binnen 1 minuut na penetratie tot een ejaculatie komt. Van deze groep mannen krijgt 80% dit binnen 30-40 seconden, en 50% daarvan zelfs binnen 15 seconden [21,32].

In de DSM-IV-TR, het classificatie systeem van de American Psychiatric Association, de APA, wordt vroegtijdige zaadlozing gedefinieerd als een zaadlozing die “kort voor, tijdens of kort na “ vaginale penetratie optreedt [33]. Jarenlang was het echter de vraag wat nu eigenlijk bedoeld werd met de twee woorden “kort na”. Volgens de stopwatch metingen van onze patiënten was dat ca. 1 minuut. Dit getal van ca. 1 minuut is in 2008 opgenomen in de nieuwe definitie van Lifelong Premature Ejaculation door de International Society for Sexual Medicine (ISSM) [34]. En naar alle waarschijnlijkheid zal ook in de nieuw te verschijnen DSM-V, het door ons gevonden tijds criterium van 1 minuut worden opgenomen.

Een andere belangrijke bevinding was het bestaan van endophenotypes ten aanzien van de zaadlozingstijd, de IELT. Het bestaan hiervan hadden mijn collega Prof. Dr. Berend Olivier en ik midden jaren negentig gepostuleerd op basis van seksuele gedragsstudies bij laboratorium ratten [35-37]. Als voorbeeld van translationeel onderzoek, vertaalden wij deze bevinding naar de humane situatie. We stelden dat de zaadlozingstijd waarschijnlijk volgens een continuüm in de algemeen mannelijke bevolking is verdeeld [35-38]. Dat wil zeggen, er bestaat een geleidelijke overgang van mannen die of heel snel, gemiddeld of heel moeilijk tot een zaadlozing komen. Deze endophenotypes worden bepaald door neurobiologische en genetische, en dus biologische factoren. Een logische gedachte, maar tot dan toe was deze neurobiologisch-genetische zienswijze van de zaadlozing nog nooit geopperd.



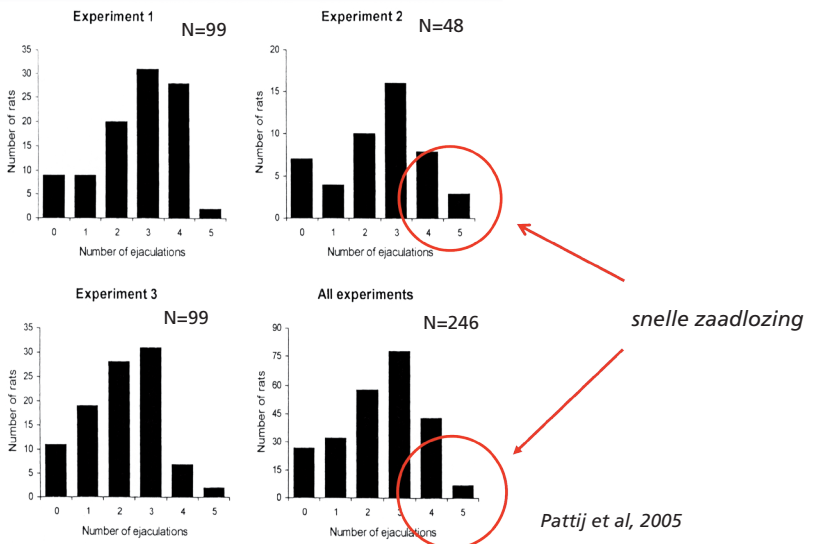
Bestijging



Ejaculatie

Wij hebben deze hypothese allereerst verder onderzocht bij mannelijke ratten. Dit onderzoek werd uitgevoerd door Dr Tommy Pattij [25–27]. Bij dit onderzoek worden verschillende parameters van het seksueel gedrag van de rat objectief gemeten. Deze parameters zijn de frequentie van ejaculaties, het aantal bestijgingen op, en intromissies in het vrouwtje, en de latentie tijd voordat een ejaculatie plaatsvindt.

Deze studies van Dr. Tommy Pattij, hebben ons vermoeden bevestigd. Bij elke groep ratten blijkt dat de zaadlozingstijd continu verdeeld is met een vast percentage van ca. 10% die heel snel een zaadlozing krijgt en ca. 10% die pas na veel moeite tot een zaadlozing komt. Kortom, bij ratten bleek daadwerkelijk een continuüm van de ejaculatie tijd te bestaan. Maar niet



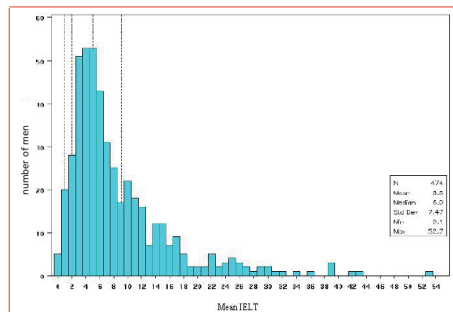
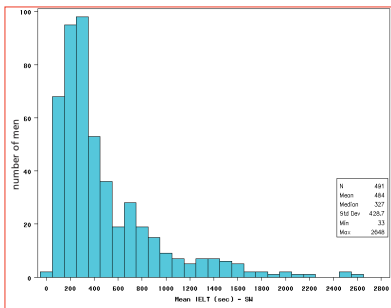
Continuum van ejaculatie bij mannelijke Wistar ratten

alleen dat. Onze studies toonden aan dat ook ratten kunnen lijden aan - vrij vertaald - een vroegtijdige zaadlozing [25-27].

Met deze bijzondere bevinding hadden we een nieuw diermodel ontwikkeld om vroegtijdige zaadlozing te onderzoeken. De relevantie en de reikwijdte van dit model is inmiddels verder erkend doordat andere onderzoeksgroepen het als basis voor hun theorie hebben gekozen.

Endophenotypes bij de Mens

Wij hebben twee grootschalige stopwatch onderzoeken uitgevoerd bij een niet geselecteerd cohort uit de algemeen mannelijke bevolking in 4 Europese landen en in de Verenigde Staten [22,24]. Uit beide onderzoeken bleek dat de zaadlozingstijd (de IELT) zich niet volgens een Gausse curve gedroeg maar een scheve verdeling had waaruit een mediane IELT kon worden berekend van respectievelijk 5.4 en 6.0 minuten. Door de IELT waarden onder de 0.5 en 2.5 percentiel ten opzichte van de mannelijke bevolking te stellen, bleek dat mannen met een IELT van 1 tot 1.5 minuut statistisch gezien een afwijkende waarde hebben t.o.v. de rest van de mannelijke bevolking. Beide cohort studies bevestigden onze hypothese vanuit het onderzoek met laboratorium ratten namelijk dat de ejaculatietijd zich in een niet Gausse verdeeld continuüm manifesteert bij mens en rat waarmee ook het biologisch karakter van de ejaculatietijd kon worden hardgemaakt.



Continuum van de IELT gemeten met een stopwatch in de algemeen mannelijke bevolking: mediane IELT 5.4 minuten (studie 2005), mediane IELT 6.0 minuten (studie 2009).

Genetisch Onderzoek van de IELT

Zoals eerder reeds genoemd, hebben wij in 1998 gepostuleerd dat de primaire ejaculatio praecox en met name de duur van de IELT, mede genetisch bepaald is [38,39].

In 2006, zijn we gestart met DNA onderzoek bij mannen met primaire ejaculatio praecox. Dit genetisch onderzoek wordt uitgevoerd door Drs Paddy Janssen, die als ziekenhuisapotheker op dit onderwerp zal gaan promoveren. In zijn eerste onderzoeken onder 89 mannen werd de zaadlozingstijd, IELT, thuis met de stopwatch gemeten [40]. Laboratoriumonderzoek toonde aan dat genetisch polymorfisme van de 5-HT transporter een invloed heeft op de zaadlozingstijd. De activiteit van de serotonine transporter bepaalt hoeveel serotonine er in de synaps aanwezig is en heeft daarmee een rol in de serotonerge neurotransmissie. Puur en alleen door de zeer nauwkeurige metingen van de stopwatch, kon worden aangetoond dat in de groep mannen die binnen 1 minuut een zaadlozing krijgt, mannen met een LL genotype een 100% snellere zaadlozing hebben dan mannen met een SS genotype. Zonder het gebruik van de stopwatch, die het immers mogelijk maakte de metingen met grote precisie uit te voeren, zou het verschil in ejaculatietijd tussen de LL en SS genotypes zeer waarschijnlijk moeilijk zijn gevonden.

Het is duidelijk dat een man die binnen 15 seconden altijd ongewild tot een zaadlozing komt, daadwerkelijk een snelle ejaculatie heeft. Onze studies hebben aannemelijk gemaakt dat een dergelijke snelle zaadlozing zeer waarschijnlijk een biologische oorzaak heeft. Er zijn echter ook mannen die klagen over een snelle zaadlozing terwijl de zaadlozingstijd objectief gezien niet snel is. In 2006, heb ik samen met collega Dr. Dave Schweitzer, deze problematiek in enkele publicaties aan de orde gesteld [41-44]. Wij hebben voorgesteld deze groep mannen als een apart subtype van vroegtijdige zaadlozing te onderscheiden. Dit subtype hebben wij premature-like ejaculatory dysfunction genoemd. Dit is geen neurobiologische stoornis. Het betreft hier veeleer een probleem in de beleving van de seksualiteit. Psychoeducatie en eventueel psychotherapie zijn bij deze mannen meer geïndiceerd dan farmacotherapie.

Dames en Heren,

In de afgelopen paar jaar hebben wij onderzoek gedaan naar een nogal vreemd syndroom dat bij sommige vrouwen optreedt. Laat ik u patiënte B voorstellen.

Patiënte B.

Patiënte B is een 59 jarige vrouw. Eind 2008 is zij door een gynaecoloog naar mij verwezen. Zij vertelt sedert twee maanden last te hebben van niet goed te omschrijven vervelende gevoelens aan de vagina en clitoris. Het is net alsof zij de gehele dag door op het punt staat een orgasme te krijgen, dat echter niet komt. Zij denkt en fantasieert echter helemaal niet over seks. Het continu aanwezig zijn van deze sensaties in de schaamstreek maken haar echter radeloos. Zij is de uitputting nabij en smeekt mij huilend om een behandeling. Tot zover het verhaal van Mw. B.

U zult zich waarschijnlijk afvragen wat er met deze vrouw aan de hand is. Daarvoor ga ik even terug naar het jaar 2001.

In 2001 werd door Sandra Leiblum, een bekende Amerikaanse seksuoloog, voor het eerst melding gemaakt van een eigenaardig syndroom, dat Persistent Sexual Arousal Syndrome (PSAS) wordt genoemd en vanaf 2005 Persistent Genital Arousal Disorder (PGAD) [45-47]. Vrouwen hebben hierbij continu het gevoel dat ze op het punt staan een orgasme te krijgen, dat echter niet komt. Deze genitale gevoelens bestaan zonder dat er sprake is van seksuele verlangens of seksuele fantasieën. Klinisch staat men voor een groot raadsel: wat is dit en wat is hiervan de oorzaak?

In 2004 heb ik een onderzoek gestart naar de oorzaak van dit syndroom. Ons onderzoek toonde aan dat de benzodiazepinen, clonazepam en oxazepam, maar ook de μ -opioid agonist, tramadol, de klachten bij een deel van de vrouwen doet verminderen, maar niet geheel doet verdwijnen. Hieruit kan worden afgeleid dat GABA-A en μ -opioid receptoren op de een of andere manier bij dit syndroom een rol spelen [48-51].

Een opmerkelijke bevinding van ons onderzoek was dat kort voor of kort na het uitbreken van de genitale gevoelens er ook klachten ontstaan van onrustige benen, ook wel Restless Legs Syndrome genoemd, en een

overactieve blaas (Overactive Bladder Syndrome), waarbij plotseling een sterke drang wordt gevoeld om te urineren terwijl dan maar weinig urine geproduceerd wordt [48,49].

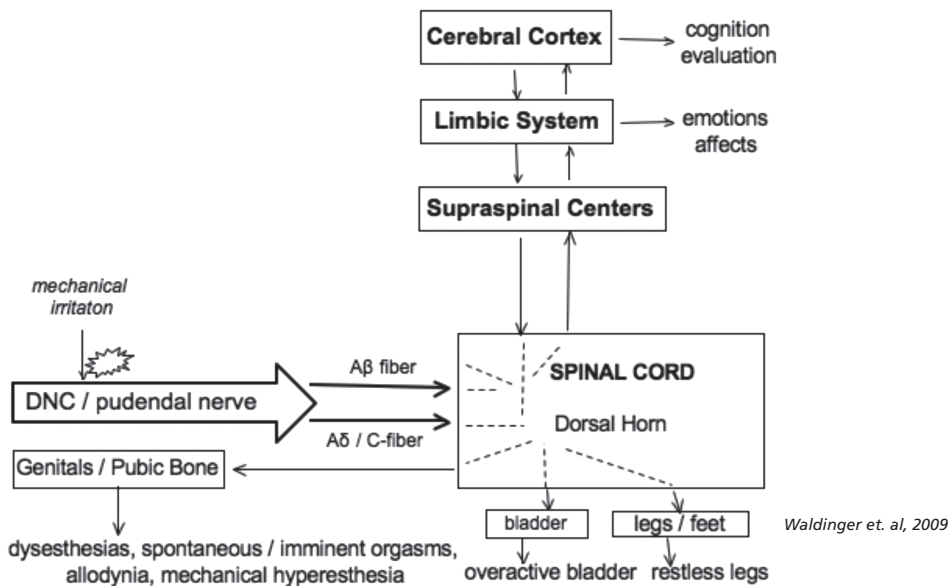
Mijn collega Dr. Dave Schweitzer en ik concludeerden dat hier sprake was van een cluster van 3 syndromen en gaven dit cluster de naam “Restless Genital Syndrome (ReGS)” [49].

Wat kon de oorzaak van dit syndroom zijn? De uitkomsten van gynaecologisch en uitvoerig bloedonderzoek, een EEG, en MRI-scans van de hersenen en het bekken bleken niet afwijkend, hoewel spataderen in het bekken vaak voorkwamen.

Dit keer bleek sensorisch onderzoek van de genitalien met een wattestokje een betrouwbare diagnostische test op te leveren [50]. Deze test werd uitgevoerd door een uroloog, Dr. Pieter Venema. Samen met Janny de Jonge, urologisch verpleegkundige, werden wij hierna meermalen getuige van een fenomeen dat nooit eerder in de medische literatuur is beschreven [50,51].

De genitale gevoelens konden wij namelijk opwekken door met een wattestokje de genitalien aan te raken. Maar zij traden ook op bij aanraking van het schaambeen. Sterker nog, enkele vrouwen kregen een orgasme wanneer wij het schaambeen slechts licht aanraakten met het wattestokje. U kunt zich wel voorstellen dat de vrouwen die dit in de onderzoekskamer overkwam zich hierover zeer beschaamd voelden. Maar eerlijk gezegd waren ook wij in het begin overdonderd door dit fenomeen. Het bracht ons echter wel op het spoor van de oorzaak van dit syndroom.

Want wat betekende deze overgevoeligheid voor aanraking? Zo’n overgevoeligheid van de huid voor een aanraking heet een hyperesthesie. Bij deze vrouwen bleek de hyperesthesie vrijwel uitsluitend gelocaliseerd te zijn in het huidgebied dat door de perifere zenuw, de nervus dorsalis clitoridis, wordt verzorgd. Op basis van deze bevindingen werd het ons duidelijk dat de klachten van deze vrouwen veroorzaakt werden door een perifere fijnvezelige sensorische neuropathie (small fiber sensoric neuropathy) van de nervus dorsalis clitoridis. Deze zenuw is een eindtak van een andere meer bekende zenuw, de nervus pudendus, en geeft de gevoels prikkels van de

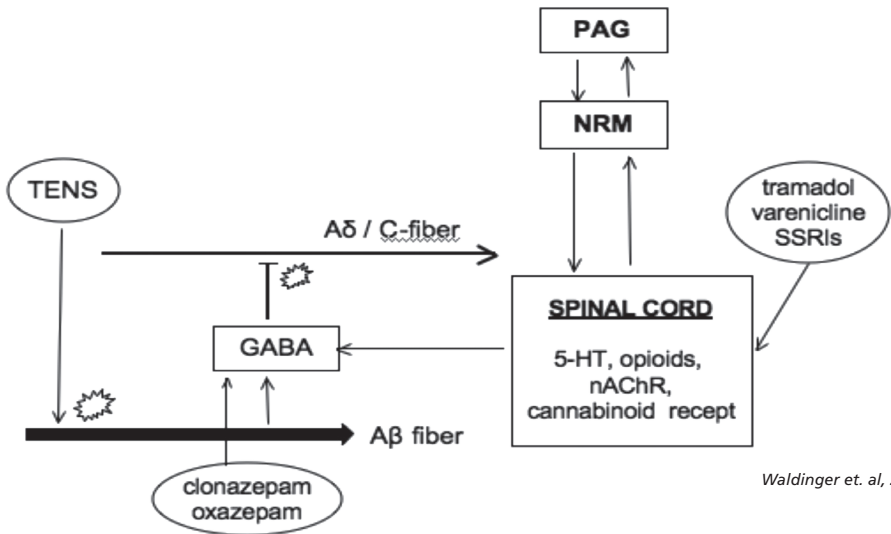


Symptomen van neuropathie van de Nervus Dorsalis Clitoridis (DNC).

clitoris en vagina door aan het ruggemerg. Gesterkt door dit inzicht, gingen we op zoek naar deze zenuw. Het is een wat geniepige zenuw, want in zijn beloop verschuilt hij zich in een richel in het schaambeem. Maar op een bepaalde plaats komt hij daaruit wel te voorschijn om nog eventjes naar de vagina en clitoris door te lopen. Wij ontdekten dat bij manueel onderzoek, aanraking van deze plek de ongewenste genitale sensaties bij al deze vrouwen onmiddellijk teweeg bracht. Het geheim was hiermee ontraadseld [50,51].

Thans behandelen wij dit syndroom met medicatie maar ook met Transcutane Electriche Zenuwstimulatie (TENS) [51]. De TENS behandeling wordt in het HagaZiekenhuis gedaan door de fysiotherapeut Govert Jan de Lint. Bij patiente B en andere vrouwen met Restless Genital Syndrome leidde TENS behandeling tot een opmerkelijke afname van de klachten bij deze vrouwen.

Uit het succes van deze behandeling kan worden geconcludeerd dat genitale sensaties van een opkomend orgasme bij deze vrouwen worden voortgeleid door Aδ en C vezels naar de dorsale hoorn in het sacrale ruggemerg, een mechanisme dat tot voor kort niet bekend was [51].



Waldinger et. al, 2009

Activatie van Aβ vezels veroorzaakt een versterkte remming van Aδ en C-vezels in het ruggenmerg

Omdat de C-vezels in het ruggenmerg door GABA-erge interneuronen worden geremd en deze neuron op hun beurt weer worden geremd door neuron die serotonine, en μ -opioid receptoren bevatten, werd het aannemelijk dat de eerder door ons gevonden medicijnen, clonazepam, oxazepam en tramadol, de genitale klachten verminderen door op sacraal ruggemergs niveau de C-vezels te remmen.

Wij hebben door dit onderzoek een neurofarmacologisch mechanisme ontdekt dat mogelijk ten grondslag ligt aan de door SSRIs soms veroorzaakte verminderde gevoeligheid van de genitalien, de zgn. genitale hypesthesie, waarbij de genitalien doof aanvoelen [51]. Verder fundamenteel onderzoek zal moeten uitwijzen of de door SSRIs veroorzaakte verhoogde serotonerge neurotransmissie in het sacrale ruggenmerg, de Aδ en C-vezels van de nervus pudendus in het ruggenmerg daadwerkelijk remmen.

Dames en Heren,

De kern van mijn leeropdracht is om de Seksuele Psychofarmacologie binnen het Departement Farmaceutische wetenschappen een duidelijke plaats en een zinvolle richting te geven d.m.v. basaal- en patiëntgericht wetenschappelijk onderzoek, patiëntenzorg, en onderwijs.

Met de instelling van de eerste Nederlandse leerstoel Seksuele Psychofarmacologie door de Universiteit Utrecht, wordt terecht op academisch niveau erkenning gegeven aan dit onderdeel van de psychofarmacologie. Ik ervaar het als een bijzondere eer deze leerstoel te mogen bekleden. Het is een groot voorrecht om dit vakgebied uit te dragen en verder richting te geven.

Het belang van de leerstoel Seksuele Psychofarmacologie is allereerst het bevorderen van evidence based dierexperimenteel en klinisch seksueel psychofarmacologisch onderzoek.

Het seksueel gedrag van de mens wordt gereguleerd door zeer complexe, en vaak moeilijk te onderzoeken, biologische mechanismen in het centraal en perifere zenuwstelsel. Dit onderzoeksgebied is bovendien nog steeds omgeven door verschillende taboes. In de afgelopen jaren is gebleken dat seksueel psychofarmacologisch onderzoek ook nieuwe, soms niet alledaagse, objectiverende onderzoeksmethoden nodig heeft, zoals een stopwatch of een wattestokje. Mede door al deze factoren is dit type onderzoek een spannende en opwindende aangelegenheid.

Translatieel onderzoek geeft de mogelijkheid een beter inzicht te krijgen in de onderliggende neurobiologische mechanismen van seksuele functies en dysfuncties. In de komende jaren zullen wij het accent blijven leggen op translationeel onderzoek. Dit zal bijdragen tot enerzijds een steeds beter inzicht in de pathogenese van seksuele functiestoornissen en anderzijds tot betere behandelingsstrategieën voor patiënten.

Combinatie van dierexperimenteel en humaan seksueel psychofarmacologisch onderzoek maakt het ook mogelijk psychofarmaca zonder seksuele bijwerkingen te ontwikkelen evenals (seks-bevorderende) pro-seksuele geneesmiddelen. Het ontwikkelen van pro-seksuele geneesmiddelen dient

ook een maatschappelijk belang. Het is mijn hoop en verwachting dat de beschikbaarheid van betaalbare proseksuele geneesmiddelen de zucht naar afrodisiaca gemaakt van lichaamsdelen van wilde dieren zal verminderen en daarmee de jacht op in het wild levende dieren zal doen stoppen.

Het is verheugend dat de leerstoel Seksuele Psychofarmacologie is ingesteld. Als eerste Universiteit biedt deze academische erkenning de kans aan apothekers om nog tijdens hun opleiding kennis te nemen van de diverse seksueel farmacologische werkingen van geneesmiddelen. Dit zal bij hen bijdragen tot meer kennis en een betere bewustwording van de problemen die medicatie geïnduceerde seksuele bijwerkingen kunnen veroorzaken.

In de komende jaren zullen wij doorgaan met de onderzoeklijnen die ik in deze oratie heb genoemd. Maar wij zullen ons ook gaan richten op andere onderwerpen. Er zijn nog tal van farmacologische vraagstukken die nader onderzocht moeten worden. Zo blijkt grofweg 15% van de mannen met een vroegtijdige zaadlozing niet te reageren op het gebruik van serotonerge antidepressiva. Over de oorzaak hiervan kan vooralsnog alleen gespeculeerd worden. Wellicht dat systematisch psychofarmacologisch onderzoek bij deze groep mannen nieuwe inzichten oplevert in de seksuele psychofarmacologie. Voortgaand genetisch onderzoek bij ejaculatie stoornissen zal een belangrijk onderzoeksthema van onze afdeling worden. Zoals ik eerder vandaag in de bespreking van het Restless Genital Syndrome heb genoemd, hebben wij sterke aanwijzingen gevonden dat neurotransmitters in het ruggemerg de activiteit van perifere genitale zenuwen beïnvloeden. Verder onderzoek van deze bevinding zal mogelijk verder bijdragen aan een beter biologisch inzicht in de betrokkenheid van het perifere zenuwstelsel bij seksuele functiestoornissen.

Dames en Heren,

Ik wil mijn oratie afsluiten met een kort woord van dank.

De Rector Magnificus, het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht, en de Decaan van de Faculteit Betawetenschappen, u allen dank ik voor uw persoonlijke bijdrage die uiteindelijk deze leerstoel mogelijk heeft gemaakt en voor het door u in mij gestelde vertrouwen.

Vele mensen zijn van invloed geweest op mijn persoonlijke en professionele ontwikkeling. Het is natuurlijk absoluut onmogelijk al deze mensen op te noemen, maar zonder iemand tekort te willen doen, wil ik enkelen noemen die daarin een belangrijke rol hebben gespeeld.

Hooggeleerde Olivier; beste Berend. Ik dank jou in het bijzonder voor het vertrouwen dat je in mij hebt gesteld, voor onze plezierige samenwerking en vooral ook voor je actieve ondersteuning bij het tot stand komen van deze hoogleraarstoel. Door een wonderlijke samenloop van omstandigheden hebben wij elkaar in 1994 ontmoet. Het klikte meteen. Je enthousiasme voor het klinisch onderzoek dat ik deed, heb ik steeds als een zeer grote steun ervaren. Het is een bijzonder voorrecht om met jou samen te werken. Van jouw scherpzinnige kijk om hoofdzaken van bijzaken te onderscheiden, van jouw enorme kennis en inzichten in de psychofarmacologie, en van je optimisme heb ik veel geleerd. Ik zie er naar uit om samen in de komende jaren nog veel spannende onderzoeken te doen.

Hooggeleerde Zwinderman; beste Koos. Jij bent diegene geweest die ervoor gezorgd heeft dat er aan de statistiek van onze studies niet te tornen viel. Je relativiseringsvermogen bij ingewikkelde klinische vraagstellingen is altijd een verademing voor mij geweest. Het is een eer om met jou samen te werken en ik hoop dat we dat nog lang zullen doen.

Weledelzeergeleerde Schweitzer; beste Dave. Zonder twijfel heb jij als internist in de afgelopen jaren een grote invloed gehad op mijn denken. Je kritische maar altijd diplomatiek gebrachte opmerkingen en vaak volkomen andere invalshoek van denken, hebben veel bijgedragen aan het hoog wetenschappelijk niveau van onze gezamenlijke studies. We gaan dat gewoon voortzetten.

Weledelgeleerde van der Meer en Weledelgeleerde Raus; beste Mia en Ria. Dit is een mooie gelegenheid om jullie als meest nabije collegae te danken voor onze jarenlange en plezierige samenwerking op de afdeling Psychiatrie in het HagaZiekenhuis. Het wetenschappelijk onderzoek dat ik in de afgelopen 18 jaar heb verricht, had niet tot stand kunnen komen zonder jullie steun, begrip en medewerking. Daarvoor ook mijn bijzondere dank.

Bij wetenschappelijk onderzoek is de steun van een goed secretariaat onontbeerlijk. Ik dank alle medewerkers, met een bijzonder woord van dank aan mijn vroegere secretaresse, Tjits de Groot, voor de hulp die zij vele jaren gegeven heeft.

Een bijzonder woord van dank gaat uit naar al mijn medewerkers op de afdeling Psychofarmacologie in het departement Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Utrecht voor de plezierige samenwerking. In de afgelopen jaren hebben wij de vruchten geplukt van een nauwe samenwerking tussen klinici en basale wetenschappers. Ik zie ernaar uit om deze samenwerking met jullie allen te verdiepen. In het bijzonder dank ik Dr. Ronald Oosting, Ruud van Oorschot, Marga Baalman, Drs. Eelke Snoeren en Drs. Johnny Chan.

Mijn dank gaat ook uit naar de medewerkers van de afdeling Klinische Chemie, en de Bibliotheek van het HagaZiekenhuis. In het bijzonder dank ik Dr. Paul Franck, Rob Pijpers, John Ruiterman, Shirley Merkelbag en Hans Biard.

Een woord van dank gaat ook uit naar de Apotheek Haagse Ziekenhuizen voor de al jaren bestaande plezierige samenwerking. In het bijzonder dank ik Dr. Daan Touw.

Tevens dank ik de afdeling Urologie, de afdeling Radiologie en de afdeling Fysiotherapie van het HagaZiekenhuis voor de bijzonder plezierige wijze waarop wij steeds hebben samengewerkt. In het bijzonder gaat mijn dank uit naar Dr. Pieter Venema, Dr. Ad van Gils, Janny de Jonge en Govert-Jan de Lint.

Wat betreft mijn vorming als psychiater, ben ik veel dank verschuldigd aan de hooggeleerde Dr. Frans Verhage voor zijn verhelderende psychoanalytische inzichten, welke voor mij van grote waarde zijn geweest.

Tevens dank ik de weledeleerde Eric Verkade voor de leerzame gesprekken waardoor een bijdrage vanuit de wetenschapstheorie en de sociologie mogelijk werd.

In dit rijtje van dankbetuigingen mogen twee personen niet ontbreken. Dat is allereerst mijn opleider in de psychiatrie, Dr. Gerben Hellinga.

Nog dagelijks pluk ik de vruchten van de transactionele analyse welke hij mij heeft onderwezen.

Mijn dank gaat ook uit naar de hooggeleerde Dr. Michiel Hengeveld, die mij de beginselen van de medische seksuologie heeft bijgebracht.

Mijn dierbare ouders, Leo en Paula Waldinger en mijn dierbare zuster Ruth, hebben door hun continue stimulatie, grenzeloos vertrouwen en liefde bij mij de voorwaarden geschapen om zowel clinicus als wetenschapper te worden. Het is een voorrecht om van uit twee zo verschillende uitgangspunten mensen van dienst te kunnen zijn. Mijn dank aan mijn ouders is zeer groot en moeilijk in woorden te vatten.

De niet aflatende liefde, opgewektheid, warmte, ontspanning, en aanmoediging van mijn lieve Trudy zijn mij steeds tot zeer grote steun geweest. Een blik naar elkaar is al voldoende, woorden zijn dan overbodig. Zij alleen weet hoe belangrijk dit voor mij is geweest.

Verder dank ik u allen voor uw aanwezigheid, welke ik zeer op prijs stel.

Met de instelling van de eerste leerstoel Seksuele Psychofarmacologie in Nederland is mijns inziens een fundament gelegd waarop de Seksuele Psychofarmacologie verder richting kan worden gegeven.

En alleen met een goed fundament voor de Seksuele Psychofarmacologie kunnen we een toekomst tegemoet zien waarbij op een verantwoorde wijze onderzoek in dit gebied wordt gedaan en patiënten worden behandeld.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Goudsblom J. *Sociology in the Balance: A Critical Essay*. Oxford. Basil Blackwell, 1977
2. Elias N. *Was ist Soziologie?* München: Juventa Verlag 1970
3. Freud S. *Die Traumdeutung*. Leipzig und Vienna: Franz Deuticke 1900
4. Verkade EG, Aartman JAG. *Onderzoekingen Structuur en Onderzoek Bouwnijverheid*. Hoofdstuk II (bijlage): Het bouwen als een maatschappelijk probleem. Economisch Instituut voor de Bouwnijverheid. Amsterdam, 1974; 1-12.
5. Chan JS, Olivier B, de Jong TR, Snoeren EM, Kooijman E, van Hasselt FN, Limpens JH, Kas MJ, Waldinger MD, Oosting RS. Translational research into sexual disorders: pharmacology and genomics. *Eur J Pharmacol*. 2008; 585(2-3): 426-435
6. Dose R, Herrn R. *Verloren 1933: Bibliothek und Archiv des Instituts für Sexualwissenschaft in Berlin*. In: *Zeitschrift für Bibliothekswesen und Bibliographie Sonderhefte*. Vittorio Klostermann, Frankfurt am Main 2006. Sonderheft 88; pp. 37-51
7. Hirschfeld M, Schapiro B. *Testifortan. Therapie der Potenzstörungen (Prospekt)*. Chemische Fabrik Promonta G.m.b. H, Hamburg 1927
8. Schapiro B. *Präjaculin. Kombiniertes Epiphysen-Präparat gegen Reizzustände am Genitale und Hypererotismus*. Chemische Fabrik Promonta G.m.b.H., Hamburg 1932
9. Eaton H. Clomipramine in the treatment of premature ejaculation. *J Int Med Res* 1973; 1: 432-4
10. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erection failure. Letter to the Editor. *Lancet* 1982; 2: 938
11. Mos J, Van Logten J, Bloetjes K, Olivier B. The effects of idazoxan and 8-OH-DPAT on sexual behaviour and associated ultrasonic vocalisations in the rat. *Neurosci Biobehav Rev* 1991; 15: 505-515
12. Haensel SM, Mos J, Olivier B, Slob AK. Sex behavior of male and female Wistar rats affected by the serotonin agonist 8-OH-DPAT. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 221-228
13. Gower AJ, Berendsen HH, Broekkamp CL. Antagonism of drug-induced yawning and penile erections in rats. *Eur J Pharmacol* 1986; 122: 239-244
14. Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Fos immunoreactivity in the rat brain following consummatory elements of sexual behavior: a sex comparison. *Brain Res* 1996; 738: 67-82
15. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1377-1379
16. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int. J Impotence Research* 2004; 16: 369-381

17. Waldinger MD. Towards evidence-based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *J Impotence Research* 2003; 15: 309-313
18. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998 ;338: 1397-1404.
19. Ahlenius S, Larsson K, Svensson L. Further evidence for an inhibitory role of central 5-HT in male rat sexual behavior. *Psychopharmacology (Berl.)* 1980; 68: 217-220
20. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. A double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. *J of Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274-281
21. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int. J of Psychiatry in Clin. Practice*, 1998; 2: 287-293
22. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell MA. Multinational population survey of Intravaginal Ejaculation Latency Time. *J Sex Med* 2005; 2: 492-497
23. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. Proposal for a definition of lifelong premature ejaculation based on epidemiological stopwatch data. *J Sex Med* 2005; 2: 498-507
24. Waldinger MD, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med* 2009; 6: 2888-2895
25. Pattij T, de Jong T, Uitterdijk A, Waldinger MD, Veening JG, van der Graaf PH, Olivier B. Individual differences in male rat ejaculatory behavior: searching for models to study ejaculation disorders. *Eur J Neuro-science* 2005; 22: 724-734
26. Pattij T, Olivier B, Waldinger MD. Animal models of ejaculatory behaviour. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11: 4069-4077
27. Olivier B, Chan JS, Pattij T, de Jong TR, Oosting RS, Veening JG, Waldinger MD. Psychopharmacology of male rat sexual behavior: modeling human sexual dysfunctions? *Int. J Impot. Res* 2006 ; 18 Suppl 1: S14-23
28. Waldinger MD, van de Plas A, Pattij T, van Oorschot R, Coolen LM, Veening JG, Olivier B. The selective serotonin re-uptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment. *Psychopharmacol* 2002; 160: 283-289
29. de Jong TR, Pattij T, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Effects of chronic selective serotonin reuptake inhibitors on 8-OH-DPAT-induced facilitation of ejaculation in rats: comparison of fluvoxamine and paroxetine. *Psychopharmacol (Berl)* 2005; 179: 509-515
30. de Jong TR, Snaphaan LJ, Pattij T, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Effects of chronic treatment with fluvoxamine and paroxetine during adolescence on serotonin-related behavior in adult male rats. *Eur Neuropsychopharmacology* 2006; 16: 39-48

31. de Jong TR, Veening JG, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Serotonin and the neurobiology of the ejaculatory threshold. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 893-907
32. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B, Schweitzer DH. The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment: an observational study in a consecutive group of Dutch men. *J Sex Med* 2007; 4: 1028-1037
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association: Washington; 2000
34. McMahon CG, Althof S, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip I, Adaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen R, Rowland D, Segraves R. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008; 5: 1590-1606
35. Olivier B, van Oorschot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 6): S9-S14
36. Waldinger MD, Olivier B. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (suppl 6): S14-S33
37. Waldinger MD, Berendsen HHG, Blok BFM, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behavioural Brain Research* 1998; 92: 111-118
38. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation (review). *The Journal of Urology* 2002; 168: 2359-2367
39. Waldinger MD, Rietschel M, Nothen MM, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatric Genetics* 1998; 8: 37-40
40. Janssen PKC, Bakker SC, Rethelyi J, Zwinderman AH, Touw DJ, Olivier B, Waldinger MD. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2009, 6: 276-284
41. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from an historical DSM-III and DSM-IV view towards an evidence based definition of premature ejaculation. Part I: Validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med* 2006; 3: 682-692
41. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from an historical DSM-III and DSM-IV view towards an evidence based definition of premature ejaculation. Part II: Proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med* 2006; 3: 693-705
42. Waldinger MD. The need for a revival of psychoanalytic investigations into premature ejaculation. *J Men's Health and Gender* 2006; 3: 390-396

43. Waldinger MD. Premature ejaculation: State of the art. *Urologic Clinics of North America* 2007; 34: 591-599
44. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 2008; 5: 1079-1087
45. Leiblum SR, Nathan SG. Persistent sexual arousal syndrome: A newly discovered pattern of female sexuality. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 365-380
46. Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Myer K, Graziottin A, Heiman JR, Laan E, Meston C, van Lankveld J, Weijmar Schultz W. Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: Advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2003; 24: 221- 229
47. Goldmeier D, Leiblum SR. Persistent genital arousal in women – a new syndrome entity. *International Journal of STD & AIDS* 2006; 17: 215-216
48. Waldinger MD, van Gils APG, Ottervanger HP, Vandenbroucke WVA, Tavy DLJ. Persistent genital arousal disorder in 18 Dutch women: Part 1. MRI, EEG and Transvaginal ultrasonography Investigations. *J Sex Med* 2009; 6: 474-478
49. Waldinger MD, Schweitzer DH. Persistent genital arousal disorder in 18 Dutch women: Part II. A syndrome clustered with restless legs and overactive bladder. *J Sex Med* 2009; 6: 482-497
50. Waldinger MD, Venema PL, van Gils APG, Schweitzer DH. New insights into restless genital syndrome: Static mechanical hyperesthesia and neuropathy of the nervus dorsalis clitoridis. *J Sex Med* 2009; 6: 2778-2787
51. Waldinger MD, de Lint GJ, Venema PL, MD, van Gils APG, Schweitzer DH. Successful transcutaneous electrical nerve stimulation in two women with restless genital syndrome: The role of A δ - and C-nerve fibers. *J Sex Med* 2009; Oct 13 [Epub ahead of print]