

HORMONALE EN PSYCHOFARMACOLOGISCHE INTERVENTIES IN DE BEHANDELING VAN PARAFILIEËN^o

L. Gijs¹ en L. Gooren²

De belangstelling voor de farmacotherapeutische behandeling van parafilieën is groeiende. Twee klassen van geneesmiddelen zijn in dit opzicht beproefd: farmaca die interfereren met de normale productie en werking van androgenen, en psychofarmaca, in het bijzonder antidepressiva. Dit artikel geeft een overzicht van de veronderstelde werkingsmechanismen, de gangbare doseringen en de effectiviteit van deze farmacologische interventies.

Hoewel de empirische validering van deze interventies vele methodologische zwakheden vertoont, luidt de conclusie dat dergelijke farmacologische strategieën als onderdeel van een 'totaal' psychotherapeutisch programma een beperkte, relevante bijdrage kunnen leveren in de behandeling van parafilieën. Meer bepaald en mits informed consent aanwezig is, zijn anti-androgenen ons inziens sterk te overwegen bij parafilieën die gekenmerkt worden door een intens en frekwent seksueel verlangen en seksuele opwinding die sterk disponeren tot parafiel gedrag. Psychofarmacologische interventies zijn, eveneens op voorwaarde van informed consent, te overwegen bij parafilieën, die geassocieerd zijn met obsessief-compulsieve of depressieve stoornissen.

Niettemin blijven methodologisch goed opgezette studies een voorwaarde voor een definitieve plaatsbepaling van farmacotherapie bij parafilieën.

Een belangrijk criterium om psychotherapeutische behandelingen van parafilieën op hun waarde te schatten is het empirisch bepalen van hun effectiviteit. Kan, met andere woorden, empirisch vastgesteld worden dat dergelijke interventies hun beoogde doelstellingen realiseren? Als we (zouden) kijken met de gangbare DSM-definitie van parafilieën, betekent een geslaagde behandeling het elimineren (van de afhankelijkheid) van parafiele verlangens, fantasieën en gedrag, en het teweeg brengen van consensuele hetero-, homo-, of biseksuele interacties of relaties. Met dat empirische criterium als leidraad is bezorgdheid over de effectiviteit van psychotherapeutische behandelingen van parafilieën op haar plaats. In grote reviews concluderen Bancroft (1974), Furby et al. (1989) en Kilmann et al. (1982) dat de empirische effectiviteit van de psychotherapeutische behandelingen van parafilieën van de laatste 30 jaren te wensen overlaat.

Als alternatief, of als aanvullende behandelingsstrategie, zijn deze eeuw drie biomedische interventies beproefd: castratie, neurochirurgische ingrepen en farmacotherapie. Sinds de jaren dertig en tot 1969 is castratie in Nederland op last van de overheid toegepast bij ongeveer 400 personen die veroordeeld waren voor strafbaar seksueel gedrag (Beyaert, 1986). Neurochirurgische ingrepen ter behandeling van parafilieën zijn in Nederland voor zover bekend zelden of nooit toegepast (Gezondheidsraad, 1990), wel in Duitsland (Rieber en Sigush, 1979; Schmidt en

¹ Drs. L. Gijs, psycholoog, universitair docent, Vakgroep Klinische Psychologie en Gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht, Postbus 80.140, 3508 TC Utrecht

² Prof. dr. L. Gooren, internist-endocrinoloog, hoogleraar, Polikliniek Andrologie, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam

^o Geaccepteerd voor publicatie 25 januari 1994.

Schorsch, 1981). Beide interventies voldoen niet aan de hedendaagse ethische normen en hun effectiviteit staat geenszins vast en daarom zijn zij als behandelstrategieën de laatste twintig jaar volstrekt uit den boze (Bancroft, 1989; Bradford, 1990; Gezondheidsraad, 1990; Gooren, 1994; Heim, 1979, 1981; Marshall, et al., 1991; Rieber en Sigush, 1979; Schmidt en Schorsch, 1981; Wille en Beier, 1989). Hoewel hormonale en psychofarmacologische interventies, in het bijzonder in Nederland, niet onomstreden zijn (Everaerd, Dekker en Cohen-Kettenis, 1990; Marshall en Barbaree, 1990; Quinsey en Marshall, 1983), kennen zij internationaal een groeiende populariteit in de behandeling van parafilieën. Dat wil zeggen dat zij steeds meer gezien worden als een zinvolle, zij het beperkte, bijdrage aan de behandeling van parafilieën (Abel et al., 1992; Maletzky, 1991 a+b; Marshall, 1993; Marshall en Eccles, 1991; Marshall et al., 1991). Dit artikel geeft eerst een overzicht van de huidige stand van zaken in verband met farmacologische interventies bij parafilieën. Daarbij wordt een onderscheid gemaakt tussen 'oude' hormonale en 'nieuwe' psychofarmacologische behandelingen. Vervolgens wordt aandacht besteed aan klinische, theoretische, professionele en ethische implicaties.

Farmacologische interventies bij parafilieën: een overzicht

Hormonale interventies

Het is in de hedendaagse biopsychosociale conceptualisatie van seksualiteit een aanvaard idee dat voor een normale volwassen mannelijke seksuele functie androgenen een voorwaarde zijn (Bancroft, 1989; Everaerd, 1993). Onder een zekere bloedspiegel van androgenen treedt er een vermindering op van een aantal aspecten van de mannelijke seksuele functie. Deze drempelwaarde ligt 30-40% lager dan de normale bloedspiegel van androgenen bij volwassen mannen. Bancroft (1989) geeft als waarde voor deze drempel 8-14 nmol/l testosteron aan, terwijl de referentiewaarde voor normale eugonadale mannen tussen de 12-24 nmol/l ligt.

Niet voor alle aspecten van de mannelijke seksuele functie zijn androgenen even belangrijk. Sterk afhankelijk van androgenen is het vermogen tot seksuele opwinding, dat is voor Bancroft het neurofysiologische substraat van de subjectieve beleving van het seksuele verlangen en seksuele opwinding. Onduidelijk blijft echter hoe androgenen nu precies dit verlangen beïnvloeden. Bancroft (1989) oppert drie mogelijkheden: of de reactie(mogelijkheid) van een centraal opwindingsmechanisme op cognitieve en perceptuele processen wordt 'uitgeschakeld'; of de aandachtspersistentie voor en/of de frequentie van seksuele fantasieën wordt gereduceerd; of de kwaliteit van de seksuele lustbeleving daalt ten gevolge van een verslechtering van het functioneren van de tactiele receptoren in de penis. Verder zijn 'spontane' erecties, bijvoorbeeld tijdens de slaap, eveneens androgeen-afhankelijk. Erecties in reactie op (bewegende) visuele stimuli zijn dat echter niet. Erecties op auditieve stimuli, bijv. audiotapes, zijn het mogelijk wel (Cooper et al., 1990). Onduidelijk is of, en in welke mate, erecties ten gevolge van fantasieën en tactiele stimulatie androgeen-afhankelijk zijn. Bancroft (1989) vermoedt dat echter wel.

Vanuit dat drempel-idee van androgene effecten lijkt het een voor de hand liggende hypothese dat deviante vormen van seksualiteit, bijvoorbeeld parafilieën, mogelijk te behandelen zijn met anti-androgenen, alhans met farmaca die ofwel de productie van androgenen in de testis remmen, ofwel androgenen in hun biologische effecten hinderen. Volgens de bovengenoemde hypothese zou immers bij een daling van de androgeeneffecten onder een zekere drempel het vermogen tot seksuele opwinding en het seksuele verlangen sterk afnemen. Vanuit de endocrinologische regulatie van de androgeenproductie en de biologische werking van androgenen zijn er

dan verschillende aangrijpingspunten in het lichaam. Aan de hand van de ontwikkelingen in de farmacologie zijn een aantal preparaten in de loop van de tijd beproefd. Reeds in de veertiger en vijftiger jaren werden oestrogenen toegepast in de behandeling van 'sex offenders' (Golla en Hodge, 1949; Whittacker, 1959). De ongewenste effecten of bijwerkingen waren evenwel zeer ernstig: misselijkheid, braken, verhoogd voorkomen van trombose en hartinfarct, borstvorming (Neumann en Kalmus, 1991). Met de opkomst en eerste toepassing van het progestageen medroxyprogesteronacetaat, of MPA (Depo-Provera) (Money, 1968) en het anti-androgeen cyproteronacetaat (CPA, Androcur) (Laschet en Laschet, 1967; Laschet, et al., 1967) in de tweede helft van de jaren zestig werd het gebruik van oestrogenen als bestrijdingsmiddel van deviant seksueleit obsolete. MPA, dat vooral in de Verenigde Staten gebruikt wordt, omdat de overheid CPA niet toelaat (Rosenfield, e.a., 1983) en CPA, dat vooral in Europa gebruikt wordt, zijn de twee meest gebruikte hormonale middelen in de behandeling van parafilieën (Kockott, 1983; Bradford, 1990). Maar ook nieuwere middelen als LHRH-agonisten (bijv. Dickey, 1992; Thibaut et al., 1993) en flutamide (bijv. Rousseau, et al., 1990) worden gebruikt. Alvorens op die ontwikkelingen in te kunnen gaan, is aandacht voor het werkingsmechanisme van dergelijke middelen gewenst.

Werkingsmechanisme

Hoe komt de werking van antiandrogenen tot stand en hoe kan met behulp van farmaca ingegrepen worden in de werking van androgenen op het organisme? Androgenen met als voornaamste representant testosteron, zijn hormonen. Testosteron wordt voor 95% in de testis geproduceerd; de overige 5% wordt in de bijnier aangemaakt. Een hormoon is een chemische substantie die door specifieke klieren wordt afgescheiden naar de bloedbaan. Via de bloedbaan kunnen de (specifieke receptoren van de) doelorganen van het hormoon bereikt worden. Net als van andere hormonen wordt de afgifte van testosteron gereguleerd via een zogenaamd terugkoppelingsmechanisme in de hypothalamus-hypofyse-testis as. De hypothalamus produceert het hormoon luteïnizing hormone releasing hormoon (LHRH) dat de hypofyse stimuleert om luteïniserend hormoon (LH) te produceren. LH stimuleert de afgifte van testosteron door de testes. Deze drie endocriene systemen zijn functioneel met elkaar verbonden in een terugkoppelingssysteem met een stimulerend en remmend effect op de productie van testosteron. Zakt de hoeveelheid circulerend testosteron dan wordt de productie daarvan in verhoogde mate gestimuleerd door LH, op zijn beurt gestimuleerd door LHRH. Vice versa koppelt testosteron ook remmend terug op de hypothalamus en hypofyse. Via dit mechanisme blijft de hoeveelheid circulerend testosteron binnen zekere marges constant. Op basis van dit mechanisme is het inzichtelijk dat op verschillende wijzen de productie van testosteron geremd kan worden. LHRH-analogen als leuprolide acetaat en triptorelin blokkeren de effecten van het lichaamseigen LHRH. Oestrogenen en progestagenen hebben een sterke negatieve terugkoppeling op de hypothalamische en hypofysaire afgifte van LHRH en LH. Zuivere anti-androgenen (bijv. flutamide) bezetten zonder verder biologisch effect de androgeenreceptoren nadele van testosteron. En CPA en MPA hebben naast hun blokkerend effect op de androgeenreceptor een effect op de negatieve terugkoppeling.

Overigens dient opgemerkt te worden dat de net besproken dominante visie over hoe de werking van antiandrogenen tot stand komt, niet door iedereen gedeeld wordt. Op basis van experimenteel onderzoek bij beermakaken, waarbij CPA geen remmend effect had op het seksuele gedrag, formuleerden Slob en Schenck (1981) als alternatieve verklaring dat de seksuele effecten van CPA tot stand komen op basis van een anxiolytisch effect op het centrale zenuwstelsel.

Dosis en toedieningswijze

Voor MPA variëren de intramusculair geïnjecteerde doseringen van 100 tot 1000 mg per week (Berlin, 1983; Bradford, 1990; Cooper, et al., 1992b; Kockott, 1983; Lehne, 1988; Maletzky, 1991a; Money, 1987). Meest gebruikelijk is evenwel 300 tot 500 mg. Een orale toedieningsvorm is beschikbaar, met een gebruikelijke dosis van 300 mg per dag (Abel, et al., 1992). Deze tabletvorm wordt echter weinig gebruikt, omdat na orale toediening absorptie vanuit de maag slecht is (Lehne, 1988), al is niet iedereen het hiermee eens (Gottesman en Schubert, 1993). Voor CPA variëren de dosissen van 300 tot 600 mg per 2 weken bij intramusculair geïnjecteerde toediening en van 50 tot 200 mg per dag bij orale toediening (Bradford, 1988, 1990; Kockott, 1983; Maletzky, 1991a; Neumann en Kalmus, 1991).

Getracht wordt de dosis zo laag mogelijk te houden, zodat neveneffecten zo weinig mogelijk optreden (Berlin, 1983; Abel, et al., 1992). Vaak zal daarom na verloop van tijd, met name bij duidelijke symptoomverbetering, het niveau van de dosis in kleine stapjes (bijv. 50 mg MPA) verlaagd worden. Onduidelijk is echter wanneer de dosis het best gereduceerd of gestopt kan worden. Zo meent Maletzky (1991a) dat een hormonale behandeling altijd zo kort mogelijk moet zijn, bij voorkeur niet langer dan 4 maanden. Dat is zijns inziens de tijd die nodig is om gedragstherapie effectief genoeg te laten zijn, zodat medicatie overbodig wordt. Van Praag (1988) acht als vuistregel echter een tweejarige behandelperiode aangewezen, waarna via systematische dosisvermindering de behandeling beëindigd kan worden. Anderen daarentegen achten een gebruik van 3 tot 5 jaren geboden (bijv. Berlin, 1983; Bradford, 1988, 1990; Cooper et al., 1992; Neumann en Kalmus, 1991). Sommigen bevelen zelfs aan nooit als dusdanig met de medicatie te stoppen, maar ze in een zeer lage onderhoudsdosis van 12,5 tot 25 mg CPA per dag door te blijven gebruiken (Bradford en Pawlak, 1993). Anderen adviseren hun cliënten na het beëindigen van de behandeling steeds CPA-tabletten bij zich te blijven dragen. Bij nieuwe impulsproblemen of nieuw parafiel seksueel verlangen kan de betrokkene zelf steeds opnieuw starten met de CPA-behandeling. Duidelijk is evenwel dat consensuele en gevalideerde procedurele regels om te beslissen tot optimale reductie en staking van hormonale CPA en MPA-behandelingen tot nog toe ontbreken.

Rousseau et al. (1990) rapporteerden de volgende doseringen in hun recente exploratie van alternatieven voor MPA en CPA: 500 microgram/dag leuprolide acetaat in de eerste 4 weken, daarna 22 weken 250 microgram/dag; en 750 mg/dag flutamide gedurende de gehele behandelingsperiode. Dit laatste medicament werd in tabletvorm van 250 mg om de 8 uur toegediend. De LHRH-agonist werd dagelijks geïnjecteerd. Dickey (1992) rapporteerde in zijn exploratieve toepassing van de LHRH-agonist LHRH-ethylamide een intramusculair ingespoten dosis van 7,5 mg per maand. De behandelingsduur werd niet gespecificeerd. En Thibaut et al. (1993) gebruikten een maandelijks intramusculair geïnjecteerde dosis van 3,75 mg triptorelin.

Effectiviteit en ongewenste effecten

Sinds hun introductie in de jaren zestig is er een lange reeks van ongecontroleerde gevalsstudies gepubliceerd, waarin telkens en telkens opnieuw geconcludeerd werd dat MPA en CPA een duidelijk positief effect hadden, en bijgevolg hun plaats verdienden in de behandeling van parafilieën (voor reviews: Berlin, 1983; Berlin en Meinecke, 1981; Bradford, 1988, 1990; Clarke, 1989; Cooper, 1986; Cruyt en DeCuyper, 1989; Kockott, 1983; Lehne, 1988; Maletzky, 1991a; Murray, 1988; Neumann en Kalmus, 1991; Walker, 1978). Een conclusie die in heel wat landen tot op de dag van vandaag nagevolgd wordt (zie naast de hierboven vermelde reviews: Legros, 1982; Menghini en Ernst, 1991; Servais, 1982; Wille et al., 1990).

Wordt dezelfde conclusie echter gewettigd door de weinige gecontroleerde studies? (Bancroft et al., 1974; zie ook Murray, et al., 1975; Bradford en Pawlak, 1993; Cooper, 1981; Cooper et al., 1992b; Hucker, et al., 1988; Langevin, et al., 1979; McConaghy, et al., 1988; Wincze, et al., 1986). Niet zonder nadere precisering. Twee studies vonden geen verschillend effect voor de hormonale interventie in vergelijking met psychotherapeutische programma's (Langevin et al., 1979; McConaghy et al., 1988). Geen van beide onderzoeken had echter een placebovergelijking of een periode zonder behandeling als controle. Zes andere gecontroleerde studies vonden wel degelijk een hormonaal behandelingseffect. Met name werd consistent gevonden dat de frequentie en intensiteit van het seksuele verlangen en de subjectieve seksuele opwindning significant afnamen. De meeste gecontroleerde studies rapporteerden ook een afname van seksueel gedrag, en in het bijzonder van parafeel gedrag. Bradford en Pawlak (1993) en Cooper et al. (1992b) wezen er dan ook op dat bij hun cliënten consensuele homo en/of heteroseks minder of helemaal niet afnam, wat in overeenstemming is met Bancroft's visie dat erecties op visuele stimuli niet androgeen afhankelijk zijn (vgl. Berlin, 1983). Een resultaat dat herbevestigd werd door Wincze et al. (1986) en Cooper en Cernovsky (1992). Globaal kan dus geconcludeerd worden dat de gecontroleerde onderzoeken de indruk van de ongecontroleerde studies bevestigen: MPA en CPA reduceren duidelijk de frequentie en intensiteit van het seksuele verlangen alsook de subjectieve seksuele opwindning. Veelal beginnen deze veranderingen reeds op te treden 1 à 3 weken na toediening, en ten laatste na ongeveer vier maanden (Bradford, 1988; Cooper, et al., 1992b; Neumann en Kalmus, 1991). Langer doorgaan bij uitblijvend effect op hoge doseringen lijkt dan ook weinig zinvol (Cooper, et al., 1992b).

Toch is voorzichtigheid op haar plaats. Met één uitzondering hebben de gecontroleerde studies geen follow-up (McConaghy et al., 1988). Onbekend is in welke mate de deelnemers aan deze studies verschillen van hen die weigerden deel te nemen. Zo weigerden bijvoorbeeld in de studie van Hucker et al. (1988) niet minder dan 30 van de 48 cliënten deel te nemen aan het voorgestelde dubbel blinde onderzoek naar MPA. Het enige verschil was dat de deelnemers intelligenter waren dan de weigeraars, en dat de weigeraars een slechter neuropsychologisch functioneren vertoonden op de Reitan, maar een beter op de Luria-Nebraska batterij. Ook Cooper et al. (1992b) kregen 18 weigeringen op 28 deelname verzoeken. Onduidelijk is ook of drop-outs, in sommige studies talrijk, in andere zeldzaam, verschillen van hen die de onderzoeksperiode voltooien. Onderzoek hiernaar is zeer schaars. Langevin et al. (1979) vonden dat exhibitionisten die uitvielen, jonger waren, dat zij impulsiever exhibiteerden en dat er een trend was dat ze minder geëxhibiteerd hadden ten overstaan van 13 tot 15 jarige meisjes. En in een latere studie bij pedofielen bleken drop-outs en voltooiers slechts op één variabele te verschillen: de laatste hadden minder frequent seksuele fantasieën over kinderen dan de eersten (Hucker et al., 1988). Helaas hebben deze onderzoekers niet nagegaan of dit verschil reeds voor het onderzoek aanwezig was of pas tijdens dat laatste optrad.

Onbekend is ook de externe validiteit van deze gecontroleerde studies. In het bijzonder vermelden wij dat MPA en CPA slechts zeldzaam bij vrouwen met parafilieën toegepast zijn (zie Mellor et al., 1988; Money, 1986; vgl. Cooper et al., 1990). En hoewel deze hormonale interventies gelet op de pubertaire ontwikkeling door sommigen vanaf ongeveer 16 jaar nuttig geacht worden bij mannelijke adolescenten met een parafilie (in ontwikkeling) zijn hierover geen empirische effectstudies voorhanden (Bradford, 1993). Verder is de duur van het gebruik van CPA/MPA in de empirische effectstudies, 1 week tot 13 maanden, veel en veel korter dan in de meeste klinische toepassingen; wat ook de vraag naar eventuele neveneffecten aan de orde stelt. Nagenoeg alle gecontroleerde studies vonden zo goed als geen negatieve neveneffecten. Enkel Hucker, et al.

(1988) stelden vast dat personen onder behandeling met MPA zich depressiever voelden op de postmeting. Sommigen vonden echter positieve neven-effecten, met name minder angst en een geringere prikkelbaarheid (bijv. Bradford en Pawlak, 1993; Cooper et al., 1992b). Anderen constateerden in ongecontroleerde klinische studies wel degelijk neveneffecten. Zo bijvoorbeeld vond Gagne (1981) dat al zijn 48 patiënten neveneffecten van MPA rapporteerden: erectiele dysfunctie, gewichtstoename (tot 9 kilo), hoofdpijn en slapeloosheid. De uitgebreidste studie naar neveneffecten van MPA-behandelingen is gedaan door Meyer et al. (1985). Als neveneffecten van een MPA-behandeling, meestal 300 à 400 mg/week bij een gemiddelde duur van 18,1 maanden, vonden zij: een gemiddelde gewichtstoename van ± 5 kg, een reductie van de testesomvang, een toename van galblaasklachten, verhoogde bloeddruk, waarbij de systolische verhoging niet gerelateerd was aan de gewichtstoename, en de diastolische wel, een toename van milde hyperinsulinemie, en een 5 maal hogere kans op suikerziekte. Na beëindiging van de behandeling verdwenen - met uitzondering van de suikerziekte - deze negatieve bij-effecten. Belangrijk is dat groepsstudies naar de neveneffecten bij langdurig gebruik ontbreken. Met speciale aandacht voor die neveneffecten onderzochten Gottesman en Schubert (1993) zeer recent een orale dosis MPA van 60 mg per dag. Bij 7 parafielen bleken dezelfde seksuele effecten als bij de gangbare doses, maar werden geen neven-effecten vastgesteld. Voorlopig is het de vraag of gecontroleerde studies dit gunstige resultaat zullen bevestigen. De mogelijke neveneffecten van CPA kunnen op basis van Bradford's werk (1988, 1990) als volgt samengevat worden: verminderde erecties, verminderd ejaculaat, verminderde spermatogenese, vermoeidheid, slaperigheid, depressieve stemmingen, gewichtstoename, droge huid door vermindering van de talgproductie, spataderen, beenkrampen, borstvorming, haarverlies en op de lange duur botontkalking. Deze zijn reversibel. Net zoals bij MPA zijn er geen groepsstudies naar neveneffecten bij (zeer) langdurig gebruik. Hoewel meestal aangenomen wordt dat, zowel voor MPA als CPA hogere doses leiden tot meer neveneffecten, is hier geen onderzoek naar. In de enige directe vergelijking tussen MPA en CPA vonden Cooper et al. (1992b) geen verschil tussen beide, noch in effectiviteit, noch in aard en omvang van de neveneffecten. Bradford's hypothese (1990) dat na beëindiging van MPA-behandeling meer recidive voorkomt dan na CPA-behandeling wacht vooralsnog op empirische toetsing. Onduidelijk tenslotte is waarom een gering aantal personen helemaal geen psychologische en/of gedragseffecten ondergaat van MPA en CPA (Berlin, 1983).

Rousseau et al. (1990) waren enthousiast over de toepassing van de LHRH-agonist LHRH-ethylamide in combinatie met flutamide bij een 35-jarige exhibitionist. Na vier weken daalde de exhibitionisme-frequentie met 100% en masturbatie daalde met 75%. De coïtusfrequentie wijzigde niet. Na 10 weken daalde de fantasiefrequentie van 20 naar 2 per week. Ongeveer twee weken na het stoppen van de ± 25 weken lange behandeling, nam de cliënt de oude draad weer op. En gedurende de zes maanden durende follow-up exhibiteerde en masturbeerde de cliënt weer zeer frequent. In tegenstelling tot bij MPA en CPA, waren er met uitzondering van opvliegers nagenoeg geen neven-effecten. Ook Dickey (1992) was enthousiast over zijn proefbehandeling met de LHRH-agonist Leuprolide acetaat bij een 28-jarige man die exhibiteerde, masturbeerde en telefoonscatalogie vertoonde bij 11 tot 15 jarige meisjes. Hij besloot deze LHRH-agonist toe te passen nadat geen enkele baat was gevonden op 32 maanden MPA-behandeling en 14 maanden CPA. Na twee weken traden de eerste symptoomverbeteringen op, en na één maand stopte het deviante seksuele gedrag en daalde de masturbatiefrequentie tot twee maal per week binnenskamers. De parafiele inhoud van de seksuele fantasieën bleef ongewijzigd. De behandeling werd niet gespecificeerd, maar was langer dan 6 maanden. Er waren geen neven-effecten. Follow-up gegevens werden niet gemeld. Net zoals Rousseau et al. (1990)

en Dickey (1992) waren Thibaut et al. (1993) zeer ingenomen met hun exploratie van de LHRH agonist triptorelin bij 6 parafiele personen, 15 à 39 jaar oud, gedurende 7 tot 36 maanden. Niet alleen daalde na 1 maand de frequentie van het seksuele verlangen, maar stopte ook het parafiele gedrag. Een resultaat dat bij 5 personen zo bleef tot op het einde van de behandelperiode. Er waren geen neveneffecten, met uitzondering van opvliegers en zich slap voelen bij één deelnemer. Er was geen follow-up na de behandeling, en steeds was er gelijktijdige psychotherapie.

Gelet op de in het oog springende methodologische beperkingen van deze studies, is het enthousiasme van de auteurs voor de betreffende medicatie ons inziens voorbarig. In verband met de geringe neveneffecten, delen wij hun mening dat gecontroleerde studies uitsluitend dienen te brengen over de eventuele bruikbaarheid van deze nieuwe toepassingen van LHRH-agonisten.

Psychofarmacologische interventies

Sinds een vijftal jaren is er een hernieuwde belangstelling voor de behandelingstoepassing van nieuwere klassen van psychofarmaca bij parafilieën (Bianchi, 1990; Casals-Ariet en Cullen, 1993; Cesnik en Coleman, 1989; Coleman en Cesnik, 1990; Cryan et al., 1992; Emmanuel et al., 1991; Federoff, 1988; 1989; 1992; Kafka, 1991 a+b; Kafka en Prentky, 1992; Stein et al., 1992; Kruesi et al., 1992; Lorefice, 1991; Pearson et al., 1992; Perilstein et al., 1991; Stein et al., 1992; Torres en Cerqueira, 1993; Veenhuizen et al., 1992).- Psychofarmaca zijn medicijnen die psychologische functies en gedrag specifiek beïnvloeden door middel van hun werking op het centrale zenuwstelsel (Van Praag, 1988) - . Meer bepaald gaat het om de toepassing van *fluoxetine (Prozac)*, *imipramine (Tofranil)*, *clomipramine (Anafranil)*, *desipramine (Pertofan)*, *buspiron (Buspar)* en *lithium-carbonaat*. Traditioneel worden deze geklassificeerd als antidepressiva (fluoxetine, clomipramine, imipramine en desipramine), een anxiolyticum (buspiron) en als een lithiumpreparaat (Moleman, 1992).

Deze nieuwe toepassing van psychofarmaca werd gestimuleerd door toevallige klinische 'waarnemingen', waarbij buspiron en lithiumcarbonaat, gegeven respectievelijk voor een angststoornis en voor een manisch-depressieve stoornis, gunstige effecten hadden op parafiele co-morbiditeit (Cesnik en Coleman, 1989; Federoff, 1988).

Sindsdien is er een gestaag toenemend aantal studies over het gebruik van psychofarmaca voor de behandeling van parafilieën, al dient daar onmiddellijk aan toegevoegd dat één en ander zich nog in een exploratief stadium bevindt; het betreft immers nagenoeg uitsluitend ongecontroleerde single case studies, met (zeer) zwakke operationalisaties en ontbrekende follow-ups, en slechts één gecontroleerd groepsonderzoek (Kruesi et al., 1992).

Tegen een historische achtergrond beschouwd zijn deze toepassingen van fluoxetine, imipramine, clomipramine, desipramine, buspiron en lithiumcarbonaat minder nieuw. Zo rapporteerde Ward in 1975 over de toepassing van lithium carbonaat (600 mg/dag) bij een 24 jarige manisch-depressieve student, die ook transvestisch was. Met de behandeling verdwenen beide problemen. Snaith meldde in 1981 het succesvolle gebruik van antidepressiva bij een 42 jarige exhibitionist. Ward rapporteerde dit succes na 10 maanden behandeling, maar zonder follow-up. Snaith meldde behoud van het succes na 2 jaar, waarbij de cliënt zijn medicatie continueerde en eens per maand een psychotherapeutisch contact onderhield. En het gebruik van het antipsychoticum benperidol werd in het begin van de jaren zeventig regelmatig beproefd als psychofarmacologisch middel ter bestrijding van deviant seksueel gedrag (Deberdt, 1971; Field, 1973; Mathews, 1975; Sterkman en Geerts, 1966; Van der Kwast, 1971). Sinds Tennent et al.

(1974; Murray, et al., 1975) in een gecontroleerde studie aantoonde dat benperidol (Frenactil) significant effectiever was dan chloorpromazine (Largactil) en placebo in het reduceren van het seksueel verlangen, maar geen effect had op het seksuele gedrag, is nagenoeg niets meer over het gebruik van benperidol bij parafilieën gepubliceerd. Mogelijk zijn de sederende en extrapiramidale neveneffecten daar ook debet aan (Vgl. Van Praag, 1988). Ook over het gebruik van enkele andere psychofarmaca is sporadisch gepubliceerd: met name het antipsychoticum thioridazine (Melleril); en het anticonvulsivum carbamazepine (Tegetrol) werden een enkele keer beproefd (Bartholomew, 1968; Kamm, 1965; Goldberg en Buongiorno, 1982/1983). Tenslotte rapporteerden Comings en Comings (1982) succesvol gebruik van haloperidol (Haldol); zij bestreden met dat farmacon Tourette's syndroom bij een 32 jarige man en zagen het geassocieerde exhibitionisme verdwijnen.

Met andere woorden: nieuw is niet de toepassing van psychofarmaca als zodanig in de behandeling van parafilieën, maar wel het gebruik van de middelen fluoxetine, imipramine, clomipramine, desipramine, buspiron en lithium-carbonaat.

Werkingsmechanisme

In tegenstelling tot de drempel-idee van de werking van testosteron bij de hormonale behandelingen, is de centrale idee van de 'nieuwe' farmacologische aanpak met de zes genoemde middelen dat er bij parafiele syndromen iets mis is met de centrale regulatie van seksualiteit op het niveau van de hersenen (Kafka, 1991a). Deze centrale dysregulatie heeft twee symptomen als gevolg: enerzijds een toename of intensifiëring van nonconventionele seksuele interesse, anderzijds een toename van de frequentie van het seksuele verlangen/gedrag. Hoewel algemeen erkend als nog zeer speculatief, wordt het sterkst naar voren geschoven de hypothese dat het een cerebrale serotonine stoornis betreft (Kafka en Coleman, 1991; Kafka en Prentky, 1992b; Pearson, 1990). Tengevolge van een te geringe synaptische transmissie van serotonine wegens te grote heropname in de synaps, treedt een verhoogde centrale dopamine neurotransmissie op, met als gevolg een dysregulatie van het seksuele gedrag. Aan het voorgaande dient toegevoegd, dat voor buspiron momenteel geen hypothese over het werkingsmechanisme met betrekking tot de parafilieën voorhanden is.

Opvallend bij de parafiele patiënten in de studies met de genoemde zes psychofarmaca is de zeer hoge comorbiditeit van depressie en in mindere mate van obsessief-compulsieve angststoornissen. Ongeveer 80% van de ± 60 patiënten waarover tot nog toe gerapporteerd is, leed aan minstens één van deze psychiatrische stoornissen. Dit doet de vraag stellen naar hun onderlinge relaties. En in het verlengde daarvan is er mogelijk een relatie met impulsstoornissen, die in DSM-III-R als een aparte restcategorie opgenomen zijn (DSM-III-R, 1987; Hoogduin en Lange, 1990). Cryan et al. (1992) en Kafka en Prentky (1992b) hebben de volgende hypothesen geopperd. Er zou een gelijksoortige organische basis voor parafilieën en obsessief-compulsieve stoornissen bestaan. De obsessief-compulsieve en depressieve symptomen zijn een reactie op het psychologische verbod van een onhanteerbare parafilie. Deze mogelijkheid heeft omgekeerde gelijkenis met de hypothese van Fishbain (1989), Pearson, et al., (1992) en Ward (1975) die suggereert dat de parafilie een dempend 'coping-mechanisme' is voor te zware negatieve gevoelens. Onduidelijk is daarbij of deze auteurs die hypothese formuleren voor de gehele parafilie of enkel voor het eventuele impulsieve of compulsieve karakter ervan. De parafilie zou een (eerste) symptoom van een obsessief-compulsieve stoornis zijn. En hun laatste hypothese is dat de hoge comorbiditeit tussen stemmingsstoornissen en parafilieën, alsook de soortgelijke reactie op de genoemde farmaca, suggereert dat parafilieën affectieve stoornissen zijn. Bij gebrek

aan empirisch onderzoek, en gelet op de zeer kleine selecte steekproeven, kan niet anders vastgesteld worden dat het voornamelijk om open hypothesen gaat. Verder pleit het voorkomen van parafillieën zonder andere psychiatrische stoornissen tegen al te snelle in- of gelijkschakeling van één en ander.

Dosis en toedieningswijze

Op basis van de beschikbare studies kan geconcludeerd worden dat de volgende dosissen in tabletvorm momenteel standaard gebruikt worden bij parafillieën. Voor een vergelijking met de gangbare dosissen bij angst en stemmingsstoornissen, de rol van bloedspiegelbepalingen en beslissingsoverwegingen m.b.t. één of meerdere tabletten per dag, verwijzen we de lezer naar Van den Hoofdakker en Berkestijn (1989) en Moleman (1992). Fluoxetine wordt voorgeschreven in een dosis van 10 tot 80 mg per dag. Meestal wordt gestart met een dosis van 20 mg. Bij uitblijven van een positief effect op de parafiele symptomen, wordt de dosis opgevoerd. Het meest gebruikelijk is tot nog toe een dosis van 40 tot 60 mg per dag. De clomipramine dosissen variëren van 25 tot 400 mg. Het meest frequent is een dosis van 150 tot 250 mg per dag. In overeenstemming met de gangbare psychofarmacologische praktijk om met behoud van een optimaal behandelingseffect zo min mogelijk neveneffecten te bewerkstelligen (Van den Hoofdakker en Berkestijn, 1989; Moleman, 1992), wordt zo laag mogelijk gestart, om daarna eventueel stapsgewijs de dosis te verhogen. Voor de slechts in 1 studie gebruikte imipramine en desipramine waren de doseringen: 125 mg/dag en 25-250 mg/dag. Buspiron wordt bij parafillieën gebruikt in doseringen van 10 tot 25 mg/dag. Lithium-carbonaat ten slotte, wordt toegediend in doseringen van 300 tot 1200 mg/dag.

Hoelang dienen de betreffende middelen bij de bestrijding van parafillieën genomen te worden? In zekere zin betreft het drie vragen. Wanneer treden de eerste behandelingseffecten op? Hoelang wordt bij ontstentenis van behandelingseffecten doorgegaan met de medicatie? En hoelang wordt een succesvolle behandeling gecontinueerd vooraleer de dosis gereduceerd of gestaakt wordt. Gelet op de zeer kleine en selecte steekproeven, en de ongecontroleerde aard van de meeste studies is het onderstaande een 'educated guess'. De eventuele eerste positieve effecten van de antidepressiva zijn te verwachten na 3 à 4 weken. Bij buspiron en lithium-carbonaat treden ze met 1 tot 10 dagen veel sneller op. De duur van de succesvolle behandelingen varieert sterk over alle middelen. Bijna alle studies rapporteerden hun resultaten na 2 tot 12 maanden. Follow-ups, met een zeldzame uitzondering (bijv. Pearson et al., 1992) ontbreken. En de uitsluit- en stakingsschema's, voor zover er al iets over meegedeeld wordt, lopen sterk uiteen. Zo stoppen bijvoorbeeld Kruesi et al. (1992) onmiddellijk de antidepressiva na de behandelperiode, terwijl Torres en Cerqueira (1993) een 10 mg/dag onderhoudsdosis voorschreven in de follow-up periode. En bij lithium-carbonaat wordt een levenslang gebruik niet uitgesloten (Cesnik en Coleman, 1989, 1990).

Effectiviteit en ongewenste effecten

Op het eerste gezicht lijkt de effectiviteit niet gering. Heel wat studies claimen enthousiast succes, drastische of totale reductie van de parafillieën. En dat bij parafillieën die veelvuldig resistent bleken te zijn tegen vroegere (psycho)therapeutische bemoeienissen.

Op het tweede gezicht komt een veel minder gunstig beeld uit de bus, wat overigens door nagenoeg alle auteurs erkend wordt. De methodologische beperkingen zijn immers immers: geen follow-ups, geen goede operationalisaties, eventuele vervuiling van de resultaten door gelijktijdige psychotherapie en placebo-effecten en atypische steekproeven. Ook de mislukkingen van Stein

et al. (1992) pleiten tegen al te snelle positieve conclusies. Er is veel eerder sprake van het vestigen van de aandacht op een nieuwe behandelingsmogelijkheid voor parafilieën, die gepaard gaan met obsessief-compulsieve, impulscontrole of depressieve stoornissen (vgl. Stein et al., 1992). Gelet op de positieve resultaten van Kruesi et al. (1992), en met de methodologische know-how voorhanden (Kendall en Lipman, 1991; Klein, 1993), lijkt ons daarom de tijd aangebroken om de single-case rapportages achter ons te laten en om methodologisch adequate groepsstudies uit te voeren.

Besluit

In vele landen hebben farmacologische interventies een duidelijke plaats verworven in de behandeling van parafilieën. Overduidelijk is evenwel ook dat nagenoeg niemand pleit voor een behandeling van parafilieën alleen met farmaca. Integendeel: ingebed in een 'totaal' psychotherapeutisch behandelprogramma worden ze geacht een relevante, maar beperkte rol te spelen in de behandeling van parafilieën (Abel, et al., 1992; Gooren, 1994; Marshall, 1993; Neumann en Kalmus, 1991). Een specifieke bijdrage die overigens verschillend is voor de hormonale en de psychofarmacologische interventies. De hormonale behandeling vermindert significant de frequentie en intensiteit van het seksuele verlangen en de seksuele opwindning, maar wijzigt de inhoud ervan niet (bijv. Money, 1987). Psychofarmaca, met name antidepressiva, buspiron en lithium-carbonaat, zouden dat daarentegen wel in belangrijke mate doen (Kafka, 1991a; Kafka en Prentky, 1992b). Zo luiden althans de klinische stellingnamen. Wettigen de empirische effectstudies echter dezelfde conclusie? Op basis van 8 gecontroleerde studies concluderen ook wij dat er sterke aanwijzingen zijn dat anti-androgenen wel degelijk significant de intensiteit en frequentie van het seksuele verlangen en de seksuele opwindning reduceren. De inhoud van de parafilieën wijzigen ze echter niet (maar zie Bradford en Pawlak (1993) voor een andere mening hieromtrent). Behoedzaamheid blijft bij deze conclusie echter wel op haar plaats. De beschikbare empirische studies zijn immers gekenmerkt door methodische zwakheden als ontbrekende follow-ups, mogelijke selectiviteit van de gebruikte steekproeven en de veel kortere duur van de gecontroleerde onderzoeken dan van het typische klinische gebruik. Verder zijn ook enkele andere aspecten, die relevant zijn voor een validere plaatsbepaling van dergelijke interventies in de behandeling van parafilieën, nauwelijks onderzocht. Vooreerst is er de vraag naar de indicatiestelling, aangezien niet iedereen psychologische en/of gedragseffecten ondergaat van de huidige hormonale interventies (Berlin, 1983). Bovendien is het onze indruk dat de klinisch diagnostische praktijk gekenmerkt wordt door een zekere ambivalentie inzake indicatiestelling. Enerzijds leidt rechtlijnige toepassing van de drempel-conceptualisatie van de effecten van anti-androgenen tot de implicatie dat een dergelijke hormonale interventie nuttig is voor eenieder met een androgeennivo boven die drempel (bijv. Laschet, 1990; Neumann en Kalmus, 1991). Anderzijds achten een aantal klinici zulk een interventie slechts aangewezen bij mensen met een zeer frequente en zeer intense parafiele seksuele opwindning en verlangen (bijv. Maletzky, 1991a; Marshall, 1993). Door de dempende werking van anti-androgenen daalt dan ook de mate waarin het parafiele verlangen disponeert tot parafiel gedrag, zodat meer ruimte gecreëerd wordt om de parafilieën psychologisch inhoudelijk te behandelen (Gooren, 1994; Maletzky, 1991a; Marshall, 1993). Evenmin is er tot nog toe onderzoeksmatige aandacht geweest voor het uitsluipen en staken van de medicatie. Tenslotte ontbreekt ieder onderzoek naar de cognitief-emotionele verwerking van dergelijke hormonale interventies door parafiele cliënten (of patiënten): dat geldt zowel therapietrouw, de beleving van de effecten van de hormonale behandeling, als de psychologische verwerking van

de afbouw en staking van de medicatie. Toepassing van gezondheids-psychologische paradigma's (bijv. Leventhal, et al., 1992) lijken ons een belangrijke innoverende bijdrage te kunnen leveren om dit klinische hiaat weg te werken.

Met vooralsnog slechts één gecontroleerde studie voorhanden, gelden de methodologische beperkingen van de hormonale studies, nog veel sterker de psychofarmacologische behandelingen. Wij concluderen bijgevolg dat het hier nog gaat om een nader te evalueren nieuwe behandeling van parafilieën, die gepaard gaan met obsessief-compulsieve, impulscontrole of depressieve stoornissen.

Samengevat stellen wij thans volgende voorlopige klinisch diagnostische beslissingsregel voor: Bij elke parafilie is de vraag naar biologische determinanten en interventies essentieel. En bij parafilieën die gekenmerkt worden door een intens en frequent seksueel verlangen en seksuele opwinding, die sterk disponeren tot parafiel gedrag, is een hormonale interventie geïndiceerd. Vooralsnog is de bepaling van een dergelijk verlangen en opwinding gebaseerd op het klinisch oordeel. Psychofarmacologische interventies zijn aangewezen bij parafilieën, die geassocieerd zijn met obsessief-compulsieve of depressieve stoornissen. Misschien ten overvloede merken we daarbij op dat één en ander steeds ingebed behoort te zijn in een 'totaal' psychotherapeutisch behandelprogramma. Niettemin blijven voor een meer definitieve plaatsbepaling van farmacotherapie bij parafilieën methodologisch goed opgezette studies een voorwaarde. In het bijzonder willen we pleiten voor gecontroleerde vergelijkingen tussen alleen psychotherapie, alleen medicatie, hun combinatie en placebo (Klein, 1993).

Mag uit het voorgaande geconcludeerd worden dat wij een terugkeer bepleiten naar een medisch model ter conceptualisering van parafilieën zoals bijvoorbeeld nadrukkelijk bepleit door Bradford en Pawlak (1993). Geenszins! Ons inziens zijn er op het ogenblik noch theoretische, noch empirische argumenten om een reductionistisch biologisch model te laten prevaleren boven een biopsychosociale zienswijze (voor een uitvoeriger argumentatie hieromtrent verwijzen we naar: Cacioppo en Berntson, 1992; Gijs, 1994; Gooren, 1994; Herdt, 1990). Hoewel een biopsychosociale benadering van parafilieën zowel een eng essentialistische als een eng constructionistische benadering van parafilieën verwerpt, sluit ze geenszins aandacht voor biologische determinanten van en interventies voor parafilieën uit. Een gevolg van een biopsychosociale benadering is ons inziens wel dat geen enkele beroepsgroep in de gezondheidszorg a priori theoretisch kan claimen de eerst aangewezen te zijn voor de behandeling van parafilieën. Anders geformuleerd: een geïntegreerde multidisciplinaire diagnostiek en behandeling is te verkiezen boven een monodisciplinaire. Ook brengt een biopsychosociale benadering de noodzaak met zich mee de ideologische norm van deviante seksualiteit te expliciteren, aangezien die niet terug te brengen is tot een intrinsieke biologische gezondheidsnorm (Gijs, 1994; Gooren, 1994; Herdt, 1990). Ons inziens kunnen hormonale en psychofarmacologische behandelingen van parafilieën slechts geïndiceerd zijn bij personen die hun parafilie wensen te veranderen omdat ze de rechten van anderen schendt of hun eigen welzijn schaadt. Een dergelijke behandeling veronderstelt informed consent. Vele auteurs hebben er op gewezen dat wanneer parafilieën in een juridische context object van beoordeling en eventuele veroordeling zijn, informed consent niet altijd (makkelijk) haalbaar is (bijv. Abel et al, 1992; Bradford en Pawlak, 1993; Clarke, 1989). Zonder in te gaan op de specifieke juridische en ethische argumenten wanneer informed consent wel en niet (meer) mogelijk is, dat zou overigens onze competentie te buiten gaan, pleiten we zowel in inhoudelijke als in procedurele zin voor meer aandacht voor deze thematiek.

Summary

Hormonal and psychopharmacological agents in the treatment of paraphilias

In recent years there has been a growing interest in the pharmacological treatment of paraphilias. In this respect two types of drugs have been tried: drugs interfering with the normal production and working mechanism of androgens and psychopharmacological agents, particularly anti-depressants.

This article provides an overview of the presumed working mechanism, the current doses and the efficacy of these pharmacological interventions.

Although the empirical validation of these interventions shows many methodological weaknesses, the authors conclude that pharmacological strategies may provide a limited, relevant contribution to the treatment of paraphilias as part of a 'total' psychotherapeutic programme. More specifically, and provided that there is informed consent, antiandrogens should -in our opinion- seriously be considered in the case of paraphilias which are characterized by intense and frequent sexual desire and sexual arousal predisposing someone strongly to paraphilic behavior. Psychopharmacological interventions can, also on the condition of informed consent, be considered in the case of paraphilias, which are associated with obsessive-compulsive or depressive disorders.

Nevertheless, methodological sound studies remain a prerequisite before a more definitive conclusion can be reached about the place of pharmacotherapy in the treatment of paraphilias.

Literatuur

- Abel, G.G., C. Osborn, D. Anthony en P. Gardos (1992). Current treatments of paraphiliacs. *Annual Review of Sex Research*, 3: 255-290.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Third edition-revised)*. Author, Washington.
- Bancroft, J. (1974). *Deviant sexual behaviour*. Clarendon Press, Oxford.
- Bancroft, J. (1989, 2nd ed.). *Human sexuality and its problems*. Churchill Livingstone, London.
- Bancroft, J., G. Tennent, K. Lucas en J. Cass (1974). The control of deviant sexual behaviour by drugs. *British Journal of Psychiatry*, 125: 310-315.
- Bartolomew, A.A. (1968). A long-acting phenothiazine as a possible agent to control deviant sexual behavior. *American Journal of Psychiatry*, 124: 917-923.
- Berlin, F.S. (1983). Sex offenders: a biomedical perspective and a status report on biomedical treatment. In: J.G. Greer & I.R. Stuart (eds.). *The sexual aggressor. Current perspectives on treatment*. Van Nostrand Reinhold, New York.
- Berlin, F.S. en C. Meinecke (1981). Treatment of sex offenders with antiandrogenic medication: conceptualization, review and treatment modalities, and preliminary findings. *American Journal of Psychiatry*, 138: 601-607.
- Beyaert, F. (1986). Castratie 1985/1986. *Delikt en Delinkwent*, 16: 362-366.
- Bianchi, M.D. (1990). Fluoxetine treatment of exhibitionism (letter). *American Journal of Psychiatry*, 147: 1089-1090.
- Bradford, J.M.W. (1988). Treatment of sexual offenders with cyproterone acetate. In: J. Sitsen (ed.). *Handbook of Sexology, volume VI: The pharmacology and endocrinology of sexual function*. Elsevier, Amsterdam.
- Bradford, J.M.W. (1990). The antiandrogen and hormonal treatment of sex offenders. In: W. Marshall, D. Laws & H. Barbaree (eds.). *Handbook of sexual assault. Issues, theories and treatment of the offender*. Plenum, New York.
- Bradford, J.M.W. (1993). The pharmacological treatment of the adolescent sex offender. In: H.E. Barbaree, W.L. Marshall & S.M. Hudson (eds.). *The juvenile sex offender*. Guilford Press, New York.
- Bradford, J.M.W. en A. Pawlak (1993). Double-blind placebo cross-over study of cyproterone acetate in the treatment of paraphilias. *Archives of Sexual Behavior*, 22: 383-402.
- Cacioppo, J.T. en G.G. Bertson (1992). Social psychological contributions to the decade of the brain. Doctrine of multilevel analysis. *American Psychologist*, 47: 1019-1028.
- Casals-Ariet, C. en K. Cullen (1993). To the editor: exhibitionism treated with clomipramine. *American Journal of Psychiatry*, 150: 1273-1274.
- Cesnik, J.A. en E. Coleman (1989). Use of lithium carbonate in the treatment of autoerotic asphyxia. *American Journal of Psychotherapy*, 43: 277-286.
- Clarke, D. (1989). Antilibidinal drugs and mental retardation: a review. *Medicine, Science and the Law*, 29: 136-146.

- Coleman, E. en J. Cesnik (1990). Skoptisch syndroom: The treatment of an obsessional gender dysphoria with lithium carbonate and psychotherapy. *American Journal of Psychotherapy*, 44: 204-217.
- Comings, D.E. en B.G. Comings (1982). A case of familial exhibitionism in Tourette's syndrome successfully treated with haloperidol. *American Journal of Psychiatry*, 139: 913-915.
- Cooper, A.J. (1981). A placebo controlled trial of the antiandrogen cyproterone acetate in deviant hypersexuality. *Comprehensive Psychiatry*, 22: 458-465.
- Cooper, A.J. (1986). Progesterons in the treatment of male sex offenders: a review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 31: 73-79.
- Cooper, A.J. en Z. Cernovsky (1992). The effects of cyproterone acetate on sleeping and waking penile erections in pedophiles: possible implications for treatment. *Canadian Journal of Psychiatry*, 37: 33-39.
- Cooper, A.J., S. Losztyn, N.C. Russell en Z. Cernovsky (1990). Medroxyprogesterone acetate, nocturnal penile tumescence, laboratory arousal, and sexual acting out in a male with schizophrenia. *Archives of Sexual Behavior*, 19: 361-372.
- Cooper, A.J., Z. Cernovsky en R.V. Magnus (1992a). The long-term use of cyproterone acetate in pedophilia: a case study. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 18: 292-302.
- Cooper, A.J., S. Sandhu, S. Losztyn en Z. Cernovsky (1992b). A double-blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate with 7 pedophiles. *Canadian Journal of Psychiatry*, 37: 687-693.
- Cooper, A.J., S. Swaminath, D. Baxter en C. Poulin (1990). A female sex offender with multiple paraphilias: a psychologic, physiologic (laboratory sexual arousal) and endocrine case study. *Canadian Journal of Psychiatry*, 35: 334-337.
- Cruyt, M. en De Cuyper, H. (1989). Behandeling van hyperseksueel gedrag met cyproterone acetate (Androcur): een literatuuroverzicht. *Acta Neuropsychiatrica*, 1: 41-47.
- Cryan, E.M.J., G.J. Butcher en M.G.T. Webb (1992). Obsessive-compulsive disorder and paraphilia in a monozygotische tweeling. *British Journal of Psychiatry*, 161: 694-698.
- Deberdt, R. (1971). Le benperidol (R4584) dans le traitement des délits sexuels. *Acta Psychiatrica Belgica*, 71: 396-413.
- Dickey, R. (1992). The management of a case of treatment resistant paraphilia with a long-acting LHRH agonist. *Canadian Journal of Psychiatry*, 37: 567-569.
- Emmanuel, N.P., R.B. Lydiard en J.C. Ballenger (1991). Fluoxetine treatment of voyeurism (letter). *American Journal of Psychiatry*, 148: 950.
- Everaerd, W. (1993). Seksuele opwindings. *Nederlands Tijdschrift voor de Psychologie*, 48: 99-109.
- Everaerd, W., P. Cohen-Kettenis en J. Dekker (1990). Seksuele stoornissen en genderidentiteitsstoornissen. In: W. Vandereycken, C. Hoogduin & P. Emmelkamp (red.). *Handboek psychopathologie. Deel 1*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten.
- Federoff, J.P. (1988). Buspirone hydrochloride in the treatment of transvestic fetishism. *Journal of Clinical Psychiatry*, 49: 408-409.
- Federoff, J.P. (1989). Buspirone and transvestic fetishism (Reply to letter). *Journal of Clinical Psychiatry*, 50: 437.
- Federoff, J.P. (1992). Buspirone hydrochloride in the treatment of an atypical paraphilia. *Archives of Sexual Behavior*, 21: 401-406.
- Field, H.L. (1973). Benperidol in the treatment of sexual offenders. *Medicine, Science and the Law*, 13: 195-196.
- Fishbain, D.A. (1989). Buspirone and transvestic fetishism (letter). *Journal of Clinical Psychiatry*, 50: 436-437.
- Furby, L., M.R. Weinrott en L. Blackshaw (1989). Sex offender recidivism: a review. *Psychological Bulletin*, 105: 3-30.
- Gagne, P. (1981). Treatment of sex offenders with medroxyprogesterone acetate. *American Journal of Psychiatry*, 138: 644-646.
- Gezondheidsraad: Commissie Neurochirurgie op psychiatrische indicatie (1990). *Neurochirurgische behandeling van patiënten met zeer ernstige psychische aandoeningen*. Gezondheidsraad, Den Haag.
- Gijs, L. (1994). Honderd jaar seksuologisch denken over seksueel deviant gedrag: een paradigmatisch overzicht in vogelvlucht. In: W. Bezemer, L. Gooren en M. van Marle (red.). *Seksueel deviant gedrag*. Medicom Europe, Bussum.
- Goldberg, R. en P. Buongiorno (1982-1983). The use of carbamazepine for the treatment of paraphilias in a brain damaged patient. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 12: 275-279.
- Golla, F.L. en S.R. Hodge (1949). Hormone treatment of sexual offenders. *Lancet*, 1: 1006-1007.
- Gooren, L. (1994). Biologische aspecten van seksueel deviant gedrag en de invloed van geslachtshormonen. In: W. Bezemer, L. Gooren en M. van Marle (red.). *Seksueel deviant*

- gedrag. Medicom Europe, Bussum.
- Gottesman, H.G. en D.S.P. Schubert (1993). Low-dose oral medroxyprogesterone acetate in the management of paraphilias. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54: 182-188.
- Heim, N. (1981). Sexual behavior of castrated offenders. *Archives of Sexual Behavior*, 10: 11-19.
- Heim, N. en C. Hirsch (1979). Castration for sex offenders: treatment or punishment? A review and critique of recent European literature. *Archives of Sexual Behavior*, 8: 281-304.
- Herdt, G. (1990). Mistaken gender: 5-alpha reductase hermaphroditism and biological reductionism in sexual identity reconsidered. *American Anthropologist*, 92: 433-446.
- Hoofdakker, R.H. van den, en J.W.B.M. van Berkestijn (1989). Biologische behandelwijzen. In: F.A. Albersnagel, P.M.G. Emmelkamp & R.H. Van den Hoofdakker (red.). *Depressie. Theorie, diagnostiek en behandeling*. Van Loghum Slaterus, Deventer.
- Hoogduin, C.A.L. en A. Lange (1990). Stoomissen in de impulscontrole. In: W. Vandereycken, C.A.L. Hoogduin & P.M.G. Emmelkamp (red.). *Handboek psychopathologie. Deel 1*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten.
- Hucker, S.J., R. Langevin en J. Bain (1988). A double blind trial of sex drive reducing medication in pedophiles. *Annals of Sex Research*, 1: 227-242.
- Kafka, M.P. (1991a). Successful treatment of paraphilic coercive disorder (a rapist) with fluoxetine hydrochloride. *British Journal of Psychiatry*, 158: 844-847.
- Kafka, M.P. (1991b). Successful antidepressant treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52: 60-65.
- Kafka, M.P. en E. Coleman (1991). Serotonin and paraphilias: the convergence of mood, impulse and compulsive disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11: 223-224.
- Kafka, M.P. en R. Prentky (1992a). A comparative study of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53: 345-350.
- Kafka, M.P. en R. Prentky (1992b). Fluoxetine treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53: 351-358.
- Kamm, I. (1965). Control of sexual hyperactivity with thioridazine. *American Journal of Psychiatry*, 121: 922-923.
- Kendall, P.C. en A.J. Lipman (1991). Psychological and pharmacological therapy: methods and modes for comparative outcome research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59: 78-87.
- Kilmann, P.R., R.T. Sabalis, M.L. Gearing, L.H. Bukstel en A.W. Scovern (1982). The treatment of sexual paraphilias: a review of the outcome research. *The Journal of Sex Research*, 18: 193-252.
- Klein, D.F. (1993). Clinical psychopharmacologic practice. The need for developing a research base. *Archives of General Psychiatry*, 50: 491-494.
- Kockott, G. (1983). Die behandlung sexueller delinquenz mit antiandrogenen. *Psychiatrische Praxis*, 10: 158-164.
- Kruesi, M.P.J., S. Fine, L. Valladares, R.A. Phillips en J. Rapoport (1992). Paraphilias: a double blind cross-over comparison of clomipramine versus desipramine. *Archives of Sexual Behavior*, 21: 587-593.
- Kwast, S. van der (1971). Over het gebruik van benperidol bij de behandeling van seksuele stoomissen. *Nederlands Tijdschrift voor de Psychiatrie*, 13: 142-149.
- Langevin, R., D. Paitich, S. Hucker, S. Newman, G. Ramsey, S. Pope, G. Geller en C. Anderson (1979). The effectiveness of assertiveness training, Provera, and sex of therapist in the treatment of genital exhibitionism. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 10: 225-228.
- Laschet, U. (1990). Zur therapie mit Cyproteronacetat. In: R. Wille, W. Schumacher & N. Andrzejak (Hrsg.). *Zur Therapie von sexuell Devianten*. Diesbach, Berlin.
- Laschet, U. en L. Laschet (1967). Antiandrogentherapie der pathologisch gesteigerten und abartigen sexualität des mannes. *Klinische Wochenschrift*, 45: 324-325.
- Laschet, U., L. Laschet, H.R. Fetzer, H.U. Glaesel, G. Mall en M. Naab (1967). Results in the treatment of hyper- or abnormal sexuality of men with anti-androgen. *Acta Endocrinologica (Supplementa)*, 119: 54.
- Lehne, G. (1988). Treatment of sex offenders with medroxyprogesterone acetate. In: J. Sitsen (ed.). *Handbook of sexology, volume VI: The pharmacology and endocrinology of sexual function*. Elsevier, Amsterdam.
- Legros, J.J. (1982). L'inhibition pharmacologique de la libido: thérapeutique ou repression? I. Aspects pharmacologiques. *Acta Psychiatrica Belgica*, 82: 505-519.
- Leventhal, H., M. Diefenbach en E.A. Leventhal (1992). Illness cognition: using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognitive Therapy and Research*, 16: 143-163.
- Lorefice, L.S. (1991). Fluoxetine treatment of a fetish (letter). *Journal of Clinical Psychiatry*, 52: 41.
- Maletzky, B.M. (1991a). *Treating the sexual offender*. Sage, Londen.
- Maletzky, B.M. (1991b). The use of medroxyprogesterone acetate to assist in the treatment of sexual

- offenders. *Annals of Sex Research*, 4: 117-129.
- Marshall, W.L. (1993). A revised approach to the treatment of men who sexually assault adult females. In: G.C.N. Hall, R. Hirschman, J.R. Graham & M.S. Zaragoza (eds.). *Sexual aggression: Issues in etiology, assessment, and treatment*. Taylor & Francis, Washington.
- Marshall, W.L. en H.E. Barbaree (1990). Outcome of cognitive behavioral treatment programs. In: W.L. Marshall, D.R. Laws & H.E. Barbaree (eds.). *Handbook of sexual assault. Issues, theories and the treatment of the offender*. Plenum, New York.
- Marshall, W.L. en A. Eccles (1991). Issues in clinical practice with sex offenders. *Journal of Interpersonal Violence*, 6: 69-93.
- Marshall, W.L., R. Jones, T. Ward, P. Johnston en H.E. Barbaree (1991). Treatment outcome with sex offenders. *Clinical Psychology Review*, 11: 465-485.
- Matthews, R. (1975). Comparative study of cyproterone acetate and benperidol. *Journal of International Medical Research*, 3 (Supplement 4): 22-24.
- McConaghy, N., A. Blaszcynski en W. Kidson (1988). Treatment of sex offenders with imaginal desensitization and/or medroxyprogesterone. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77: 199-206.
- Mellor, C.S., N.R. Farid en D.F. Craig (1988). Female hypersexuality treated with cyproterone acetate. *American Journal of Psychiatry*, 145: 1037.
- Menghini, P. en K. Ernst (1991). Die antiandrogenbehandlung im rückblickenden urteil von 19 sexualstraftätern. *Nervenarzt*, 62: 303-307.
- Meyer, W.J., P.A. Walker, L.E. Emory en E.R. Smith (1985). Physical, metabolic, and hormonal effects on men of longterm therapy with medroxyprogesterone acetate. *Fertility and Sterility*, 43: 102-109.
- Moleman, P. (1992, 2de herziene druk). *Praktische psychofarmacologie*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten.
- Money, J. (1968). Discussion on hormonal inhibition of libido in male sex offenders. In: R.P. Michael (ed.). *Endocrinology and human behavior*. Oxford University Press, Londen.
- Money, J. (1986). *Lovemaps. Clinical concepts of sexual/erotic health and pathology, paraphilia, and gender transposition in childhood, adolescence and maturity*. Irvington Publishers, New York.
- Money, J. (1987). Treatment guidelines: antiandrogen and counseling of paraphilic sex offenders. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 13: 219-223.
- Murray, J.B. (1988). Psychopharmacological therapy of deviant sexual behavior. *Journal of General Psychology*, 115: 101-110.
- Murray, M.A.F., J.H.J. Bancroft, D.C. Anderson, T.G. Tennent en P.J. Carr (1975). Endocrine changes in male sexual deviants after treatment with anti-androgens, oestrogens and tranquilizers. *Journal of Endocrinology*, 67: 179-188.
- Neumann, F. en J. Kalmus (1991). *Hormonal treatment of sexual deviations*. Diesbach, Berlijn.
- Pearson, H.J. (1990). Paraphilias, impulse control and serotonin (letter). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10: 233.
- Pearson, H.J., W.L. Marshall, H.E. Barbaree en S. Southmayd (1992). Treatment of a compulsive paraphiliac with buspirone. *Annals of Sex Research*, 5: 239-246.
- Perilstein, R.D., S. Lipper en L.J. Friedman (1991). Three cases of paraphilias responsive to fluoxetine treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52: 169-170.
- Praag, H. van (1988, 3de druk). *Psychofarmaca. Een leidraad voor de praktiserend medicus*. Van Gorcum, Assen.
- Quinsey, V.L. en W.L. Marshall (1983). Procedures for reducing inappropriate sexual arousal: an evaluation review. In: J.G. Greer & I.R. Stuart (eds.). *The sexual aggressor. Current perspectives on treatment*. Van Nostrand Reinhold, New York.
- Rieber, I. en V. Sigush (1979). Psychosurgery on sex offenders and sexual deviants in West Germany. *Archives of Sexual Behavior*, 8: 523-527.
- Rosenfield, A., D. Maine, R. Rochat, et al. (1983). The food and drug administration and medroxyprogesterone acetate. *Journal of the American Medical Association*, 249: 2922-2928.
- Rousseau, L., M. Couture, A. Dupont, F. Labrie en N. Couture (1990). Effect of combined androgen blockade with an LHRH agonist and flutamide in one severe case of male exhibitionism. *Canadian Journal of Psychiatry*, 35: 338-341.
- Servais, J. (1982). L'inhibition pharmacologique de la libido: thérapeutique ou repression? *Acta Psychiatrica Belgica*, 82: 520-546.
- Schmidt, G. en E. Schorsch (1981). Psychosurgery of sexually deviant patients: review and analysis of new empirical findings. *Archives of Sexual Behavior*, 10: 301-323.
- Slob, A.K. en P.E. Schenck (1981). Chemical castration with cyproterone acetate (Androcur) and sexual behavior in the laboratory-housed male stump-tailed macaque (*Macaca artoidea*). *Physiology & Behavior*, 27: 629-636.
- Snaith, R.P. (1981). Five exhibitionists and a method of treatment. *British Journal of Psychiatry*, 132: 126-130.

- Stein, D.J., E. Hollander, D.T. Anthony, F.R. Schneier, B.A. Fallon, M.R. Liebowitz en D.F. Klein (1992). Serotonergic medications for sexual obsessions, sexual addictions and paraphilias. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53: 267-271.
- Sterkmans, P. en F. Geerts (1966). Is benperidol the specific drug for the treatment of excessive and disinhibited sexual behavior. *Archives of Sexual Behavior*, 3: 261-273.
- Thibaut, F., B. Cordier en J.M. Kuhn (1993). Effect of a long-lasting gonadotrophin hormone releasing hormone agonist in 6 cases of severe male paraphilia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87: 445-450.
- Torres, A.R. en A. De Abreu Cerqueira (1993). To the editor: exhibitionism treated with clomipramine. *American Journal of Psychiatry*, 150: 1274.
- Veenhuizen, A.M., D.C. Van Strien en P.T. Cohen-Kettenis (1992). The combined psychotherapeutic and lithium carbonate treatment of an adolescent with exhibitionism and indecent assault. *Journal of Psychology & Human Sexuality*, 5: 53-63.
- Walker, P.A. (1978). The role of antiandrogens in the treatment of sex offenders. In: C.B. Qualls, J.P. Wincze & D. Barlow (eds.). *The prevention of sexual disorders. Issues and approaches*. Plenum, New York.
- Ward, N.G. (1975). Successful lithium treatment of transvestism associated with manic depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 161: 204-206.
- Wawrose, F.E. en T.M. Sisto (1992). Clomipramine and a case of exhibitionism (letter). *American Journal of Psychiatry*, 149: 843.
- Wille, R. en K.M. Beier (1989). Castration in Germany. *Annals of Sex Research*, 2: 103-133.
- Wille, R., W. Schumacher en N. Andrzejak (hershg.) (1990). *Zur therapie von sexuell devianten*. Diesbach, Berlijn.
- Whittaker, L.H. (1959). Oestrogens and psychosexual disorders. *Medical Journal of Australia*, 2: 547-549.
- Wincze, J.P., S. Bansal en S. Malamud (1986). Effects of medroxyprogesterone acetate on subjective arousal, arousal to erotic stimulation, and nocturnal penile tumescence in male sex offenders. *Archives of Sexual Behavior*, 15: 293-305.