

DUBBEL BLIND ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN DIPIPERON (PIPAMPERONE, R 3345) OP GEDRAGS- PROBLEMEN IN DE ORTHOPEDAGOGISCHE LEEFGROEP*

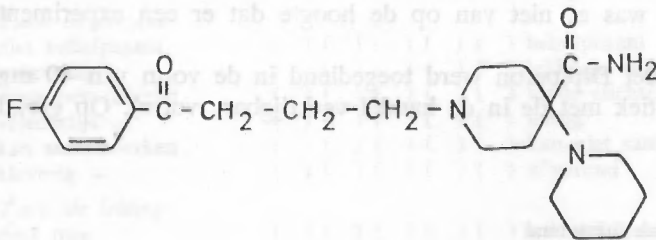
door H. O. TH. FINKENSIEPER, psychiater en
W. TER HORST, orthopedagoog

INLEIDING

Bij de behandeling en de orthopedagogische benadering van gedrags-gestoorde adolescenten is het soms onmogelijk bepaalde vormen van hinderlijk, conflict oproepend, de leefgroep ontregelend gedrag te veranderen. Men heeft dan behoefte aan een farmacon dat het mogelijk maakt de stereotiepe reacties te doorbreken, zodat er een begin kan worden gemaakt van verstandhouding en relatie met het kind en er weer enig toekomstperspectief mogelijk is.

Dipiperon behoort tot de reeks der butyrofenonen (figuur 1). Het is een neurolepticum met hypnosedatieve eigenschappen, dat een krachtige antitryptamine werking vertoont en waarvan de farmacologie een gunstige invloed op agressief gedrag laat vermoeden, terwijl hypokinetische effecten uitblijven (AMERY en DARIS, 1970 en JANSSEN *et al.*, 1967).

Figuur 1. Structuurformule van Dipiperon (R 3345)



Op de doeltreffendheid van dit middel bij gedragsstoornissen is in een aantal open studies reeds gewezen (AMERY en DARIS, 1970; FOUKS *et al.*, 1968 en MÜLLER-KÜPPERS, 1971). In het onderzoek, dat hier beschreven wordt, werd nagegaan of Dipiperon een gunstige invloed uitoefent op de beïnvloedbaarheid in een orthopedagogische situatie van een conflict oproepend gedrag bij meisjes, die in een kinderschermingsinrichting waren opgenomen.

* Uit de Helderstichtingen te Zetten, met dank aan Janssen Pharmaceutica te Beerse voor de verzorging van de statistische analyse.

MATERIAAL EN METHODE

Patiënten — Dertien meisjes tussen 14 en 17 jaar, die het hierboven beschreven gedrag vertoonden, waardoor het functioneren van de leefgroep ernstig werd verstoord, werden in de proef opgenomen. Uit de voorafgaande periode — minstens drie maanden — bleek dat deze meisjes slecht reageerden op de algemene behandelingsstructuur, terwijl ook een individueel orthopedagogisch plan met hen niet te bespreken of (non-verbaal) te realiseren was. Als hoofdkenmerken van het conflict oproepend gedrag kunnen vooral worden genoemd: lichamelijke en verbale agressie, ontoegankelijkheid voor relationele technieken, lage frustratietolerantie en sterke kwetsbaarheid. Elke vorm van opvoedbaarheid bleef achter dit gedrag verscholen. Primair op grond van de ontwrichtende invloed op het groepssysteem verzocht het pedagogisch personeel om een farmacon. De psychiater onderzocht de meisjes op contra-indicaties en motiveerde hen tot een medicamenteuze behandeling. Als enige contra-indicatie werd de aanwezigheid van uitgesproken neurologische hardpathologie gehanteerd (neurologisch onderzoek en E.E.G.). Bleek deze aanwezig te zijn, dan werd een anti-epileptische medicatie toegepast. Gedurende de hele proef verbleven de meisjes in het Centrum.

Opzet van het experiment — Na de selectie kregen de meisjes onder open voorwaarden Dipiperon toegediend gedurende 3 weken (fase 1). De meisjes, bij wie een gunstige evolutie van het gedragspatroon werd vastgesteld, werden daarna opgenomen in een dubbel blind onderzoek (fase 2) — eveneens gedurende 3 weken.

Het personeel was er niet van op de hoogte dat er een experiment plaats vond.

Medicatie — Het Dipiperon werd toegediend in de vorm van 40 mg tabletten (identiek met de in de handel verkrijgbare vorm). Op grond

Tabel 1:

Gebruikte beoordelingsschaal

Naam meisje: Huis:

Naam observatrices: Controle datum:

Datum:

Eten

eet mee	() () () () ()	wil niet eten
veel	() () () () ()	weinig
is kieskeurig	() () () () ()	eet wat de pot schaft
niet knoeien	() () () () ()	knoeien
schrokkerig	() () () () ()	beheerst
laatst klaar	() () () () ()	eerst klaar

Slapen

zonder omhaal naar bed	() () () () ()	met veel omhaal naar bed
vroeg wakker	() () () () ()	laat wakker
snel inslapen	() () () () ()	laat inslapen
dromen	() () () () ()	geen dromen
slaapwandelen	() () () () ()	geen slaapwandelen
altijd bedplassen	() () () () ()	altijd droog

Verzorging

helder	() () () () ()	smoezelig
ongekamde haren	() () () () ()	gekamde haren
gewassen handen	() () () () ()	ongewassen handen
vuile nagels	() () () () ()	schone nagels
nooit nagelbijten	() () () () ()	voortdurend nagelbijten
zorgt voor eigen kleding	() () () () ()	slordig op eigen kleding

Taalgebruik/spreken

fatsoenlijk	() () () () ()	grof
druk pratend	() () () () ()	zwijgzaam
hard	() () () () ()	zacht

Werksituatie/taken/huiswerk

zelfstandig	() () () () ()	onzelfstandig
kan grote taken aan	() () () () ()	heeft beperkte taken nodig
slordig	() () () () ()	netjes
afhankelijk van stimulans	() () () () ()	pakt aan
vlot	() () () () ()	traag

Bij conflicten

opvliegend	() () () () ()	niet gauw kwaad
trekt zich terug	() () () () ()	gaat er op in
doet weer gauw gewoon	() () () () ()	blijft bokken
niet schelden	() () () () ()	schelden
vechten	() () () () ()	niet vechten

T.a.v. de meisjes

niet behulpzaam	() () () () ()	behulpzaam
volgzaam	() () () () ()	leidinggevend
ruzie bevorderend	() () () () ()	vrede stichtend
vriendelijk	() () () () ()	kattig
kan samenwerken	() () () () ()	kan niet samenwerken
kleverig	() () () () ()	afwerend

T.a.v. de leiding

doet mee	() () () () ()	wil altijd wat anders
open	() () () () ()	gesloten
dwars	() () () () ()	gehoorzaam
begrijpt de bedoeling	() () () () ()	heeft eindeloos uitleg nodig
redelijk	() () () () ()	brutaal

Algemeen

opgewekt	() () () () ()	somber
gelijkmatig van stemming	() () () () ()	wisselend van stemming
sloom	() () () () ()	levendig
stelen	() () () () ()	niet stelen
weglopen	() () () () ()	niet weglopen
niet liegen	() () () () ()	liegen
ongewenste sex. contacten	() () () () ()	geen ongew. sex. contacten
schrijft regelmatig	() () () () ()	schrijft nooit
doet niets met ontv. post	() () () () ()	is blij met ontvangen post

van eerdere ervaringen werd de dosis bepaald op 2 dd 1 tablet. De placebo-tabletten, die tijdens de dubbel blinde proef werden gebruikt, zagen er net zo uit als de Dipiperon-tabletten.

Evaluatiemethode — Het effect werd nagegaan met reeds eerder in het Centrum ontwikkelde schalen (tabel 1) (TER HORST, 1970). Deze schalen zijn geconstrueerd met het doel in een orthopedagogische instelling het gedrag, dat wordt beïnvloed, bespreekbaar te maken.

Om het halo-effect te vermijden lopen niet alle punten van ongewenst naar gewenst. Tevens is er een aantal, waarbij het gewenste gedrag 'in het midden ligt'. Wanneer men alleen gedragsveranderingen wil registreren is dat geen bezwaar. In deze proef echter, ging het om gedragsverbeteringen. Daarom werd na het scoren het schalensysteem bewerkt, zodat na vergelijking tabel 2 kon ontstaan, waarbij (0) betekent dat het gedrag voor en na de toediening van het farmacon niet is veranderd (+1) tot (+4) resp. 1 tot 4 plaatsen verslechtering, (-1) tot (-4) resp. 1 tot 4 plaatsen verbetering. Voor de analyse van de resultaten werden de punten, waarbij het gewenste gedrag 'in het midden ligt', niet meegerekend omdat, in tegenstelling tot de overige punten, de ernst van de gedragsafwijking hier niet in 4 maar in 2 graden wordt uitgedrukt.

RESULTATEN

De tijdens het open onderzoek verkregen resultaten wijzen op een statistisch significante verbetering van 17 van de 39 punten van de beoordelingsschaal (tabel 2). Opvallend is dat met name de items, die het conflictgedrag in de groep weergeven, in hun geheel verbeterden (onderdelen F. G. H. van de schaal).

Gezien het niet verslechteren van de werksituatie (onderdeel E.) kan

Tabel 2
Resultaten open fase

Beoordelingsschaal*	Open studie								N=13	p**
	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3		
A Eten										
1 eet mee				2	6	4	1			n.s.
2 eet wat de pot schaft					5	6	2			(-)0.006
3 niet knoeien			1	3	7	1		1		n.s.
4 beheerst				4	4	3	1	1		n.s.
B Slapen										
1 zonder omhaal naar bed				1	1	2	3	3	3	(-)0.0018
2 geen slaapwandelen					13					n.s.
3 altijd droog					13					n.s.

C Verzorging								
1 helder		2	4	2	3	2	(-)0.0019	
2 gekamde haren		4	6	1		2	n.s.	
3 gewassen handen		1	5	4	2	1	(-)0.018	
4 schone nagels	1	1	8	1	2		n.s.	
5 nooit nagelbijten	1	1	5	5	1		n.s.	
6 zorgt voor eigen kleding		2	4	4	3		(-)0.033	
D Spreken								
Fatsoenlijk		1	2	5	3	2	(-)0.004	
E Werksituatie								
1 zelfstandig	1	2	4	3	1	2	n.s.	
2 kan grote taken aan	1	2	6	3		1	n.s.	
3 netjes		3	5	4		1	n.s.	
4 pakt aan		3	5	3	2		n.s.	
5 vlot		1	8	2	1	1	n.s.	
F Bij conflicten								
1 doet gauw weer gewoon			3	7	1	1	1	(-)0.0025
2 niet schelden		1	1	4	2	3	2	(-)0.0024
3 niet vechten	1		5	4		2	1	(-)0.035
G T.a.v. de meisjes								
1 behulpzaam		2	4	4	3			(-)0.033
2 vrede stichtend			2	9	1	1		(-)0.0017
3 vriendelijk		1	4	5	3			(-)0.012
4 kan samenwerken		2	7	2		2		n.s.
H T.a.v. de leiding								
1 doet mee		1	4	5	1	2		(-)0.012
2 gehoorzaam			1	4	7	1		(-)0.0011
3 begrijpt de bedoeling	1		6	4	2			n.s.
4 redelijk			1	4	5	3		(-)0.0011
I Algemeen								
1 opgewekt	1	1	1	6		4		n.s.
2 gelijkmatig van stemming			3	3	4	3		(-)0.0026
3 levendig		2	3	7	1			(+)0.047
4 niet stelen		1	6	1	5			n.s.
5 niet weglopen		1	1	6	2	2	1	n.s.
6 niet liegen		1	7	3	1	1		(-)0.047
7 geen ongew. sex. kontakten			10		2	1		n.s.
8 schrijft regelmatig		1	4	7		1		n.s.
9 is blij met ontvangen post		1	3	7	2			n.s.

* Score-mogelijkheden voor elk item: 0=normaal; 1=licht afwijkend gedrag; 2=matig afwijkend gedrag; 3=sterk afwijkend gedrag; 4=zeer sterk afwijkend gedrag.

** Wilcoxon Rang-tekentoets: n.s.= $p>0.05$; (+)=verslechterd (gedragsfenomeen toegenomen); (-)=verbeterd (gedragsfenomeen afgenomen).

niet gesproken worden van een algeheel dempend effect. Opvallend is ook dat, door het wegvallen van conflict oproepend gedrag bij één enkel meisje, het gehele groepsgedrag veranderde. Een objectief gegeven hierbij was, dat sinds de systematische invoering van medicatie in de behandeling, paniekmutaties van meisjes niet meer nodig bleken te zijn. Paniekmutaties zijn acute overplaatsingen met als enig doel de toestand van de groep leefbaar te houden.

De verbeterde nachtrust die optrad (item B 1) is reeds eerder beschreven (FIERLAFIJN, 1963).

Andere bijwerkingen werden niet waargenomen, behalve soms gedurende de eerste twee dagen een lichte slaperigheid.

Tijdens de dubbel blinde fase werd in de placebo-groep een significante achteruitgang voor 12 punten vastgesteld (tabel 3).

In de Dipiperon-groep werden daarentegen geen duidelijke veranderingen gezien (tabel 3).

Tabel 3:

Resultaten der dubbel blinde studie

Items	Placebogroep: p*		Dipiperon-groep: p*	
	voor vs einde	N=6	voor vs einde	N=7
A	1	n.s.	n.s.	
	2	n.s.	n.s.	
	3	n.s.	n.s.	
	4	n.s.	n.s.	
B	1	n.s.	n.s.	
	2	n.s.	n.s.	
	3	n.s.	n.s.	
C	1	n.s.	n.s.	
	2	n.s.	n.s.	
	3	(+) 0.05	n.s.	
	4	n.s.	n.s.	
	5	(+) 0.04	n.s.	
	6	(+) 0.05	n.s.	
D	n.s.		n.s.	
E	1	n.s.	n.s.	
	2	n.s.	n.s.	
	3	n.s.	n.s.	
	4	n.s.	n.s.	
	5	(+) 0.05	n.s.	
F	1	(+) 0.05	n.s.	
	2	(+) 0.01	n.s.	
	3	n.s.	n.s.	

G	1	n.s.	n.s.
	2	(+) 0.03	n.s.
	3	(+) 0.05	n.s.
	4	(+) 0.03	n.s.
H	1	n.s.	n.s.
	2	(+) 0.04	n.s.
	3	n.s.	n.s.
	4	(+) 0.02	n.s.
I	1	n.s.	n.s.
	2	n.s.	n.s.
	3	n.s.	n.s.
	4	n.s.	n.s.
	5	(+) 0.05	n.s.
	6	n.s.	n.s.
	7	n.s.	n.s.
	8	n.s.	n.s.
	9	n.s.	n.s.

* Wilcoxon-Rang-tekentoeft: n.s. = $p > 0.05$; (+) = verslechterd; (-) = verbeterd.

BESPREKING

Deze studie bevestigt, onder dubbel blinde voorwaarden, de reeds vroeger opgemerkte gunstige werking van Dipiperon. De resultaten tonen aan dat Dipiperon gehanteerd kan worden bij conflict oproepend gedrag in therapeutische leefgroepen en dat de indicatie gesteld kan worden vanuit de niet medische sector.

De waarneming, dat door toediening van medicatie aan één lid van een groep het totale groepsgedrag beïnvloed wordt, is van belang voor iedere multidisciplinaire benadering van therapeutische groepen. Het werkingsspectrum van psychofarmaca moet ook in deze richting onderzocht worden (BATTEGAY, 1971).

SAMENVATTING

Dertien meisjes tussen 14 en 17 jaar werden in een open studie opgenomen, waarbij het effect van Dipiperon werd nagegaan bij conflict oproepend gedrag in een orthopedagogische situatie.

De patiënten kregen eerst gedurende 3 weken Dipiperon onder open voorwaarden (fase 1). Degenen die gunstig evolueerden werden daarna opgenomen in een dubbel blind onderzoek met placebocontrole (fase 2). Dipiperon werd toegediend in de vorm van 40 mg tabletten 2 × per dag. De placebo-tabletten zagen er net zo uit als Dipiperon-tabletten.

Gedragsveranderingen werden geregistreerd door middel van een beoordelingsschaal bestaande uit 39 punten.

Tijdens fase 1 werd een significante verbetering van 17 van de 39 punten van de beoordelingsschaal genoteerd. Tijdens de dubbel blinde fase werd in de placebo-groep een significante achteruitgang van 12 punten vastgesteld, terwijl de Dipiperon-patiënten praktisch onveranderd bleven.

SUMMARY

Thirteen girls aged between 14 and 17 years were included in an open study assessing the effect of Dipiperon in behavioural disorders in an orthopedagogic setting.

Initially, patients received Dipiperon under open conditions for 3 weeks (phase 1) and those who showed good improvement then entered a placebo-controlled double-blind trial (phase 2).

Dipiperon was administered as 40 mg tablets twice daily. Placebo tablets were identical in appearance to Dipiperon tablets.

Behavioural changes were evaluated using a 39 items rating scale.

During phase 1 significant improvement was obtained for 17 items of the 39-item rating scale. In the double blind phase significant deterioration occurred for 12 items in the placebo group whereas the Dipiperon patients remained virtually unchanged.

LITERATUUR

- Amery, W. K. en Daris, J. 1970, 'Pipamperone (Dipiperon , R 3345) bij de behandeling van gedrags- en karakterstoornissen. Een multicentrisch oriënterend onderzoek.' *Ned. T. Psychiat.* 12: 403.
- Battegay, R. 1971, 'Psycho-active drugs and the group.' *Triangle* 10: 105.
- Fierlafijn, E. 1963, 'Effet hypogène du Dipiperon.' *Nouveautés Méd.* 12: 7.
- Fouks, Perivier, Houssalt, Mmes Gilbert et Ferragu, 1968, 'Les troubles du caractère et leur traitement par le pipampérone.' *Ann. Med. Psychol.* 1: 255.
- Horst, W. ter 1970, *Ontwarring en ordening*. Thesis Kampen.
- Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E., Schellekens, K. H. L. and Lenaerts, 1967, 'Is it possible to predict the clinical effect of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data?' *Arzneimittel-Forsch.* 17: 841.
- Müller-Küppers, M. 1971, 'Zur Dipiperon-Behandlung in der Kinder- und Jugendpsychiatrische Ambulanz.' *Acta Paedopsych.* 38: 2.
- Sugerman, A. A. 1964, 'A pilot study of floropipamide (Dipiperon)'. *Dis. Nerv. Syst.* 25: 335.

VERANTWOORDING

In deze aflevering zijn drie bijdragen geplaatst, die qua strekking niet met elkaar verwant zijn, maar die ieder op zich zeker publicatie waard zijn.

Een dergelijke verbreking van onze meestal thematisch gerichte afleveringen zal zo nu en dan noodzakelijk blijven. De bijdrage van Pruys dient even apart vermeld te worden. He gaat hier namelijk niet om een 'artikel', maar om een boekbespreking. De redactie meende echter in dit geval, waar het ging om een zo uitgebreide bespreking van een belangrijk boek, de plaats van een artikel te moeten inruimen en tot onverkorte plaatsing over te moeten gaan.