

Stimulantia en kinderen met gedragsproblemen: een korte geschiedenis

Kinderen en volwassenen met de diagnose ADHD kenmerken zich door impulsiviteit, concentratieproblemen en overmatige beweeglijkheid. Krijgen zulke mensen een stimulantium, dan is de kans op een reductie van hun symptomen ongeveer 70 procent. Maar stimulantia gelden als stoffen met een activerend effect, zowel op het brein als in termen van verhoogde hartslag, bloeddruk en motorische activiteit (Kenemans, 2020). Dus hoe kan dat nou? Ze zijn al zo druk, en dan worden ze nog actiever gemaakt?

Prof. dr. Leon Kenemans

Deze paradox werd al in 1937 benoemd door de Amerikaanse psychiater Charles Bradley (Bradley, 1937). Tevens gaf hij een aanzet tot een oplossing: wat hij benoemde als hogere niveaus van het centraal zenuwstelsel, heeft als functie inhibitie, en door ze te stimuleren neemt vrijwillige controle (over het gedrag) toe, wat op haar beurt leidt tot een afname in beweeglijkheid. Vervolgens verwijst hij kort naar elektro-encefalografische (eeg) studies die een abnormale brein-functie bij de (daarna) met stimulantia behandelde kinderen zouden bevestigen.

Bradley's observaties en interpretaties genieten waarschijnlijk beperkte bekendheid, ook al is er in de loop der jaren regelmatig aan gerefereerd (Arns & Serman, 2019; Baumeister, Henderson, Pow, & Advokat, 2012; Strohl, 2011). Daarom is het de moeite waard om ze nader voor het voetlicht te brengen: Wat waren het voor kinderen die behandeld werden met stimulantia? In welk opzicht verbeterden hun gedragsproblemen? Wat was die abnormale brein-functie meer precies? En kunnen we heden ten dage hier nog iets van leren?

Benzedrine als behandeling van gedragsproblemen

Bradley (1937) beschrijft kinderen die elk een maand of langer opgenomen waren in de Emma Pendleton Bradley kliniek (Providence, Rhode Island). Emma Pendleton Bradley was de dochter van het koppel George en Helen Bradley; George was een oudoom van Charles (Korr, 2022). Op 7-jarige leeftijd werd bij Emma de diagnose hersenontsteking gesteld, manifest in een ontwikkelingsstoornis en epileptisch insult. Later (vanaf 1918) kwam hersenontsteking (encefalitis) veelvuldig voor bij kinderen die de Spaanse griep overleefden, hoewel een causaal verband twijfelachtig is (McCall, Vilensky, Gilman, & Taubenberger, 2008). Encefalitis leidde tot mentale retardatie en bovenmatig problematisch gedrag. De formele diagnose van encefalitis was toentertijd overigens alleen post-mortem te stellen.

Na George's overlijden in 1906 werd het landgoed van de familie ingezet om een behandelcentrum in te richten voor zieke kinderen. Een van de eerste directeurs van dit centrum was Charles Bradley. In een eerdere publicatie beschrijft hij kliniek en kinderen (Bradley, 1936). De interventies in de kliniek bestonden voornamelijk uit het aanbieden van een gestructureerde omgeving die beschouwd werd als veilig, bemoedigend, en met mogelijkheden voor wat benoemd wordt als "zelf-expressie". Ook was er sprake van individuele psychotherapie, vermoedelijk met een psychodynamisch tintje. Er waren 50 bedden. Van 1931 tot 1936 waren 269 kinderen opgenomen die interne scholing en sportfaciliteiten en andere recreatieve opties kregen aangeboden. Tachtig van deze kinderen hadden de diagnose "behavior problem", ofwel niet-organische stoornis. De rest was voornamelijk neurologisch gekarakteriseerd, met als grootste groep 64 kinderen met convulsieve stoornis.

Amfetamine behoort net als cocaïne en methylfenidaat (Ritalin) tot de klasse van stimulantia die neurotransmissie via dopamine en noradrenaline bevorderen. Benzedrine is de handelsnaam van amfetamine. Als rationale voor het toepassen van benzedrine bij kinderen met probleemgedrag voert Bradley toentertijd recente studies bij volwassenen aan, waarvan de resultaten volgens hem aanleiding geven om een positieve respons bij zulke kinderen te verwachten. Later wordt door hem en een mede-auteur aangegeven dat het ging om volwassen patiënten met hypoactiviteit, lethargie en overmatige zelf-betrokkenheid (Bradley & Bowen, 1940), niet om hyperactiviteit, agressie of delinquentie. De onderzochte kinderen daarentegen werden eerder gekenmerkt door hyper- dan door hypo-activiteit.

Wat voor kinderen zaten in de groep die behandeld werd met Benzedrine? Het zijn er dertig, 9 meisjes en 21 jongens, in de leeftijd van 5 tot 13 jaar. De beschrijving van de aandoeningen van deze kinderen in 1937 is lang niet zo precies als die van de grotere groep in 1936. In 1937 volstaat Bradley met een korte schets van hun gedragsproblemen die ernstig genoeg waren voor hospitalisatie en reikten van leerproblemen en verstoord schoolgedrag tot

“retiring schizoid” en “the aggressive egocentric epileptic child” (p. 578). Intelligentie zou binnen het normale bereik vallen. Ook wordt er geen verband weergegeven tussen specifieke aandoeningen en de respons op benzedrine.

De kinderen werden drie weken lang dagelijks geobserveerd door een “special psychiatric nurse” (p. 578). Gedurende de tweede week kregen de kinderen dagelijks een dosis benzedrine, meteen na het opstaan. De eerste en de derde week golden als controleperiodes. Alle kinderen begonnen met 20 mg. Bij acht kinderen leidde dit tot onacceptabele gastro-intestinale bijwerkingen, waarna de dosis bijgesteld werd tot 10 mg. Gezien de huidige farmacotherapeutische richtlijn voor het voorschrijven van (dex)amfetamine zijn dit geen extreme doseringen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2024).

Met een beetje goede wil kunnen we de effecten van benzedrine als overwegend positief beschouwen: 73.3 procent van de kinderen laat enige tot spectaculair verbeterde schoolprestaties zien, en eveneens 73.3 procent positieve effecten op emotioneel gedrag. Deze percentages worden tegenwoordig genoemd als het gaat om de prevalentie van positieve respons op stimulantia bij kinderen met ADHD (Pagnier, 2023). De positieve effecten op emotioneel gedrag betroffen toegenomen ingetogenheid (bij 15 kinderen), een afname van stemmingswisselingen, euforie en toegenomen belangstelling voor de omgeving. Bij acht kinderen was er juist sprake van een negatief effect op emotie: meer huilen, bezorgde gelaatstuitdrukking en hyperactiviteit al dan niet gecombineerd met prikkelbaarheid en agressiviteit.

Een ander opmerkelijk aspect is dat de effecten van benzedrine acuut optreden na een eerste dosis en acuut verdwijnen bij onthouding. Volgens Bradley was zowel de verbetering in schoolprestatie als die in emotioneel gedrag onmiddellijk zichtbaar in de tweede week, om ook weer onmiddellijk te verdwijnen in de derde week. Ook de observatie van onmiddellijke positieve effecten past goed bij observaties in de moderne klinische praktijk: als stimulantia werken, werken ze ook heel snel, dit in tegenstelling tot vele andere middelen die ingezet worden in de psychiatrie. Om de balans compleet te maken benoemen we nog de door Bradley beschreven fysiologische effecten, die ook het karakter van ongewenste bijwerkingen hebben: bloeddruk-verhoging bij 15 kinderen; voorbijgaande lichte tot aanzienlijke verstoring van de slaap (bij 7); en verminderde eetlust of misselijkheid, zoals hij zegt, bij enkelen. Ook dit zijn geen cijfers die nopen tot sterke twijfel aan een gunstige balans tussen gewenste en ongewenste effecten.

Kortom, Bradley’s idee heeft goed uitgepakt, en inderdaad de toon gezet voor een inmiddels wijdverbreide behandelpraktijk voor kinderen met gedragsproblemen. Men kan zich natuurlijk afvragen hoe betrouwbaar, valide en kwantitatief de observaties van de “special psychiatric nurse” geweest zijn. Hetzelfde geldt voor de leerkrachten die rapporteerden in termen van toegenomen interesse en prestatie-motivatie. Niettemin zijn de positieve-

respons-percentages realistisch naar moderne maatstaven. Dit is eens te meer opmerkelijk omdat de relatie tussen moderne ADHD-diagnostiek en het globale narratief van Bradley ("schizoid", "epileptic", enz.) nogal onduidelijk is. Op z'n best kan vermoed worden dat van de 15 kinderen die reageerden met toegenomen ingetogenheid, een ongespecificeerd deel binnen het ADHD-spectrum valt, voor zover ze beschreven zijn als prikkelbaar, lawaaiig, agressief en dominant.

Benzedrine en het brein

Misschien ongewild, en ook maar gedeeltelijk, beantwoordt Bradley de vraag naar de diagnostiek in de afsluitende discussie vanuit een welhaast transdiagnostisch perspectief. Zoals eerder aangegeven verwijst hij kort naar electro-encephalografische (eeg) studies die abnormale brein-functie bij de (daarna) met stimulantia behandelde kinderen zouden bevestigen. Meer specifiek benoemt hij eeg-metingen bij 20 van de 30 behandelde kinderen. Let wel, dit gaat om gegevens die verzameld waren voorafgaande aan de benzedrine-behandeling. Het algemene beeld dat daaruit oprijst is weer sterk neurologisch. Bij 11 van de 20 kinderen zijn er prominente "spike and slow wave" patronen die kenmerkend zijn voor epilepsie. Verder blijken 10 van de 11 kinderen met dergelijke hersengolven met ingetogenheid te reageren op benzedrine. Tenslotte koppelt hij ook specifiek de langzame golven aan door andere auteurs beschreven condities van verstoord bewustzijn en verstoorde corticale functie. Met name dat laatste zou dan verbeterd worden door benzedrine, wat resulteert in vermindering van gedragsproblemen.

Reeds in die tijd was bekend dat het prototypische menselijke eeg gedomineerd werd door het alfa ritme, ofwel 8-12 pieken per seconde (hertz of Hz) (Berger, 1929). Meer precies gezegd (ofschoon toch nog vrij globaal): alfa over de achterste helft van het hoofd, en hogere (> 12Hz) beta-frequenties over de voorste helft. Alles wat gekenmerkt werd door een lagere frequentie werd dan beschouwd als "slow waves". Abnormaliteit behelsde vooral langzame golven over de voorste helft. In veel gevallen waren dit langzame golven van een enorme amplitude gecombineerd met scherpe pieken (de "spikes"), zoals die nog steeds geassocieerd worden met epilepsie (Jasper & Nichols, 1938). Maar er was ook een andere variant: normale amplitudes vergelijkbaar met die van het alfa-ritme, maar nog steeds aan de langzame kant. Dit laatste doet sterk denken aan sommige recentere observaties dat kinderen met ADHD gekenmerkt worden door een overmatige hoeveelheid theta-golven in het eeg (4-7 Hz; Arns, Conners, & Kraemer, 2013; Schutter & Kenemans, 2022).

Let wel, het gaat om *sommige* recente observaties. Er zijn genoeg redenen om de robuustheid van dit fenomeen in twijfel te trekken en te concluderen dat lang niet alle kinderen met ADHD een excessief theta-beeld laten zien (Arns et al., 2018; Boxum et al., 2024; Lansbergen, Arns, van Dongen-Boomsma, Spronk, & Buitelaar, 2011). Een ander recent idee is dat vooral kinderen die overmatig theta vertonen goed reageren op stimulantia, met name methylfenidaat (tegenwoordig de eerste keuze als het gaat om ADHD-medicatie). Ook

dit had Bradley in 1937 misschien dus al beschreven: de helft van zijn kinderen met gedragsproblemen had overmatige “slow waves”; en juist die kinderen reageerden goed op benzedrine. Helaas is de associatie tussen sterke theta en positieve methyلفenidaat-respons niet bijzonder robuust. Ze wordt wel gerapporteerd in wat kleinere studies (Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 2002; Clarke, Barry, McCarthy, Selikowitz, & Croft, 2002; Sari Gokten et al., 2019) maar niet gerepliceerd in een recente grotere (Arns et al., 2018). Het kan dus de moeite waard zijn om Bradley’s eeg-resultaten bij zulke kinderen nader te bekijken; misschien kijken we er tegenwoordig net op een andere manier naar?

In een publicatie van Jasper, Solomon en Bradley (1938) gaat het om een grotere groep kinderen (71). Allen waren opgenomen in Bradley’s kliniek, maar de relatie met de groep die Bradley eerder in 1937 beschreef is onduidelijk. De beschrijving van de kinderen omvat een bont allegaartje van indelingen aan de hand van neurologische status, soort gedragsproblemen, abnormale versus normale eeg patronen, soort abnormaliteit, en de prevalentie van “sub-alfa” golven (5-6 Hz). Samenhang tussen neurologie en gedrag enerzijds, en eeg-patronen anderzijds, wordt slechts in beperkte mate weergegeven. Opmerkelijk is ook dat gewag gemaakt wordt van verschillende controle-groepen (jong, oud, neurotypisch of “other nervous or mental disorders”), maar dat vervolgens met geen woord gerept wordt over de eeg-resultaten voor deze groepen. Wel wordt duidelijk dat eegs worden afgenomen terwijl de patiëntjes rustig lagen in een stille omgeving, en dat de eeg-sensoren geplaatst zijn op zowel anterieure als posterieure delen van de schedel, met referentie-locaties die vandaag de dag nog zeer gangbaar zijn.

De auteurs beschrijven de relatie tussen kenmerken van het eeg enerzijds en het effect van de daaropvolgende, in de kliniek gebruikelijke (niet-medicinale) interventies (hierboven beschreven) anderzijds. Op die manier kunnen de eeg-registraties dus gezien worden als een zogenaamde ‘baseline-meting’. Tegelijkertijd gaat dit dus niet over de effecten van medicatie, benzedrine of anderszins. Opmerkelijk is dat de auteurs reppen van observatie-periodes van een tot vier jaar, wat impliceert dat sommige eeg-afnames meer dan vier jaar voor de publicatie (in 1938) hebben plaats gevonden.

De belangrijkste resultaten waren als volgt. Normale eegs (19 kinderen) zijn prospectief geassocieerd met een matig tot sterk positief effect van de interventie in 64 procent van de gevallen. De 42 kinderen met abnormale eegs laten hoogstens een matig positief effect zien, en slechts in 25 procent van de gevallen. Een derde groep had eegs waarvan de normaliteit twijfelachtig is, waarvan 50 procent matige verbetering liet zien. Verder is de groep met abnormale eegs in tweeën verdeeld: alleen langzame golven (39 procent matige verbetering), versus langzame golven en epileptiform (18 procent matige verbetering).

Dit leidt tot een opmerkelijk patroon als het gecombineerd wordt met de eerdere rapportage van Bradley (1937). Daarin werd immers gesteld dat juist de helft van de (20) kinderen die

overmatige langzame eeg-golven vertoonden positief reageerden op benzedrine. In Jasper et al. (1938) daarentegen zouden overmatige langzame golven juist negatief geassocieerd zijn met een positief effect van niet-medicinale interventies. Dit doet denken aan wat tegenwoordig “precision psychiatry” of “personalized medicine” genoemd wordt. Precision psychiatry behelst de zoektocht naar en de mogelijke toepassing van specifieke individuele kenmerken (ook wel biomarkers genoemd) die indicatief zijn voor een specifieke interventie. In het geval van Bradley gaat het dan om de hoeveelheid langzame golven als biomarker die aangeeft of medicinale dan wel non-medicinale interventie kansrijker is. Vandaag de dag is er een enorme belangstelling voor precision psychiatry omdat traditionele diagnostiek vaak tekortschiet als het gaat om een indicatie voor behandeling. Het lijkt erop dat men in 1938 al soortgelijke afwegingen had.

Een groot deel van de kwantificaties van de golfpatronen zoals beschreven in de dertiger en veertiger jaren berust op “eyeballing”, waarbij het optreden van bijvoorbeeld langzame golven met het oog vastgesteld werd, hoogstens ondersteund door het gebruik van een lineaal. De ideale manier om bijdragen aan een tijdreeks van verschillende, elkaar overlappende frequenties te kwantificeren is via een Fourier-analyse. Hoewel dit principe al eeuwen bekend is, is het ondoenlijk om het toe te passen op honderden eegs (van verschillende individuen, maar ook voor verschillende locaties op het hoofd) zonder gebruik van een computer. Om dat te illustreren wordt de lezer verwezen naar een implementatie van Fourier-analyse met behulp van Excel-formules (zie Appendix). Voor nu betekent dit dat de kwantificering van het eeg in de beschreven observaties niet optimaal is geweest, met alle consequenties voor de nauwkeurigheid waarmee de genoemde verbanden met gedrag en gedragsverbetering vastgesteld zijn.

In de dertiger jaren zullen onderzoekers als Bradley en Jasper zich ongetwijfeld bewust geweest zijn van deze beperkingen. Niettemin kondigen Jasper et al. in 1938 aan dat “correlated studies of the effect of benzedrine and luminal are now in progress” (p. 654). De resultaten van deze studies zijn in 1939 gepubliceerd door Cutts en Jasper (1939), en ze zijn opvallend. Twaalf kinderen uit de steekproef beschreven in Jasper et al. (1938) werden gezien; alle 12 voldeden volgens de auteurs zowel klinisch als elektroencefalografisch aan de kwalificatie “epileptoid”. Dit is een opmerkelijke tegenstrijdigheid met het eigenlijke artikel van Jasper et al. waarin bij geen van de onderzochte kinderen expliciet sprake is van gedragsmatige symptomen van epilepsie. Achtereenvolgens waren er een voormeting (“baseline”), een meting na 6 dagen toediening van benzedrine (10 tot 30 mg), één na 3 dagen toevoeging van een kleine 100 mg fenobarbital (luminal), en één na 2 dagen toediening van alleen fenobarbital. Merk op dat fenobarbital een barbituraat is, of wel een stevige tranquilizer die tegenwoordig niet meer toegepast wordt vanwege risico’s op verslaving en overdosering. Globaal kunnen we dus een tegenovergesteld effect verwachten aan dat van benzedrine. Merk verder op dat dit de eerste beschrijving is van de effecten van benzedrine op zowel gedrag als eeg.

In de voormeting lieten 7 kinderen een dominant 5-7 Hz patroon zien, in sommige gevallen afgewisseld door “3 per second “petit-mal waves”” (petit mal is een ander woord voor absence). Acht kinderen vertoonden (daarnaast) perioden met uitgesproken dominantie van 2-4 Hz-golven. Vervolgens bleek benzedrine niet het minste effect te hebben op zowel de 5-7- als de 2-4-Hz-patronen. Daarentegen leidde fenobarbital tot een toename van de 5-7-Hz sterkte bij de kinderen die hierdoor gekenmerkt werden in de voormeting, en tot een afname van de 2-3-Hz sterkte bij de kinderen bij wie dit patroon in de voormeting domineerde. Vermeldenswaard is ook de toename onder fenobarbital van snelle beta-golven (24-32 Hz), omdat dit een fenomeen is dat later gerepliceerd is, vooral met benzodiazepinen.

Maar nu komt het: benzedrine verbeterde het gedrag (kinderen zouden minder actief en impulsief, en meer coöperatief en stipt geworden zijn), maar alleen in de 7 kinderen met geprononceerde 5-7-Hz in de voormeting. Dit is een mooie bevestiging van de eerdere observatie van Bradley (1937), hoewel niet uitgesloten kan worden dat het, al dan niet gedeeltelijk, om dezelfde kinderen gaat. En passant vermelden de auteurs dat een andere groep van 14 kinderen (“now being studied”, p. 1144) allen gekenmerkt werden door een dominant 5-6-Hz-patroon en verbeterd gedrag na benzedrine. Fenobarbital daarentegen leidde bij 9 van de 12 kinderen tot een toename in prikkelbaarheid, driftbuien, en impulsief en destructief gedrag.

Samenvattend: benzedrine verbetert gedrag, maar alleen bij kinderen met 5-6-Hz-dominantie. Fenobarbital versterkt 5-6-Hz-dominantie en verslechtert gedrag; tevens onderdrukt het 2-3-Hz-sterkte, mogelijk toch een anti-epileptisch effect. Het ontbrekende puzzel-stukje is de afwezigheid van benzedrine effecten op het eeg. Een inventieve interpretatie van Cutts en Jasper is dat benzedrine wel een effect heeft op de emotionele (waarschijnlijk subcorticaal gemedieerde) reactie op de corticale stoornis, maar niet op die stoornis zelf. De vondst lijkt op het eerste gezicht haaks te staan op recenter gedocumenteerde reducerende effecten in de 5-6-Hz range van stimulantia zoals cafeïne en nicotine (Kenemans, 2020), alsook dexamfetamine (32 mg; Albrecht et al., 2016). Deze recente publicaties betreffen uitsluitend acute effecten (binnen een paar uur na toediening) bij volwassenen. Het zou kunnen dat dat anders ligt bij Cutts en Jasper: dagenlange toediening met een eeg-meting die mogelijk plaatsvond op een dag dat er niet toegediend werd. Modernere studies naar de lange-termijn effecten van stimulantia op eeg betreffen uitsluitend methylfenidaat. In een onderzoek gerapporteerd in 2002 werden bij kinderen met ADHD de effecten van 6 maanden toediening van methylfenidaat op het eeg gemeten. Inderdaad werd er een significante afname van theta (4-7 Hz) gevonden, zowel ten opzichte van een baseline-meting voor behandeling, als vergeleken met een groep kinderen met ADHD die in dezelfde periode niet behandeld was (Clarke, Barry, Bond, McCarthy, & Selikowitz, 2002). Merk op dat deze laatste groep niet random geselecteerd was, en verder dat de kinderen met medicatie deze ook innamen op de dag van de effect-meting. Latere studies naar dergelijke effecten van

methylenidaat werden vooral gekenmerkt door afwijkende kwantificatie-methodes, klein steekproeven, en afwezigheid van een controle-groep zonder medicatie (Isiten, Cebi, Sutcubasi Kaya, Metin, & Tarhan, 2017; Loo et al., 2016; Takahara et al., 2023). Al met al gaat het om een verzameling niet al te sterke studies die geen reden vormt om de afwezigheid van benzedrine-effecten op het eeg, zoals gerapporteerd door Cutts en Jasper (1939) in twijfel te trekken.

Benzedrine en ingetogenheid

Ondertussen zat Bradley zelf ook niet stil. In 1940 verscheen wederom een artikel van zijn hand, samen met Margaret Bowen, een “registered nurse” (Bradley & Bowen, 1940). Hier gaat het om 100 kinderen (23 V, 77 M) uit het Emma Pendleton Bradley home. Behandeling met benzedrine strekt zich uit van dagen tot weken. Ook wordt uitgelegd waarom placebo’s eigenlijk niet nodig zijn in dit soort onderzoek: het grootste deel van de kinderen is niet anders gewend dan de dagelijkse “swallowing several pills” (p. 94). De resultaten kunnen opnieuw veelbelovend genoemd worden. Eenenzestig van de 100 kinderen worden gekenmerkt door gedragsstoornis met psychogene oorsprong. Bij de overige kinderen wordt gerept over convulsieve stoornis (n=15), maar ook schizoïdie, en neurologische factoren. Maar liefst 72 kinderen lieten een gedragsverbetering zien, de meeste in de zin dat ze ingetogener werden, anderen meer in termen van alertheid en schoolprestaties. Eenentwintig kinderen lieten geen effect zien, en zeven een verslechtering (toename in hyperactiviteit en prikkelbaarheid). De toelichting bij het begrip “ingetogen” is bijna poëtisch te noemen: het betreft vooral het sociale aspect van het gedrag, waarbij kinderen rustiger lopen en bewegen, zachter praten, minder de confrontatie zoeken, en vaker rustig spelen of lezen, daar waar ze voorheen “wandered aimlessly about antagonizing and annoying others” (p. 95). Opnieuw wordt benadrukt dat de benzedrine-effecten vrij acuut zijn (soms binnen een uur) en in het geheel niet duurzaam. Nergens is er sprake van ook maar de geringste verwachting dat een kind ooit wenselijk functioneert zonder de dagelijkse portie benzedrine. Een gelukkige bijkomstigheid is dan weer dat de positieve effecten ook na drie tot zes maanden dagelijks gebruik onverminderd aanwezig blijken, met een onmiddellijke terugval als de toediening van benzedrine dan alsnog gestaakt wordt. Tegelijkertijd zijn bijwerkingen als slapeloosheid, verlies van eetlust, misselijkheid, lichte tremor en sympathische activatie van voorbijgaande aard of anderszins van aanvaardbaar niveau.

Een interessante toevoeging van Bradley en Bowen is de uitsplitsing van gedragsverbetering naar initiële casus-beschrijving. Voor psychogene origine is er positieve respons in 70 procent van de gevallen. Voor de 15 kinderen met convulsieve stoornis ligt dit zelfs op 80 procent. Het zou interessant geweest zijn om ook hier eeg-informatie te hebben, maar daarover wordt niet gerept. Werden de 70 procent responders in de psychogene groep weer gekenmerkt door dominante 5-6-Hz oscillaties? En was dat misschien ook zo in de 12 responderende kinderen met convulsieve stoornis?

Uiteindelijk zal in 1944 de term “theta” gemunt worden voor eeg-oscillaties in het frequentie-bereik van 4 tot 7 Hz (Walter & Dovey, 1944). Negen jaar later verschijnt het artikel waarin voor het eerst eegs met een uitgesproken theta-signatuur worden beschreven voor de REM-slaap, maar ook voor de niet-REM-slaap (Aserinsky & Kleitman, 1953). Een jaar daarvoor is methylfenidaat (Ritalin) in beeld. Over een range van doseringen wordt het gezien als een milder stimulantium, met kortere halfwaarde tijd (2 versus 7-30 uur in het geval van benzedrine) en minder psychotogeen (Baumeister et al., 2012). In een van de eerste publicaties over de positieve cognitieve effecten van methylfenidaat bij kinderen met probleemgedrag (Zimmerman & Burgemeister, 1958) worden vooral de minder sterke sympathische en (daarmee) minder anxiogene effecten van methylfenidaat, vergeleken met amfetamine benoemd; men stelt zelfs dat “a drug on a physiological scale halfway between caffeine at the lower end of the scale and benzedrine at the upper end, would be a good drug” (p. 323).

Ter afsluiting van al dit farmacologische en neurofysiologische geweld staan we nog eens stil bij de oorspronkelijke overwegingen en rationale van Bradley. Daarbij vallen vooral de genuanceerde opvattingen over het gebruik van farmaca voor gedragsproblemen bij kinderen op. Zo stellen Bradley en Bowen (1940) dat de farmacologische benadering nimmer de plaats in kan nemen van interventies waarbij psychotherapie gebruikt wordt om emotionele problemen op te lossen of om te oefenen in de omgang met toekomstige problemen. Tegelijkertijd stellen zij vast dat wanneer zulke interventies niet mogelijk zijn of niet snel genoeg werken, het gebruik van onmiddellijk effectieve medicatie absoluut aan te raden is. In een review uit 1942 gaat Bradley in op zorgen van ouders over stemmingsverandering als gevolg van, en meer algemeen morele bezwaren tegen, het gebruik van medicatie om sociaal gedrag en schoolprestaties te verbeteren. Volgens hem is het tegenargument vanzelfsprekend “if the child is happier and achieves sufficient success and self-confidence to discontinue the medication later”(p. 775; Bradley, 1942).

Tot besluit keren we terug naar onze onderzoeksvragen. Wat waren het voor kinderen die behandeld werden (met benzedrine en anderszins)? Uit het voorgaande mag blijken dat dit niet al te overzichtelijk weergegeven is, maar dat het bij een aanzienlijk deel gaat om “psychogene” problematiek waarvan in een groot aantal gevallen de beschrijving past bij het moderne label ‘ADHD’. Voor zover de gedragsproblemen verminderden, betrof dit een toename in ingetogenheid, of een verbetering van schoolprestaties, of beide. Wat was de abnormale brein-functie meer precies? Als er sprake is van zulke abnormaliteiten dan gaat het globaal om twee groepen. De eerste groep laat epileptiform eeg zien, zonder dat er sprake is van consistente gedragsmatige symptomen van epilepsie. De andere groep kenmerkt zich eveneens door relatief langzame golven over de voorste helft van het hoofd maar die werden niet als epileptiform beoordeeld en lijken voor een deel samen te vallen met de typische theta golven zoals die later met ADHD geassocieerd zijn. Op een meer anekdotisch niveau lijkt er zelfs een verband te zijn tussen het optreden van langzame

golven en een positieve respons op benzedrine. Kunnen we hier vandaag de dag nog iets van leren? Dat hangt af van het perspectief. De manier waarop in de dertiger jaren het verband gepostuleerd is tussen langzame golven en een daaropvolgend positief effect van stimulantia biedt geen nieuwe gezichtspunten voor de wisselvalligheid van dit verband zoals die terug te vinden is in meer recente publicaties. Integendeel, voor zover heden ten dage het eeg voorspellende waarde voor therapie-succes heeft, zal dat gaan om meer geavanceerde eeg-analyses met behulp van bijvoorbeeld machine learning (Wu et al., 2020). Verder werd er al in die tijd gerapporteerd dat positieve effecten van medicatie acuut optraden en ook weer acuut verdwenen als de behandeling gestaakt werd. Ook leek toen al duidelijk dat zo'n behandeling jaren voortgezet kon worden zonder afname van het effect. Misschien de opmerkelijkste bevinding betreft de observatie van Jasper et al. (1938) dat vooral kinderen met een normaal eeg (alfa achterop, beta voorop) baat hebben bij psychotherapie van enige soort.

Dat zou dan één preliminaire vorm van precision psychiatry zijn; zoals gezegd, precision psychiatry behelst de zoektocht naar en de mogelijke toepassing van specifieke individuele kenmerken die indicatief zijn voor een specifieke interventie. Een andere vorm betreft het geobserveerde verband tussen het optreden van langzame eeg-golven en het gunstige effect van stimulantia. Zoals echter eerder opgemerkt, geldt dat verband inmiddels niet meer als robuust. Even goed was Bradleys initiële observatie een eerste stap op weg naar moderne invullingen van precision psychiatry zoals het gebruik van machine learning voor eeg-analyse.

Dankbetuiging

Dank voor kritisch commentaar op eerdere versies van dit artikel gaat uit naar Erik van Beuningen, Marlice van Dijk, Gijs Holleman, Chris Janssen, Harald Merckelbach, Fren Smulders, Remco de Waard.

Auteur

Leon Kenemans is werkzaam als hoogleraar Biopsychologie en Psychofarmacologie aan de Universiteit Utrecht, afdeling Psychologische Functieleer, Helmholtz-instituut.

Appendix

Open de Excel-file FourierPowerMetPlot (auteurs: Kenemans & Janssen). In A4 t/m B15 kan ingesteld worden welke frequenties met welke sterkte in het gesimuleerd (gegeneerd) signaal opgenomen worden, alsmede de sterkte van de ruis (random getallen, dus relatief hoge frequenties). Voor een typisch posterieur EEG signaal staat bijv. theta (6 Hz) op 2 (μ Volt), alfa (10 Hz) op 5 en beta (20 Hz) op 3.

De kolommen aan de linker kant (A t/m D) vanaf rij 20 bevatten het volgens deze parameters gespecificeerde signaal. Het gaat om een tijdreeks van in totaal 2 seconden; dit komt

overeen met een oplossend frequentie vermogen van 0.5 Hz. De voorgeprogrammeerde plot laat het signaal grafisch zien (kolom D). De tijdreeks van 2 seconden bevat 200 waarden per seconden, daarom is de hoogst mogelijke frequentie die adequaat geanalyseerd kan worden 100 Hz.

Aan de rechterkant bevindt zich de Fourier-analyse. Die kapitaliseert op het feit dat we in de praktijk niet weten wat de frequentie-compositie is van het te analyseren signaal. Om die te doorgronden nemen we onze toevlucht tot een regressie-analyse van dat signaal op een combinatie van sinus en cosinus predictoren. De twee regressie-coëfficiënten die daaruit komen zijn identiek aan de zogenaamde Fourier-coëfficiënten. De Pythagoras-formule waarmee daaruit de power voor een specifieke frequentie (vul die in in cel E8) berekend wordt, alsmede het resultaat daarvan, is te vinden in cel F8. Als alles klopt komt die waarde overeen met het kwadraat (power) van wat je voor die frequentie ingevuld hebt qua sterkte in cellen B7 t/m B15.

Literatuur

- Albrecht, M. A., Roberts, G., Price, G., Lee, J., Iyyalol, R., & Martin-Iverson, M. T. (2016). The effects of dexamphetamine on the resting-state electroencephalogram and functional connectivity. *Hum Brain Mapp*, 37(2), 570-588. doi:10.1002/hbm.23052
- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2013). A decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord*, 17(5), 374-383. doi:10.1177/1087054712460087
- Arns, M., & Sterman, B. (2019). *Neurofeedback: How it all started*. Nijmegen: Brainclinics Insights.
- Arns, M., Vollebregt, M. A., Palmer, D., Spooner, C., Gordon, E., Kohn, M., . . . Buitelaar, J. K. (2018). Electroencephalographic biomarkers as predictors of methylphenidate response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 28(8), 881-891. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.06.002
- Aserinsky, E., & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274. doi:10.1126/science.118.3062.273
- Baumeister, A. A., Henderson, K., Pow, J. L., & Advokat, C. (2012). The early history of the neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Hist Neurosci*, 21(3), 263-279. doi:10.1080/0964704x.2011.595649
- Berger, H. (1929). Über das elektroenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatrie Nervenkrankheit*, 87, 527-570.
- Boxum, M., Voetterl, H., van Dijk, H., Gordon, E., DeBeus, R., Arnold, L. E., & Arns, M. (2024). Challenging the Diagnostic Value of Theta/Beta Ratio: Insights From an EEG Subtyping Meta-Analytical Approach in ADHD. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. doi:10.1007/s10484-024-09649-y
- Bradley, C. (1936). Children's hospital for neurological and behavior disorders. *Journal of the American Medical Association*, 107(9), 650-653. doi:10.1001/jama.1936.02770350018007
- Bradley, C. (1937). The behavior of children receiving benzedrine. *American Journal of Psychiatry*, 94, 577-585.

- Bradley, C. (1942). Problem children: electroencephalographic diagnosis and pharmacological treatment. *Connecticut state medical journal*, 6, 773-777.
- Bradley, C., & Bowen, M. (1940). Amphetamine (Benedrine) Therapy of Children's Behavior Disorders. *American Journal of Orthopsychiatry*, 11, 92-103.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Bond, D., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002). Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 164(3), 277-284.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002). EEG differences between good and poor responders to methylphenidate and dexamphetamine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 113(2), 194-205.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., Selikowitz, M., & Croft, R. J. (2002). EEG differences between good and poor responders to methylphenidate in boys with the inattentive type of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 113(8), 1191-1198.
- Cutts, K. K., & Jasper, H. H. (1939). Effect of benzedrine sulfate and phenobarbital on behavior problem children with abnormal electroencephalograms. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 41(6), 1138-1145.
doi:10.1001/archneurpsyc.1939.02270180066006
- Farmacotherapeutisch Kompas (2024). <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>. (2024). 20 november.
- Isiten, H. N., Cebi, M., Sutubasi Kaya, B., Metin, B., & Tarhan, N. (2017). Medication Effects on EEG Biomarkers in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin EEG Neurosci*, 48(4), 246-250. doi:10.1177/1550059416675232
- Jasper, H., Solomon, P., & Bradley, C. (1938). Electroencephalographic Analyses of Behavior Problem Children *American Journal of Psychiatry*, 95, 641-658.
- Jasper, H. H., & Nichols, I. C. (1938). Electrical signs of cortical function in epilepsy and allied disorders. *American Journal of Psychiatry*, 94, 835-850.
- Kenemans, J. L. (2020). *Psychopharmacology*. Amsterdam: Boom.
- Korr, M. (2022). www.rimed.org/rimedicaljournal/2022/05/2022-05-76-heritage-korr.pdf.
- Lansbergen, M. M., Arns, M., van Dongen-Boomsma, M., Spronk, D., & Buitelaar, J. K. (2011). The increase in theta/beta ratio on resting-state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by slow alpha peak frequency. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(1), 47-52.
doi:10.1016/j.pnpbp.2010.08.004
- Loo, S. K., Bilder, R. M., Cho, A. L., Sturm, A., Cowen, J., Walshaw, P., . . . McCracken, J. T. (2016). Effects of d-Methylphenidate, Guanfacine, and Their Combination on Electroencephalogram Resting State Spectral Power in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 55(8), 674-682.e671. doi:10.1016/j.jaac.2016.04.020
- McCall, S., Vilensky, J. A., Gilman, S., & Taubenberger, J. K. (2008). The relationship between encephalitis lethargica and influenza: a critical analysis. *J Neurovirol*, 14(3), 177-185.
doi:10.1080/13550280801995445
- Pagnier, M. (2023). Predicting the Response of Children and Adolescents With ADHD to Methylphenidate: A Systematic Review. *J Atten Disord*, 27(12), 1377-1392.
doi:10.1177/10870547231177234
- Sari Gokten, E., Tulay, E. E., Beser, B., Elagoz Yuksel, M., Arikan, K., Tarhan, N., & Metin, B. (2019). Predictive Value of Slow and Fast EEG Oscillations for Methylphenidate Response in ADHD. *Clin EEG Neurosci*, 50(5), 332-338.
doi:10.1177/1550059419863206

- Schutter, D. J. L. G., & Kenemans, J. L. (2022). Theta-Beta Power Ratio: An Electrophysiological Signature of Motivation, Attention and Cognitive Control. In P. A. Gable, M. W. Miller, & E. M. Bernat (Eds.), *The Oxford Handbook of EEG Frequency* (pp. 352–C315.P170). Oxford: Oxford University Press.
- Strohl, M. P. (2011). Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J Biol Med*, 84(1), 27-33.
- Takahara, Y., Ota, T., Nakanishi, Y., Ueda, S., Jurica, P., Struzik, Z. R., . . . Ogawa, K. (2023). Exploration of electroencephalogram response to MPH treatment in ADHD patients. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 332, 111631. doi:10.1016/j.pscychresns.2023.111631
- Walter, W. G., & Dovey, V. J. (1944). Electro-encephalography in cases of sub-cortical tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 7(3-4), 57-65. doi:10.1136/jnnp.7.3-4.57
- Wu, W., Zhang, Y., Jiang, J., Lucas, M. V., Fonzo, G. A., Rolle, C. E., . . . Etkin, A. (2020). An electroencephalographic signature predicts antidepressant response in major depression. *Nature Biotechnology*, 38(4), 439-447. doi:10.1038/s41587-019-0397-3
- Zimmerman, F. T., & Burgemeister, B. B. (1958). Action of methyl-phenidylacetate (ritalin) and reserpine in behavior disorders in children and adults. *Am J Psychiatry*, 115(4), 323-328. doi:10.1176/ajp.115.4.323

Summary

ADHD-diagnosed people often respond favorably to stimulants. This poses a paradox: How can substances that promote activity in brain and behavior benefit people who are already over-active? An explanation was proposed already in 1937 by Charles Bradley. At that time Bradley and other researchers and clinicians described the first attempts to help children with behavior problems by administering the stimulant Benzedrine (amphetamine). The results they describe are generally positive. They also included EEG measures (brain potentials) to further elucidate why certain interventions (stimulant or otherwise) do (not) work. The current article presents a brief history of this early use of stimulants and other interventions, in combination with EEG assessments: Who were those children? How did their brain waves look? And what can we learn from it today?