

rivm

Rapport 350021001/2009

E.L. Büchner et al.

Voeding en ADHD

RIVM-rapport 350021001/2009

Voeding en ADHD

F.L. Büchner
J. Ezendam
M.J. Tijhuis
W. Mennes
H. van Loveren
S.W. van den Berg

Contact:
Saskia van den Berg
Centrum voor Voeding en Gezondheid
saskia.van.den.berg.@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van Kennisvraag V 5.4.21 Voeding en ADHD

© RIVM 2009

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Voeding en ADHD

Uit een literatuurstudie van het RIVM kunnen op dit moment geen concrete voedingsadviezen afgeleid worden om symptomen van ADHD te verminderen. Een relevant effect van voeding op ADHD kan onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd worden. Er zijn daarvoor te weinig grote en kwalitatief goede studies uitgevoerd. Er zijn wel aanwijzingen voor een relatie tussen voeding en ADHD, maar aanvullend onderzoek is nodig. Dit is wenselijk, omdat voeding mogelijk het gebruik van medicatie voor ADHD-klachten kan verminderen of voorkomen.

Dit rapport bevat een overzicht van studies naar de invloed van voedingscomponenten en specifieke diëten op het gedrag van kinderen met ADHD. Het gaat hierbij om de afzonderlijke voedingscomponenten omega-3- en omega-6-vetzuren, zink, magnesium, ijzer, gluten en additieven. Voor vetzuren worden gunstige effecten gevonden, maar deze zijn klein en klinisch niet relevant. Naar de effecten van zink, magnesium, ijzer en gluten zijn tot op heden te weinig studies uitgevoerd om een eenduidige conclusie te kunnen trekken. Van de additieven zijn voornamelijk kleurstoffen onderzocht. Als er al een effect op gedrag is, is dit waarschijnlijk klein en niet specifiek voor ADHD.

Daarnaast zijn drie specifieke diëten bekeken, waarin bepaalde bestanddelen van de voeding vermeden worden: het 'Feingold'-dieet, het 'oligoantigeen'-dieet en het 'Pelsser-Voeding en Gedrag'-dieet. De studies geven aanwijzingen dat een deel van de kinderen profijt kan hebben van deze diëten. Of dit daadwerkelijk zo is, zo ja bij welke kinderen en welke werkingsmechanismen hierachter liggen, is (nog) niet wetenschappelijk aangetoond. Een complicerende factor hierbij is dat de meest effectieve dieetsamenstelling per individu wordt vastgesteld.

Trefwoorden:
ADHD, Voeding

Abstract

Diet and ADHD

This literature study from RIVM does not support concrete dietary guidelines for a reduction in ADHD symptoms. No scientifically substantiated relevant effect of diet on ADHD was found. There are no sufficient high quality studies in this area. Some indications for a relationship between diet and ADHD were observed, but additional research is needed to verify these indications. This research is advisable because a change in dietary patterns in ADHD patients can possibly decrease or prevent medication use.

In this report an overview of studies on the relationship between ADHD and dietary factors or diets is presented. We investigated the dietary factors omega-3 and omega-6 fatty acids, zinc, magnesium, iron, gluten and additives. There are too little studies on the relationship between ADHD and zinc, magnesium, iron and gluten to draw any conclusions. We did find a small, but clinical irrelevant effect of fatty acid supplementation on ADHD. Of the additives, mainly colouring agents are investigated. There seems to be a small effect of these agents on behaviour, but this is not specifically ADHD.

Furthermore, we investigated three different diets: the 'Feingold'-diet, the 'oligoantigene'-diet and the 'Pelsser-Voeding en Gedrag'-diet. Studies indicate that some children may benefit from these diets. Whether this is a true effect, and if so, which children and which mechanism is responsible for this effect cannot be scientifically substantiated. A complicating factor is that an effective diet composition has to be determined for each individual separately.

Key words:
ADHD, diet

Inhoud

Samenvatting		7
Lijst met afkortingen		8
1	Inleiding	9
1.1	Aanleiding	9
1.2	ADHD	10
1.3	Vraagstellingen	12
1.4	Opzet van het rapport	12
2	Methode	15
2.1	Literatuurverzameling	15
2.1.1	<i>In- en exclusiecriteria</i>	15
2.2	Klinische relevantie	15
2.2.1	<i>Verandering in gedragsscore en Conner's Rating Scale</i>	16
2.2.2	<i>'Effect size'</i>	17
3	Voedingsfactoren en ADHD	19
3.1	Vetzuren	19
3.2	Zink, ijzer en magnesium	20
3.3	Allergie en voedselovergevoeligheid	22
3.3.1	IgE-gemedieerde voedselallergie	23
3.3.2	Glutenovergevoeligheid	23
3.4	Additieven	24
4	Diëten en ADHD	25
4.1	Feingold-dieet	25
4.1.1	Verbreding Feingold-eliminatie-dieet	30
4.2	Oligoantigeendieet	31
4.3	Eliminatie-dieet van Pelsser	33
5	Discussie en aanbevelingen	35
5.1	Belangrijkste bevindingen	35
5.2	Beperkingen	36
5.3	Aanbevelingen	37

Literatuur	39
Bijlage 1: Overzicht literatuur vetzuren en ADHD	45
Bijlage 2: Overzicht literatuur zink, ijzer en magnesium en ADHD	47
Bijlage 3: Overzicht literatuur glutenovergevoeligheid en ADHD	49
Bijlage 4: Overzicht literatuur additieven en Feingold-dieet en ADHD	51
Bijlage 5: Overzicht literatuur verbreding van het Feingold-dieet en ADHD	57
Bijlage 6: Overzicht literatuur oligoantigeendieet en ADHD	59
Bijlage 7: Overzicht literatuur Pelsser-Voeding en Gedrag-dieet en ADHD	61

Samenvatting

Er zijn verschillende aanwijzingen gevonden in de wetenschappelijke literatuur voor een relatie tussen ‘Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder’ (ADHD) en verschillende voedingsfactoren en diëten. Supplementen met omega-3- en omega-6-vetzuren hebben een gunstig effect op de symptomen van ADHD-patiënten. Deze effecten zijn echter klinisch irrelevant. Voor een relatie met zink en ijzer zijn mogelijke biologische mechanismen gevonden die lopen via het dopaminesysteem. Op dit moment zijn er echter nog te weinig studies naar het effect van zink en ijzer op ADHD-symptomen. Ook naar de relatie tussen magnesium en glutenovergevoeligheid en ADHD zijn nog maar weinig, en vooral kleine studies uitgevoerd. Voor de verschillende bekende diëten zoals Feingold-dieet, oligoantigeen-dieet en het Pelsser-Voeding en Gedrag-dieet zijn er aanwijzingen voor relevante effecten in een deel van de kinderen met ADHD. Het is onbekend hoe deze voedingsmiddelen invloed hebben op het gedrag. De voedingsmiddelen die invloed kunnen hebben op gedrag verschillen per kind, en een individuele aanpak lijkt noodzakelijk om te bepalen welke voedingsmiddelen een kind beter kan vermijden.

Voldoende wetenschappelijk bewijs voor een klinisch relevant effect op ADHD is voor geen van de individuele voedingsfactoren of de speciale diëten beschikbaar. Aan de onderzoeken die tot nu toe zijn uitgevoerd op het gebied van voeding en ADHD zijn de nodige kanttekeningen te plaatsen. De studies zijn vaak uitgevoerd in kleine populaties, er wordt niet altijd een controlegroep meegenomen zonder de interventie in kwestie en de onderzoeken zijn niet altijd blind uitgevoerd. Daarnaast zijn de gemeten effecten vaak klein en klinisch irrelevant.

Er is kortom verder onderzoek nodig. Er zijn nog te weinig studies naar de effecten van zink, magnesium, ijzer en gluten zodat een conclusie over hun effect nog niet te trekken is. Daarnaast zijn er misschien nog andere factoren die mogelijk een effect kunnen hebben op ADHD, die nog niet onderzocht zijn. Onderzoeken naar effecten van omega-3- (en omega-6-vetzuren) zouden zich vooral moeten richten op de wijze en de dosis van het toedienen. Het Feingold-dieet, de uitbreiding op het Feingold-dieet, het oligoantigeendieet en het dieet van Pelsser, moeten beter worden onderbouwd, met grotere studies die ook specifiek kijken naar het werkingsmechanisme. Ook de effecten van de diëten op langere termijn zijn nog onbekend. Studies die de fysiologische achtergrond van ADHD bekijken en de mogelijke interacties van voedingsfactoren op de belangrijke fysiologische processen zijn ook nodig om beter inzicht te krijgen. Hierbij zou prospectief epidemiologisch onderzoek richting kunnen geven. Het is derhalve op dit moment nog niet mogelijk om concrete en wetenschappelijk onderbouwde voedingsadviezen te geven voor klinisch relevante vermindering in symptomen van ADHD.

Lijst met afkortingen

ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
CRS	Conners' Rating Scale
-P	Conners' Parent Rating Scale
-T	Conners' Teacher Rating Scale
-H	Conners' Health-carer Rating Scale
CPRS-R:S	Verkorte versie van CPRS
DSM	Diagnostic Statistical manual of Mental Disorders
DBPCVP	Dubbelblinde placebo-gecontroleerde voedsel-provocatie
DHA	Docosahexaenoic acid (omega-3-vetzuur)
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	Eicosapentaenzuur (meervoudig onverzadigd omega-3-vetzuur).
IgE	Immunoglobuline E
PUFA	Polyunsaturated fatty acids (meervoudig onverzadigde vetzuren)
RCT	Randomized Controlled Trial

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) is een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit. In de berichtgeving van de laatste jaren wordt het beeld gevormd dat het aantal kinderen met ADHD is toegenomen. Wetenschappelijk onderzoek ondersteunt deze stijging in prevalentie niet.¹ De onderzoekers stellen dat de diagnose ADHD wel vaker gesteld wordt maar dit lijkt op het eerste gezicht het beste te verklaren door betere bekendheid bij hulpverleners, leerkrachten en ouders.¹ Wel bevestigen zij een toename van het gebruik methylfenidaat, een psychostimulantium, beter bekend onder de merknaam Ritalin. Vanaf 2000 is het gebruik van Ritalin verdrievoudigd.² Verklaringen hiervoor zouden zijn dat er langer wordt doorgegaan met de medicatie en dat de dosering is toegenomen. Tevens is medicatie onder adolescenten en volwassenen met ADHD toegenomen.¹

Voeding en/of specifieke voedingsstoffen worden frequent in relatie gebracht met ADHD. Er verschijnen met enige regelmaat berichten in de media over de mogelijke relaties tussen voeding en gedrag. In 2007 publiceerden McCann et al. in *The Lancet* de resultaten van een gerandomiseerde dubbel blind placebo gecontroleerde studie waarbij het effect van (2 mengsels van) 6 kleurstoffen en een veelgebruikt conserveermiddel op het gedrag van een groep 3-jarigen en een groep 8- tot 9-jarigen uit de algemene (Engelse) bevolking wordt onderzocht³. Ze concludeerden dat deze stoffen leiden tot hyperactiviteit en speculeerden dat dit educatieve (leergedrag) en sociale (relatievorming) gevolgen kan hebben. De Europese Commissie heeft daarop de 'European Food Safety Authority' (EFSA) de opdracht gegeven om bovengenoemde studie nader te onderzoeken. De EFSA concludeerde dat er inderdaad aanwijzingen zijn, zij het beperkte, voor een effect op gedrag, maar dat de studie niet gebruikt kan worden om de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) van de individuele kleurstoffen in de mengsels te wijzigen.⁴ De redenen daarvoor waren dat 1) de waargenomen effecten niet consistent waren voor de twee testmengsels, de twee leeftijdsgroepen en de gedragsbeoordelaars (ouders, leraren, onafhankelijk), 2) er geen individuele stoffen zijn getest en 3) de klinische relevantie, bijvoorbeeld het effect op leergedrag, niet duidelijk is. Ook een onderzoek van Pelsser et al. (2009) heeft veel media-aandacht gekregen. Zij hebben een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd bij kinderen met ADHD. De helft van de kinderen moesten zich houden aan een streng eliminatiedieet. Na negen weken was bij deze kinderen een daling in ADHD-symptomen zichtbaar van ongeveer 70% terwijl de controlegroep niet veranderde.⁵

Bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is op dit moment onvoldoende bekend welke wetenschappelijke kennis beschikbaar is op het vlak van ADHD en voeding. Zijn er

effecten van voeding op symptomen van ADHD? Hoe groot zijn deze effecten? Is het mogelijk om met veranderingen in de voeding van ADHD-patiënten de medicalisering van deze patiënten terug te dringen? Maar ook is onbekend welke kennislacunes er zijn. Hierdoor zijn er onvoldoende handvatten om advies over de relatie tussen voeding en ADHD te kunnen uitdragen.

In dit hoofdstuk wordt eerst de aandoening ADHD toegelicht (paragraaf 1.2), vervolgens worden de vraagstellingen geformuleerd (paragraaf 1.3) en tenslotte wordt de opzet van het rapport beschreven (paragraaf 1.4).

1.2 ADHD

Kinderen met ADHD zijn rusteloos, impulsief en kunnen zich moeilijk concentreren.⁶ De laatste editie van de ‘Diagnostic and statistical manual of mental Disorders’ (DSM-IV) maakt onderscheid tussen drie verschillende typen van ADHD: het aandachtszwakke, het hyperactief/impulsieve en het gecombineerde subtype. Het gecombineerde type komt in grote lijnen overeen met de ‘hyperkinetic disorder’ in de ICD 10-classificatie.⁷ In Box 1 zijn de symptomen van de drie subtypen samengevat. Daarnaast staan in Box 1 de overige kenmerken waar aan voldaan moet worden om tot de diagnose ADHD te komen volgens de DSM-IV.⁸ Bij de diagnostiek moeten zowel de gezinssituatie als de situatie op school meegenomen worden en dient de informatie van meer dan één bron afkomstig te zijn.⁷ Het vaststellen van ADHD-symptomen is in Nederland de verantwoordelijkheid van de huisarts.⁹ Wanneer de huisarts ADHD vermoedt, stuurt de huisarts de patiënt door naar de jeugd geestelijke gezondheidszorg (jeugd-GGZ). Bij de jeugd-GGZ vindt dan een volledig diagnostisch onderzoek plaats en wordt ook de behandeling vastgesteld.⁹ In de praktijk worden kinderen en jongeren met ADHD echter ook vaak door de huisarts met medicatie behandeld, zonder advies van een specialist.⁹

De prevalentie van ADHD bij kinderen onder de 16 jaar is naar schatting 3-5%; bij adolescenten is dit ongeveer 1,5% en bij volwassenen naar schatting rond de 1%.⁸ ADHD wordt 2-3 keer zo vaak gediagnosticeerd bij jongens vergeleken met meisjes.⁹ Jongens met ADHD vertonen vaker de symptomen hyperactiviteit, impulsiviteit en gedragsproblemen. Meisjes met ADHD vertonen juist vaker de symptomen van intellectuele beperkingen en internaliserende problemen.⁶ Hierdoor wordt de diagnose ADHD bij meisjes vaak niet gesteld.

Hoe ADHD precies ontstaat, is niet bekend. De etiologie is complex. Zowel genetische factoren als omgevingsfactoren, spelen een rol. Deze factoren verschillen per individu met ADHD.¹⁰ Bekend is dat het dopaminesysteem een belangrijke rol speelt bij ADHD. Dopamine is een neurotransmitter werkzaam in de hersenen, vooral in de frontale kwab. Dopamine heeft verschillende functies, waaronder een belangrijke rol bij gedrag en cognitie, bewuste bewegingen, motivatie en beloningen, slaap, stemming en oplettendheid. De hoeveelheid dopamine transporter is 70% verhoogd bij

volwassenen met ADHD.¹¹ ADHD kan zich in sommige families clusteren wat duidt op gemeenschappelijke biologische en genetische factoren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van ADHD.¹² Genetische factoren kunnen niet de gehele etiologie van ADHD verklaren. Omgevingsfactoren spelen ook een rol. De belangrijkste bekende omgevingsfactoren zijn roken tijdens de zwangerschap van de moeder en een laag geboortegewicht.¹² Echter niet iedereen die bloot wordt gesteld aan schadelijke omgevingsfactoren ontwikkelt ADHD net als dat niet iedereen met een genetisch gevoeligheid voor ADHD, ADHD ontwikkelt. Interacties tussen verschillende factoren lijken dus een grote rol te spelen.¹²

Box 1: ADHD-diagnose volgens de DSM-IV (gebaseerd op Tabel 1 van Buitelaar en Kooij 2000)⁸

<u>Symptomen van ADHD:</u>	
Aandachtstekort	Hyperactiviteit/impulsiviteit
Geen aandacht voor details	Beweegt onrustig met handen of voeten
Moeite de aandacht vast te houden	Staat vaak op in de klas
Lijkt niet te luisteren	Rent vaak rond of klimt
Maakt taken/karweitjes niet af	Heeft moeite met rustig spelen
Kan taken niet organiseren	Is vaak in de weer
Vermijdt langdurige mentale inspanning	Praat aan een stuk door
Raakt dingen vaak kwijt	Gooit antwoorden eruit
Raakt afgeleid door uitwendige prikkels	Kan niet op de beurt wachten
Vergeetachtig	Verstoort of onderbreekt anderen
<u>Diagnose richtlijnen:</u>	
De symptomen dienen tenminste 6 maanden aanwezig te zijn en in een mate die onaangepast is en niet past bij het ontwikkelingsniveau.	
Afkappunt voor de diagnose bij kinderen: 6 of meer van de 9 symptomen; bij volwassenen 5 of meer.	
Enkele symptomen die functionele beperkingen veroorzaken, zijn aanwezig voor het 7 ^e levensjaar	
Enkele beperkingen ten gevolge van de symptomen zijn aanwezig op 2 of meer terreinen (bijvoorbeeld op school/werk en thuis)	
Er zijn opvallende beperkingen in het sociale of beroepsmatige functioneren of in het functioneren op school	
De symptomen zijn niet toe te schrijven aan een andere psychische stoornis	

ADHD is (nog) niet te genezen, dus behandeling is gericht op het verminderen van de symptomen. Behandeling van ADHD kan bestaan uit medicatie (vooral psychostimulantia) en/of gedragstherapie. De werking van psychostimulantia (in Nederland methylfenidaat (Ritalin) en dexamfetamine (Dexedrine)) loopt via het dopaminesysteem. Effecten zijn vrij snel zichtbaar na inname en zijn 3-4 uur na inname verdwenen, waardoor meerdere keren per dag de medicijnen moeten worden ingenomen.⁸ Tegenwoordig zijn er ook tabletten met gereguleerde afgifte beschikbaar waarbij met een eenmaaldaagse dosis kan worden volstaan. 70-80% van de ADHD-patiënten reageert goed op

medicatie. Bijwerkingen, die mogelijk met een dosisaanpassing te verhelpen zijn, zijn: hartkloppingen, een gejaagd gevoel, misselijkheid, minder eetlust, meer moeite met in- of doorslapen. Na het uitwerken van de laatste dosis kan 's avonds zogenaamde rebound-ontremming optreden, met een toename van hyperactiviteit, onrust, prikkelbaarheid of concentratievermindering. De effecten van gedragstherapie zijn kleiner dan die van medicatie. Gedragstherapie bestaat uit systematische controle van de uitlokkende factoren van het gedrag van het kind en beïnvloeding van de gevolgen van het gedrag via belonen, straffen en uitdoven. Hiervoor is grote inzet van de omgeving (ouders en leerkrachten) noodzakelijk over een lange periode.⁸ Vaak worden gedragstherapie en medicatie gecombineerd wat vooral leidt tot een lagere dosering van de medicatie.⁸

ADHD gaat vaak gepaard met één of meer andere psychische stoornissen. Ongeveer een derde tot de helft van alle kinderen met ADHD heeft daarnaast ook een antisociale gedragsstoornis. Tevens komen vaker depressies, angst- en leerstoornissen (dyslexie) voor onder kinderen met ADHD. Daarnaast lopen kinderen met ADHD meer kans om als volwassene verslaafd te raken aan sigaretten, drugs of alcohol.⁸

1.3 Vraagstellingen

In dit rapport willen we antwoord geven op de volgende vragen:

- 1) Speelt voeding een rol bij het ontstaan van en/of de ernst van de symptomen bij ADHD?
- 2) Welke voedingsfactoren zijn betrokken en is het bewijs overtuigend genoeg om specifieke voedingsadviezen te kunnen geven aan ADHD-patiënten?
- 3) Zijn er kennislacunes aan te wijzen waardoor op bovengenoemde vragen geen antwoord gegeven kan worden?

Deze vraagstellingen worden beantwoord aan de hand van een literatuuronderzoek. De focus van dit literatuuronderzoek en dus ook van de rapportage ligt op patiënten met ADHD die hier ook daadwerkelijk voor behandeld worden. Uiteindelijk is het ministerie van VWS geïnteresseerd of voeding gebruik van medicatie kan verminderen of overbodig kan maken.

1.4 Opzet van het rapport

In hoofdstuk 2 wordt besproken hoe het literatuuronderzoek is opgezet. Waar en hoe is gezocht naar geschikte literatuur en wat waren de in- en exclusiecriteria? In de hoofdstukken 3 en 4 wordt nader ingegaan op de resultaten die zijn gevonden. Hierbij ligt de focus van hoofdstuk 3 vooral op individuele voedselproducten en/of stoffen, terwijl in hoofdstuk 4 meer aandacht wordt gegeven aan specifieke diëten. Ten slotte worden in hoofdstuk 5 alle belangrijkste conclusies bij elkaar gezet en besproken.

Tevens wordt dieper ingegaan op de sterke en zwakke punten van dit literatuuronderzoek. Er wordt afgesloten met aanbevelingen.

2 Methode

2.1 Literatuurverzameling

De literatuur is systematisch doorgezocht, hierbij zijn de volgende stappen doorlopen:

1. Via PubMed zijn recente reviewartikelen (gepubliceerd in de laatste 6 jaar) gezocht over de relatie voeding en ADHD.
2. Aan de hand van deze artikelen zijn de belangrijkste voedselcomponenten geïdentificeerd.
3. Originele artikelen zijn gezocht op het gebied van deze geïdentificeerde voedselcomponenten met behulp van PubMed en via de literatuurlijst van de artikelen zelf. Er is tot en met juli 2009 gezocht naar nieuwe artikelen.

2.1.1 *In- en exclusiecriteria*

De gevonden studies moeten vervolgens voldoen aan de volgende inclusie criteria:

- ADHD moet zijn vastgesteld door een specialist, of de patiënten moeten voldoen aan de diagnose van ADHD volgens de DSM-IV criteria (zie Box 1). In de studie moet daarom duidelijk vermeld staan of de deelnemers aan de studie gediagnosticeerd waren met ADHD en hoe en door wie dit was vastgesteld.
- De ADHD-patiënten mogen tijdens de studie geen medicatie gebruiken omdat we het effect van de voedingsfactoren willen weten en niet het effect van de voeding bovenop het effect van de medicatie.
- Studies moeten bestaan uit tien of meer ADHD-patiënten. Dit aantal is arbitrair gekozen. Bij voorkeur gaan we uit van grotere studies, maar dit is echter bij een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) met voeding niet altijd mogelijk.

We zullen de belangrijke geexcludeerde studies wel kort bespreken in de verschillende paragrafen.

2.2 Klinische relevantie

Wetenschappelijke artikelen rapporteren over het algemeen of de bevindingen van het onderzoek statistisch wel of niet significant zijn. Vaak wordt dit uitgedrukt aan de hand van een p-waarde. Een p-waarde zegt iets over de kans dat een bepaalde bevinding een toevalsbevinding is. Naast dat de kans op een toevalsbevinding voor een bepaald effect van voeding op ADHD zo klein mogelijk moet zijn (dat wil zeggen statistisch significant), is het echter ook relevant om de grootte van het effect mee te nemen.

Een voedingsfactor kan misschien wel een statistisch significant gunstig, of ongunstig, effect hebben op ADHD, maar is het effect ook groot genoeg om klinisch relevant te zijn? Is een patiënt door zijn voeding aan te passen minder afhankelijk geworden van medicatie?

Twee manieren om naar de mate van effect te kijken, zijn de (procentuele) verandering in gedragscore en de effect size.

2.2.1 Verandering in gedragscore en Conner's Rating Scale

Absolute scores (of veranderingen daarin) op de verschillende gedragscorelijsten met hun verschillende subschalen zijn moeilijk te interpreteren. Onderzoekers berekenen daarom vaak de procentuele verandering in de gedragsmaat die een bepaalde interventie teweegbrengt. In de literatuur worden percentages van 25%^{13 14} en 30%¹⁵ gebruikt, waarboven men spreekt van klinische relevantie. In dit rapport haken we hierbij aan en beschouwen we 25-30% verandering op de gedragsmaat als klinisch relevant.

Eén van de meest gebruikte gedragscorelijsten om ADHD-symptomen te monitoren is de Conners' Parent Rating Scale (CPRS). Deze is van origine ontwikkeld voor de diagnose van hyperactiviteit. De meest recente versie van de CPRS is in 1997 door Conners geïntroduceerd.¹⁶ Er zijn twee varianten, één is een 80-item lange scorelijst (CPRS-R:L) en een kleine 27-item lange scorelijst (CPRS-R:S). Factoranalyse laat zeven subschalen zien: 1) oppositieel; 2) cognitieve problemen; 3) hyperactiviteit; 4) angstig, verlegen; 5) perfectionisme; 6) sociale problemen; 7) psychosomatisch. Met de korte scorelijst kunnen alleen de eerste drie subschalen worden onderscheiden.

Verschillende studies hebben aangetoond dat de CPRS consequent onderscheid kan maken tussen ADHD-patiënten en individuen zonder ADHD. Echter, verschillende studies hebben ook aangetoond dat de CPRS onvoldoende onderscheidend vermogen heeft om ADHD te scheiden van andere psychologische aandoeningen.¹⁶ Het is belangrijk te realiseren dat CPRS geen directe meting is van gedrag maar een afspiegeling van iemands (meestal ouders en/of leraren) perceptie van dit gedrag. Deze perceptie kan worden beïnvloed door verschillende externe factoren. Verder zijn er indicaties dat ouders het moeilijk vinden om het gedrag van hun kinderen te vertalen naar klinische omschrijvingen. Daarnaast bestaan er relatief grote verschillen tussen de scores ingevuld door de moeder en scores ingevuld door de vader en de verschillen zijn zelfs nog groter tussen ouders en leraren.¹⁶

Ondanks de beperkingen van de CPRS als diagnostisch instrument, is het geschikt voor het monitoren van behandelingen. Er moet echter wel rekening worden gehouden met het feit dat tussen de eerste en tweede keer van gebruik een groot verschil zit, onafhankelijk van behandeling. De CPRS moet dus twee keer achter elkaar worden afgenomen als nulmeting waarbij de tweede meting als uitgangswaarde moet worden genomen voor het behandelingseffect.¹⁶

2.2.2 *'Effect size'*

De effect size relateert een bevinding (bijvoorbeeld het verschil in gemiddelde score tussen de experimentele en placebobehandeling) aan de hoeveelheid ruis in de meting (de 'natuurlijke variatie' oftewel de standaarddeviatie). Het voordeel van de effect size boven de procentuele verandering is dat het gebruikt kan worden om bestudeerde groepen onderling te vergelijken (bijvoorbeeld in een meta-analyse).¹⁷

Versimpeld kan men zeggen dat een effect size van 0,2-0,3 gelijkstaat aan een klein effect, 0,5 gelijkstaat aan een gemiddeld effect en een effect size van 0,8 gelijk is aan een groot effect.

3 Voedingsfactoren en ADHD

In dit hoofdstuk zullen de effecten van de individuele voedingsfactoren op ADHD worden beschreven. De gecombineerde werking van voedingsfactoren binnen diëten komt aan bod in het volgende hoofdstuk en zullen slechts zijdelings in dit hoofdstuk worden behandeld.

3.1 Vetzuren

Alpha-linoleenzuur (een omega-3 vetzuur) en linolzuur (een omega-6 vetzuur) zijn essentiële vetzuren voor het menselijke lichaam. Het lichaam kan deze vetzuren niet zelf aanmaken en mensen zijn dus afhankelijk van hun voeding voor deze specifieke vetzuren. Omega-3- en omega-6-vetzuren zijn meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA) en deze zijn onder andere belangrijk voor de ontwikkeling en functie van de hersenen. Vooral het omega-6 arachidonzuur (AA) en het omega-3 eicopentaeenzuur en docosahexaeenzuur (EPA and DHA) spelen hierin een belangrijke rol.¹⁰ In dierstudies zijn omega-3-vetzuurniveaus in relatie gebracht met niveaus van de neurotransmitters dopamine en serotonine. AA komt vooral voor in vlees en eieren; EPA en DHA komen vooral voor in moedermelk en vis. Deze vetzuren kunnen ook worden aangemaakt vanuit hun voorlopers, alpha-linoleenzuur en linolzuur.

Een aantal fysieke en gedragssymptomen kenmerkend voor essentieel vetzuurdeficiënties (EVZ), waarbij een tekort is aan de essentiële vetzuren, lijkt sterk op de symptomen die worden beschreven bij ADHD-patiënten. Daarom is het denkbaar dat een tekort in PUFA inname of een veranderd metabolisme van deze vetzuren een rol spelen bij het ontstaan en/of de mate van symptomen bij ADHD-patiënten.¹⁸ Deze hypothese wordt ondersteund door de resultaten van twee patiënt-controle onderzoeken, waarin bij ADHD-patiënten lagere concentraties van DHA en totaal omega-3-vetzuren in rode bloedcellen zijn gevonden dan bij controlepersonen.^{18 19}

Drie studies zijn geëxcludeerd, omdat (een aantal) ADHD-patiënten tijdens de uitvoering van de studie medicatie hebben voortgezet.²⁰⁻²² Aman et al. (1987) is niet meegenomen omdat niet alle kinderen zijn gediagnosticeerd door een arts aan de hand van de DSM.²³

Er zijn zes gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd naar het effect van vetzuursupplementatie (tabletten) op ADHD die voldoen aan onze inclusievoorwaarden (zie ook tabel in Bijlage 1).²⁴⁻²⁹ Twee^{24 29} van de zes studies hebben kinderen geïncludeerd die niet officieel waren gediagnosticeerd met ADHD, maar wel significant hoger scoorden op de ‘Conners rating scale’ vergeleken met de algemene populatie van dezelfde leeftijd en zijn om deze reden meegenomen in het overzicht. Gemiddeld zijn de kinderen tussen de 5 en 13 jaar. Vijf van de zes studies vinden een statistisch significante verlaging in verschillende ADHD-scores bij de groep kinderen die een

supplement kregen met omega-3-vetzuren alleen^{25 26} of samen met omega-6-vetzuren^{24 27 29} vergeleken met de placebo-groep of vergeleken met het begin van de studie. De effecten zijn echter erg klein (7-15%), kleiner dan de 30% vermindering in symptomen die wij als klinisch relevant beschouwen. Concluderend kan worden gezegd dat er aanwijzingen zijn dat supplementen met omega-3 en omega-6 vetzuren een klein, niet klinisch relevant, effect hebben op de symptomen van ADHD-patiënten. Het is nog niet duidelijk of de supplementen vooral omega-3-vetzuren moeten bevatten of ook omega-6-vetzuren en in welke dosis en verhoudingen deze vetzuren dan het beste geslikt kunnen worden.

3.2 Zink, ijzer en magnesium

Zink speelt een belangrijke rol bij de afweer, groei en reproductie van het menselijke lichaam. Ook is het voor de ontwikkeling en de werking van de hersenen noodzakelijk.³⁰ Daarnaast is zink ook een belangrijke factor voor verschillende metabole processen in het lichaam als co-factor voor neurotransmitters (verantwoordelijk voor de communicatie tussen zenuwcellen), prostaglandines (hormoonachtige stoffen die op lokaal niveau werkzaam zijn in het reguleren van vele fysiologische processen) en melatonine (hormoon dat invloed uitoefent op energie en stemming). Melatonine reguleert het gehalte dopamine in de hersenen.³¹ Zowel data uit dierstudies als uit populatiestudies wijzen op betrokkenheid van zink bij symptomen van ADHD.³¹ En in verschillende studies zijn serum, rode bloedcellen, haar- en/of urineniveaus van zink lager bij kinderen met ADHD dan bij gezonde kinderen.³²

Akhondzadeh et al. (2004) keken in Iran naar het effect van zinksulfide in combinatie met methylphenidaat (= Ritalin) en vergeleken dit effect met een placebo naast methylphenidaat is om deze reden geëxcludeerd.³³

Arnold et al. (2005) hebben bij 44 kinderen tussen de 5 en 10 jaar oud die voldeden aan de DSM-IV-criteria voor ADHD-diagnose, gegevens verzameld over de ADHD-status, aan de hand van de Conners' Rating Scales – Revised (I), en serumniveaus van zink bepaald.³² De zink niveaus van 70% van de kinderen zaten onder de mediaan (88 µg/dL of lager) van de laboratorium referentieniveaus (66-110 µg/dL) en er was een significante ($p=0,002$) negatieve relatie tussen de serum niveaus van zink met de ouder/docenten Conners' Rating Scales – Revised (I) ($r= -0,45$).³²

Er is tot nu toe maar één gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek dat voldoet aan onze inclusie criteria (zie Bijlage 2, Tabel A2.1). In de studie uitgevoerd door Bilici et al. (2004) werden 400 Turkse kinderen met een klinische diagnose van ADHD at random ingedeeld in een zink- en een placebo-groep.³⁴ Na 12 weken was in de interventiegroep de zinkstatus van de kinderen significant verhoogd. De kinderen die zink supplementen slikten lieten een significante verbetering zien op de ADHD-subschalen voor hyperactiviteit, impulsiviteit en verstoorde socialisatiesymptomen.³⁴

Samenvattend, ondanks dat er een mogelijk biologisch mechanisme is beschreven voor een effect van zink op ADHD, is er op dit moment nog geen bewijs dat zinksuppletie een rol kan spelen bij de vermindering van ADHD-symptomen.

IJzer

IJzer is belangrijk voor de structuur en functie van het centraal zenuwstelsel en het speelt verschillende rollen bij neurontransmissie. IJzerdeficiëntie is in verband gebracht met verminderde cognitieve ontwikkeling. IJzerdeficiëntie zou de cognitieve ontwikkeling kunnen beïnvloeden via de rol die ijzer speelt als co-factor voor tyrosinehydroxylase, het snelheidsbepalende enzym betrokken bij de synthese van dopamine.³⁰ Konofal et al. (2004)³⁵ vonden bij 53 klinisch gediagnosticeerde ADHD-patiënten lagere waarden van serumferritine vergeleken met 27 op leeftijd en geslacht gematchde controles. In dit onderzoek is een negatieve correlatie gevonden tussen het serumferritine en de ernst van ADHD, deze correlatie was alleen statistisch significant voor de cognitieve subschaal. Serumniveaus van ijzer, hemoglobine en hematocriet waren normaal bij alle kinderen. IJzerferritine is een indicatie voor ijzeropslag in het lichaam.³⁵

Er is tot nu toe maar één gerandomiseerde-gecontroleerde trial uitgevoerd waarin is gekeken naar het effect van ijzersupplementen op ADHD en ADHD-symptomen (zie Bijlage 2, Tabel A2.2). 17 kinderen met een klinische diagnose van ADHD kregen 12 weken lang ijzersulfaatabletten; 5 kinderen bij wie ook klinisch was vastgesteld dat ze ADHD hadden kregen 12 weken lang een placebo toegediend. De totale CPRS-scores daalden sterker bij de ijzergroep (-7.0 [95%CI -15.81-0.19]) dan bij de placebogroep (-3.2 [95%CI -31.49-25.09]) maar dit verschil was niet statistisch significant.³⁶

Er is een mogelijk biologisch mechanisme aanwezig dat beschrijft hoe ijzer ADHD zou kunnen beïnvloeden. Maar naar het gebruik van ijzersupplementen bij ADHD-patiënten en hun effect is nog te weinig onderzoek gedaan.

Magnesium

Een te lage magnesium concentratie kan de hersenfunctie beïnvloeden via verschillende mechanismen waaronder via het energiemetabolisme, synaptische zenuwcellen signalen en de bloedtoevoer van de hersenen. Het is ook voorgesteld dat de onderdrukkende invloed die magnesium heeft op het zenuwstelsel helpt bij het reguleren van nerveus gedrag.³⁰

Kozielic en Starobrat (1997) hebben magnesiumniveaus bepaald in haar, serum en rode bloedcellen en vonden verlaagde niveaus bij kinderen met ADHD vergeleken bij gezonde kinderen.³⁷ Ook Mousain-Bosc et al. (2004)³⁸ vonden bij kinderen met ADHD en hun familie significant lagere magnesiumwaarden in rode bloedcellen vergeleken met de referentiewaarden van magnesium, terwijl de magnesiumniveaus in bloedserum normaal waren. De waarden stegen tot normale waarden wanneer

de kinderen magnesium supplementen slikten.³⁸ Beide studies hebben niet gekeken naar veranderingen in ADHD-symptomen.

Mousain-Bosc et al (2006) hebben ook naar de klinische effecten gekeken van magnesiumsupplement-gebruik. De kinderen met ADHD (n=40) gebruikten voor en tijdens de studie geen medicatie. Na minimaal 2 maanden gebruik van de magnesium-vitamine B6-supplementen vertoonden deze kinderen statistisch significant minder symptomen van hyperactiviteit, agressiviteit en verbeterd concentratievermogen.³⁹ (zie ook Bijlage 2, Tabel A2.3)

Voor het gebruik van magnesium lijken aanwijzingen te zijn van een positief effect. Echter er is maar zeer weinig onderzoek gedaan naar de effecten van het gebruik van magnesiumsupplementen. De enige studie die naar de effecten heeft gekeken los van de normale medicatie, scoort de effecten niet met CRS waardoor de klinische relevantie van het effect niet is vast te stellen.

3.3 Allergie en voedselovergevoeligheid

Allergische aandoeningen, zoals astma, hooikoorts, en atopisch eczeem lijken vaker voor te komen bij kinderen met ADHD.⁴⁰⁻⁴¹ Dit zou mogelijk te verklaren kunnen zijn door de interactie tussen het immuunsysteem en het neurologische systeem. In één studie is aangetoond dat in allergische kinderen neurochemische processen verstoord zijn, waardoor hyperactief gedrag en mogelijk ADHD kan ontstaan.⁴² Er zijn echter ook verscheidene studies waarin is aangetoond dat allergieën niet vaker voorkomen bij kinderen met ADHD.⁴³⁻⁴⁶ De relatie tussen allergieën en ADHD is niet overtuigend aangetoond en zou ook een toevalsbevinding kunnen zijn, omdat allergische aandoeningen relatief veel voorkomen bij kinderen.

In bovengenoemde studies is de relatie tussen ADHD en inhalatie-allergieën of eczeem onderzocht, maar is er niet gekeken of er een relatie bestaat met voedselallergieën. Er bestaan echter wel aanwijzingen dat voedselallergenen mogelijk betrokken zijn bij ADHD. In een aantal voedingstudies zijn voedingsmiddelen geïdentificeerd die zowel een rol spelen bij het verergeren van ADHD als bij het ontstaan van voedselovergevoeligheden, zoals koemelk, tarwe, tomaat en ei.⁴⁷

In hoofdstuk 4 zal dieper ingegaan worden op de effecten van eliminatie van voedselallergenen uit de voeding op ADHD.

Terminologie voedselovergevoeligheid

Er worden verschillende termen gebruikt om nadelige reacties op voedingsmiddelen aan te duiden, zoals overgevoeligheid, allergie en intolerantie. De World Allergy Organisation heeft een nomenclatuur opgesteld⁴⁸⁻⁴⁹ waarbij men voedselovergevoeligheid gebruikt als overkoepelende term voor objectieve symptomen die worden veroorzaakt door blootstelling aan een exogene stimulus in een concentratie die

in normale individuen getolereerd wordt. Voedselovergevoeligheden worden onderverdeeld in reacties veroorzaakt door immunologische of niet-immunologische mechanismen. Niet-immunologische overgevoeligheden kunnen bijvoorbeeld worden veroorzaakt door metabole defecten, bijvoorbeeld lactose-intolerantie, waarbij sprake is van een deficiëntie van het enzym lactase. Hierdoor kan lactose, een bestanddeel van melk, niet goed worden verteerd, waardoor wateropname in de darmen wordt bemoeilijkt en klachten als darmkrampen, buikpijn, en diarree ontstaan.⁵⁰ De klachten die bij dit ziektebeeld ontstaan lijken erg op klachten die kunnen ontstaan bij een voedselallergische reactie, waarbij wél sprake is van een immunologisch mechanisme.

Een voedselallergie wordt veroorzaakt door een abnormale immuunreactie die is gericht tegen onschuldige eiwitten aanwezig in de voeding. Belangrijke voedselallergenen in jonge kinderen zijn koemelk, ei, pinda, soja en tarwe. In adolescenten en volwassenen veroorzaken vooral pinda, noten, vis, schelpdieren, en fruit voedselallergie.^{51 52} Het merendeel van de voedselallergieën wordt veroorzaakt door IgE-antistoffen en wordt daarom IgE-gemedieerde voedselallergie genoemd. Deze vorm van voedselallergie komt voor bij 1-3% van de kinderen en 2-3% van de volwassenen.⁵¹ Voedselallergie ontwikkelt zich in twee fasen. In de eerste fase vormt het lichaam IgE-antistoffen die specifiek zijn voor het allergeen. Deze IgE-antistoffen binden aan mestcellen en bij een nieuwe blootstelling aan het allergeen worden deze mestcellen geactiveerd. Bij activering scheiden de mestcellen allerlei stoffen uit, zoals histamine. Histamine veroorzaakt de uiteindelijke allergische klachten. Bij voedselallergie kunnen symptomen in verschillende orgaansystemen ontstaan, zoals de huid, luchtwegen, darmen en hart en bloedvaten. Symptomen variëren van mild, bijvoorbeeld tinteling van lippen en mond, tot levensbedreigend, zoals anafylaxie, waarbij ernstige benauwdheid en een sterke bloeddrukdaling fataal kunnen zijn.⁵²

3.3.1 IgE-gemedieerde voedselallergie

Een mogelijke rol van voedingsmiddelen die IgE-gemedieerde voedselallergie veroorzaken is vooral bestudeerd in studies waarin het Feingold-dieet is verbreed^{14 41 53} of het oligoantigeendieet is toegepast.^{13 40 47 54} Deze diëten en hun effecten op ADHD worden uitgebreid besproken in hoofdstuk 4.

3.3.2 Glutenovergevoeligheid

Glutenovergevoeligheid (coeliakie) is een vorm van voedselallergie, waarbij IgE niet betrokken is. Deze aandoening ontstaat door een abnormale immuunreactie gericht tegen gluten, eiwitten die aanwezig zijn in tarwe, gerst en rogge. Na inname van deze voedingsmiddelen ontstaan er een

chronische ontstekingsreactie en schade in de darmen. Ongeveer 0,5%-1 van de bevolking heeft een glutenovergevoeligheid.^{55 56}

Er zijn maar drie studies uitgevoerd die de relatie tussen glutenovergevoeligheid en ADHD hebben onderzocht.⁵⁷⁻⁵⁹ Twee van deze studies voldeden niet aan de inclusiecriteria. In de studie van Zelnik et al. (2004)⁵⁸ is niet uitsluitend naar ADHD gekeken, maar werd ook leerachterstand meegenomen. Deze studie is daarom uitgesloten. De studie van Niederhofer en Pittschieler (2006)⁵⁹ heeft retrospectief gekeken naar het effect van een glutenvrij dieet op ADHD volgens DSM-IV- and ICD-10-criteria. In deze studie had maar een klein percentage van de patiënten daadwerkelijk ADHD en deze studie wordt daarom niet meegenomen.

Lahat et al.⁵⁷ hebben een patiëntcontrolestudie uitgevoerd in kinderen met neurologische aandoeningen (n = 167) en 34 controles. In de patiëntengroep zaten 39 kinderen die gediagnosticeerd waren met ADHD met behulp van DSM-IV-criteria. In het serum van alle kinderen werden anti-gliadine antilichamen bepaald, dit zijn biomarkers voor glutenovergevoeligheid. Het aantal kinderen met anti-gliadine antilichamen lag hoger in de ADHD-groep (15%) dan in de controle groep (9%), maar dit verschil was niet statistisch significant.

Op dit moment zijn er te weinig en te kleine studies uitgevoerd om een relatie tussen ADHD en glutenovergevoeligheid aan te tonen.

3.4 Additieven

Additieven zijn hulpstoffen die aan voedingsmiddelen worden toegevoegd om bepaalde eigenschappen zoals uiterlijk, kwaliteit en veiligheid, te verbeteren (zie Box 2 voor een overzicht van de verschillende soorten additieven).

In relatie tot ADHD zijn additieven veelal onderzocht in het kader van het Feingold-dieet. Omdat beide onderwerpen sterk overlappen, zal een overzicht van de beschikbare studies op het gebied van additieven en ADHD/hyperactiviteit gegeven worden onder paragraaf 4.1, waarin het Feingold-dieet besproken wordt.

Box 2: Additieven

Overzicht verschillende soorten additieven

- | | |
|--|---|
| • Kleurstoffen | • conserveermiddelen |
| • voedingszuren | • antioxidanten |
| • geleermiddelen, emulgatoren, stabilisatoren en verdikkingsmiddelen | • zuurteregelaars, anti-klontermiddelen en rijsmiddelen |
| • smaakversterkers | • glansmiddelen en anti-schuimmiddelen |
| • meelverbeteraars | • verpakkingsgassen |
| • kunstmatige zoetstoffen | |

4 Diëten en ADHD

4.1 Feingold-dieet

Het Feingold-dieet omvatte oorspronkelijk het vermijden (de ‘eliminatie’) van een aantal soorten fruit en groenten die natuurlijke salicylaten bevatten en alle voedingsmiddelen met kunstmatige geur-, kleur- en smaakstoffen.⁶⁰ Het is later verder uitgebreid met de eliminatie van de kunstmatige zoetstof aspartaam en de conserveermiddelen BHA, BHT en TBHQ.⁶¹

De bedoeling van de eliminatiefase is om te achterhalen of voeding ten grondslag ligt aan de ongewenste gedragssymptomen. Als gunstige resultaten geboekt worden met het eliminatie-dieet, kan overwogen worden om geleidelijk de salicylaat-bevattende fruit- en groentesoorten weer te herintroduceren.⁶⁰ Voor een achtergrond bij het Feingold-dieet, zie Box 3.

In één van de eerste publicaties over het dieet, werd genoemd dat ongeveer 50% van de kinderen met klachten van hyperactiviteit/aandachtsstoornissen baat zou hebben bij het eliminatiedieet.⁶⁰ Dit was echter geen verslaglegging van wetenschappelijk onderzoek, maar een hypothese ondersteund door niet-wetenschappelijk vastgelegde gedragsobservaties. Hierop volgden wetenschappelijke studies naar het Feingold-dieet en additieven in het bijzonder. In deze paragraaf worden ook de studies naar additieven en ADHD meegenomen vanwege de grote overlap in studies.

De studies

De geïdentificeerde studies dateren vooral uit het eind van de jaren 70 en begin jaren 80 van de vorige eeuw. Een aantal geïdentificeerde studies is niet opgenomen in ons overzicht om verschillende redenen. De methode van diagnosestellen (bijvoorbeeld volgens de Weiss-Werry-Peters-schaal of de Levine en Liden-classificatie), was voor een aantal studies reden van uitsluiting.⁶²⁻⁶⁹ In andere studies werd wel de DSM-classificatie gevolgd, maar kon de diagnose slechts voor een klein deel van de populatie bevestigd worden. De studie betrof dus een gemengde populatie en dit was eveneens reden tot uitsluiting.⁶⁴⁻⁶⁹ De studie van McCann et al.³, die op Europees niveau beleidsgevolgen heeft gehad⁷⁰, betrof een representatieve steekproef van de populatie. Deze studie werd dus niet uitgevoerd bij kinderen met ADHD en is daarom ook uitgesloten uit het overzicht. Verder is een substantieel aantal studies uitgesloten (mede) omdat ze minder dan 10 deelnemers hadden.⁷¹⁻⁸⁰ Een studie van Gross et al. is uitgesloten omdat specifiek vermeld wordt dat de medicatie niet is stopgezet.⁸¹

Voor een overzicht van de geïnccludeerde studies zie Bijlage 4. De voedselprovoCATIES (zie Box 4) zijn wat de additieven betreft op kleurstoffen gericht.

Box 3: Wetenschappelijke en maatschappelijke context van het Feingold-dieet

Het Feingold-dieet is in de jaren 1960 en 70 ontwikkeld door kinderarts en allergoloog Feingold. Aanleiding voor de ontwikkeling van het Feingold-dieet waren gedragsobservaties bij personen met aspirine-intolerantie; zij waren vaak ook gevoelig voor de kleurstof tartrazine en dit uitte zich niet alleen in allergische verschijnselen, maar ook in psychiatrische verschijnselen.⁸² Het mechanisme waarmee additieven gedragsverandering zouden bewerkstellings was onbekend, maar de hypothese van Feingold was dat het analoog was aan de werking van medicijnen (waarvan de precieze werking ook vaak onbekend is). Net zoals er negatieve reacties op medicijnen kunnen optreden bij (genetische) subgroepen, zouden er ook negatieve reacties op additieven kunnen optreden bij (genetische) subgroepen. Op basis van dit idee en zijn gedragsobservaties bij kinderen voorzag Feingold mogelijke schadelijke effecten van alle additieven voor de volksgezondheid.⁶⁰ Zijn werk kreeg de kritiek te bestaan uit impressies en anekdotes en objectiviteit te ontberen. Het gaf een impuls aan het onderzoek naar de relatie tussen additieven/het Feingold-dieet en gedragsverandering.⁸⁰ In zijn artikel uit 1975 noemde Feingold kleurstoffen een goed *startpunt* voor onderzoek, omdat ze op het totaal van de additieven (meer dan 3000 soorten) in aantal een redelijk overzichtelijke groep vormden en omdat ze behalve een uiterlijke functie geen direct nut hebben.⁶⁰

In de literatuur wordt het dieet onder verschillende benamingen aangeduid. Wat Feingold oorspronkelijk het Kaiser-Permanente-dieet noemde, werd later bekend onder de naam Feingold-dieet. De Feingold Association in de VS heeft dit aangepast tot het Feingold ‘programma’, omdat ook bepaalde niet-voedingsmiddelen worden uitgesloten. In Nederland bestond de Vereniging BAS (Benzoaten, Azokleurstoffen en Salicylaten), die het standpunt uitdroeg dat additieven gedragsbeïnvloedend konden zijn. De vereniging is in 2000 opgeheven en opgegaan in de werkgroep ‘Voeding en Gedrag’ van de Stichting VoedselAllergie, een patiëntenorganisatie voor mensen voor mensen met een voedselallergie en een niet-allergische voedselovergevoeligheid. De werkgroep draagt uit dat de invloed van voeding op gedrag “niet alleen om een overgevoeligheid voor kleurstoffen, suikers en/of andere additieven, maar ook om een individuele overgevoeligheid voor meerdere, ook vaak gezonde, voedingsmiddelen” gaat.⁸³

De studies naar de effecten van additieven en/of het Feingold-dieet zijn onder te verdelen in twee vormen:

- een dubbel-blind placebo-gecontroleerd eliminatiedieet (met beoogde gedragsverbetering; zie Box 4).
- een dubbel-blinde placebo-gecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP), al dan niet bij de responders uit de eliminatiestudie (met beoogde gedragsverslechtering; zie Box 4).

Acht studies voldeden aan de inclusiecriteria: twee eliminatie-studies⁷⁹ ⁸⁰ en zes voedselprovocatiestudies⁸⁴⁻⁸⁹ (zie Bijlage 4). Tijdens de voedselprovocatiestudies volgden de kinderen het Feingold-dieet.

Bij drie van de voedselprovocatie-studies was de introductie van het Feingold-dieet (gecontroleerd) onderdeel van de studie.^{85 86 89} Bij de andere drie volgden de deelnemende kinderen het Feingold-dieet al vóór aanvang van de studie^{84 87 88}; de onderzoekers selecteerden kinderen die door dit dieet volgens hun ouders gedragsverbetering lieten zien. Bij één van deze studies werd dit gekwantificeerd en ging het om ten minste 25%⁸⁸.

De eliminiestudies laten gedragsverbetering zien, maar dit beperkt zich voornamelijk tot de groep die begon met het controledieet ('volgorde-effect') en/of tot de ouderscores.^{79 80} De studie van Connors et al.⁸⁰ meldt wel door leraren gerapporteerde verschillen, zelfs meer dan voor de ouderscores. De auteurs noemen als mogelijke verklaring voor dat laatste dat er op school meer aandacht en resultaatgericht gedrag van de kinderen gevraagd wordt en dat verschillen hierin dus eerder opgemerkt worden. De uitkomst wordt in de meeste gevallen gerapporteerd in p-waarden (statistische significantie). Twee studies noemen percentages verandering in gedragsscores. Connors et al. noemen een symptoomreductie van 10-15% bij het eliminatiedieet.⁸⁰ Goyette et al. noemen een symptoomreductie van 57% (ouders) en 34% (leraren) bij het eliminatiedieet.

De provocatiestudies geven geen consistente uitkomsten; de effecten gelden voor bepaalde gedragsmaten of voor subgroepen.⁸⁴

De studie van Williams et al. is interessant omdat hier combinaties van medicatie en kleurstoffen zijn onderzocht waarbij ook naar voeding afzonderlijk is gekeken.⁸⁵ Elk kind fungeerde als zijn/haar eigen controle en kreeg steeds één week een combinatie van voeding en zijn/haar eigen medicatie (beide wel, beide niet, alleen voeding, alleen medicatie). Voeding bestond hierbij uit een provocatie met koekjes (met een relatief lichte dosis kleurstoffen). Vóór de provocatie werd gedurende vier weken het Feingold-dieet geïmplementeerd, waar ze gedurende de rest van de studie aan moesten voldoen. De beoordelingen door ouders en leraren leidden tot verschillende conclusies in deze studie wat betreft het effect van de kleurstof-bevattende koekjes. Als we kijken naar de vergelijking tussen placebo en stimulant medicatie in combinatie met controle koekjes (in feite de vraag: heeft medicatie een effect bovenop het Feingold-dieet?), dan lijkt het er op dat medicatie een gunstig effect toevoegt. De resultaten zijn echter te weinig compleet weergegeven voor een eenduidige conclusie.

Box 4: Toelichting dubbel-blinde placebo-gecontroleerde voedselprovocatie (DBPC-VP) en eliminatie-dieet (DBPC-Eliminatie)

Het principe van een DBPC-VP is dat het te testen voedingsmiddel of -bestand in een echte variant en in een placebo-variant gegeven wordt en dat deze gemaskeerd worden toegediend. Door gebruik te maken van een vehikel, dat de smaak, geur en textuur maskeert, weten kinderen of gedragsbeoordelaars niet of het om het testmiddel of een placebo gaat. Zo kan optimaal bekeken worden of een gevonden effect ècht het resultaat is van het voedingsmiddel of -bestand, of te maken heeft met andere zaken, bijvoorbeeld de onderzoekssetting of de verwachtingen van degenen die het gedrag scoren. In het geval van een eliminatiedieet geldt hetzelfde principe met betrekking tot de hele maaltijd. Met name voor een dieet geldt dat het erg moeilijk is (soms onmogelijk) om een controle-dieet te ontwikkelen en dit geblindeerd toe te dienen.

Vaak worden de studies gekruist uitgevoerd, waarbij elk kind alle behandelingen krijgt en als eigen controle dient. Op die manier speelt onderlinge variatie tussen de kinderen minder een rol. De volgorde van die behandelingen wordt dan wel afgewisseld, willekeurig. Dit wordt gedaan om te kunnen controleren of effecten plaatsvinden ongeacht de volgorde van de behandelingen (het zogenoemde 'volgorde-effect').

Meta-analyse

In 2004 hebben Schab en Trinh een kwantitatieve evaluatie gemaakt van DBPC-studies naar kunstmatige kleurstoffen en gedragsverandering bij kinderen met een diagnose hyperactiviteit.⁹⁰ Dit ging hierbij om het hele spectrum van terminologie door de tijd heen: minimale hersen-dysfunctie, hyperkinese, hyperkinetische reactie, hyperactiviteit, aandachtstekort stoornis en ADHD. Hoofdvraag was of kunstmatige kleurstoffen bijdragen aan de symptomatologie van deze kinderen. In hun analyse (die ook de studies uit Bijlage 4 omvat, behalve die van Conners et al.⁸⁰) vinden ze een effect size (zie paragraaf 2.2.2) van 0,28 (95% BI 0,08-0,49) en van 0,21 (95% BI 0,01-0,41) als de kleinste en kwalitatief laagste trials worden weggelaten. Dit betekent dat kleurstoffen een kleine invloed op gedrag kunnen hebben.

Schab en Trinh onderzochten ook of ouders en leraren verschillen in hun beoordeling van de responsiviteit op de kleurstoffen - zoals in farmacotherapie-studies, waar de leraren hoger scoren, mogelijk omdat de doseringsschema's het gedrag overdag optimaliseerden. Opgesplitst naar beoordelingen door ouders, leraren en zorgverleners, was het grootste effect zichtbaar bij de ouders (effect size 0,44 (0,16-0,72)), hoewel dit statistisch niet verschilde van de leraren en zorgverleners. Ook onderzochten ze of open studies en ouderbeoordeling gebruikt kunnen worden als screeningsmethode om de responders te identificeren. Ze vonden een veel groter effect (effect size 0,54 (0,15-0,92)) in studies waarbij in gemengde populaties (dus niet alleen hyperactieve kinderen) wel eerst responders geïdentificeerd werden.

Beperkingen

Enkele moeilijkheden bij onderzoek naar het Feingold-dieet zijn:

- Controle op blinding: ouders zien vaak eerder effect dan leraren en/of behandelaars, mogelijk komt dit omdat ze eerder in de gaten hebben welke behandeling het kind krijgt en ze hierdoor beïnvloed worden. Uit studies die hierop getest hebben, blijkt een gebrek in de blinding echter niet de (hele) verklaring.^{79 88}
- Volgorde-effect: in een aantal studies is bewust rekening gehouden de volgorde van het toedienen van interventie en placebo. Desondanks komt een effect van de volgorde van behandeling voor.
- Gedragmetingen: het is mogelijk dat additieven meer richting een bepaald soort symptomen gaan, die door sommige scorelijsten beter of juist minder goed worden opgepikt. In de literatuur wordt dit gezegd van geïrriteerdheid en slapeloosheid. Dit zou dan ook een verklaring kunnen zijn waarom ouders in sommige studies meer effect lijken te zien, in vergelijking met symptomen zoals rusteloosheid en aandachtstekort, wat leraren meer zou opvallen.⁹⁰
- Therapietrouw: het is niet duidelijk wat de consequentie is van het eten van een additief-bevattend voedingsmiddel tijdens de eliminatiefase of tijdens de placebofase. Mogelijk heeft dit zodanig invloed dat het onderscheid tussen interventie en placebo niet meer duidelijk is.
- Tijd tussen de interventie en de gedragsverandering en duur van het afwijkend gedrag: volgens sommige onderzoekers treden de effecten acuut op en moeten op korte termijn (een half uur tot enkele uren) na provocatie de gedragmetingen gedaan worden. Studies variëren in de tijd hiertussen en in de frequentie van metingen. Niet duidelijk is hoeveel tijd tussen verschillende blootstellingen moet zitten om elkaars metingen niet te beïnvloeden.
- Dosering in de provocatiestudies: deze is mogelijk te laag voor ten minste een deel van de responders. De meeste studies gebruiken 26 mg/dag, omdat de Nutrition Foundation in de VS heeft berekend dat dit de gemiddelde dagelijkse inneming aan kleurstoffen is voor de totale populatie. Een voedingskundige van de FDA (Food and Drug Administration) schatte echter dat kinderen gemiddeld ten minste 60 mg per dag binnenkrijgen. Voor 10% van de kinderen tussen 1 en 5 jaar oud is dit meer dan 120 gram per dag en tussen 6 en 11 jaar meer dan 145 gram per dag.^{86 91 92}
- Focus op (klein aantal) kleurstoffen: door mengsels van kleurstoffen te bestuderen, wordt niet duidelijk welke kleurstof verantwoordelijk is voor een eventueel effect. Door te focussen op één kleurstof, blijft een groot aantal kleurstoffen onderbelicht. Door te focussen op alleen de kleurstoffen en niet andere additieven, blijft ook een oordeel over een breder deel van de additieven onmogelijk.

- Statistiek: als slechts een klein deel van de kinderen responsief is op bepaalde kleurstoffen of andere additieven, zal het bij analyses op groepsniveau lastig blijven om relevante verschillen op te merken.
- Mechanisme: er is geen goed gedocumenteerd biologisch werkingsmechanisme. Hierdoor hanteren provocatiestudies bijvoorbeeld verschillende meetmomenten om gedrag(sverandering) te meten.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen voor een relatie tussen (ten minste enkele) kleurstoffen en gedragsverandering. Dit gaat echter niet noodzakelijkerwijs om ADHD. In welke mate dit (klinisch) relevant is, voor de totale populatie en voor de kinderen met ADHD in het bijzonder, is onduidelijk. Gegronde uitspraken over de relatie tussen de totale groep van additieven en ADHD zijn op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur niet te maken. Meer duidelijkheid over een werkingsmechanisme zou de opzet van wetenschappelijke studies ten goede komen.

4.1.1 Verbreding Feingold-eliminatie-dieet

De overlap tussen voedingsmiddelen die een rol spelen bij ADHD en die voedselallergie kunnen veroorzaken heeft ertoe geleid dat het Feingold-dieet is verbreed in enkele studies. Uit het dieet werden niet alleen additieven en kleurstoffen geëlimineerd maar ook een aantal voedselallergenen, zoals melk, tarwe, granen, citrusvruchten, soja, noten en chocolade (zie Bijlage 5).^{14 41 53}

Tijdens het volgen van het eliminatiedieet verbeterde het gedrag in alle studies in een deel van de kinderen. Het percentage dat baat had bij het dieet was 42% in de studie van Kaplan et al. (1989)¹⁴, 52% in de studie van Rapp (1978)⁴¹ en 73% in de studie van Boris en Mandel (1994).⁵³ In de studie van Rapp (1978) nam de Abbott Score met 14 punten af, maar het is onbekend hoe hoog de score aan het begin van de studie was.⁴¹ In de studie van Kaplan et al. (1989) werd een verbetering van >25% afname in de CPRS-R-score beschouwd als klinisch relevant. Het dieet was alleen succesvol als de ouders het gedrag beoordeelden, het effect werd niet waargenomen als het gedrag op het kinderdagverblijf werd beoordeeld. Tijdens het placebodieet werd er geen verandering van de score waargenomen.¹⁴ In de studie van Boris en Mandel ging de score tijdens het dieet gemiddeld met 60% omlaag (van 25 naar 9,6).⁵³

In twee studies is onderzocht welke voedingsmiddelen een rol spelen bij de gedragsverandering. Rapp et al. (1978)⁴¹ hebben een open herintroductie uitgevoerd en identificeerden synthetische kleurstoffen, melk, suiker, granen, cacao, tarwe, en ei. In deze fase werd het gedrag subjectief beoordeeld zonder gestandaardiseerde vragenlijsten. In de studie van Boris en Mandel werden als eerste fase van het

onderzoek open herintroducties uitgevoerd.⁵³ Bijna alle kinderen reageerden minimaal op 3 verschillende voedingsmiddelen, het is onbekend welke dit waren. Vervolgens is een DBPCVP (zie Box 4) uitgevoerd met het voedingsmiddel waarbij de reactie het heftigste was. De volgende voedingsmiddelen werden in deze fase getest: melk, synthetische kleurstoffen, granen, tarwe, soja of sinaasappelen. Tijdens deze test werd aangetoond dat het gedrag verergerde tijdens de actieve provocatie (gemiddelde score van 18) en niet tijdens de placeboprovocatie (gemiddelde score van 8,4).⁵³

De kinderen uit de studie van Boris en Mandel (1994) bezochten allen de allergiekliniek van de auteur met als primair probleem ADHD. Van deze kinderen had 69% een atopische aandoening (astma, eczeem, hooikoorts, of netelroos). In de groep atopische kinderen reageerde meer kinderen positief op het dieet dan in de groep met niet-atopische kinderen, 79% versus 21%, respectievelijk. De studiepopulatie in deze studie is wel klein, zeker in de niet-atopische groep (n = 9), maar deze studie geeft aan dat er mogelijk subpopulaties zijn die gevoeliger zijn voor dieetinterventies.

Rapp et al. (1978)⁴¹ geven in hun studie gegevens over Ritalin-gebruik. Van de elf kinderen die reageerden op het eliminatiedieet, gebruikten acht kinderen Ritalin bij aanvang van de studie. Nadat deze kinderen 12 weken de selectieve diëten hadden gevolgd, konden er zeven stoppen met het gebruik van Ritalin.

In deze studies is aangetoond dat een groot deel van de kinderen met ADHD positief reageerden op het eliminatiedieet. Daarnaast wijzen de twee studies^{41 53} ongeveer dezelfde voedingsmiddelen aan die betrokken lijken te zijn bij verergeren van gedrag. Het gaat hier om synthetische kleurstoffen, melk, granen en tarwe. Hoe deze voedingsmiddelen het gedrag beïnvloeden werd in geen enkele studie onderzocht. Het is onduidelijk of een allergisch mechanisme hieraan ten grondslag ligt. Additionele diagnostische testen, zoals het meten van allergeen-specifiek IgE in het serum of het uitvoeren van een huidpriktest kunnen bevestigen dat er sprake is van allergische sensibilisatie.

4.2 Oligoantigeendieet

Het Feingold-concept heeft tot de hypothese geleid dat de verschillende prikkels, zoals additieven en voedselallergenen, die aanwezig zijn in voeding kunnen leiden tot hyperactiviteit. Door het aantal prikkels te reduceren wordt hyperactief gedrag verminderd. Deze hypothese is onderzocht in studies waarin het oligoantigeendieet is toegepast. Dit dieet wordt ook wel het 'few foods' dieet genoemd, omdat het een zeer beperkt dieet is, dat bestaat uit twee soorten vlees (meestal kalkoen en lam), twee koolhydraat bronnen (meestal rijst en aardappel), twee soorten fruit (meestal banaan, appel of peer), enkele groenten, water, zout en peper. De meeste studies zijn opgebouwd uit 3 of 4 fases. In fase 1 wordt het oligoantigeendieet gevolgd voor een bepaalde periode (meestal 3-4 weken). Als het dieet het

gedrag verbetert dan gaan de kinderen die positief reageren naar fase 2, de herintroductiefase. In deze fase worden voedingsmiddelen en additieven, één voor één aan het dieet toegevoegd. Als het gedrag niet beïnvloed wordt, kan dit voedingsmiddel in het dieet blijven. Fase 3 en 4 zijn verschillend per studie. In sommige studies wordt een DBPCVP uitgevoerd om te bevestigen of een voedingsmiddel het gedrag beïnvloedt.

Er zijn vier studies gepubliceerd die dit dieet hebben toegepast^{13 40 47 54}, deze zijn samengevat in Bijlage 6. In alle studies heeft het oligoantigeendieet een positief effect op een groot deel van de kinderen: 63%⁵⁴, 76%⁴⁷, 82%⁴⁰ en 24%¹³. Het verschil tussen de studie van Schmidt et al (1997) en de andere studies, is dat in deze studie het dieet negen dagen gevolgd werd, terwijl in de andere studies het dieet 3-4 weken werd toegepast. De kinderen in de studie van Schmidt et al (1997) ontvingen het dieet in de kliniek, en de bevindingen zijn wellicht niet representatief voor de thuissituatie. In deze studie werd ook een placebodieet gegeven.¹³

In de studie van Egger et al. (1992) neemt gedurende het oligoantigeen dieet de CPRS-R:S-score gemiddeld met 67% af (van 23 naar 7,5).⁵⁴ In de studie van Carter et al. (1993) worden geen gegevens versterkt over de maat van gedragsverbetering gedurende het oligoantigeendieet.⁴⁷ Tijdens de dubbelblinde test neemt de score tijdens de provocatie met het voedingsmiddel 42% toe (van 8,1 naar 13,9), terwijl tijdens de placebo provocatie geen toename wordt gevonden.⁴⁷ In de studie van Schmidt et al. (1997) wordt een verandering van >25% in de score als klinisch relevant beschouwd. In deze studie werd het gedrag in verschillende situaties beoordeeld: 1) in de klas, 2) tijdens het spelen en 3) tijdens het uitvoeren van testen gericht op leren en prestatie. Het gedrag tijdens het spelen en de testen werd met een niet-gestandaardiseerde methode beoordeeld. In de klas werd gedrag volgens de standaardmethodiek (CPRS-score) gescoord. Gedurende het dieet daalde de score tijdens het spelen 26% (van 24,9 naar 18,5) en tijdens het uitvoeren van testen met 28,5% (van 19,6 naar 14,0). Het gedrag in de klas veranderde niet tijdens het dieet.¹³

Gedurende de herintroductiefase zijn verschillende voedingsmiddelen geïdentificeerd. In de eerste studie van Egger et al. (1985) zijn dit 46 voedingsmiddelen, waarbij de meeste reacties (in meer dan 50% van de kinderen) optraden na inname van de kleurstof tartrazine en het conserveermiddel benzoëzuur, gevolgd door soja, melk en chocolade. Minder vaak (<50%) werden reacties op de voedselallergenen ei, pinda, vis, tomaten, fruit en noten waargenomen.⁴⁰ In de tweede studie van Egger et al. (1992) waren 20 voedingsmiddelen betrokken bij versterken van hyperactief gedrag, dit waren onder andere chocola, kleurstoffen, koemelk, ei, citrusvruchten, fruit, en tarwe.⁵⁴ Carter et al. (1993) identificeerden additieven, chocolade, koemelk, sinaasappel, kaas, tarwe, fruit, tomaat en ei.⁴⁷ In de studie van Schmidt et al. (1997) is geen herintroductie uitgevoerd.¹³ In een DBPCVP toonden Egger et al. (1985) aan dat CPRS-R:S-score, die werd gescoord door ouders, een psycholoog en een neuroloog, tijdens de placeboperiode significant lager is dan tijdens de provocatie met het voedingsmiddel. Er

wordt niet vermeld hoeveel de score afneemt. De DBPCVP is met maar vier voedingsmiddelen uitgevoerd, namelijk tatzazine, benzoëzuur, tarwe en melk.⁴⁰ Carter et al. (1993) hebben geen DBPCVP uitgevoerd, maar een placebo-gecontroleerde herintroductie in een kleine groep kinderen. De kinderen kregen de voeding of de placebo gedurende een week en gedrag werd dagelijks bijgehouden met behulp van de verkorte Conners-schaal. Welke voedingsmiddelen in deze fase zijn getest wordt niet genoemd. De CPRS-R:S-score was 37% hoger tijdens herintroductie (13,9) dan tijdens de placebo week (8,8).⁴⁷

Schmidt et al. (1997) hebben in fase 4 het effect van Ritalin getest en dit vergeleken met het oligoantigeendieet. In totaal 44% van de kinderen reageerden met een positieve gedragsverandering op Ritalin. Niet alleen het aantal responders is hoger bij Ritalin-gebruik, ook nam de score gedurende test en spel iets meer af, dit was echter niet statistisch significant. Ritalin is in deze studie effectiever dan het dieet. Het dieet werd wel een korte periode gegeven in deze studie en de effectiviteit van het oligoantigeendieet ligt een stuk hoger als het 3-4 weken wordt gegeven.¹³ In de studies van Egger et al (1985, 1992) wordt geen medicatie, zoals Ritalin gebruikt. Het is niet duidelijk of de kinderen in de studie van Carter et al. (1993) Ritalin gebruikten.

Net als bij de verbreding van het Feingold-dieet wordt aangetoond dat een deel van de kinderen met ADHD positief reageert op het oligoantigeendieet. De studies die de verbreding van het Feingold-dieet en het oligoantigeendieet hebben toegepast identificeren een aantal voedingsstoffen die een belangrijke rol lijken te spelen in ADHD. Dit zijn synthetische kleurstoffen, melk, tarwe, ei, chocolade, citrusvruchten, en soja. Echter, het is niet zo dat alle kinderen op een bepaald voedingsmiddel reageren en een individuele aanpak lijkt noodzakelijk om te bepalen welke voedingsmiddelen een kind niet mag eten.

4.3 Eliminatie-dieet van Pelsser

Een van de aanleidingen van dit rapport was de media-aandacht rondom het dieet van Pelsser. In 2002 publiceerden Pelsser en Buitelaar een verkennend onderzoek van een eliminatiedieet, gelijk het oligoantigeendieet, op ADHD.⁴⁴ Het doel van deze studie was de eerdere resultaten van eliminatie diëten uitgevoerd bij selectieve onderzoeksgroepen, zoals hierboven beschreven, te evalueren binnen een heterogene en niet-geselecteerde groep kinderen met ADHD (zie ook Bijlage 7). Twee weken moesten de ouders het gebruikelijke dieet noteren in dagboekjes. Daarna moesten de kinderen twee lang zich houden aan een streng eliminatiedieet, gebaseerd op het 'few foods dieet', bestaande uit rijst, kalkoen, peer, sla en water. Maïs, appel, tarwe en honing werden beperkt en volgens wisselschema toegestaan. Van de 40 kinderen hebben 31 kinderen de hele studie afgemaakt. Deze kinderen hadden een 63% verlaging in ADHD rating scale wanneer deze bepaald was door de ouders. Voor 15 kinderen

waren er ook gegevens van de leerkrachten en deze liet een 39% verlaging zien in de totale ADHD rating scale. Het aantal responders, de kinderen met gedragsverbeteringen van minimaal 50%, was 25 gebaseerd op de oudermeting. Van de 15 kinderen met gegevens van de leerkrachten behoorden 10 kinderen tot de responders, zowel thuis als op school.⁴⁴

In 2009 publiceerden Pelsser et al. de resultaten van een gerandomiseerde gecontroleerde trial.⁵ 27 kinderen werden at random verdeeld over de twee onderzoeksgroepen, de interventie-groep (n=15) en de controlegroep (n = 12), 24 kinderen volbrachten de gehele studie. Binnen beide groepen werd eerst twee weken lang het gebruikelijke dieet gevolgd. De interventiegroep moest vervolgens vijf weken een eliminatiedieet volgen dat voor ieder individu apart was opgesteld en bestond uit rijst, kalkoen, lamsvlees, groente, fruit, margarine, plantaardige olie, thee, perensap, rijstmelk met extra calcium en water. Uitgaande van de oudermetingen reageerde 73% van de kinderen positief op het dieet. Symptomen namen met 63% af in de interventiegroep gebaseerd op een verkorte Conners' Rating Scale ingevuld door de ouders en 61% gebaseerd op de Conners' Rating Scale ingevuld door leerkrachten. Op de ADHD rating scale namen de symptomen met 70% af in de interventiegroep ingevuld door de ouders en 71% gebaseerd op de ADHD rating scale ingevuld door leerkrachten.

Deze twee onderzoeken van Pelsser et al. (2002, 2009) laten, net als de studies beschreven onder paragraaf 4.2, een sterk effect zien van het eliminatiedieet op het gedrag van ADHD-patiënten. Echter de onderzoeken zijn niet blind uitgevoerd. De ouders waren op de hoogte van het eliminatiedieet waar hun kind wel of juist niet aan meedeed. Het is natuurlijk erg moeilijk om binnen een dergelijke ingrijpende interventie een controledieet op te stellen, maar het kan wel de resultaten hebben vertekend. Het is ook niet uit te sluiten dat een deel van het effect juist te wijten is aan het strikte regiem van het eliminatiedieet. Een praktisch nadeel van het eliminatiedieet is het feit dat voor elk responderend kind een individueel vervolg-eliminatie-dieet moet worden opgesteld aangezien ieder kind op zijn of haar eigen wijze reageert bij herintroductie van voedingsmiddelen, die in de eerste fase van het eliminatiedieet onderzoek zijn uitgesloten. Deze variabiliteit in respons maakt het ontdekken van een mechanisme achter de interventies via het dieet ook lastiger.

Op dit moment is in Nederland de INCA-studie (Impact of Nutrition in Children with ADHD) van start gegaan. Deze studie kijkt naar het effect van voeding op ADHD bij honderd kinderen tussen de vier en acht jaar oud. De kinderen volgen vijf weken een streng eliminatie dieet en mogen tijdens de studie geen medicijnen gebruiken. Ook wordt er tijdens de studie twee of drie keer bloed afgenomen om te kunnen kijken naar allergeenmarkers. Verwacht wordt dat 50% van de kinderen reageert op het eliminatiedieet dat de eerste vijf weken wordt gegeven. De responders gaan door om te kijken voor welke voedingsmiddelen ze gevoelig zijn. De kinderen worden nog ongeveer één jaar gevolgd. De eerste resultaten van dit onderzoek worden in de zomer van 2010 verwacht.⁹³ Het protocol van de INCA-studie is geaccepteerd door The Lancet en staat gepubliceerd op de website.⁹⁴

5 Discussie en aanbevelingen

5.1 Belangrijkste bevindingen

Er zijn aanwijzingen dat supplementen met omega-3- en omega-6-vetzuren een gunstig effect hebben op de symptomen van ADHD-patiënten. Deze effecten zijn echter zo gering dat zij als klinisch niet relevant moeten worden beschouwd. Voor zink en ijzer zijn interacties met het dopaminesysteem beschreven. Ook zijn er relaties tussen ADHD en het dopaminesysteem. Op dit moment zijn er nog te weinig studies om iets te kunnen zeggen over het effect van zink- en ijzersupplementen op ADHD-symptomen. Ook naar de relatie tussen magnesium en glutenovergevoeligheid en ADHD zijn nog maar weinig, en vooral kleine studies uitgevoerd. Hierdoor zijn concrete uitspraken over deze relaties niet mogelijk. Er zijn aanwijzingen voor een relatie tussen (mengsels van ten minste enkele) kleurstoffen en gedragsverandering. Dit gaat echter niet noodzakelijkerwijs om ADHD. Tevens is niet duidelijk in welke mate deze effecten (klinisch) relevant zijn.

Voor verschillende bekende diëten zoals Feingold-, oligoantigeen- en het Pelsser-Voeding en Gedrag-dieet zijn grotere effecten op ADHD gevonden. Het is echter niet duidelijk of de voeding hier daadwerkelijk voor verantwoordelijk is en zo ja, welk onderdeel van de voeding. De studies identificeren wel een aantal voedingsmiddelen die een belangrijke rol lijken te spelen bij ADHD. Het is echter niet zo dat alle kinderen op eenzelfde voedingsmiddel reageren. Verder is een individuele benadering noodzakelijk om te bepalen welke voedingsmiddelen een kind beter kan vermijden. Dit maakt het tevens moeilijk om het oorzakelijke verband tussen consumptie van sommige voedingsmiddelen en ADHD te ontrafelen. De belangrijkste beperkende factor is dat de effecten van de diëten over het algemeen zijn gevonden in kleine studies die niet altijd geblindeerd zijn uitgevoerd. Hierdoor is niet uit te sluiten dat de gemeten effecten aan hele andere dan voedingsfactoren te wijten zijn.

Terugkomend op de eerste twee vraagstellingen die in hoofdstuk 1 zijn geformuleerd kunnen we zeggen dat er aanwijzingen zijn voor een relatie tussen voeding en het optreden van ADHD. Het is echter op basis van de beschikbare kennis onmogelijk om een eenduidig oorzakelijk verband vast te stellen en de voedingsfactoren te identificeren die verantwoordelijk zijn voor mogelijke gedragseffecten. Voldoende wetenschappelijk bewijs voor een klinisch relevant effect is voor geen van de individuele voedingsfactoren of de speciale diëten beschikbaar vanwege te weinig studies en tekortkomingen in de studies.

5.2 Beperkingen

Een aantal punten bemoeilijkt een literatuurstudie naar ADHD. De DSM IV is een gestandaardiseerde richtlijn om de diagnose ADHD vast te stellen. Maar deze richtlijn is door de jaren heen aan veranderingen onderhevig geweest en is dit nog steeds. Hierdoor is de diagnose van de ADHD dus ook verschillend over de jaren heen. Dit probleem speelt niet alleen een rol bij de diagnose van ADHD, maar ook bij het meten van de effecten binnen de verschillende studies. Er worden verschillende typen scorelijsten gebruikt die vaak wel dezelfde soort symptomen scoren, maar op verschillende manieren.

Daarnaast zijn zowel de DSM IV als de scorelijsten voor een groot deel afhankelijk van de subjectieve waarnemingen van ouders, leerkrachten en artsen. Het is daarom belangrijk dat de waarnemingen uit meerdere bronnen afkomstig zijn.

De studies naar ADHD en voeding zijn vaak uitgevoerd bij kleine onderzoeksgroepen. De gemeten effecten van deze verschillende voedingsfactoren zijn daarnaast vaak klein en niet klinisch relevant. Dit betekent dat er te weinig wetenschappelijke onderbouwing is dat wanneer er in de voeding aanpassingen worden gemaakt, ADHD-medicatie kan worden verminderd of zelfs worden gestopt. Wat als een klinisch relevant effect mag worden beschouwd is niet een harde maat. Wij zijn uitgegaan van een verlaging in symptomen met 25-30% om aan te sluiten bij andere studies.¹³⁻¹⁵

Vaak wordt aan het begin van de studie al een selectie gemaakt van kinderen die gevoelig lijken voor het dieet of de voedingsstof die onderzocht wordt. Het effect kan hierdoor specifieker gemeten worden. Aan de andere kant is dan de extrapolatie naar de gehele ADHD-patiënten populatie lastig.

Specifiek voor het onderzoek naar de effecten van diëten en ADHD zijn er een aantal elementen die een rol spelen bij het interpreteren van de resultaten. Ten eerste is het moeilijk om dit onderzoek blind uit te voeren. De diëten zijn vaak zeer streng waardoor het creëren van een controledieet vaak onhaalbaar is. Verder zijn de onderzoekers over het algemeen afhankelijk van de ouders van de kinderen voor de juiste uitvoer van het dieet. Het dieet is vooral in het begin zeer strikt en het kan dus moeilijk zijn om bij deze diëten voldoende therapietrouw te behouden.

Bij het meten van het effect van de diëten (de eliminatiefase en het vervoltraject onder de responders samengenomen) is het niet altijd mogelijk de specifieke voedingsmiddelen waar het kind gevoelig voor is te identificeren. Het volgen van een strikt dieet heeft ook gevolgen voor de leefstijl van het gezin. Het kan zijn dat het extra bewust bezig zijn met de voeding van het kind met ADHD en het strakke regime van het dieet op zich al gevolgen heeft op het gedrag van het kind. Het is onduidelijk wat de biologische achtergrond is van het effect van voedingsfactoren op het gedrag, en meer in het bijzonder op ADHD-gerelateerde gedragsscores. Ook van de biologische achtergrond van ADHD zelf is nog maar weinig bekend. Meer inzicht hierin zou de opzet van studies en de interpretatie van de resultaten aanzienlijk kunnen verbeteren.

Bij het oligoantigeendieet en het Pelsser-Voeding-en-Gedrag-dieet moeten kinderen voor een bepaalde periode een streng eliminatiedieet volgen. Dit is echter meestal maar van beperkte duur. Het is niet mogelijk om het oligoantigeendieet voor lange tijd te volgen omdat de motivatie van zowel het kind als de ouders zal afnemen. Daarnaast zal een dergelijk dieet niet alle benodigde voedingsstoffen bevatten waardoor er een grote kans bestaat op deficiënties. Na het strenge eliminatiedieet in het begin wordt het dieet langzaam weer uitgebreid met voedingsmiddelen waarvoor de kinderen niet gevoelig blijken te zijn. Dit kost veel tijd, maar het uiteindelijke dieet van het kind is een volwaardig dieet waar slechts enkele voedingsmiddelen gemeden dienen te worden. Bij het Feingold-dieet moeten additieven vermeden worden die in veel producten voorkomen. Hierdoor vraagt het een grote aanpassing van het dieet voor langere tijd.

Sommige voedselallergenen lijken van invloed op gedrag. Of dit wordt veroorzaakt door een daadwerkelijke allergie is onduidelijk omdat nergens is vastgesteld of de kinderen een specifieke allergie hebben. Bij verdenking van voedselallergie kan additioneel diagnostisch onderzoek, zoals het meten van allergeen-specifiek IgE in het serum of het uitvoeren van een huidpriktest kunnen bevestigen dat er sprake is van allergische sensibilisatie.

5.3 Aanbevelingen

Uit het literatuuronderzoek zijn aanwijzingen gekomen dat sommige voedingscomponenten een invloed kunnen hebben op ADHD-symptomen. Als ADHD-symptomen ook te behandelen zijn met aanpassingen in het voedingspatroon zou dit mogelijk een langer positief effect kunnen hebben dan het langdurig slikken van medicijnen. Bovendien kunnen dan de mogelijke bijwerkingen van de medicatie worden vermeden.

Echter bij de onderzoeken die tot nu toe zijn uitgevoerd op het gebied van voeding en ADHD zijn nog de nodige kanttekeningen te plaatsen. Daarom is er veel nieuw onderzoek nodig. Er zijn nog te weinig studies naar de effecten van zink, magnesium, ijzer en gluten. Onderzoeken naar effecten van omega-3- (en omega-6-) vetzuren zouden moeten kijken naar de wijze van het toedienen en de dosis. Voor de diëten die zijn bekeken in relatie tot ADHD, het Feingold-dieet, de uitbreiding op het Feingold-dieet, het oligoantigeendieet en het dieet van Pelsser, zien we relevante effecten op het gedrag van kinderen met ADHD, maar veel van deze onderzoeken zijn uitgevoerd in kleine groepen. Deze effecten moeten daarom beter worden onderbouwd, mede door onderzoeken die zo veel mogelijk gestandaardiseerd en geblindeerd zijn. Ook moeten de effecten van zowel de diëten als het supplement gebruik op langere termijn onderzocht worden.

Tot op heden is het niet mogelijk om wetenschappelijk onderbouwde voedingsadviezen te geven die leiden tot een klinisch relevante reductie van ADHD-symptomen. Er is wat voeding betreft geen

algemene aanpak die voor iedereen werkt. Ook zijn de gevonden effecten niet altijd klinisch relevant. Meer onderzoek is noodzakelijk of ADHD-patiënten en zo ja, welke ADHD-patiënten, profijt kunnen hebben bij een verandering in het voedingspatroon.

Epidemiologisch onderzoek naar associaties tussen consumptie van bepaalde voedingsmiddelen en het vóórkomen van ADHD in grootschalige cohorten kan bijdragen aan meer kennis over de mogelijke relatie tussen voeding en ADHD. Het verder onderzoeken van deze relatie kan leiden tot een beter begrip van de mogelijkheden om via de voeding invloed uit te oefenen op ziektebeelden als ADHD. Mechanistische en fysiologische studies naar de werking van voedingscomponenten op het ADHD ziekteproces zijn daarnaast ook belangrijk voor het begrip van de gevonden relaties. Vergelijking van interventie op basis van aanpassing van de voeding met interventie op basis van medicatie in termen van effectiviteit voor de patiënt en de kosten voor de maatschappij lijkt gezien de ontwikkelingen in het gebruik van ADHD-medicatie steeds relevanter te worden, en dit vormt een verdere ondersteuning voor de noodzaak tot verhoging van de onderzoeksinspanning.

Literatuur

1. Buitelaar JK. Discussies over aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD): feiten, meningen en emoties. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(31):1485-9.
2. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Explosieve groei ADHD-middelen zet door. *Pharm Weekbl* 2008; 143(29/30).
3. McCann D, Barrett A, Cooper A et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9598):1560-7.
4. Assessment of the results of the study by McCann et al. (2007) on the effect of some colours and sodium benzoate on children's behaviour. *The EFSA Journal* 660:1-54.
5. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Pereira RR, Buitelaar JK. A randomised controlled trial into the effects of food on ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18(1):12-9.
6. Trimbos instituut. <http://www.trimbos.nl/default1682.html>. (Accessed 8 April 2009).
7. Gezondheidsraad. Diagnostiek en behandeling van ADHD. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/24.
8. Buitelaar JK, Kooij JJ. Aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD); achtergronden, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(36):1716-23.
9. Nationaal Kompas Volksgezondheid. http://www.rivm.nl/vtv/object_class/kom_adhd.html. (Accessed 8 April 2009).
10. Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18(2):155-72.
11. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999; 354(9196):2132-3.
12. Thapar A, O'Donovan M, Owen MJ. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Mol Genet* 2005; 14 Spec No. 2:R275-82.
13. Schmidt MH, Mocks P, Lay B et al. Does oligoantigenic diet influence hyperactive/conduct-disordered children--a controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997; 6(2):88-95.
14. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 1989; 83(1):7-17.
15. ADHD Research Centrum. <http://www.adhdenvoeding.nl/visolie-geen-invloed-op-adhd/>. (Accessed 2009).
16. Gianarris WJ, Golden CJ, Greene L. The Conners' Parent Rating Scales: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev* 2001; 21(7):1061-93.
17. Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2007; 82(4):591-605.
18. Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75(4-5):299-308.
19. Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J* 2008; 7:8.
20. Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J* 2007; 6:16.
21. Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled

- double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(3):467-73.
22. Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001; 139(2):189-96.
 23. Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1987; 15(1):75-90.
 24. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr* 2007; 28(2):82-91.
 25. Germano M, Meleleo D, Montorfano G et al. Plasma, red blood cells phospholipids and clinical evaluation after long chain omega-3 supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nutr Neurosci* 2007; 10(1-2):1-9.
 26. Joshi K, Lad S, Kale M et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 74(1):17-21.
 27. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005; 115(5):1360-6.
 28. Stevens L, Zhang W, Peck L et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003; 38(10):1007-21.
 29. Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(2):233-9.
 30. Sinn N. Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Rev* 2008; 66(10):558-68.
 31. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(4):619-27.
 32. Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J et al. Serum zinc correlates with parent- and teacher- rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(4):628-36.
 33. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry* 2004; 4:9.
 34. Bilici M, Yildirim F, Kandil S et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(1):181-90.
 35. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(12):1113-5.
 36. Konofal E, Lecendreux M, Deron J et al. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol* 2008; 38(1):20-6.
 37. Kozielec T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res* 1997; 10(2):143-8.
 38. Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(5):545S-8S.
 39. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res* 2006; 19(1):46-52.
 40. Egger J, Carter CM, Graham PJ, Gumley D, Soothill JF. Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome. *Lancet* 1985; 1(8428):540-5.

41. Rapp DJ. Does diet affect hyperactivity? *J Learn Disabil* 1978; 11(6):383-9.
42. Marshall P. Attention deficit disorder and allergy: a neurochemical model of the relation between the illnesses. *Psychol Bull* 1989; 106(3):434-46.
43. McGee R, Stanton WR, Sears MR. Allergic disorders and attention deficit disorder in children. *J Abnorm Child Psychol* 1993; 21(1):79-88.
44. Pelsser LM, Buitelaar JK. [Favourable effect of a standard elimination diet on the behavior of young children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a pilot study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(52):2543-7.
45. Gaitens T, Kaplan BJ, Freigang B. Absence of an association between IgE-mediated atopic responsiveness and ADHD symptomatology. *J Child Psychol Psychiatry* 1998; 39(3):427-31.
46. Curtis LT, Patel K. Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *J Altern Complement Med* 2008; 14(1):79-85.
47. Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R et al. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Child* 1993; 69(5):564-8.
48. Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5):832-6.
49. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9):813-24.
50. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(2 Suppl):165S-75S.
51. Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatie nummer 2007/07.
52. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1):717-28.
53. Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 1994; 72(5):462-8.
54. Egger J, Stolla A, McEwen LM. Controlled trial of hyposensitisation in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 1992; 339(8802):1150-3.
55. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(6):687-91.
56. Branski D, Fasano A, Troncone R. Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J Pediatr* 2006; 149(3):295-300.
57. Lahat E, Broide E, Leshem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22(5):393-6.
58. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113(6):1672-6.
59. Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J Atten Disord* 2006; 10(2):200-4.
60. Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975; 75(5):797-803.
61. <http://www.feingold.org/pg-overview.html>. (Accessed July 2009).
62. Pollock I, Warner JO. Effect of artificial food colours on childhood behaviour. *Arch Dis Child* 1990; 65(1):74-7.
63. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child* 2004; 89(6):506-11.
64. Mattes JA, Gittelman R. Effects of artificial food colorings in children with hyperactive symptoms. A critical review and results of a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(6):714-8.
65. Weiss B, Williams JH, Margen S et al. Behavioral responses to artificial food colors. *Science* 1980;

207(4438):1487-9.

66. Rowe KS. Synthetic food colourings and 'hyperactivity': a double-blind crossover study. *Aust Paediatr J* 1988; 24(2):143-7.
67. Ward NI, Soulsbury KA, Zettel VH, Colquhoun ID, Bunday SBB. The influence of the chemical additive tartrazine on the zinc status of hyperactive children a double-blind, placebo-controlled study. 1. 1990:51-7.
68. Rowe KS, Rowe KJ. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study. *J Pediatr* 1994; 125(5 Pt 1):691-8.
69. David TJ. Reactions to dietary tartrazine. *Arch Dis Child* 1987; 62(2):119-22.
70. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. *Official Journal of the European Union* 2008; L 354/16.
71. Goyette GH, Connors CK, Petti TA, Curtis LE. Effects of artificial colors on hyperkinetic children: a double-blind challenge study. Experiment 2. *Psychopharmacol Bull* 1978; 14(2):39-40.
72. Salamy J, Shucard D, Alexander H, Peterson D, Braud L. Physiological changes in hyperactive children following the ingestion of food additives. *Int J Neurosci* 1982; 16(3-4):241-6.
73. Connors CK, Goyette CH, Newman EB. Dose-time effect of artificial colors in hyperactive children. *J Learn Disabil* 1980; 13(9):512-6.
74. Harley JP, Matthews CG, Eichman P. Synthetic food colors and hyperactivity in children: a double-blind challenge experiment. *Pediatrics* 1978; 62(6):975-83.
75. Levy F, Hobbes G. Hyperkinesis and diet: a replication study. *Am J Psychiatry* 1978; 135(12):1559-60.
76. Rose TL. The functional relationship between artificial food colors and hyperactivity. *J Appl Behav Anal* 1978; 11(4):439-46.
77. Mattes J, Gittelman-Klein R. A crossover study of artificial food colorings in a hyperkinetic child. *Am J Psychiatry* 1978; 135(8):987-8.
78. Spring C, Vermeersch J, Sterling H. Case studies of effects of artificial food colors on hyperactivity. *J Special Education* 1981; 15:361-72.
79. Harley JP, Ray RS, Tomasi L et al. Hyperkinesis and food additives: testing the Feingold hypothesis. *Pediatrics* 1978; 61(6):818-28.
80. Connors CK, Goyette CH, Southwick DA, Lees JM, Andrulonis PA. Food additives and hyperkinesis: a controlled double-blind experiment. *Pediatrics* 1976; 58(2):154-66.
81. Gross MD, Tofaneli RA, Butzirus SM, Snodgrass EW. The effect of diets rich in and free from additives on the behavior of children with hyperkinetic and learning disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26(1):53-5.
82. Settupane GA. Tartrazine sensitivity and aspirin intolerance. *Compr Ther* 1977; 3(6):15-20.
83. Stichting VoedselAllergie. Available at <http://www.voedselallergie.nl/aandachtsgebieden/voeding-gedrag>. (Accessed 12 May 2009)
84. Adams W. Lack of behavioral effects from Feingold diet violations. *Percept Mot Skills* 1981; 52(1):307-13.
85. Williams JI, Cram DM, Tausig FT, Webster E. Relative effects of drugs and diet on hyperactive behaviors: an experimental study. *Pediatrics* 1978; 61(6):811-7.
86. Swanson JM, Kinsbourne M. Food dyes impair performance of hyperactive children on a laboratory learning test. *Science* 1980; 207(4438):1485-7.
87. Sarantinos J, Rowe KS, Briggs DR. Synthetic food colouring and behavioural change in children with attention deficit disorder: a double-blind, placebo-controlled, repeated measures study. *Proceedings of the Nutrition Society of Australia* 1990; (15):233.
88. Goyette GH, Connors CK, Petti TA, Curtis LE. Effects of artificial colors on hyperkinetic children: a double-blind challenge study. Experiment 1. *Psychopharmacol Bull* 1978; 14(2):39-40.
89. Levy F, Dumbrell S, Hobbes G, Ryan M, Wilton N, Woodhill JM. Hyperkinesis and diet: a double-blind crossover trial with a tartrazine challenge. *Med J Aust* 1978; 1(2):61-4.

90. Schab DW, Trinh N-T. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25:423-34.
91. Rimland B. The Feingold diet: an assessment of the reviews by Mattes, by Kavale and Forness and others. *J Learn Disabil* 1983; 16(6):331-3.
92. Memorandum of a nutritionist, Department of Health, Education and Welfare, Division of Consumer Studies, to T. J. Sobotka, Biochemical Toxicology Branch, Food and Drug Administration, July 30, 1976.
93. Stichting kind & gedrag. <http://www.stichtingkindengedrag.nl/index.php?page=de-INCA-studie>. (Accessed 9 July 2009).
94. The Lancet. <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/06PRT-7719>.

Bijlage 1: Overzicht literatuur vetzuren en ADHD

Tabel A1: Vetzuren

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Resultaten	Effect ¹	Opmerkingen
Sinn et al. (2007) ²⁴	RCT	7-12 jaar 15 wkn: 104 kinderen	0-15 weken: LC-PUFA capsules (400mg visolie + 100mg teunisbloemolie) in combinatie met multivitaminen versus LC-PUFA capsules alleen en versus placebo (6 tabletten/dag)	0-15 weken: significante verbetering in CPRS (ouders) op gebied van onoplettendheid, hyperactiviteit en impulsiviteit. Dit werd niet gezien in CPRS ingevuld door leerkrachten. Geen effect gezien van de multivitaminen bovenop de effecten van de LC-PUFA supplementen.	+	Kinderen konden alleen deelnemen bij een Conners' score van ≥ 2 SD afwijking van het algemene populatiegemiddelde Geen formele diagnose van ADHD noodzakelijk Geen 'intention-to-treat' analyse DSM-IV gebaseerd op Conners' Parent Rating Scale (CPRSs)
Australië		30 wkn: 87 kinderen	15-30 weken: iedereen LC-PUFA capsules in combinatie met multivitaminen	DSM-IV totaal van 35,41 naar 28,31 in interventie groep ($p < 0,01$). In placebo-groep van 34,23 naar 32,68.		
Germano et al. (2007) ²⁵	Pilot	Gemiddelde leeftijd 8,4 jaar	Omega-3-vetzuur supplement Geen placebo	Na 8 weken supplementatie was de inattention en de hyperactivity score significant verlaagd.	+	ADHD status werd vastgesteld voor start onderzoek aan de hand van DSM IV
Italië		16 kinderen	8 weken			Ook lipiden bepaald in bloed
Joshi et al. (2007) ²⁶	Trial	Gemiddelde leeftijd 7 jaar (j) en 8,5 jaar (m)	flax oil supplementen (200 mg ALA, 25 mg vit C) geen placebo	Na de 3 mnd supplement gebruik scorden de ADHD kinderen significant lager op de hyperactiviteit scores.	+	ADHD vastgesteld door psycholoog aan de hand van DSM IV
India		30 ADHD (30 controles gematched op leeftijd en geslacht)	3 maanden; 2 keer per dag			Ook lipiden bepaald in bloed
Richardson et	RCT	5-12 jaar	2 keer 3 maanden	Er is geen effect van de interventie op	+	Kinderen voldeden aan de DSM-IV criteria

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Resultaten	Effect ¹	Opmerkingen
al. (2005) ²⁷ Groot-Brittannië	1-way crossover	117 kinderen	interventie: supplement met ω -3 en ω -6 vetzuren placebo: olijfolie 3 keer per dag 2 tabletten	motorieke vaardigheden, maar significante verbeteringen ten aanzien van lezen, spellen en gedrag beoordeeld door leerkrachten. DSM-IV Totaal in interventiegroep van 64,6 naar 59,5 ($p < .00001$) en in placebo groep van 63,7 naar 62,7.		voor diagnose maar werden niet behandeld. DSM-IV gebaseerd op Conners' Teacher Rating Scales, long version (CTRS-L)
Stevens et al. (2003) ²⁸ VS	RCT (pilot)	6-13 jaar 25 groep A (PUFA) 25 groep B (placebo)	8 tabletten/dag of PUFA voor 4 mnd versus placebo	Geen duidelijke verbetering in gedrag karakteristiek voor ADHD na PUFA-supplementgebruik. Gebruik van PUFA-supplementen leidde tot een verdubbeling in EPA, DHA en α -tocopherol verhoudingen in plasma fosfolipidenlaag van rode bloedcellen. Er was een kleine stijging van deze vetzuren zichtbaar bij het gebruik van olijfolie.	-	Kinderen met ADHD <u>en</u> dorst/droge huid symptomen (symptomen die geassocieerd zijn met EFA-deficiëntie) Behandelgroepen A en B zijn gelijk in geslacht en medicatiestatus.
Richardson et al. (2002) ²⁹ Noord-Ierland	RCT	8-12 jaar 15 supplement 14 placebo	12 weken supplement bevat n-3 en n-6 PUFAs (EPA, DHA, linoleenzuur, vitamine E) olijfolie is gebruikt als placebo	Gebruik van HUFA-supplementen verbeteren significant beter dan placebo ADHD gerelateerde symptomen. Placebogroep laat geen effect zien.	+	Kinderen zitten op een school voor speciaal onderwijs in verband met een lees- en schrijffachterstand Kinderen hebben geen officiële ADHD-diagnose, maar moesten wel bovengemiddeld scores op de DSM-IV-criteria (vastgesteld met CPRS)

1) + minder ADHD-symptomen; - meer ADHD-symptomen

Bijlage 2: Overzicht literatuur zink, ijzer en magnesium en ADHD

Tabel A2.1: Zink

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Resultaten	Effect ¹	Opmerkingen
Bilici et al. (2004) ³⁴	2-fase observatie-onderzoek	6-14 jaar fase1: 21.979 kinderen	Fase 1: versimpelde vragenlijsten naar ouders en leerkrachten	Vergeleken met placebo, zink-supplementen lieten een verbetering vanaf baseline zien in ADHDS score schalen	+	Eigen score schalen gebruikt
Turkije	en RCT	fase2: 2583 kinderen fase 3: 618 kinderen fase 4: 400 kinderen	Fase 2: diagnose vastgesteld door artsen Fase 3: voor fase? Fase 4: 12 weken: oral zinc sulfate versus placebo (sucrose)			

Tabel A2.2: Ijzer

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Resultaten	Effect ¹	Opmerkingen
Konofal et al. (2008) ³⁶	RCT	5-8 jaar 5 kinderen placebo	Ferrous sulfate tabletten placebotabletten 12 weken	CPRS totaal score -7.0 (-15.8-0.2) in de interventiegroep. In placebogroep -3.2 (-31.5-25.1)		Kinderen moesten voldoen aan de DSM-IV criteria voor diagnose ADHD en een serum ferritin concentratie van <30ng/ml, maar met een normaal hemoglobineniveau
Frankrijk		17 kinderen behandeling				

Tabel A2.3: Magnesium

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Resultaten	Effect ¹	Opmerkingen
Mousain-Bosc et al. (2006) ³⁹	Open studie	40 ADHD 36 conroles	Mg-B6 (6mg/kg/d magnesium en 0,6 mg/kg/d vit B6)	Na minimaal 2mnd gebruik supplementen statistisch significante verbetering op alle gebieden van ADHD-symptomen.	+	ADHD vastgesteld aan de hand van DSM IV Klinische symptomen voor hyperactiviteit, agressiviteit en concentratievermogen werden gescoord van 0-4 waarbij 0 de afwezigheid van symptomen betekende.

1) + minder ADHD-symptomen; - meer ADHD-symptomen

Bijlage 3: Overzicht literatuur glutenovergevoeligheid en ADHD

Tabel A3: Glutenovergevoeligheid

Referentie	Design	Deelnemers	Aanpak	Effect op gedrag	Effect ¹	Opmerkingen
Lahat et al. (2000) ⁵⁷	Case-control studie	39 patiënten met ADHD (DSM-VI-criteria) en 34 controles	Bepalen van anti-gliadine antilichamen in het serum, dit zijn biomarkers voor glutenovergevoeligheid	Percentage met anti-gliadine antilichamen niet verschillend tussen kinderen met ADHD (15%) en controles (9%)		Antilichamen niet 100% voorspellend voor glutenovergevoeligheid
Zelnik et al. (2004) ⁵⁸	Case-control studie	111 patiënten met glutenovergevoeligheid 211 controles	In de patiëntengroep werd het voorkomen van verschillende neurologische aandoeningen bepaald. ADHD werd m.b.v. DSM-IV-criteria vastgesteld	20.7% van de patiënten hadden ADHD en/of leerachterstand vs. 10.5% van de controles		Percentage kinderen met alleen ADHD onbekend
Niederhofer (2006) ⁵⁹	Retrospectieve cohort studie	78 patiënten (3-57 jaar) met glutenovergevoeligheid	ADHD vastgesteld mbv DSM-IV en ICD-10-criteria. Vragenlijsten vóór diagnose glutenovergevoeligheid en na diagnose en volgen van glutenvrij dieet voor 6 maanden	Verbetering gedrag na volgen glutenvrij dieet. Gemiddelde score daalde van 22±6 naar 16±4 (p=0.024).		ADHD werd bij 12 patiënten vastgesteld. Gedragsscores worden weergegeven voor hele groep. Onduidelijk wat effect is bij patiënten met ADHD.

1) + minder ADHD-symptomen; - meer ADHD-symptomen

Bijlage 4: Overzicht literatuur additieven en Feingold-dieet en ADHD

Tabel A4: Additieven en Feingold-dieet

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Effect op gedrag	Effect ¹	Opmerkingen
Conners, 1976 ⁸⁰ VS	DBPC- Eliminatie	n=15, 6-12 jr Diagnose: door een kinderpsychiater, 'hyperkinetic reaction of childhood' (DSM II)	Eliminatie van kleurstoffen en salicylaten en controledieet Opzet: -2 weken 'pretreatment periode' -2 weken baseline periode -4 weken dieet (A of B) -4 weken dieet (B of A) Cross-over	Maat: Conners' rating scales (P+T) - hyperkinesis index (1x/wk). Clinical Global Impressions (CGI) Verbetering bij -eliminatie dieet tov baseline voor P (13.77 vs 16.30) en T (13.93 vs 16.48) (~15% voor beide) en -eliminatie dieet tov controledieet voor T (13.93 vs 17.18) Grootste effect in de groep die begon met 1) controledieet 2) Feingold-dieet (31% voor P en 26% voor T).	+	-Als op medicatie, dan gestopt bij aanvang baseline -Controle dieet ontworpen (niet gebracht als placebo), alle moeite wordt gedaan om invloed van 1 ^e dieet op 2 ^e dieet te voorkomen -Geen wash-out tussendoor -Volgorde effect (hoewel niet statisch significant) -Verbetering maar bij 4 of 5 kinderen (responders). -Slechtere nutriënt inneming op Feingold dieet
Williams, 1978 ⁸⁵ Canada	DBPC- VP	n=26, 6-14 jr Diagnose: klinisch, 'hyperactief' op basis van gedrag geobserveerd door ouders en leraren + responsiviteit op stimulantia	Koekjes met 8 kleurstoffen (dosis "~-helpt van dagelijkse inneming kinderen VS") of medicatie (hun eigen merk) Opzet: 14 weken: -wk 1 baseline dataverzameling, -wk 2-6 implementatie Feingold-dieet -wk 7-10 de 4 interventies (4 condities: alleen voeding, alleen	Maat: Conners' rating scales (P+T): 11-, 40 + en 96-item (P + T). 11: ma-do (P). mo+wo (T) 40: vrij (P+T) 96: start en eind (P+T) Ouderscores: sterkste effect van voeding + medicatie. Leraarscores: sterkste effect van voeding als geen medicatie.	+	-Medicatie onderdeel van studie, dus alleen gestopt in weken van placebo-medicatie -Baseline: 23 kinderen op methylfenidaat en 5 op dextroemfetamine -Ongeveer 7 kinderen hadden überhaupt erg lage scores: leken niet (meer) hyperactief te zijn. -Variantie ouderscores groter dan leraarscores -Scores niet genoemd, wel plaatjes

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Effect op gedrag	Effect ¹	Opmerkingen
			medicatie, beide en beide niet). -wk 11-12 identificatie van beste behandeling, -wk 13-14 hertest met beste twee interventies Cross-over Tijdens hele trial wordt het eliminatiedieet gevolgd			
Goyette, 1978 ⁸⁸	DBPC- VP	'Experiment 1' n=16, 4.7-11.8 jr	Kleurstoffen mix via koekjes, 26 mg/d	Maat: Conners' rating scales (P, T) hyperkineses index (ma, wo, vrij); ZITA/ADT;	+/-	-Medicatie gestopt -Weinig tekst en data -Geen informatie over het eliminatiedieet en het meten van de gedragsproblemen, alleen een uitkomst -De auteurs ontwerpen n.a.v. 'experiment 1' een nieuwe studie waarbij ze dagelijks scoren; 1, 2 en 3 uur na toedienen; bij jongere kinderen; in 2 weken. In hun publicatie is dit 'experiment 2', n=8 met 25% afname in symptomen op dieet en een klinische en gedragsmatige diagnose van hyperkineses en n=7 waren borderline responders of hadden minder dan de vereiste symptomen.
VS		Diagnose: clinicus en CPTQ Selectie: bevestigde responders op voeding met $\geq 25\%$ symptoomreductie	Opzet: 8 weken, ABAB of BABA van elk 2 weken. Tijdens hele trial wordt het eliminatiedieet gevolgd	-Gemiddeld 57% (ouderscores) en 34% (lerarenscores) afname in gedragsproblemen bij het eliminatiedieet -Geen effect van provocatie -Niet-significant effect op ZITA/ADT, meer uitgesproken bij jongere kinderen In een aparte test bij 3 kinderen: effect na 1 uur en niet na 2 of 3 uur		
Harley, 1978a ⁷⁹	DBPC- Eliminatie	n=36, 6-12 jr in lente, zomer, herfst en	Opzet: -2 weken baseline -3 weken Feingolddieet (in herfst 4 weken)	Maat: Conners' rating scales (P+T) In 6-12 jarigen volgens ouder-scores wel effect, rest niet (lab-observaties, leraarscores, klas-observaties, psychologische tests); echter alleen effect bij volgorde 1)	+/-	-Geen medicatie -Volgorde effect -Blinding ouders mogelijk niet in orde -Controlepersonen (dwz niet-hyperactief) om rekening te houden met natuurlijke variatie in gedrag tussen verschillende klas-settings
VS		n=10, 3-5 jr in zomer Diagnose:	Cross-over			

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Effect op gedrag	Effect ¹	Opmerkingen
		Connors' P-TQ score ≥ 15 door ten minste 1 ouder en door de leraar of een primaire diagnose van 'hyperkinetic reaction' uit de DSM2 (1968, p50); Exclusie: psychopathologie, IQ<85		controledieet en 2) Feingold dieet. In 3-5 jarigen ouderscores wel effect (lab niet, geen leraarscores).		
Levy, 1978a ⁸⁹ Australië	DBPC- VP	n=22, 4-8 jr Verwezen naar Kliniek Diagnose: hyperactiviteit, door psychiater n=16 met Connors' scores van ≥ 17	Kleurstof tartrazine dmv koekjes Opzet: -2 weken pretests -4 weken eliminatiedieet -2x2 weken tartrazine (5 mg/dag) /controle provocatie -4 weken wash-out Cross-over Tijdens hele trial wordt het eliminatie-dieet gevolgd	Maat: Connors' rating scales (P+ T), WISC, aandachtstests, standaard perceptie- motor tests Verbetering na eliminatiedieet op basis van moeder-scores en Mazes test; Geen verbetering op basis van de andere tests (n=12). Geen provocatie-effect bij totale groep. Bij subsample van n=13, voldoende aan criteria : gedrags- en klinische diagnose van hyperkinese, jonger dan 96 mo, >12% reductie in gedragsproblemen na eliminatie en >10 op de Connors' schaal, was er een significant provocatie-effect.	+/-	-Geen informatie over medicatie -Auteurs vermoeden dat tijdsperiode van tests (24 uur) te lang was en dat binnen 3 uur na provocatie gescoord moet worden (als bij Goyette en Connors).
Swanson, 1980 ⁸⁶	DBPC- VP	n=40, 6-12 jr verwijzing naar kliniek voor gedragsproblemen	Kleurstoffen (mix) dmv capsules Opzet:	Maat: leeropdracht (om 9:30 u, 10:30 u, 11:30 u en 1:30 u) en Connors' rating scales (2x/dag)	+/-	-Medicatie gestopt -Hoge dosis (FDA p90 voor dagelijkse consumptie kunstmatige kleurstoffen leeftijd

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Effect op gedrag	Effect ¹	Opmerkingen
Canada		die wijzen op hyperactiviteit. n=20 reageerde goed op medicatie en had een gem. CRS-score van 16.2 ("hyperactief") en n=20 reageerde niet goed op medicatie en had een gem. CRS-score van 12.3 ("niet-hyperactief")	Dag 1-3: Feingold-dieet (geen gedragsmetingen) Dag 4 en 5: provocatie dmv capsules met mix van 9 kleurstoffenmix of placebo (suiker). Dosis: -100 mg voor 10 hyperactieve en 10 controle deelnemers en -150 mg voor 10 hyperactieve en 10 controledeelnemers Cross-over Tijdens de hele trial werd het Feingold dieet gevolgd	Verslechtering leerprestaties hyperactieve kinderen bij kleurstoffen en niet bij placebo; geen effect bij niet-hyperactieve kinderen. Geen verschil op CRS	5-12 jr)	-Patiënten zijn onderverdeeld op basis van reactie op medicatie om responders op voeding te gaan identificeren, met het idee dat dit een homogene groep is met een neurochemische stoornis -Effect al zichtbaar na 30 min (max op 1,5 u en ten minste 3,5 u aanwezig) -Auteurs pleiten voor bestaan neurochemisch mechanisme zichtbaar bij hoge dosis
Adams, 1981 ⁸⁴	DBPC- VP	n=18, 4-7 jr	Snacks met 4 kleurstoffen	Maat: Totale activiteit, fijne en grove motoriek, geheugen, taal, observaties door ouders dmv ouderrapport (niet-gevalideerd)	-	-Geen informatie over medicatie -Auteurs nemen aan dat de selectie op kinderen die het Feingold-dieet al volgen, kan voorkomen dat een nieuwe structuur van eetpatroon en oudergedrag een eventueel effect verklaren
VS		Inclusie op basis van ≥ 3 maanden Feingold dieet met positief resultaat volgens hun ouders. CRS was boven 15 voor alle kinderen voor de studie	Opzet: Snacks 3-4 uur voor tests, 2 dagen tussen provocatie (totaal 26.3 mg) en placebo Cross-over Tijdens de hele trial werd het Feingold-dieet gevolgd	Geen effect		
Sarantinos, 1990 ⁸⁷	DBPC- VP	n=13, 4-14 jr	Kleurstof dmv sinaasappelsap	Maat: Conners' rating scales (P) (abbr) en RBRI (P)	+/-	-Geen informatie over medicatie -Weinig tekst en data

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Effect op gedrag	Effect ¹ Opmerkingen
Australië		Diagnose: ADHD volgens DSM-III-R	Opzet: -Ten minste 6 weken op kleurstof-vrij dieet -28 dagen provocatie: 6x 10 mg tartrazine of 3x 10 mg tartrazine en 3x 10 mg sunset yellow en placebo -vehikel: sinaasappelsap (tussen provocaties 2 of 3 dagen wash-out)	Score dagelijks Significante verslechtering bij 2 kinderen	
		Kinderen al op kleurstof-vrij dieet als onderdeel van behandeling (werkzaam volgens 9 ouders, onzeker volgens 4 ouders)	Tijdens de hele trial werd het Feingold-dieet gevolgd		

¹ +: er is effect; -: er is geen effect van voeding op ADHD

DBPC-VP: dubbel-blinde placebo-gecontroleerde voedsel-provocatie; DBPC-Eliminate: dubbel-blind placebo-gecontroleerd eliminatie-dieet

H-LD = hyperkineses and learning disabilities.

Gedragmaten:

Conners' rating scale - P: parent, T: teacher, H: health care provider

RBRI: Rowe Behavioral Rating Inventory

WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children

ZITA/ADT: Zero Input Tracking Analyzer and Auxiliary Distraction Task

Bijlage 5: Overzicht literatuur verbreding van het Feingold-dieet en ADHD

Tabel A5: Verbreding Feingold-dieet

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Effect op gedrag	Effect ¹	Opmerkingen
Rapp, 1978 ^{41**} VS	Open observationale studie	n=23, 5-16 jr; Diagnose: huisarts of psycholoog	7 dg dieet: eliminatie van melk, tarwe, ei, cacao, granen, suiker, kunstmatige kleurstoffen gevolgd door open herintroductie	Maat: Abbott Score ² (ouders) 52% verbeterde gedrag; score daalde 14 punten Alle voedingsmiddelen behalve granen induceerden hyperactief gedrag	+	Ritalin-gebruik tijdens dieet n=7 Effect individuele voedingsmiddelen subjectief beoordeeld Beginscore onbekend
Kaplan, 1989 ^{14*} Canada	DB within subjects crossover trial	n=24, 3.5-6 jr; Diagnose: DSM-II-criteria; Geworven via Kinderdagverblijven	Setting: thuis, diëten in kliniek bereid Fase 1: 3 wk baseline Fase 2: 3 wk placebo Fase 3: 4 wk ACH dieet ¹ : geen kunstmatige kleur- en smaakstoffen, monosodiumglutamaat, conserveermiddelen, chocola, cafeïne, bij iedereen suiker beperkt, bij een deel van de kinderen ook andere 'stimulantia', zoals melk, beperkt. Ook poging om blootstelling aan geurstoffen te beperken.	Maat: ASQ (CPRS-R:S;ouders, leidsters kinderdagverblijf) ACH dieet: 42% verbetering gedrag met >25% (oudersscore van 14.5±4.1 naar 10.8±4.2) Placebo dieet: score onveranderd (13.1±4.1) Geen effect dieet bij beoordeling op kinderdagverblijf	+	Alleen de laatste 2 weken van elk dieet werden meegenomen in de data analyse Responders: >25% verbetering score Geen herintroductie fase dus onbekend welke voedingsmiddelen rol spelen
Boris, 1994 ^{53*} VS	DBPCVP bij responders op open eliminatiedieet	n=26, Diagnose: DSM-III-R; score >66 op CRS-P-48; n=16 in DBPCVP, 3-11 jr (7.5 ± 2.2)	Setting: thuis Eliminatiedieet (zuivel, tarwe, mais, gist, soja, citrus, ei, chocola, pinda); geen kunstmatige kleurstoffen en conserveringsmiddelen In 7 weken: Fase 1: 2 weken open eliminatiedieet Fase 2: 1 maand open voedsel-	Maat: CRS-P-48 73%: verbetering gedrag Score van 25±4.7 naar 9.6±3.6 (p=0001; afname van 60%) n=19: reactie op meerdere items bij de open voedsel-provocaties n=16 in DBPCVP CRS-P-48 Hyperactivity index score (≥	+	Patiënten uit allergie-kliniek Vehikel: linzensoep of appel/cranberrymoos. DBPCVP: reacties op melk, synthetische kleurstoffen, tarwe, granen, soja en sinaasappels

provocaties (1 item per 2 dagen; herprovocatie ter bevestiging)	15 = hyperactiviteit
Fase 3: 1 week DBPCVP	was 18 ± 7 op interventiedagen tov
5 placebo en 2 interventiedagen in 7 dagen.	8.4 ± 4.9 op placebo dagen ($p=.003$)
2 interventies; dosis: 5 gr vermalen voedingsmiddel of 100 mg 6 FD&C kleurstoffen (=p90 volgens FDA)	Atopische kinderen gaven meer respons op het eliminatie-dieet (79% van de responders waren atopisch tegen 29% van de nonresponders)

1) + minder ADHD-symptomen; - meer ADHD-symptomen

Bijlage 6: Overzicht literatuur oligoantigeendieet en ADHD

Tabel A6: Oligoantigeendieet

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Effect op gedrag	Effect ¹	Opmerkingen
Egger et al. (1985) ⁴⁰ UK	DBPC crossover	76 kinderen (2-15 jr) met door arts vastgesteld hyper- kinetisch syndroom of hyperactiviteit (CPRS- R:S≥14)	Setting thuis Fase 1: 4 wk OAD Fase 2: Herinstructie in responders Fase 3: Dubbel-blinde placebo- gecontroleerde voedsel- provocatie	Maat: CPRS-R:S (ouders) -82% verbeterde op dieet -46 voedingsmiddelen geïdentificeerd -Lagere CPRS-R:S-score tijdens placeboperiode		Kinderen bezochten kliniek voor dieetinterventie Kinderen met mentale retardatie en ontwikkelingsachterstand meegenomen Fase 3: 28 kinderen Voedselprovocaties met beperkt aantal voedingsmiddelen (koemelk, sinaasappelsap, tarwe, tartrazine of benzoëzuur). Hoeveel CPRS-R:S-score daalt in fase 1 en fase 3 wordt niet vermeld
Egger et al. (1992) ⁵⁴ UK	Open trial	185 kinderen (3-15 jaar) met DSM-III- R-criteria voor hyperkinetisc h syndroom met CPRS- R:S≥151	Setting thuis Fase 1: 4 wk OAD Fase 2: Herinstructie in responders	Maat CPRS-R:S (ouders) -63% verbeterde op dieet -CPRS-R:S van 23 naar 7.5 -20 voedingsmiddelen geïdentificeerd		Kinderen bezochten kliniek voor dieetinterventie Additieven, chocolade, koemelk, sinaasappelsap, kaas, tarwe, fruit, tomaat en ei hebben invloed op gedrag
Carter et al. (1993) ⁴⁷ UK	DBPC crossover trial	78 kinderen (3-12 jaar) met DSM-III criteria voor ADHD en	Setting thuis Fase 1: 3-4 wk OAD Fase 2: Open herinstructie Fase 3: Gecontroleerde herinstructie vs placebo, elk 1	Maat: CPRS-R:S in fase 3 -76% verbeterde op dieet -73% een hogere CPRS-R:S score in fase 3 tijdens herinstructie (13.9±9.1) vergeleken met placebo (8.8±7.4)		Kinderen bezochten kliniek voor dieetinterventie In fase 1 subjectieve beoordeling gedrag door ouders zonder criteria In fase 2 reacties op additieven, chocolade,

		IQ>70	week met 2 weken washout		koemelk, sinaasappel, kaas, tarwe, fruit, tomaat en ei Fase 3: klein aantal deelnemers (n=19)
Schmidt et al. (1997) ¹³ Germany	Gerandomiseerde DB PC crossover	49 kinderen (6-12 jaar) met DSM-III-R en ICD-10 criteria voor ADHD en IQ >85	Setting in kliniek Fase 1: baseline bepaling Fase 2: 9 dagen OAD of controle dieet met washout periode Fase 3: 3 dagen washout Fase 4: Ritalin	Maat: niet gestandaardiseerde beoordeling (ouders, psycholoog, leraar) -24% verbeterde en 4% verslechterde op dieet -44% verbeterde en 11% verslechterde op Ritalin	Kinderen bezochten psychiatrie afdeling Beoordeling tijdens spelen en test niet gestandaardiseerd, in klas mbv CPRS "Respons" is gedefinieerd als >25% verbetering gedurende spel en test Dieet had geen effect op gedrag in klas, maar deze beoordelingen werden buiten beschouwing gelaten Onbekend welke voedingsmiddelen betrokken zijn Fase 4: open trial, niet blind

1) + minder ADHD-symptomen; - meer ADHD-symptomen

Bijlage 7: Overzicht literatuur Pelsser-Voeding en Gedrag-dieet en ADHD

Tabel A7: Het Pelsser-Voeding en Gedrag-dieet

Referentie	Design	Deelnemers	Interventie	Resultaten	Effect ¹	Opmerkingen
Pelsser et al. (2008) ⁵	Gerandomiseerde gecontroleerde trial	27 kinderen met ADHD (15 interventie; 12 controle) gemiddelde leeftijd 6 jaar	2 wkn uitgangsdieet 5wkn individueel eliminatiedieet	Verkorte 10-item Conners scale ouders(N=27): Intereventiegroep: -14,2 (9,7-18,7) Controlegroep: +1,1 (2,4-0.2) Verkorte 10-item Conners scale leerkrachten (N=17): Intereventiegroep: -11,7 (8,0-15,4) Controlegroep: -0,4 (-1,9-2,8)	+	Exclusiecriteria: geadpteerde of peegkinderen, neurologische aandoeningen, IQ beneden 70, prematuur, roken of alcoholgebruik van de moeder tijdens de zwangerschap. Eliminatiedieet bestond uit rijst, kalkoen, lamsvlees, groente, fruit, margarine, plantaardige olie, thee, perensap en water.
Pelsser et al. (2002) ⁴⁴	open studie	31 kinderen met ADHD 3-7 jaar	2 wkn uitgangsdieet 2wkn eliminatiedieet	Verlaging van ADHD rating scale ouders: Inattente:12,77 (10,36-15,19) Hyperactiviteit:14,93 (12,86-17,01) Totaalscore:27,38 (23,18-31,59) Verlaging van ADHD rating scale leerkrachten: Inattente:7,86 (5,94-9,79) Hyperactiviteit:6,93 (4,18-9,68) Totaalscore:11,80 (7,40-16,20)	+	Exclusiecriteria: biologische omgevingsfactoren die kunnen bijdragen tot het ontstaan van ADHD Eliminatiedieet (gebaseerd op few foods dieet) bestond uit rijst, kalkoen, peer, sla, water. Mais, appel, tarwe en honing werden beperkt en volgens wisselschema toegestaan 9 kinderen in loop van de studie uitgevallen.

1) + minder ADHD-symptomen; - meer ADHD-symptomen



RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl