

Literatuurstudie RIVM naar relatie voeding en ADHD

# Onvoldoende onderbouwing voor voedingsadviezen bij ADHD

Op dit moment zijn er geen concrete voedingsadviezen te geven om symptomen van ADHD te verminderen. Hoewel aanwijzingen bestaan voor een relatie tussen voeding en ADHD, zijn er te weinig grote en kwalitatief goede studies uitgevoerd om deze te onderbouwen.

Voeding en/of specifieke voedingsstoffen worden regelmatig in relatie gebracht met ADHD. In opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een literatuuroverzicht gemaakt van beschikbare wetenschappelijke kennis op dit gebied. Daarbij zijn diverse vragen relevant. Speelt voeding een rol bij het ontstaan van en/of de ernst van de symptomen van ADHD? Welke voedingsfactoren zijn betrokken en is het bewijs overtuigend genoeg om specifieke voedingsadviezen te kunnen geven? Welke kennislacunes zijn er? Het Ministerie van VWS is geïnteresseerd of voeding het gebruik van medicatie kan verminderen of overbodig kan maken.

## Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) is een aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit. Kinderen met ADHD zijn rusteloos en impulsief, en kunnen zich moeilijk concentreren. De prevalentie van ADHD bij kinderen onder de 16 jaar is naar schatting 3-5 procent; bij adolescenten is dit ongeveer 1,5 procent en bij volwassenen rond de 1 procent.<sup>1</sup>

Zowel genetische factoren als omgevingsfactoren spelen een rol bij de etiologie van ADHD. Bekend is dat het dopaminesysteem een belangrijke rol speelt. Dopamine is een neurotransmitter die werkzaam is in de hersenen en van invloed is op gedrag en cognitie, bewuste bewegingen, motivatie en beloningen, slaap, stemming en oplettendheid. Bij volwassenen met ADHD is de hoeveelheid dopaminetransporter 70 procent verhoogd.<sup>2</sup>

ADHD is (nog) niet te genezen; de behandeling is gericht op het verminderen van de symptomen. De behandeling kan bestaan uit medicatie en/of gedragstherapie. De medicatie methylfenidaat (Ritalin) en dexamfetamine (Dexedrine) loopt via het dopaminesysteem. De medicatie heeft echter

nogal wat bijwerkingen, die gedeeltelijk op te lossen zijn door het verlagen van de medicatie.

## Literatuuronderzoek

Onderzoekers van het RIVM onderzochten systematisch de literatuur tot en met juli 2009. Studies moesten voldoen aan een aantal door de onderzoekers vastgestelde inclusiecriteria met betrekking tot bijvoorbeeld diagnostiek, grootte van de onderzoekspopulatie, manier waarop effecten van de behandeling op ADHD-symptomen wordt gemonitord en klinische relevantie van het effect. Het RIVM-rapport bevat een overzicht van studies naar de invloed van de afzonderlijke voedingscomponenten omega-3- en omega-6-vetzuren, zink, magnesium, ijzer, gluten en additieven op het gedrag van kinderen met ADHD. Daarnaast werden drie specifieke diëten onderzocht: het Feingold-dieet, het oligoantigeendieet en het Pelsser-dieet.

## Omega-3- en omega-6-vetzuren

In dierstudies zijn omega-3-vetzuurniveaus in relatie gebracht met niveaus van de neurotransmitters dopamine en serotonine. Deze vetzuren kunnen ook worden aangemaakt vanuit hun voorlopers alpha-linoleenzuur en linolzuur. Een aantal fysieke en gedragssymptomen, kenmerkend voor een tekort aan essentiële vetzuren, lijkt sterk op de symptomen die worden beschreven bij ADHD-patiënten.<sup>3</sup> Dit wordt ondersteund door de resultaten van twee patiënt-controleonderzoeken, waarin bij ADHD-patiënten lagere concentraties van het omega-3 docosahexaeenzuur (DHA) en totaal omega-3-vetzuren in rode bloedcellen werden gevonden dan bij controlepersonen.<sup>3,4</sup>

Daarnaast zijn er aanwijzingen uit gerandomiseerde gecontroleerde studies 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 het beste geslikt kunnen worden.

#### *Zink*

Zink is noodzakelijk voor de ontwikkeling en de werking van de hersenen. Daarnaast is zink als co-factor voor neurotransmitters, prostaglandines en melatonine een belangrijke factor voor verschillende metabole processen in het lichaam. Melatonine reguleert het gehalte dopamine in de hersenen.<sup>5</sup> Zowel dierstudies als populatiestudies wijzen op betrokkenheid van zink bij symptomen van ADHD.<sup>5</sup> In verschillende studies blijken serum, rode bloedcellen, haar- en/of urineniveaus van zink bij kinderen met ADHD lager dan bij gezonde kinderen.<sup>6</sup> Er is op dit moment nog geen bewijs dat zinksuppletie een rol kan spelen bij de vermindering van ADHD-symptomen.

#### *IJzer*

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 dat betrokken is bij de synthese van dopamine. Naar het gebruik van ijzersupplementen bij ADHD-patiënten en hun effect is nog te weinig onderzoek gedaan.

#### *Magnesium*

Een te lage magnesiumconcentratie kan de hersenfunctie beïnvloeden via verschillende mechanismen. Er is ook gesteld dat de onderdrukkende invloed die magnesium heeft op het zenuwstelsel helpt bij het reguleren van nerveus gedrag. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van magnesium een positief effect heeft, maar er is 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) voldoet niet aan de door het RIVM vastgelegde inclusiecriteria, waardoor de klinische relevantie van het effect niet is vast te stellen.<sup>7</sup>

#### *Voedselallergenen*

In een aantal voedingstudies zijn voedingsmiddelen geïdentificeerd die een rol spelen bij zowel het verergeren van ADHD als het ontstaan van voedselovergevoeligheden, zoals koemelk, tarwe, tomaat en ei. Een mogelijke rol van voedingsmiddelen die IgE-gemedieerde voedselallergie veroorzaken, is vooral bestudeerd in studies waarin het Feingold-dieet is verbreed of het oligoantigeendieet is toegepast (zie hierna). IgE is niet betrokken bij glutenovergevoeligheid (coeliakie). Deze ontstaat door een abnormale

immuunreactie die gericht is tegen gluten (eiwitten aanwezig in tarwe, gerst en rogge). Op dit moment zijn te weinig en te kleine studies uitgevoerd om een relatie tussen ADHD en glutenovergevoeligheid aan te tonen.

#### *Additieven*

De relatie tussen additieven en ADHD is vooral onderzocht in het kader van het Feingold-dieet. De uitkomsten worden hierna beschreven.

#### *Feingold-dieet*

Het Feingold-dieet bestaat oorspronkelijk uit het vermijden van fruit en groenten die natuurlijke salicylaten bevatten, en alle voedingsmiddelen met kunstmatige geur-, kleur- en smaakstoffen.<sup>8</sup> Het is later uitgebreid met de eliminatie van de kunstmatige zoetstof aspartaam en de conserveermiddelen BHA (butyl-hydroxyanisol), BHT (butylhydroxytolueen) en TBHQ (tert-butylhydrochinon).

De eliminatiefase heeft als doel om te achterhalen of voeding ten grondslag ligt aan de ongewenste gedragssymptomen. Als met het eliminatie-dieet gunstige resultaten geboekt worden, kan overwogen worden om geleidelijk de salicylaatbevattende fruit- en groentesoorten te herintroduceren.<sup>8</sup> In de literatuur is het dieet onder verschillende benamingen bekend, zoals het Kaiser-Permanente-dieet of het Feingold-programma.

De studies dateren vooral van het eind van de jaren zeventig en begin jaren tachtig van de vorige eeuw. De voedselprovocaties zijn wat de additieven betreft op kleurstoffen gericht. De studies naar de effecten van additieven en/of het Feingold-dieet zijn onder te verdelen in dubbelblind placebo-gecontroleerd eliminatiedieet (met als doel gedragsverbetering) en dubbelblinde placebo-gecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP), al dan niet bij de responders uit de eliminatiestudie (met als doel gedragsverslechtering). In een DBPCVP wordt het te testen voedingsmiddel of -bestand in een echte variant en in een placebovariant geblindeerd gegeven. Kinderen en gedragsbeoordelaars weten niet of het om het testmiddel of een placebo gaat. Zo kan worden bekeken of een gevonden effect het resultaat is van het voedingsmiddel of -bestand, of te maken heeft met 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.

Uit onderzoek komen aanwijzingen voor een relatie tussen (ten minste enkele) kleurstoffen en gedragsverandering naar voren. 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.

#### *Verbreiding Feingold-eliminatie-dieet*

De overlap tussen voedingsmiddelen die een rol spelen bij ADHD en de voedingsmiddelen die voedselallergie kunnen veroorzaken, heeft ertoe geleid dat het Feingold-dieet in enkele studies is verbreid. Uit het dieet werden niet alleen additieven en kleurstoffen geëlimineerd, maar ook een aantal voedselallergenen, zoals melk, tarwe, granen, citrusvruchten, soja, noten en chocolade.<sup>9,10,11</sup> In deze studies is aangetoond dat een groot deel van de kinderen met ADHD positief reageerde op het eliminatiedieet. Daarnaast wijzen twee studies ongeveer dezelfde voedingsmiddelen aan die betrokken lijken te zijn bij verergeren van hyperactief gedrag.<sup>10,11</sup> 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 hieraan een allergisch mechanisme ten grondslag ligt. Additionele diagnostische testen, zoals het meten van allergeen-specifiek IgE in het serum of het uitvoeren van een huidpriktest, is wenselijk om duidelijk te maken of sprake is van allergische sensibilisatie.

#### *Het 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 koolhydraatbronnen (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 meestal 3-4 weken. Als het dieet het gedrag verbetert, gaan de kinderen die positief reageren naar fase 2, de herintroductiefase waarin voedingsmiddelen en additieven één voor één aan het dieet worden toegevoegd. Als het gedrag niet beïnvloed wordt, kan het 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. Net als studies die de verbreiding van het Feingold-dieet hebben toegepast, identi-

## **Media-aandacht**

De afgelopen jaren was er veel media-aandacht voor onderzoeken naar de relatie tussen ADHD en voeding, zoals het onderzoek van McCann en Pelsser. McCann concludeerde dat voedingsfactoren zoals kleurstoffen en conserveermiddelen leiden tot hyperactiviteit en speculeerde dat dit educatieve en sociale gevolgen kan hebben.<sup>14</sup> De European Food Safety Authority (EFSA) bevestigde beperkte aanwijzingen voor een effect op gedrag, maar zag geen reden om de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) van deze stoffen te wijzigen.<sup>15</sup> Pelsser beschreef een studie naar het negen weken volgen van een streng eliminatiedieet die de symptomen van ADHD verminderden.<sup>13</sup> Deze media-aandacht zorgde voor veel vragen bij consumenten en diëtisten.

ficeren studies naar het oligoantigeendieet een aantal voedingsstoffen die een belangrijke rol lijken te spelen bij ADHD. Dit zijn synthetische kleurstoffen, melk, tarwe, ei, chocolade, citrusvruchten en soja. Het is echter niet zo dat alle kinderen op een bepaald voedingsmiddel reageren. Een individuele aanpak lijkt noodzakelijk om te bepalen welke voedingsmiddelen een kind niet mag eten.

#### *Eliminatiedieet van Pelsser*

In 2002 publiceerde Pelsser een verkennend onderzoek van een eliminatiedieet dat vergelijkbaar is met het oligoantigeendieet.<sup>12</sup> Het doel van deze studie was de eerdere resultaten van eliminatiediëten die waren uitgevoerd bij selectieve onderzoeksgroepen te evalueren binnen een heterogene en niet-geselecteerde groep kinderen met ADHD. Twee weken moesten de ouders het gebruikelijke dieet noteren in dagboekjes. Daarna moesten de kinderen 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. Dit onderzoek en de gerandomiseerde trial van Pelsser uit 2009 laten, net als de studies die zijn beschreven naar aanleiding van het oligoantigeendieet, een sterk effect zien van het eliminatiedieet op het gedrag van ADHD-patiënten.<sup>13</sup>

#### **Onderzoek naar effect diëten moeilijk**

De diëten die zijn onderzocht hebben relevante effecten op het gedrag van een deel van de kinderen. Het interpreteren van deze resultaten is echter moeilijk. Ten eerste is het moeilijk om dit onderzoek blind uit te voeren. De diëten zijn vaak zeer streng, waardoor het creëren van een controle-

dieet vaak onhaalbaar is. Ook zijn de onderzoeksgroepen vaak klein. Verder zijn de onderzoekers over het algemeen afhankelijk van de ouders van de kinderen voor de juiste uitvoering van het dieet. Het dieet is vooral in het begin zeer strikt en is dus moeilijk vol te houden.

Bij het meten van het effect van de diëten (de eliminatiefase en het vervolgtraject onder de responders samengenomen) is het niet altijd mogelijk de specifieke voedingsmiddelen waar het kind gevoelig voor is te identificeren. 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 effect hebben 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. Kortom, de effecten van diëten op gedrag moeten beter worden onderbouwd door gestandaardiseerd en geblindeerd onderzoek bij grotere groepen kinderen. Daarnaast zou meer inzicht in de biologische achtergrond van ADHD de opzet van studies en de interpretatie van de resultaten aanzienlijk kunnen verbeteren.

Op dit moment loopt onder leiding van Pelsser de INCA-studie (Impact of Nutrition in Children with ADHD) naar het effect van voeding op ADHD. Honderd kinderen tussen de vier en acht jaar oud volgen een eliminatiedieet, en bloed wordt afgenomen om te kijken naar allergeenmarkers. De responders gaan door om te kijken voor welke voedingsmiddelen ze gevoelig zijn. De eerste resultaten van dit onderzoek worden in de zomer van 2010 verwacht. Het protocol van de INCA-studie is geaccepteerd door *The Lancet*.

## Referentie

Büchner FL, Ezendam J, Tijhuis MJ, Mennes W, Loveren H van, Berg SW van den. Voeding en ADHD. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2009. Rapport 350021001/2009, te downloaden vanaf [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl).

*Bewerking: ir. Carolien Schuurman, freelance voedingskundige*

*Correspondentie: [saskia.van.den.berg@rivm.nl](mailto:saskia.van.den.berg@rivm.nl)*

## Literatuur

1. Buitelaar JK, Kooij JJ. Aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD); achtergronden, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(36):1716-23.
2. 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.
3. 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.

## Meer onderzoek nodig

Sommige voedingscomponenten kunnen een invloed hebben op ADHD-symptomen. Bij veel onderzoeken zijn echter kanttekeningen te plaatsen. Aanvullend onderzoek is 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. De diëten die zijn bekeken in relatie tot ADHD hebben relevante effecten op het gedrag bij een deel van de kinderen, maar deze effecten moeten beter worden onderbouwd, mede door gestandaardiseerd en geblindeerd onderzoek bij grotere groepen kinderen. Ook moeten de effecten van zowel de diëten als het supplementgebruik op langere termijn onderzocht worden.

4. 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.
5. Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(4):619-27.
6. 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.
7. 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.
8. Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975;75(5):797-803.
9. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 1989;83(1):7-17.
10. Rapp DJ. Does diet affect hyperactivity? *J Learn Disabil* 1978;11(6):383-9.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.