

Onderzoek

In hoeverre zijn autisme en ADHD met elkaar te vergelijken?

Vanuit die waarneming: wat is de reguliere behandeling en hoe vloeit de orthomoleculaire benadering van beide stoornissen voort uit de oorzaken en kunnen de interventies leiden tot werkelijke verbetering van klachten.

mei 2023



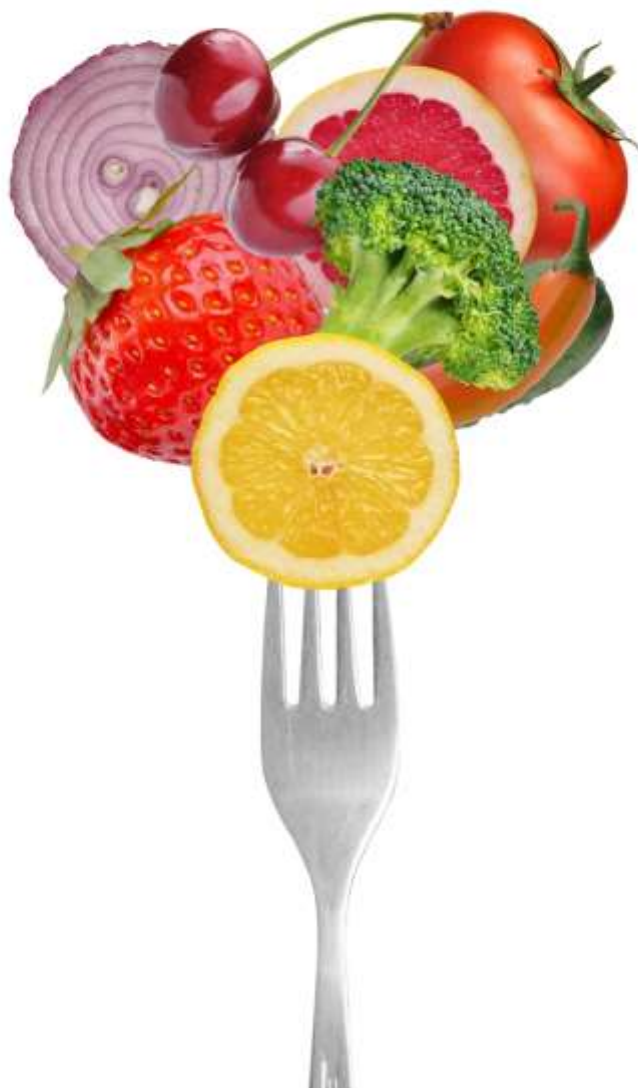
Your Natural Chemistry

VOEDING ALS MEDICIJN

Inhoudsopgave

1. Inleiding	3
2. Wat is ADHD?	6
2.1 Kenmerken	6
3. Werkingsmechanisme ADHD	7
3.1 Dopamine tekort	7
3.2 Glutamaat	7
3.3 Insulineresistentie	8
3.4 Endorfine resistentie	9
4. Reguliere behandeling ADHD	9
5. Orthomoleculaire behandeling ADHD	10
5.1 Endorfine	10
5.2 Het DPP-IV enzym	10
5.3 GABA/Glutamaat	12
5.4 Oxytocine	12
5.5 Histamine	13
5.6 Insuline	14
5.7 BDNF, brain derived neurotrophic factor	15
6. Wat is Autisme?	16
6.1 Kenmerken Autisme	16
7. Reguliere behandeling Autisme	16
8. Orthomoleculaire behandeling Autisme	17
8.1 Mogelijke oorzaken van autisme	17
8.1.1 Verstoring door zware metalen	17
8.1.2 Verstoring van het darmmicrobioom	17
8.2 Orthomoleculair behandelplan	18
8.3 Orthomoleculaire Suppletie	19
8.3.1 Vitamine C	19
8.3.2 Melatonine	19
8.3.3 Vitamine D	19

8.3.4 Magnesium (Tauraat)	20
8.3.5 Vitamine B12	20
8.3.6 Omega 3	21
8.3.7 DPP-IV	22
9. Discussie en conclusie	23
10. Literatuurlijst	25



Inleiding

ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) en autisme zijn twee veelvoorkomende neurologische, complexe ontwikkelingsstoornissen die vaak ontstaan in de kindertijd.¹ De stoornissen hebben overlappende symptomen, maar ook belangrijke verschillen wat om verschillende behandelingen en benaderingen vraagt.

Binnen de kinder- en jeugdpsychiatrie is ADHD een van de meest onderzochte onderwerpen.² Men stelt ADHD vast aan de hand van bepaalde beperkende symptomen zoals gebrek aan concentratie (verlaagde focus) en/of hyperactiviteit en impulsiviteit die al aanwezig waren voor het 12e levensjaar.¹ ADHD-achtige symptomen kunnen ook ontstaan als een tijdelijke reactie op trauma, angst of spanning gedurende een bepaalde periode. Ondanks het hoge erfelijke component bij ADHD, in vergelijking met andere ontwikkelingsstoornissen, interacteren omgevingsfactoren met de genetische aanleg. Zo zijn consistent gevonden risicofactoren voor het ontwikkelen van ADHD rookgedrag tijdens de zwangerschap en een te laag geboortegewicht.³ Deze risicofactoren hoeven geen causaliteit te betekenen, maar ook uit dieronderzoek bleek dat sigarettenrook invloed had op het gedrag van muizen.⁴ Ook de sociaaleconomische status van het gezin, wat tegelijkertijd samenhangt met hechting en conflicten, waar het kind opgroeit kan invloed hebben op de ontwikkeling van een ontwikkelingsstoornis.⁵

Het is onbekend hoeveel kinderen en jongeren precies de diagnose ADHD hebben. Er zijn geen (recente) onderzoeken of registraties met betrouwbare gegevens in Nederland. Onderzoeken gebruiken vaak verschillende diagnostische classificatiemethodes en bronnen wat onderling vergelijken bemoeilijkt.⁶ Meta-analyses van epidemiologisch onderzoek naar ADHD schatten dat twee tot zeven procent van alle kinderen ADHD heeft.⁶ Wereldwijd ligt de prevalentie van ADHD ongeveer op 5,29%.⁷ Bij de huisarts in Nederland waren in 2021 naar schatting 127.000 nieuwe gevallen bekend met ADHD-achtige symptomen waarvan meer mannen dan vrouwen in vrijwel alle leeftijdsgroepen. Pas wanneer het dagelijks functioneren belemmerd wordt door een extreme mate van de hiervoor genoemde symptomen is er mogelijk sprake van een klinische diagnose.

Autisme spectrum stoornis (ASS) is de gangbare verzamelnaam voor alle verschillende vormen van autisme die bekend zijn. Het is een ontwikkelingsstoornis die in een bepaalde mate erfelijk is en daarnaast ontstaat door omgevingsinvloeden.⁸ Omgevingsinvloeden zoals obesitas, diabetes, hoge bloeddruk, zware metalen en allergieën bij de moeder spelen een rol in het ontstaan van autisme.^{9,10,11} Voor autisme geldt dat deze

aandoening specifiek gekenmerkt wordt door beperkingen in sociale interacties, (non)verbale communicatie en repetitieve patronen van

interesses, gedrag en activiteiten. Men ziet het ook wel als de verzamelnaam die duidt op kwetsbaarheden rondom het filteren en verwerken van informatie. De laatste jaren neemt de prevalentie van autisme toe. De schatting is dat ongeveer 1 op de 59 kinderen autisme heeft.^{12,13} Deze stijging hangt samen met verbeterd onderzoek en diagnostiek, ook bij groepen waar autisme minder snel onderkend werd zoals bij meisjes.¹⁴ Bij meisjes wordt autisme minder snel herkend doordat sociale en communicatieve problemen vaak subtieler aanwezig zijn vergeleken met jongens.¹⁵ Het feit dat autisme meer bekendheid heeft verkregen kan ook een rol spelen.

Afhankelijk van de individuele symptomen en ernst zijn er verschillende (reguliere) behandelingen mogelijk voor autisme en ADHD. Zo is gedragstherapie een veel gebruikte behandeling voor autisme en kan medicatie voorgeschreven worden om angst, slaapproblemen en depressie te behandelen. Bij ADHD kan therapie ook een positief effect hebben en schrijft men vaak medicatie voor om de aandachtsspanne te verbeteren en impulsiviteit te verminderen. Toch hebben veel studies aangetoond dat ons moderne dieet, waar met bewerkte voeding vaak niet alle benodigde nutriënten geconsumeerd worden, een belangrijke factor kan zijn in het ontstaan van moderne aandoeningen.^{16,17,18} Hier sluit de orthomoleculaire visie op aan, waarmee een aandoening zal genezen (of in de eerste plaats al voorkomen kan worden) door optimale concentraties van micronutriënten en macronutriënten.

ADHD en autisme komen veel voor en kennen overlap. Het stellen van een juiste diagnose is om deze reden vaak erg lastig. Waar onrust en gebrek aan concentratie vaak gekoppeld worden aan ADHD, kunnen deze symptomen ook voorkomen bij mensen met autisme door overprikkeling of gebrek aan structuur. De hoofdvraag luidt dan ook: *In hoeverre zijn autisme en ADHD vergelijkbaar met elkaar en hoe worden deze ontwikkelingsstoornissen regulier en orthomoleculair behandeld?* Hieruit vloeien de volgende deelvragen:

1. Hoe worden autisme en ADHD regulier behandeld?
 - a. Autism
 - b. ADHD
2. Hoe kunnen autisme en ADHD orthomoleculair behandeld worden?
 - a. Autism
 - b. ADHD

1. Wat is ADHD?

1.1 Kenmerken

ADHD staat voor Attention Deficit Hyperactivity Disorder. In de praktijk een aandachtstekortstoornis of hyperactiviteitstoornis genoemd. Typische kenmerken van ADHD zijn onder andere: Aandachtsproblemen, hyperactiviteit, concentratieproblemen, leerproblemen, onrust/rusteloosheid, impulsiviteit, slaapproblemen (voornamelijk bij volwassenen), prikkelbaarheid, verhoogde angstgevoeligheid, emotionele problemen en sociale problemen. De mate waarin dergelijke symptomen tot uiting komen, kan per persoon verschillen.

ADHD wordt gecategoriseerd in drie verschillende typen:

1. ADHD-I: Deze vorm staat ook bekend als ADD. Mensen met deze vorm hebben vaak last van aandachtstekort of concentratieproblemen. De bekende hyperactiviteit en impulsiviteit komen bij dit type vaak minder voor en hierdoor kan de diagnose over het hoofd worden gezien. Vaak wordt pas op latere leeftijd ADD gediagnosticeerd.
2. ADHD-H: Bij dit type ADHD zijn aanhoudende hyperactiviteit en impulsiviteit de voornaamste kenmerken.
3. ADHD-C: Dit is een combinatie van ADHD-I en ADHD-H. Mensen met dit type ADHD hebben kenmerken van beide vormen.

In veel gevallen wordt ADHD al op jonge leeftijd gediagnosticeerd. Toch kunnen ook volwassenen klachten ervaren en wordt bij hen pas op latere leeftijd de diagnose vastgesteld. Dit is met name het geval bij ADD.¹⁹

Werkingsmechanisme ADHD

2.1 Dopamine tekort

Dopamine is een neurotransmitter die betrokken is bij de beloning van bepaald gedrag en zorgt voor het ervaren van geluk, genot, blijdschap en welzijn. Bij mensen met ADHD komt dopamine in verminderde mate voor in de prefrontale cortex, welke betrokken is bij cognitieve en emotionele functies als beslissingen nemen, plannen, sociaal gedrag en impulsbeheersing. Daarnaast wordt de prefrontale cortex (met name de cortex orbitofrontalis) gelinkt aan emoties en wordt het vanwege deze connectie gerekend tot het limbisch systeem met als functie de regeling van emoties, het gedrag, de motivatie, leren en het langetermijngeheugen.

Omdat bij mensen met ADHD het beloningssysteem - dopamine - lui is, zijn ze continu op zoek naar stimuli.

Daarnaast zien we bij volwassenen met ADHD en bij kinderen met de hyperactiviteitsvorm van ADHD BDNF-waarden die lager zijn dan normaal. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) en dopamine hebben een wisselwerking. Elke keer als er dopamine wordt geactiveerd komt er BDNF vrij, zodat BDNF de neurotoxiciteit van dopamine en glutamaat kan neutraliseren. BDNF versterkt de werking van GABA en zorgt er tevens voor dat het dopamine signaal wordt versterkt en de dopamine gevoeligheid kan herstellen. BDNF zorgt ervoor dat dopamine geen schade aanricht en houdt tegelijkertijd de werking van dopamine in stand.¹⁹

2.2 Glutamaat

Terwijl het beloningssysteem lui is, is het anti-beloningssysteem - glutamaat - bij mensen met ADHD juist overactief. Glutamaat is een neurotransmitter die een stimulerend effect heeft op andere zenuwcellen en een rol speelt in de stemming, het leren en de opbouw van het geheugen. In de prefrontale cortex, hippocampus, hypothalamus en amygdala bevinden zich neuronen met de meeste glutamaatreceptoren. Als er veel glutamaat vrijkomt en deze niet wordt afgeremd, veroorzaakt het onrust, negatieve emoties en stress. Het zorgt ervoor dat iemand minder prikkels aankan, minder in staat is te relativeren, dingen sneller in zwart-wit ziet en alles snel teveel wordt. Hierdoor is iemand eerder gekwetst, minder vergevingsgezind en het loslaten van negatieve ervaringen kost veel moeite. Dit komt onder andere doordat glutamaat de werking van oxytocine (het knuffelhormoon) blokkeert. Oxytocine verhoogt de intimiteit, verbondenheid en loyaliteit en zorgt voor plezier bij het socialiseren. ADHD'ers die sociale stress ervaren hebben vaak lage oxytocine waarden in combinatie met hoge glutamaatwaarden. Groepscontact maakt onrustig en

onzeker en conflicten worden niet snel uitgesproken, vanwege de stress die het geeft.¹⁹

De twee belangrijkste routes die invloed hebben op de toename van glutamaat zijn beloning en stress. Met beloning worden alle middelen en gedragingen die een dopaminerge activiteit stimuleren bedoeld. In het geval van stress wordt alle stress bedoeld (psychische, fysieke en cellulaire stress). Een stressachtige vorm van beloning kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door histamine. Histamine heeft een stimulerend effect op de dopamine afgifte en activeert de stresshormonen adrenaline en noradrenaline. Daarnaast versterkt histamine het negatieve effect van glutamaat maal tien en bevordert glutamaat omgekeerd de vrijgave van histamine in de hersenen, luchtwegen en het hart met als gevolg benauwde ademhaling, kortademigheid, een drukkend gevoel op de borstkas en in de hartstreek, lekkende darm en maagzuurproblemen. ADHD kinderen met hyperhistaminie worden hierdoor hyperactief.¹⁹

Zowel het belonings- als het stresssysteem zijn afhankelijk van insuline, aangezien insuline ervoor zorgt dat de systemen van voldoende energie worden voorzien. Geschat wordt dat 90% van de dopaminerge activiteit afhankelijk is van insuline. Overstimulatie van deze twee systemen leidt tot dopamine- en insulineresistentie.²⁰

2.3 Insulineresistentie

Veel ADHD'ers blijken in meer of mindere mate insulineresistent te zijn, wat veroorzaakt wordt door een toename van glutamaat en lactaat.²⁰ Wanneer de bloedsuikerspiegel stijgt, zorgt glutamaat ervoor dat er insuline wordt vrijgegeven door de endocriene cellen van de pancreas. Insuline verlaagt de bloedsuikerspiegel doordat glucose wordt opgenomen in de cel en vervolgens wordt omgezet in ATP. Tegelijkertijd komt er GABA vrij, dat de vrijgave van glucagon stimuleert en de bloedsuiker doet stijgen. Glutamaat/insuline en GABA/ glucagon beogen de bloedsuikerspiegel constant in evenwicht te houden.²¹

Bij mensen met insulineresistentie (waaronder ADHD'ers) is het evenwicht tussen deze twee dynamieken verstoord en wordt er minder energie aangemaakt. Als back-up zet het lichaam glutamaat om in lactaat en vervolgens in energie. Een proces wat minder efficiënt is en waarbij niet alle lactaat wordt opgebruikt. Hierdoor ontstaan er problemen in de hersenen, zenuwcellen, spieren en gewrichten. Het veroorzaakt depressieve gevoelens, angsten, onrust, spanningen en pijn in de spieren en gewrichten. Glutamaat kan dezelfde klachten geven, maar minder intens. Onderzoekers stellen dat de ernst van ADHD-symptomen zoals impulsiviteit, agressie en problemen met de zelfregulatie een direct gevolg zijn van de mate van insulineresistentie.²⁰

2.4 Endorfine resistentie.

Endorfine zorgt samen met oxytocine en anandamide voor de activatie van dopamine tijdens het socialiseren. Daarnaast zorgt endorfine (het gelukshormoon) voor veiligheid, binding, stressverwerking en stimuleert het het zelfgenezend vermogen van het lichaam.

Exorfinen zijn daarentegen opiaatachtige stoffen (eiwitten) uit de voeding en komen voor in gluten, zuivel, soja en spinazie. Het DPP-IV enzym breekt exorfinen af, maar wanneer dit niet of onvoldoende gebeurt, manifesteren exorfinen zich als valse neurotransmitters. Het zijn MOR-agonisten en kunnen endorfine receptoren activeren.^{21,22} Hierdoor misleiden ze het endorfinesysteem en beïnvloeden ze onder andere dopamine, insuline en cortisol. Dit leidt in eerste instantie tot activatie (tijdelijk stressverlagend effect) en later tot overactiviteit van het endorfinesysteem. Dit kan resulteren in een endorfineresistentie, met een verminderde gevoeligheid voor endorfines²³ en een verminderde aanmaak van endorfinereceptoren als gevolg.²⁴ Om hetzelfde beloningseffect te krijgen/voelen, is er steeds meer nodig van de desbetreffende exorfine. Dit kan een verslaving veroorzaken. Een verminderde werking van endorfine leidt tevens tot problemen met de afgifte en de gevoeligheid van andere neurotransmitters en hormonen. Endorfineresistentie uit zich in sociale angsten, zintuiglijke overgevoeligheid, onveiligheid, hooggevoeligheid en hechtingsproblemen. Problemen die we ook vaak bij mensen met ADHD zien.¹⁹

3 Reguliere behandeling ADHD

Volgens de reguliere geneeskunde worden de symptomen van ADHD veroorzaakt door een dopaminetekort, waarvoor over het algemeen medicatie wordt ingezet om de dopaminerge activiteit te stimuleren, zoals methylfenidaat (Ritalin of Concerta) en Dexamfetamine (Amfexa). Medicatie wordt niet gegeven aan kinderen onder de zes jaar. De meest voorkomende bijwerkingen van medicatie zijn: verminderde eetlust, slaapproblemen, somberheid/neerslachtigheid, hoofdpijn, buikpijn, prikkelbaarheid, hoge bloeddruk en/of snelle hartslag, verminderde reactievermogen, groei problemen en tics. Wanneer de medicijnen niet voldoende werken of wanneer men te veel bijwerkingen heeft, worden patiënten doorgestuurd naar de psychiater om te kijken naar een alternatief medicijn of oplossing.

4 Orthomoleculaire behandeling ADHD

Het orthomoleculaire behandelplan richt zich op welke stofjes het beloningssysteem aansturen (dopamine) en beperken (glutamaat), waar de tekorten en/ of beperkingen liggen bij een patiënt en past hier de voeding en leefstijl op aan in combinatie met eventuele suppletie.

4.1 Endorfine

Endorfine is een anti-stresshormoon dat zorgt voor veiligheid, binding en stressverwerking. Daarnaast werkt het als een natuurlijk antidepressiva en angstremmer. Samen met dopamine vormt het endorfine/dopamine beloningssysteem en wordt dit systeem gestimuleerd wanneer iemand met aandacht en plezier aan iets werkt.

Wanneer er sprake is van endorfineresistentie, kan dit zich uiten in sociale angsten, zintuiglijke overgevoeligheid, onveiligheid, hooggevoeligheid en hechtingsproblemen¹⁹; klachten die we bij mensen met ADHD vaak zien. Endorfine (gevoeligheid) kan op de volgende manieren gestimuleerd worden:

- Zonlicht activeert endorfine.²⁵
- Apigenine is een plantenextract uit peterselie, selderij en citroenmelisse en kan de gevoeligheid van endorfine herstellen. Doseringen tot 25 mg (in te nemen voor het slapengaan) wordt over het algemeen goed verdragen. Bij mensen met een A118G-SNP kan apigenine stress veroorzaken. In dat geval moet de dosering verlaagd worden en wordt aangeraden daarnaast 250 tot 1000 mg magnesiumsulfaat en natriumsulfaat te suppleren.^{26,27,28,29,30}

4.2 Het DPP-IV enzym

Endorfineresistentie kan het gevolg zijn van een te hoge consumptie van exorfinen. Daarnaast kan een overmaat aan exorfinen ook het gevolg zijn van een verminderde werking van het DPP-IV enzym door bijvoorbeeld smaakversterkers.^{24,31,32} DPP-IV is een enzym welke wordt geproduceerd door de cellen van de darmvilli, de pancreas, de epitheelcellen in de luchtwegen en oren, de epitheel- en endotheelcellen in het maagdarmkanaal, geslachtsorganen, blaas, nieren, huid, bloedvaten, schildklier, ogen, lymfevaten en hersenen.^{33,34} Het is essentieel voor de afbraak van exorfinen en heeft daarnaast nog ruim 65 andere functies.

Klachten bij een tekort zijn: verhoogde stressgevoeligheid, verminderde afweer, verhoogde ontstekingsgevoeligheid, toename van pijn, gedrags- en stemmingsproblemen (angst, depressie, hyperactiviteit), verminderde concentratie en toename van allergieën.

Oorzaken van een tekort zijn: beperkte aanmaak van het DPP-IV enzym, overmaat van exorfinen in de voeding, westerse leefstijl met langdurige

(lichamelijke of geestelijke) stress, drugs en bepaalde medicatie, waaronder morfine, tramadol, codeïne, paracetamol, corticosteroiden, antidepressiva, chronische ontstekingen, smaakversterkers (glutamaat)^{24,31,32} en kunstmatige zoetstoffen (aspartaam), stimulerende middelen zoals koffie, cola, energiedranken, cacao, alcohol.^{35,36,37}

Het exorfine niveau kan op de volgende manieren worden verlaagd:

- DPP-IV-suppletie om de afbraak van exorfinen te ondersteunen.
- Vermijden van exorfinen rijk voedsel zoals gluten, caseïne, soja en spinazie.
- Stress vermijden.

Daarnaast kan de werking van het DPP-IV enzym op de volgende manieren worden gestimuleerd:

- Vitamine A.
- Extra vierge olijfolie.
- De suikers beta glucan en galactose.
- Het enzym alfa-galactosidase.
- De darmbacterie lactobacillus rhamnosus GG.



4.3 GABA/Glutamaat

ADHD wordt gerelateerd aan de overactiviteit van glutamaat en een glutamaat/GABA disbalans. Glutamaat wordt namelijk afgeremd door de neurotransmitter GABA. Deze neurotransmitter wordt door middel van het GAD-enzym (glutamaatdecarboxylase) en cofactor pyridoxaal-5-fosfaat (actieve B6) gevormd vanuit glutamaat (glutaminezuur). GABA is de belangrijkste inhiberende neurotransmitter in de hersenen: het remt de zenuwimpulsen, reguleert stress en zorgt voor rust. Bovendien is het een histamine remmer. Wanneer er overactiviteit in de neuronen ontstaat zal GABA deze activiteit remmen. Het zorgt dus voor de balans tussen exciterende (stimulerende) en inhiberende (remmende) neurotransmitters.¹⁹

Bij ADHD'ers is er een GABA tekort en/of sprake van GABA-resistentie. Mogelijke symptomen van een GABA tekort zijn: concentratieproblemen, piekeren en malende gedachten, hersenen niet uit kunnen zetten, spieren moeilijk kunnen ontspannen, weinig stress aankunnen, angst/nervositeit, emotionele instabiliteit, kort lontje, snel overprikkeld raken en paniekaanvallen.¹⁹

Er zijn verschillende interventies mogelijk om de glutamaat/GABA disbalans te herstellen:

- Suppletie met GABA tabletten als tijdelijke oplossing.^{38,39}
- Suppletie met kaempferol verbetert de GABA gevoeligheid.⁴⁰
- Magnesium Tauraat zorgt er samen met vitamine B6 (P-5-P) voor dat de NMDA-receptor geremd wordt. Zink is hierbij een belangrijke co-factor. De NMDA-receptor kan overactief worden wanneer er te veel glutamaat aanwezig is en zorgen voor schade aan de neuronen.⁴¹

4.4 Oxytocine

Oxytocine (het knuffelhormoon) wordt aangestuurd door endorfine en anandamide. De werking van dit hormoon wordt geblokkeerd door glutamaat. Oxytocine verhoogt de intimiteit, verbondenheid en loyaliteit. Het stimuleert de toename van GABA en anandamide en zorgt voor plezier bij het socialiseren. ADHD'ers die sociale stress ervaren, hebben vaak lage oxytocinewaarden in combinatie met hoge glutamaatwaarden. Hierdoor kan groepscontact bij mensen met ADHD onrustig en onzeker maken en worden conflicten niet snel uitgesproken vanwege de stress die het geeft.⁴²

Een synthetische vorm van oxytocine vinden we terug in weeënopwekkers. Onderzoek wijst uit dat het gebruik van weeënopwekkers nadelige gevolgen heeft voor de oxytocine gevoeligheid van het kind. Zo blijkt dat 67% van de kinderen met ADHD op de wereld zijn gezet met weeënopwekkers. Zonder weeënopwekkers zakt dit naar 35%. Daarnaast kunnen moeders na de bevalling reageren op de oxytocine met een verstoring van hechting met haar baby, partner en mensen om haar heen.⁴²

De oxytocine (gevoeligheid) kan op de volgende manieren worden gestimuleerd:

- Bifidobacterium Infanti: Dit verbetert moeder-kind binding.⁴²
- Lactobacillus reuteri verhoogt de aanmaak van oxytocine in de hypothalamus. Van nature is deze bacterie aanwezig in het darmkanaal van de mens en wordt het doorgegeven via een vaginale bevalling en moedermelk.⁴²
- Oxytocine wordt aangestuurd door endorfine en anandamide. Apigenine herstelt de endorfine gevoeligheid^{26,27,28,29,30} en kaempferol herstelt anandamide.⁴³ Daarnaast verbetert het verlagen van glutamaat in de voeding de werking van oxytocine.

4.5 Histamine

Histamine stimuleert de dopamineafgifte en activeert adrenaline en noradrenaline. Daarnaast versterkt histamine het negatieve effect van glutamaat. Hiermee vormen histamine en glutamaat een explosieve cocktail die zich bij ADHD kinderen vertaalt in hyperactiviteit, agressie, onredelijk gedrag en impulsiviteit. Een andere oorzaak van de histamine problematiek wordt gevormd door trauma. Trauma's hebben een dubbel effect op histamine. Allereerst neemt de werking van het HNMT-enzym af, waardoor histamine toeneemt en ten tweede is er een verminderde werking van het GAD-enzym, waardoor glutamaat toeneemt en GABA afneemt.¹⁹

GABA is de beste histamineremmer. Het verlaagt histamine met ruim 60 procent. Een GABA tekort leidt dus niet alleen tot een glutamaattoename, maar kan ook leiden tot een toename van histamine. De niet-allergische toename van histamine wordt met name veroorzaakt door glutamaat, vooral in de luchtwegen, hartstreek en hersenen.¹⁹

De histamine problematiek kan als volgt worden aangepakt:

- De oorzaak van het glutamaat probleem aanpakken en GABA gevoeligheid verbeteren.
- Het weglaten van suiker, kleurstoffen en natriumbenzoaat (stoffen die voorkomen in snoep en frisdranken) zorgt voor minder innerlijke stress, wat zich vertaalt in een verbetering van gedrag en aandacht.
- Ligustrazine (werkzame extract van Ligusticum chuanxiong) is werkzaam bij de allergie-gerelateerde toename van histamine, zoals IgE-gemedieerde astma en hooikoorts.¹⁹

Tijdens het vrijkomen van histamine uit mestcellen en basofielen reageert het lichaam met het verhogen van de hoeveelheid stikstofmonoxide/nitric oxide (NO), zodat de immuuncellen stabiliseren en de afgifte van histamine stop wordt gezet. NO is nodig om pathogenen uit te schakelen, maar veroorzaakt tevens oxidatieve en nitrosatieve stress en versterkt de werking van dopamine (dopamine heropname remmer) met als gevolg impulsiviteit en hyperactiviteit.¹⁹

NO wordt gevormd onder invloed van het NO-synthase-enzym uit L-arginine. Een overactief NO-synthase-enzym zorgt ervoor dat er veel NO vrijkomt. Dit komt bij een deel van de mensen met ADHD voor vanwege een SNP, maar ook vanwege voeding en glutamaat. NO veroorzaakt een forse dopamine toename, maar na enige tijd raakt dopamine uitgeput. ADHD-kinderen met hyperactiviteitsproblemen evolueren door het uitputten van dopamine wellicht naar ADD, de rustige variant van ADHD.¹⁹

Nitrosatieve stress kunnen we op de volgende manieren verlagen:

- Nitrosatieve stress kan vanuit de basis aangepakt worden door het verminderen van glutamaat en het herstellen van de GABA-gevoeligheid.¹⁹
- Glutathion werkt als een glutamaatdemper door de receptoren die glutamaat activeren ongevoeliger te maken en het bevordert het TH1/TH2-evenwicht. Bij een lage glutathionstatus neemt het negatieve effect van glutamaat toe.¹⁹
- Vermijden van troostvoeding, psychofarmaca en geneesmiddelen die nitrosatieve stress veroorzaken.
- Suppletie met B12 (methylcobalamine) en kaempferol vanwege de potentie om NO, oxidatieve en nitrosatieve stress, histamine en glutamaat te verlagen en de GABA gevoeligheid te verbeteren.⁴⁰

4.6 Insuline

Hiervoor beschreven we dat veel ADHD'ers in meer of mindere mate insulineresistent zijn en dat dit symptomen kan opleveren zoals impulsiviteit, agressiviteit en problemen met zelfregulatie.²⁰ Insulineresistentie verandert de reactie van het lichaam op (troost)voeding. Na het eten activeert het beloningssysteem, maar na één à twee uur zorgt het voor een forse toename van glutamaat en lactaat, wat gemoedswisselingen tot gevolg heeft. Bovendien wordt door een hypoglycemie de werking van GABA geblokkeerd en kan hierdoor het stress-effect van glutamaat wel tot 600% toenemen.¹⁹

Bij een lage bloedsuikerspiegel wordt GABA dus geremd waardoor het stress-effect van glutamaat kan toenemen bij mensen met insulineresistentie. Het gevolg is onrust, stress, spanningen en irritatie. Mensen met ADHD grijpen dan vaak naar suiker en andere troostvoeding om de glutamaat stress te verdoven.¹⁹

Het aanpakken van de insulineresistentie kan als volgt:

- Kinderen met ADHD hebben tweemaal hogere lactaatwaarden dan gemiddeld. Dit kunnen we herstellen door kinderen 10 dagen geen toegevoegde suiker te laten eten. Dit doet de lactaatwaarde met 30% dalen.²⁰
- Het aanpassen van de voeding en het aantal eetmomenten, stress, glutamaat en het gebruik van geneesmiddelen die insuline ontregelen verminderen en zorgen voor een goede nachtrust.

- Suppletie: Een combinatie van apigenine en kaempferol. Apigenine verbetert de gevoeligheid van endorfine, dopamine en insuline. Kaempferol verbetert de werking van het GAD-enzym, GABA en insuline.⁴⁰

4.7 BDNF, brain derived neurotrophic factor

Endorfine verhoogt de aanmaak van BDNF, anandamide activeert de neurotrofe (herstellende) functie van BDNF en GABA activeert de vrijgave en de expressie van BDNF. Een verlaagde BDNF-waarde kan het gevolg zijn van:

- Endorfineresistentie, wat wordt veroorzaakt door troostvoeding, exorfinen, stress, trauma's, glutamaat, harddrugs, alcohol en geneesmiddelen die endorfine uitputten zoals opiaten pijnstillers, aspirine, NSAID's psychostimulantia, antidepressiva en paracetamol. Daarnaast vermindert paracetamol de neurotrofe werking van BDNF en verandert de methylatie van tientallen genen die betrokken zijn bij ADHD.¹⁹
- GABA resistentie die ontstaat door troostvoeding, exorfinen, stress, trauma's, glutamaat, cannabis, alcohol, antipsychotica, psychostimulantie, benzodiazepines en analgetica.
- Anandamideresistentie door trauma's, cannabis, aspirine, paracetamol, NSAID'S en XTC.¹⁹

Andere factoren die nadelig zijn voor de werking van BDNF zijn: veel verzadigd vet i.c.m. oxidatieve stress, een hoog calorisch dieet en overgewicht, alcohol, suiker en andere snelle koolhydraten, langdurig belastende stress en trauma's, ontwenning van verslavingen met als gevolg depressiviteit door vermindering van BDNF.¹⁹

ADHD'ers hebben BDNF hard nodig om de hersencellen te herstellen van glutamaat, nitrosatieve stress en evt. Psychostimulantia. De BDNF-waarde kan op de volgende manieren worden verhoogd.

- Suppletie met kaempferol grijpt in op het herstel van GABA en BDNF.⁴⁰ Het herstellen van de endorfine-, anandamide-, en GABA gevoeligheid is essentieel, aangezien deze drie stoffen de verschillende aspecten van BDNF reguleren.
- BDNF herstellen door middel van beweging, calorierestrictie en het mijden van geneesmiddelen die BDNF uitputten. Een vastenkuur leidt tot een toename van BDNF met 75%.¹⁹
- Pruikzwam (*hericum erinaceus*) verhoogt de aanmaak van BDNF en helpt bij doorslapen. Andere stofjes die BDNF stimuleren zijn apigenine, pijnboomschorsextract, Pycnogenol, theanine, progesteron, vitamine A en het extract ligustrazine van de plant *Ligusticum chuanxiong*.¹⁹

5 Wat is Autisme?

5.1 Kenmerken Autisme

Autisme kan op verschillende manieren en in verschillende gradaties tot uitdrukking komen. Om die reden werd in het psychiatrisch handboek 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders' (DSM-5) de verzamelterm 'autismespectrumstoornis' (ASS) gebruikt als overkoepelende classificatie voor verschillende soorten stoornissen. Binnen de ASS zijn twee hoofddomeinen te onderscheiden, getoetst op zeven criteria en gekenmerkt door een beperking in de sociale communicatie en de aanwezigheid van beperkt, zich herhalend gedrag en sensorische over- of ondergevoeligheid. Om een diagnose ASS te krijgen dient een cliënt te voldoen aan drie criteria met betrekking tot de sociale communicatie en aan twee van de vier criteria met betrekking tot beperkt, repetitief gedrag:

- **Blijvende tekorten in de sociale communicatie en interactie, zoals blijkt uit:**
 - tekorten in sociaal-emotionele interactie;
 - tekorten in het voor sociale omgang gebruikelijke non-verbale communicatieve gedrag;
 - tekorten in aangaan, onderhouden en begrijpen van relaties.
- **Beperkte zich herhalende gedragspatronen, beperkte interesses en activiteiten, zoals blijkt uit:**
 - stereotype of repetitieve motorische bewegingen, gebruik van voorwerpen of spraak;
 - hardnekkig vasthouden aan hetzelfde, star gehecht aan routines of geritualiseerde gedragspatronen;
 - zeer beperkte, gefixeerde interesses die abnormaal intens of gefocust zijn;
 - over- of onder reageren op zintuiglijke prikkels of ongewone belangstelling voor zintuiglijke aspecten van de omgeving.

6 Reguliere behandeling Autisme

Vanuit de reguliere gezondheidszorg wordt Autisme net als ADHD en ADD voornamelijk gezien als een erfelijke stoornis die niet om te keren is.⁴⁴ Vanuit het reguliere circuit worden de effecten van autisme behandeld door middel van gedragstherapie, het bieden van praktische hulp in het dagelijks leven en met medicatie die het dopaminetekort in het lichaam verhoogt waardoor bij een aantal patiënten de klachten afnemen.

7 Orthomoleculaire behandeling Autisme

7.1 Mogelijke oorzaken van autisme

Vanuit het orthomoleculair oogpunt zijn de stoornissen autisme, ADHD, ADD epigenetisch van aard, wat betekent dat ze in aanleg in het DNA aanwezig zijn en onder bepaalde omstandigheden geactiveerd worden. Het gen dat selectief stoffen de cel binnen laat en ongewenste stoffen buiten houdt, stuurt de zogenaamde slotjes op de celwand aan. Dit proces wordt in de huidige tijd echter verstoord door invloeden van buitenaf.

Twee mogelijke oorzaken van autisme:

- **Overerving:** Niet in de klassieke zin van een erfelijke ziekte, maar door beschadigd DNA dat wordt doorgegeven door de ouders aan hun kind via hun eigen DNA dat door epigenetische factoren vóór de conceptie al beschadigd is.
- **Epigenetische factoren:** Zoals lichamelijk of emotioneel trauma, stress, acute en chronische infecties, voedselovergevoeligheid voor onder andere gluten en zuivel, verstoring van de darmflora, stapeling van toxische zware metalen uit de werkomgeving, voeding, vaccins en milieu en/of roken.^{8,9,10,11}

7.1.1 Verstoring door zware metalen

Toxische metalen verstoren de celstofwisseling op een aantal verschillende manieren:

- **Cytotoxische werking:** Kwik verstoort bijvoorbeeld het de glutamaat huishouding.⁴⁵
- **Stimulans vrije radicalenproductie:** Aluminiumvergiftiging veroorzaakt vrije radicalen waardoor celmembranen oxideren en beschadigd raken. Vitamine C en E kunnen worden ingezet voor herstel.^{46,47,48,49}
- **Enzym blokkade:** De kans op DNA mutaties wordt groter door enzym blokkades. Cadmium kan zink uit reparatie enzymen verdringen waardoor DNA reparaties worden geblokkeerd.^{50,51,52}
- **Type IV allergie:** Bij deze vorm van allergie worden kleine metaaldeeltjes opgeslagen in een eiwit dat daardoor iets verandert. Het immuunsysteem herkent dit veranderde eiwit als lichaamsvreemd en begint een allergische ontstekingsreactie.⁵³

7.1.2 Verstoring van het darmmicrobioom

De darm-microbioom-hersenen (DMH) communicatie is bidirectioneel en verloopt via immunologische, neuro-endocrinologische, neurale en metabole mechanismen waarbij vooral het microbioom verantwoordelijk

lijkt te zijn voor de invloed van de darmen op de hersenen. De nervus vagus speelt hierbij een belangrijke rol omdat hij zowel verantwoordelijk is voor het signaleren van gezondheid als pathologie naar de hersenen, terwijl de hersenen hun status quo via onder andere vagale signalisatie aan de darm doorgeven. Het is aangetoond dat psychologische stressfactoren zoals afwezigheid van de moeder, sociale afweer, inescapable stress, akoestische stress en overbevolking de darmflora significant beïnvloedt.^{54,55,56}

Het is daarbij langzamerhand duidelijk geworden dat stoornissen van de DMH-as geassocieerd zijn met aandoeningen zoals depressie, een spastisch colon, anxiety syndroom, overgewicht, anorexia nervosa, metabool syndroom, diabetes type II, autisme, ADHD, Parkinson en zelfs amyotrofe lateraal sclerose (ALS). Deze oorzaken en gevolgen van autisme komen overeen met de onder ADHD beschreven systeemverstoringen. De effecten van de verstoorde darm-microbioom-hersencommunicatie op de mens zijn wel verschillend, wat leidt tot uiteenlopende stoornissen.^{54,55,56}

7.2 Orthomoleculair behandelplan

Beknopt behandelplan

- Wanneer er sprake is van een Leaky Gut is het belangrijk de darmwand te helen.⁵⁷ Daarnaast is het van belang te zorgen voor een goede darmflora. Eet voldoende vezels en resistent zetmeel voor balans in het aantal bacteriën en de diversiteit van de bacteriestammen in de darmen. Het ondersteunt de groei van nuttige microben, zoals verschillende lactobacillus stammen (*Lactobacillus reuteri*), bifidus bacteriën (*Bifidus infantis*), en de Faecalibacterium prausnitzii (een bacterie met anti-inflammatoire werking). Bacteriën produceren ook de vetzuren die mogelijk het gedrag en de gezondheid via de parasympaticus beïnvloeden.^{58,59,60}
- Vermijd voeding met exorfinen, zoals: gluten, caseïne en lactose, spinazie.⁶¹
- Eet bij voorkeur biologische groenten en fruit met de hoogste voedingswaarde. Vermijd pakjes en zakjes. Dit is vaak bewerkte voeding met ongezonde additieven.
- Eet weinig of geen dierlijke producten.
- Specifieke paddenstoelen kunnen gedrag verbeteren en fitheid bevorderen.⁶²
- Zorg voor voldoende slaap, minder stress (d.m.v. vrije tijd en ontspanning) en genoeg beweging. Loop elke dag een half uur buiten in rustig tempo.
- Vul de voedingsstoffen, zo nodig tijdelijk, met supplementen aan.
- Ontgift van zware metalen en pesticiden.
- Zoek de natuur op.
- Heel mogelijke vaccinatieschade.

- Zet homeopathie in. Het middel Vernix is met name bij autisme een hulpmiddel dat ontspant, beschermt tegen overprikkeling van licht en geluid en zo voor rust en meer gronding zorgt.
- Houd rekening met smaak, consistentie en frequentie wanneer de cliënt met ADHD of autisme daar gevoelig voor is.
- Maak in overleg met de cliënt schema's van dagplanning, boodschappen en recepten. Deze structuur maakt het zo gemakkelijk mogelijk om de aanbevelingen ook uit te voeren.

7.3 Orthomoleculaire Suppletie

Er zijn meerdere redenen om (tijdelijk) supplementen te adviseren. Voor mensen met autisme zijn dat met name;

7.3.1 Vitamine C

Vitamine C wordt niet vaak gebruikt als geïsoleerde behandeling maar meestal in een multivitamine. Er zijn positieve resultaten van verminderd stereotype gedrag in een dubbelblind/placebo gecontroleerd onderzoek.⁶³

7.3.2 Melatonine

Melatonine is een door de pijnappelklier geproduceerd hormoon dat de slaap regelt. Klinische studies hebben afwijkingen aangetoond in de afgifte of melatonineproductie van mensen met ASS.⁶⁴ In ten minste één grote case-serie werd klinisch voordeel aangetoond bij doses van 0,75 mg tot 6 mg voor het slapen gaan.⁶⁵

7.3.3 Vitamine D

Vitamine D speelt een belangrijke rol bij de regulatie van de ontwikkeling en functie van het zenuwstelsel. Het is ook betrokken bij de regulatie van de immuunrespons, ontstekingen en de productie van neurotransmitters zoals dopamine en serotonine, die beide belangrijk zijn voor emotieregulatie en aandacht. Vitamine D3 is de vorm die ons lichaam het beste opneemt.

Er is een verband gevonden tussen vitamine D-tekort en ADHD en autisme.⁶⁶ Daarnaast bleek dat het toedienen van vitamine D bij kinderen zorgde voor een vermindering van de symptomen van autisme.⁶³ Zeker wanneer een adequate bloedspiegel van minimaal 100 nm/l wordt bereikt.

In een studie uit 2015 werd de vitamine D-status bepaald van 122 autistische kinderen. Tevens werd het effect van suppletie getest op de symptomen van autisme. Meer dan de helft van de geteste kinderen (57%)

had een vitamine D-tekort. Nog eens 30% had een inadequate vitamine D-spiegel. Kinderen met een ernstige vorm van autisme hadden bovendien lagere waarden in vergelijking met kinderen met een mildere vorm van de aandoening. Ook werd er een verband gezien tussen de vitamine D-status en de score op de Childhood Autism Rating Scale (CARS), een diagnostische test waarmee de ernst van autisme kan worden vastgesteld. Van de geteste kinderen waren er 106 met een lage vitamine D-status (<75 nmol/l) die extra vitamine D gesuppleerd kregen. Ze kregen 300 IE vitamine D per kilogram lichaamsgewicht per dag met een maximale dosis van 5000 IE per dag. Van de kinderen waren er 83 die de volledige drie maanden het supplement gebruikten. Bij 81% van deze kinderen werd een significante verbetering van klachten gezien waaronder een gedragsverbetering, meer oogcontact en verbeterde aandacht.⁶³

7.3.4 Magnesium (Tauraat)

Magnesium heeft invloed op de hersenfunctie en speelt een belangrijke rol bij de regulatie van neurotransmitters in de hersenen, waaronder dopamine, serotonine en noradrenaline. Deze zijn allemaal betrokken bij de regulatie van emoties, aandacht en impulscontrole. Een tekort aan magnesium kan de functie van deze neurotransmitters beïnvloeden en kan bijdragen aan de ontwikkeling van ADHD en autisme.⁶⁷ Daarnaast kan magnesium invloed hebben op de stressrespons en invloed uitoefenen op symptomen van hyperactiviteit.⁶⁸

7.3.5 Vitamine B12

Vitamine B12 speelt een belangrijke rol in het functioneren van het zenuwstelsel en de productie van rode bloedcellen. Het is daarnaast betrokken bij de synthese van verschillende neurotransmitters, waaronder dopamine en serotonine, die beide betrokken zijn bij de regulatie van emoties, aandacht en impulscontrole. Met name Methylcobalamine ondersteunt de ontwikkeling van de hersenen door het regelen van de epigenetische regulatie van de genexpressie. Het is ook nodig voor het immuunsysteem, aanmaak van rode bloedlichaampjes, energie en de werking van het zenuwstelsel.^{69,70,71}

Er zijn enkele studies die suggereren dat een tekort aan vitamine B12 geassocieerd kan zijn met symptomen die vergelijkbaar zijn met ADHD en autisme, zoals cognitieve achteruitgang, stemmingswisselingen en vermoeidheid.^{72,73} Een vitamine B12 tekort, specifiek bij mensen met autisme, wordt in verband gebracht met oxidatieve stress waarbij vrije radicalen zich in het lichaam verspreiden die de hoeveelheid vitamine B12 kunnen uitputten.⁷⁴ De oorzaken van een tekort aan vitamine B12 zijn onder te verdelen in vier categorieën:

- verminderde inname,

- opnamestoornis,
- verhoogde behoefte
- en aangeboren storingen van het transport en de stofwisseling.

Vitamine B12 komt met name voor in vis, vlees, eieren en zuivel. Hoeveel vitamine B12 je per dag minimaal nodig hebt, verschilt per leeftijd. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid is voor mannen en vrouwen vanaf 14 jaar 2,8 microgram. Kies voor de goed opneembare vormen Methylcobalamine of Adenosylcobalamine.

7.3.6 Omega 3

Meervoudig onverzadigde vetzuren, met name omega 3, zijn van levensbelang voor de ontwikkeling van de hersenen en kunnen niet in het lichaam worden aangemaakt. Opname vindt plaats door eten van vis of visolie. De meeste gezondheidsorganisaties zijn het er over eens dat 200 - 500 mg omega 3 per dag (gecombineerde EPA en DHA) voldoende is voor gezonde volwassenen wat neerkomt op twee keer per week vette vis.⁷⁵ Sommige gezondheidsbevorderende effecten verkrijgt je pas bij een minimale inname van 1 gram aan omega 3 per dag voor optimaal resultaat.

Vanuit de literatuur zijn er wisselende verhalen over de invloed van Omega 3 suppletie bij mensen met autisme. Amminger en collega's melden verbetering van gedrag na een proef van 6 weken met orale suppletie bij 13 kinderen met ASS met ernstige gedragsproblemen.⁷⁶ Behalve gastro-intestinale symptomen werden er in het onderzoek geen bijwerkingen vastgesteld. Ook uit het onderzoek van Doaei e.a. (2021) kwam naar voren dat omega-3 zorgde voor verbetering van het stereotype gedrag en de sociale communicatie bij kinderen met autisme.⁷⁷ Echter, uit een meta-analyse uit 2021 bleek dat het suppleren van omega-3 en omega-6 zorgde voor een verbetering van de autisme symptomen op basis van de Aberrant Behavior Checklist, maar uit verdere analyse bleek dat er geen significante verbetering was van onder andere hyperactiviteit, prikkelbaarheid, stereotype gedrag en sociale functie.⁷⁸ Ook Kim van Elst zei in haar proefschrift: "We weten eerlijk gezegd op dit moment nog niet of vetzuren iets gaan uitmaken bij autisme." Ondanks alle positieve reacties over het verbeterende effect van omega 3 op mensen met autisme.⁷⁹

Ondanks de wisselende resultaten ten aanzien van autisme heeft het binnenkrijgen van voldoende omega-3 vetzuren veel voordelen. Uit onderzoek bleek dat jongeren van 13 tot 15 jaar met een hoge omega-3 index (veel EPA en DHA in verhouding tot de totaal gemeten vetzuren) informatie sneller verwerkten en ze zich beter konden concentreren. Ook waren ze minder impulsief dan jongeren met een lagere omega-3 index.⁸⁰

Daarnaast is de omega-3 vetzuurbalans bij zwangere vrouwen erg belangrijk voor de ontwikkeling van het ongeboren kind. Met name bij pasgeboren jongetjes kan de vetzuurstatus van de moeder tijdens de zwangerschap van invloed zijn op het hersenvolume. Bij meisjes bleek dit niet het geval. Dit is een interessante studie-uitkomst, tegen de achtergrond dat autisme veel vaker voorkomt bij jongens dan bij meisjes. Arachidonzuur (AA) en (DHA) zijn de belangrijkste lange-keten vetzuren voor de hersenen. Tekorten aan deze vetzuren veroorzaken onomkeerbare veranderingen in de hersenontwikkeling en – functie.⁸¹

7.3.7 DPP-IV

Net als bij ADHD wordt ook bij autisme aangeraden exorfinen uit onder andere gluten en melk (caseïne) uit het dieet te verwijderen. Uit een meta-analyse blijkt dat een gluten- en caseïnevrij dieet zorgt voor een verlaging van het stereotype gedrag en een verbetering van de cognitie bij kinderen met het autisme spectrum syndroom.⁶¹ Suppletie met het DPP-IV kan helpen om de exorfinen in gluten en caseïne af te breken. In de paragraaf over ADHD is reeds uitgelegd dat het DPP-IV enzym kan worden gestimuleerd door middel van vitamine A, extra vierge olijfolie, de suikers beta glucan en galactose, en het enzym alfa galactosidase.



WEEET • JE • BETER

een product van Your Natural Chemistry
dè handleiding naar verBETERen met voeding- en leefstijl

8 Discussie en conclusie

De reeks gelijke klachten die beide stoornissen, ADHD en autisme, vertonen maken het aannemelijk dat ook de oorzaken overeenkomen. Er zijn wel verschillen in de manier waarop de stoornissen tot uiting komen, zoals ook de factoren verschillen per persoon. Universeel voor beide aandoeningen zijn: het weglaten van exorfinen en het herstellen van de darmwand en de darmflora, net als stress oplossen, bewegen, vermijden van hulpstoffen en additieven in voeding en het aanvullen van noodzakelijke nutriënten. Receptoren en neurotransmitters komen hierdoor terug in balans; ze werken weer samen en zijn beschikbaar in de juiste hoeveelheden.

Momenteel is er discussie gaande over de vraag of het aantal gevallen van ADHD en autisme daadwerkelijk toeneemt zoals de cijfers aangeven. Er zijn verschillende factoren die kunnen bijdragen aan de toename van het aantal gediagnosticeerde gevallen van ADHD en autisme. Ten eerste is het een mogelijkheid dat er een betere herkenning en diagnose is van deze aandoeningen. Dit kan komen door een verhoogd bewustzijn van de symptomen, betere screeningstools en verbeterde toegang tot gezondheidszorg. Meer bekendheid en betere herkenning leiden daarom mogelijk tot stijgende trends. Een andere factor is dat de criteria voor het diagnosticeren van ADHD en autisme in de loop van de tijd zijn veranderd, waardoor meer mensen kunnen worden gediagnosticeerd met deze aandoeningen. Ten slotte kunnen veranderende omgevingsfactoren ook een rol spelen bij het ontstaan van ADHD en autisme. Er zijn verschillende factoren die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op deze aandoeningen, zoals prenatale blootstelling aan toxines, voeding, stress en andere omgevingsfactoren. Sommige onderzoekers hebben gesuggereerd dat veranderingen in onze omgeving en levensstijl kunnen bijdragen aan een toename van het aantal gevallen van ADHD en autisme. Een analyse van een review uit 2020 naar de prevalentie van ASS, bevestigt een grote variabiliteit van prevalentieschattingen wereldwijd. Dit komt door het gebruik van verschillende methodes tussen de uitgevoerde onderzoeken, geïnccludeerde onderzoekspopulatie en welke definitie er precies gehandhaafd wordt.⁸²

Hoewel uit onderzoek niet blijkt dat de prevalentie van specifiek ADHD toeneemt, is er een aanzienlijke stijging te zien met betrekking tot ADHD-medicatie. In een periode van 10 jaar (vanaf 2003 tot 2013) is de ADHD-medicatie voor kinderen van 4 tot en met 18 jaar verviervoudigd.⁸³ Er zijn daarom terechte zorgen over de medicalisering van gedragsproblemen.

Hierover rapporteerde de Gezondheidsraad daarom in 2014 over deze verviervoudigde toename, waarschijnlijk door de afnemende tolerantie voor afwijkend gedrag en stijgende prestatiedruk in onze maatschappij.⁸⁴

Zoals beschreven kunnen omgevingsinvloeden zoals diabetes, hoge bloeddruk, allergieën en obesitas bij de moeder een rol spelen in het

ontstaan van autisme.^{9,10,11} Een aantal studies hebben ook een significant verband gevonden tussen obesitas en ADHD,^{85,86,87} maar er zijn ook studies die deze bevindingen niet konden bevestigen.^{88,89,90} De mogelijke associatie tussen obesitas en ADHD lijkt paradoxaal, omdat personen met obesitas over het algemeen niet als hyperactief worden beschreven.¹⁴ De kenmerkende impulsiviteit en onoplettendheid die men vaak ziet bij ADHD kunnen leiden tot een onregelmatig eetpatroon met als gevolg gewichtstoename.⁹¹

Bij Autisme Spectrum Stoornissen hebben een groot aantal mensen problemen met hun voeding als gevolg van de strikte voedselselectie, problemen in de vertering en de opname van voedsel. Kinderen met ASS laten een hoge selectiviteit zien met betrekking tot zetmeelhoudend voedsel, snacks en bewerkt voedsel, maar laten fruit, groenten en eiwitten vaak liggen.⁹² Het is daarnaast ook bekend dat veel autistische kinderen ondergewicht hebben door een gebrek aan voedingsvezels, vitamines, kalium, calcium en ijzer.⁹³ Daar tegenover staat dat bij ASS ook ketogene diëten (KD), die voornamelijk vetten bevatten, ingezet worden. Diverse onderzoeken lieten gunstige effecten van KD op gedrag en symptomen bij ASS in mensen en dierlijke modellen zien.^{94,95,96} Belangrijk is daarbij dat verschillende kanten van deze benadering onderzocht worden, zoals een mogelijk tekort aan voedingsstoffen zoals voedingsvezels.

Hoewel niet alle wetenschappelijke onderzoeken dit bevestigen blijkt in de praktijk dat door onder andere een aangepast dieet, het toepassen van de herstelfactoren en de complementaire en alternatieve geneeswijzen op beide stoornissen effecten worden waargenomen door patienten, ouders van kinderen met de stoornissen en een deel van de artsen. Concluderend blijkt dat ADHD en autisme gelijkenissen vertonen in ontstaan, werkingsmechanisme en behandelplan. Toch blijft het van belang om per individu te onderzoeken wat de aanpassingen in het dieet en (tijdelijke) suppletie teweegbrengen.

Literatuurlijst

1. Antshel, K. M., & Russo, N. (2019). Autism spectrum disorders and ADHD: Overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. *Current psychiatry reports*, 21, 1-11.
2. Wolraich, M. L. (1999). Attention deficit hyperactivity disorder: The most studied and yet most controversial diagnosis. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 5(3), 163-168.
3. Cortese, S. (2012). The neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: What every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16, 422-433.
4. Yochum, C., Doherty-Lyon, S., Hoffman, C. e.a. (2014). Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactive and aggressive behaviour: role of altered catecholamines and BDNF. *Experimental Neurology*, 254, 145-152.
5. Russel, G., Ford, T., Rosenberb, R., & Kelly, S. (2014). The association of attention deficit hyperactivity disorder with socioeconomic disadvantage: alternative explanations and evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55, 436-445.
6. Gezondheidsraad (2014). *ADHD: medicatie en maatschappij*. Den Haag: Gezondheidsraad. publicatiën. 2014/19.
7. Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American journal of psychiatry*, 164(6), 942-948.
8. Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585-595.
9. Anderson, G.M. (2012). Twin Studies in Autism: What Might They Say About Genetic and Environmental Influences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 1526-1527.
10. Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular autism*, 8(1), 1-16.
11. Yip, B. H. K., Leonard, H., Stock, S., Stoltenberg, C., Francis, R. W., Gissler, M., ... & Sandin, S. (2017). Caesarean section and risk of autism across gestational age: a multi-national cohort study of 5 million births. *International journal of epidemiology*, 46(2), 429-439.
12. Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., ... & Dowling, N. F. (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, 67(6), 1.
13. Baio, J., Wiggins, L.D., Christensen, D.L., Maenner, M.J., Daniels, J.L., Warren, Z., Kurzius-Spencer, M., Zahorodny, W.M., Robinson Rosenberg, C., White, T., Durkin, M.S., Imm, P., Nikolaou, L., Yeargin-Allsopp, M., Lee, L.C., Harrington, R.A., Lopez, M.L., Fitzgerald, R.T., Hewitt, A.S., Pettygrove, S., Constantino, J.N., Vehorn, A.C., Shenouda, J., Hall-Lande, J.A., Van Naarden Braun, K., & Dowling, N.F. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, 67, 1 - 23.
14. Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466-474.
15. Begeer, S., Mandell, D.S., Wijnker-Holmes, B., Venderbosch, S., Rem, D., Stekelenburg, F.C., & Koot, H.M. (2013). Sex Differences in the Timing of Identification Among Children and Adults with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 1151-1156.
16. Duff, J. (2014). Nutrition for ADHD and Autism. *Clinical Neurotherapy*, 357-381.
17. Stobernack, T., de Vries, S.P., Rodrigues Pereira, R., Pelsser, L.M., ter Braak, C.J., Aarts, E., van Baarlen, P., Kleerebezem, M., Frankena, K., & Hontelez, S. (2019). Biomarker Research in ADHD: the Impact of Nutrition (BRAIN) - study protocol of an open-label trial to investigate the mechanisms underlying the effects of a few-foods diet on ADHD symptoms in children. *BMJ Open*, 9.
18. San Mauro Martin, I., Blumenfeld Olivares, J. A., Garicano Vilar, E., Echeverry Lopez, M., Garcia Bernat, M., Quevedo Santos, Y., ... & Rincon Barrado, M. (2018). Nutritional and environmental factors in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A cross-sectional study. *Nutritional neuroscience*, 21(9), 641-647.
19. Flamend, L. (2019). *De epigenetica van adhd & glutamaat*.
20. Koprulu, O., Darcan, S., Özbaran, B., Ata, E., Altinok, Y.A., Ozen, S., & Goksen, D. (2015). Insulin Resistance in Adolescents with Screen Addiction and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.
21. Wiley, M.D., Poveromo, L.B., Antapasis, J., Herrera, C.M., & Bolaños-Guzmán, C.A. (2008). κ -Opioid System Regulates the Long-Lasting Behavioral Adaptations Induced by Early-Life Exposure to Methylphenidate. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34, 1339 - 1350.
22. Bruchas, M.R., Land, B.B., & Chavkin, C. (2010). The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors. *Brain Research*, 1314, 44-55.
23. Fiedorowicz, E., Jarmołowska, B., Iwan, M., Kostyra, E., Obuchowicz, R., & Obuchowicz, M. (2011). The influence of μ -opioid receptor agonist and antagonist peptides on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). *Peptides*, 32, 707-712.
24. Hirose, N., Murakawa, K., Takada, K., Oi, Y., & Koshikawa, N. (2005). Interactions among mu- and delta-opioid receptors, especially putative delta1- and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 135, 213-225.
25. D'Orazio, J.A., Jarrett, S.G., Amaro-Ortiz, A., & Scott, T.L. (2013). UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 12222 - 12248.
26. Gazola, A.C., Costa, G.M., Costa, G.M., Castellanos, L., Ramos, F.A., Reginatto, F.H., Lima, T.C., & Schenkel, E.P. (2015). Involvement of GABAergic pathway in the sedative activity of apigenin, the main

- flavonoid from *Passiflora quadrangularis* pericarp. *Revista Brasileira De Farmacognosia-brazilian Journal of Pharmacognosy*, 25, 158-163.
27. Shankar, E., Goel, A., Gupta, K., & Gupta, S. (2017). Plant Flavone Apigenin: an Emerging Anticancer Agent. *Current Pharmacology Reports*, 3, 423-446.
28. Sharma, P., Sharma, S., & Singh, D. (2018). Apigenin reverses behavioural impairments and cognitive decline in kindled mice via CREB-BDNF upregulation in the hippocampus. *Nutritional Neuroscience*, 23, 118 - 127.
29. Yan, X., Qi, M., Li, P., Zhan, Y., & Shao, H. (2017). Apigenin in cancer therapy: anti-cancer effects and mechanisms of action. *Cell & Bioscience*, 7.
30. Yang, M., Jiang, Z., Li, C., Zhu, Y., Li, Z., Tang, Y., & Ni, C. (2018). Apigenin prevents metabolic syndrome in high-fructose diet-fed mice by Keap1-Nrf2 pathway. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 105, 1283-1290.
31. Könner, A.C., Hess, S., Tovar, S., Mesáros, A., Sánchez-Lasheras, C., Evers, N., Verhagen, L.A., Brönneke, H.S., Kleinridders, A., Hampel, B., Kloppenburg, P., & Brüning, J.C. (2011). Role for insulin signaling in catecholaminergic neurons in control of energy homeostasis. *Cell metabolism*, 13 6, 720-8.
32. Alpointi, R.F., Frezzatti, R., Barone, J.M., Alegre, V.D., & Silveira, P.F. (2011). Dipeptidyl peptidase IV in the hypothalamus and hippocampus of monosodium glutamate obese and food-deprived rats. *Metabolism: clinical and experimental*, 60 2, 234-42.
33. Grondin, G., Hooper, N.M., & Lebel, D. (1999). Specific Localization of Membrane Dipeptidase and Dipeptidyl Peptidase IV in Secretion Granules of Two Different Pancreatic Islet Cells. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 47, 489 - 497.
34. Jornot, L., Grouzmann, E., Lacroix, J.S., & Rochat, T. (2007). BDNF and DPP-IV in polyps and middle turbinates epithelial cells. *Rhinology*, 45 2, 129-33.
35. Yamada, H., Shimoyama, N., Sora, I., Uhl, G.R., Fukuda, Y., Moriya, H., & Shimoyama, M. (2006). Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. *Brain Research*, 1083, 61-69.
36. Kraft, B.D., & Westman, E.C. (2009). Schizophrenia, gluten, and low-carbohydrate, ketogenic diets: a case report and review of the literature. *Nutrition & Metabolism*, 6, 10 - 10.
37. Xia, Y., He, L., Whistler, J.L., & Hjelmstad, G.O. (2008). Acute Amphetamine Exposure Selectively Desensitizes κ -Opioid Receptors in the Nucleus Accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 33, 892-900.
38. Gershman, R.N., Vasilenko, M.A., Iliushina, G.G., Iakimenko, G.D., & Iakovleva, S.M. (1977). [Gammalon in the rehabilitation in infantile cerebral palsy]. *Pediatriia akusherstvo i ginekologiya*, 6, 26-7.
39. Lupandin, V., Lando, L., Gromova, E.A., Kamenskaia, V.M., & Zykov, M.B. (1978). [Role of biogenic amines in the pathogenesis of intellectual disorders in children with minimal psychoorganic syndromes]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 78 10, 1538-44.
40. Silva dos Santos, J., Gonçalves Cirino, J.P., de Oliveira Carvalho, P., & Ortega, M.M. (2021). The Pharmacological Action of Kaempferol in Central Nervous System Diseases: A Review. *Frontiers in Pharmacology*, 11.
41. Sowa-Kućma, M., Szewczyk, B., Sadlik, K., Piekoszewski, W., Trela, F., Opoka, W., Poleszak, E., Pilc, A., & Nowak, G. (2013). Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims. *Journal of affective disorders*, 151 3, 924-31.
42. Pasma, A. (2021). *Oxytocine: Knuffelhormoon met Kartelrand*.
43. Thors, L., Belghiti, M.E., & Fowler, C. (2008). Inhibition of fatty acid amide hydrolase by kaempferol and related naturally occurring flavonoids. *British Journal of Pharmacology*, 155.
44. Mpoulimari, I., & Zintzaras, E. (2022). Synthesis of genetic association studies on autism spectrum disorders using a genetic model-free approach. *Psychiatric Genetics*, 32(3), 91-104.
45. Fonfria, E., Vilaró, M.T., Babot, Z., Rodríguez-Farré, E., & Suñol, C. (2005). Mercury compounds disrupt neuronal glutamate transport in cultured mouse cerebellar granule cells. *Journal of Neuroscience Research*, 79.
46. Halvaei, Z., Tehrani, H., Soltaninejad, K., Abdollahi, M., & Shadnia, S. (2017). Vitamin E as a novel therapy in the treatment of acute aluminum phosphide poisoning. *Turkish journal of medical sciences*, 47 3, 795-800.
47. Kumar, V., Bal, A., & Gill, K.D. (2009). Aluminium-induced oxidative DNA damage recognition and cell-cycle disruption in different regions of rat brain. *Toxicology*, 264 3, 137-44.
48. El-Demerdash, F.M. (2004). Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements*, 18 1, 113-21.
49. Anane, R., & Creppy, E.E. (2001). Lipid peroxidation as pathway of aluminium cytotoxicity in human skin fibroblast cultures: Prevention by superoxide dismutase+catalase and vitamins E and C. *Human and Experimental Toxicology*, 20, 477 - 481.
50. Anke, M.K., Hennig, A., Groppe, B., & Lüdke, H. (1971). [Effect of cadmium on growth, reproductive function and the metabolism of iron, zinc and copper]. *Archiv fur experimentelle Veterinarmedizin*, 25 5, 799-803.
51. Chowdhury, B.A., & Chandra, R.K. (1987). Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions. *Progress in food & nutrition science*, 11 1, 55-113.
52. Nath, R., Prasad, R., Palinal, V.K., & Chopra, R.K. (1984). Molecular basis of cadmium toxicity. *Progress in food & nutrition science*, 8 1-2, 109-63.
53. Lehmann, I., Sack, U., & Lehmann, J. (2010). Metal ions affecting the immune system. *Metal ions in life sciences*, 8, 157-85.

54. Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P.A., Macri, J., McCoy, K.D., Verdú, E.F., & Collins, S.M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, *141* 2, 599-609, 609.e1-3.
55. Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A., Guzzetta, K.E., Jaggar, M., Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Molinero-Perez, A., Moloney, G.M., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., Cruz-Pereira, J.S., Peterson, V.L., Rea, K., Ritz, N.L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E.M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A.P., Wallace-Fitzsimons, S.E., Hyland, N.P., Clarke, G., & Dinan, T.G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, *99* 4, 1877-2013.
56. Hamamah, S., Aghazarian, A., Nazaryan, A., Hajnal, A., & Covasa, M. (2022). Role of Microbiota-Gut-Brain Axis in Regulating Dopaminergic Signaling. *Biomedicines*, *10*.
57. Camilleri, M.J. (2021). What is the leaky gut? Clinical considerations in humans. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *24*, 473 - 482.
58. Muller, E., Algavi, Y.M., & Borenstein, E. (2021). A meta-analysis study of the robustness and universality of gut microbiome-metabolome associations. *Microbiome*, *9*.
59. Bagheri, M., Shah, R., Mosley, J.D., & Ferguson, J.F. (2021). A metabolome and microbiome wide association study of healthy eating index points to the mechanisms linking dietary pattern and metabolic status. *European Journal of Nutrition*, *60*, 4413 - 4427.
60. Liu, T., Wang, C., Wang, Y., Wang, L., Ojo, O., Feng, Q., Jiang, X., & Wang, X. (2021). The effect of dietary fiber on gut barrier function, gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation and clinical outcomes in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*.
61. Quan, L., Xu, X., Cui, Y., Han, H., Hendren, R.L., Zhao, L., & You, X., (2022). A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutr Rev*, *80*(5). 1237-1246.
62. Bell, V., Ferrão, J., Chaquisse, E., Manuel, B., & Fernandes, T. (2019). Role of mushrooms in autism. *Austin J. Nutri. Food Sci*, *7*(6), 1128.
63. Saad, K., Abdel-Rahman, A. A., Elserogy, Y. M., Al-Atram, A. A., Cannell, J. J., Bjørklund, G., ... & Ali, A. M. (2016). Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutritional neuroscience*, *19*(8), 346-351.
64. Melke, J., Goubran Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., ... & Bourgeron, T. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, *13*(1), 90-98.
65. Garstang, J., & Wallis, M. (2006). Randomized controlled trial of melatonin for children with autistic spectrum disorders and sleep problems. *Child: care, health and development*, *32*(5), 585-589.
66. Goksugur, S. B., Tufan, A. E., Semiz, M., Gunes, C., Bekdas, M., Tosun, M., & Demircioglu, F. (2014). Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatrics International*, *56*(4), 515-519.
67. Effatpanah, M., Rezaei, M., Effatpanah, H., Effatpanah, Z., Varkaneh, H. K., Mousavi, S. M., ... & Hashemi, R. (2019). Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Psychiatry research*, *274*, 228-234.
68. Case, H. S. (2016). Magnesium Decreases Hyperactivity in ADHD Children. *Orthomolecular Medicine News Service*, *(4)*, 1(7).
69. Young, L.M., Pipingas, A., White, D.J., Gauci, S., & Scholey, A.B. (2019). A Systematic Review and Meta-Analysis of B Vitamin Supplementation on Depressive Symptoms, Anxiety, and Stress: Effects on Healthy and 'At-Risk' Individuals. *Nutrients*, *11*.
70. Rossignol, D.A., & Frye, R.E. (2011). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *17*, 290 - 314.
71. Markun, S., Gravestock, I., Jäger, L., Rosemann, T., Pichierri, G., & Burgstaller, J.M. (2021). Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*, *13*.
72. Yektaş, Ç., Alpay, M., & Tufan, A. E. (2019). Comparison of serum B12, folate and homocysteine concentrations in children with autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2213-2219.
73. Bala, K. A., Doğan, M., Kaba, S., Mutluer, T., Aslan, O., & Doğan, S. Z. (2016). Hormone disorder and vitamin deficiency in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorders (ASDs). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *29*(9), 1077-1082.
74. Zhang, Y., Hodgson, N.W., Trivedi, M.S., Abdolmaleky, H.M., Fournier, M., Cuénod, M., Do, K.Q., & Deth, R.C. (2016). Decreased Brain Levels of Vitamin B12 in Aging, Autism and Schizophrenia. *PLoS ONE*, *11*.
75. van Volksgezondheid, M., & en Sport, W. (2015). Eicosapentaeenzuur en docosahexaeenzuur - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015-Advies-Gezondheidsraad.
76. James, S., Montgomery, P., & Williams, K. (2011). Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
77. Doaei, S., Barbour, F., Temoori, Z., Jafari, F., Kalantari, N., Torki, S.A., Ashoori, N., Gorgani, S.N., & Gholamalizadeh, M. (2021). The effect of omega- fatty acids supplementation on social en behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, *27*(1). 12-18.
78. de Andrade Wobido, K., de Sá Barreto da cunha, M., Miranda, S.S., da Mota Santana, J., da Silva, D.C.G., & Pereira, M. (2022). Non-specific effect of omega-3 fatty acid supplementation on autistic spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*, *25*(9), 1995-2007.
79. van Elst, K. (2018). *Omega-3 polyunsaturated fatty acids in Autism Spectrum Disorders; of mice and men* (Doctoral dissertation, Utrecht University).

80. van der Wurff, I. S., Von Schacky, C., Berge, K., Zeegers, M. P., Kirschner, P. A., & De Groot, R. H. (2016). Association between blood omega-3 index and cognition in typically developing Dutch adolescents. *Nutrients*, 8(1), 13.
81. Middleton, P., Gomersall, J. C., Gould, J. F., Shepherd, E., Olsen, S. F., & Makrides, M. (2018). Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
82. Chiarotti, F., & Venerosi, A. (2020). Epidemiology of autism spectrum disorders: a review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain sciences*, 10(5), 274.
83. (Gezondheidsraad, 2014). <https://www.nji.nl/cijfers/adhd>.
84. (Gezondheidsraad (2014). *ADHD: medicatie en maatschappij*. Den Haag: Gezondheidsraad. publicatienr. 2014/19.)
85. de Zwaan, M., Groß, B., Müller, A., Philipsen, A., Graap, H., Martin, A., ... & Hilbert, A. (2011). Association between obesity and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community-based sample. *Obesity Facts*, 4(3), 204-211.
86. Spencer, T. J., Faraone, S. V., Tarko, L., McDermott, K., & Biederman, J. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes in adults. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(10), 725-731.
87. Waring, M. E., & Lapane, K. L. (2008). Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a national sample. *Pediatrics*, 122(1), e1-e6.
88. Caci, H. M., Morin, A. J., & Tran, A. (2014). Prevalence and correlates of attention deficit hyperactivity disorder in adults from a French community sample. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(4), 324-332.
89. Cortese, S., Ramos Olazagasti, M. A., Klein, R. G., Castellanos, F. X., Proal, E., & Mannuzza, S. (2013). Obesity in men with childhood ADHD: a 33-year controlled, prospective, follow-up study. *Pediatrics*, 131(6), e1731-e1738.
90. Dubnov-Raz, G., Perry, A., & Berger, I. (2011). Body Mass Index of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child Neurology*, 26, 302 - 308.
91. Cortese, S., & Castellanos, F. X. (2014). The relationship between ADHD and obesity: implications for therapy. *Expert review of neurotherapeutics*, 14(5), 473-479.
92. Sharp, W. G., Jaquess, D. L., & Lukens, C. T. (2013). Multi-method assessment of feeding problems among children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(1), 56-65.
93. Sadowska, J., & Cierebiej, M. (2011). Evaluation of the nutrition manner and nutritional status of children with autism. Preliminary investigations. *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*, 13, 155-160.
94. Evangelidou, A., Vlachonikolis, I., Mihailidou, H., Spilioti, M., Skarpalezou, A., Makaronas, N., ... & Smeitink, J. (2003). Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *Journal of child neurology*, 18(2), 113-118.
95. Castro, K., Baronio, D., Perry, I. S., Riesgo, R. D. S., & Gottfried, C. (2017). The effect of ketogenic diet in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Nutritional Neuroscience*, 20(6), 343-350.
96. Ruskin, D.N., Murphy, M.I., Slade, S.L., & Masino, S.A. (2017). Ketogenic diet improves behaviors in a maternal immune activation model of autism spectrum disorder. *PLoS ONE*, 12.