



IS ADHD EEN (NIET-)ALLERGISCHE OVERGEVOELIGHEID? EEN HYPOTHESE

Auteurs L.M.J. Pelsser, J.K. Buitelaar en H.F.J. Savelkoul

Trefwoorden ADHD, allergie, kinderen, overgevoeligheid, voeding

Samenvatting

Onderzoeksresultaten naar het causale verband tussen 'Attention-deficit hyperactivity disorder' (ADHD) en allergieën zijn niet eenduidig. Allergieën zoals astma en eczeem zijn klinische syndromen waarbij zowel genetische aanleg als omgevingsfactoren (huisdieren, huisstofmijten, pollen en voeding) kunnen bijdragen tot de ontwikkeling ervan. De hypothese dat ADHD bij sommige kinderen ook een allergie kan zijn, wordt onderbouwd aan de hand van de verschillende mechanismen die ten grondslag liggen aan zowel ADHD als allergische aandoeningen. Volgens de geaccepteerde terminologie voor allergie voldoet ADHD aan de criteria van overgevoeligheid, allergie en atopie. Deze hypothese zal

in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek getoetst moeten worden. Hierbij moet niet alleen gebruik gemaakt worden van immunologisch onderzoek, maar ook van genetisch onderzoek. Dit omdat genen die gerelateerd worden aan het immuunsysteem met ADHD geassocieerd kunnen worden. Immunotherapeutische benaderingen, zoals immunotherapie en probiotica, zouden betrokken kunnen worden bij de behandeling van ADHD.

Wanneer overgevoeligheid voor omgevingsfactoren, zoals voedingsmiddelen, bijdraagt aan het manifest worden van ADHD, zal de diagnostiek en de behandeling van ADHD herzien moeten worden, om zo de kwaliteit van zorg voor deze patiënten te verbeteren.

(Ned Tijdschr Allergie 2009;9:86-92)

Inleiding

'Attention-deficit hyperactivity disorder' (ADHD) is een, voornamelijk erfelijk bepaalde, psychiatrische stoornis die wereldwijd bij 2-12% van de kinderen voorkomt.^{1,2} Het is op dit moment onbekend of de prevalentie van kinderen met ADHD toeneemt, maar nu al is ADHD de meest frequent voorkomende kinderpsychiatrische aandoening. De genetische associaties zijn gebaseerd op tenminste de allelische variatie in het dopamine-beta-hydroxylase-gen (DBH), de dopaminereceptorgenen DRD2 en DRD4 en het dopaminetransporter gen DAT1.³ Biederman et al. geven aan dat diverse omgevingsinvloeden, waaronder voeding, van invloed kunnen zijn op het manifest worden van ADHD, maar de exacte etiologie is nog steeds niet duidelijk.^{1,4} Daardoor en door de afwezigheid van biologische markers is de diagnostiek gebaseerd op psychologische en psychiatrische evaluatie van het syndroom moeilijk, niet eenduidig tussen artsen onderling en ook niet steeds hetzelfde in de tijd. Bovendien hebben veel kinderen met ADHD

comorbiditeit met andere psychiatrische en psychologische syndromen, zoals oppositioneel opstandige gedragsstoornis ('oppositional defiant disorder', ODD) en leerproblemen. Medicatie en psychosociale interventie zijn de meest frequent gebruikte behandelmethoden.⁵ Omdat onze kennis over de oorzaak van ADHD nog steeds speculatief is, is het belangrijk om, naast het achterhalen van de genetische achtergrond van ADHD, ook te onderzoeken in hoeverre omgevingsfactoren een risicofactor kunnen zijn voor het manifest worden van ADHD.⁶ Psychosociale en biologische omgevingsfactoren, zoals prematuriteit, dysmaturiteit en/of gezinsproblemen kunnen etiologische factoren zijn, waarmee rekening gehouden zou moeten worden bij de diagnostiek van ADHD.^{1,7} De mogelijke invloed van andere omgevingsfactoren, zoals voeding of airborne-substanties, worden tot op heden als niet-relevant beschouwd en worden daarom niet betrokken in de ADHD-diagnostiek. Deze factoren spelen echter wel een belangrijke rol bij andere complexe genetische aandoeningen, zoals astma

en eczeem.^{8,9} Hier onderzoeken we de hypothese dat omgevingsfactoren, zoals voeding, bij kinderen die hiervoor genetisch kwetsbaar zijn, een overgevoelheidsmechanisme in gang kunnen zetten en daardoor een rol kunnen spelen als trigger van ADHD, hetgeen consequenties zou moeten hebben voor zowel de diagnose als de behandeling van deze stoornis.¹⁰

De oude hypothese: ADHD wordt veroorzaakt door allergieën

In eerste instantie werd de hypothese gepostuleerd dat ADHD veroorzaakt zou kunnen worden door allergieën: het centrale zenuwstelsel zou uit balans raken omdat allergische reacties cholinerge/adrenerge activiteit teweegbrengen, hetgeen zou kunnen leiden tot ADHD-symptomen.¹¹ Andere studies suggereerden de mogelijkheid van een meer directe causale relatie tussen allergieën en ADHD. Deze is gebaseerd op een opvallend hoge proportie van kinderen met ADHD die eveneens allergieën hadden.^{12,13} Zo bleek uit onderzoek dat de resultaten van huidpriktesten voor aeroallergenen bij kinderen met ADHD vergelijkbaar waren met die bij kinderen met allergische rinitis.¹⁴ Er is echter steeds meer bewijs dat noch astma, noch de behandeling daarvan gedragsproblemen veroorzaken bij schoolgaande kinderen, ook al blijven er twijfels bestaan over dit onderwerp.^{2,15} Wanneer atopische en niet-atopische kinderen met elkaar vergeleken worden wat betreft de prevalentie van ADHD, wordt geen associatie tussen IgE-gemedieerde atopie en ADHD gevonden.¹⁶⁻¹⁸ Biederman et al. vonden geen substantiele etiologische of pathofysiologische relatie tussen astma en ADHD. Het risico voor het ontwikkelen van astma verschilde niet significant tussen kinderen met en zonder ADHD.¹⁵ Ondanks het feit dat er veel onderzoek is gedaan om de mogelijke comorbiditeit tussen astma en psychiatrische diagnoses te verhelderen, bestaat er geen consensus over een mogelijke causale relatie tussen ADHD en astma.¹⁹

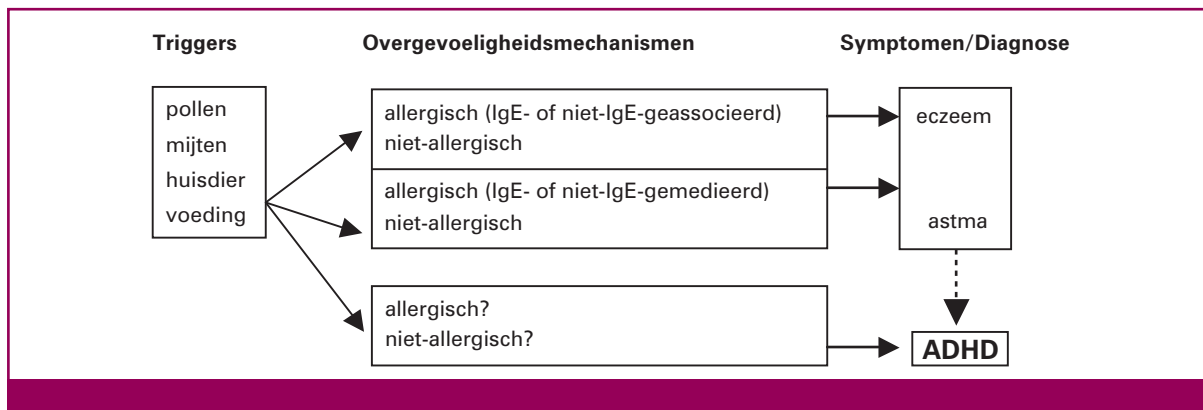
Astma is een van de meest voorkomende chronische ziekten en komt voor bij 7% tot 15% van de kinderen.² De prevalentie is tussen 1980 en 1994 met 74% toegenomen.² Ook is er het laatste decennium een stijgende prevalentie van voedselovergevoeligheid en ernstige allergische reacties op voedingsmiddelen gerapporteerd.²⁰ Van alle kinderen in Groot-Brittannië is 39% gediagnosticeerd met 1 of meer atopische condities en 11% met meer dan 1 atopische aandoening.²¹ De kans dat astma en ADHD tegelijkertijd voorkomen in hetzelfde individu is dus niet onwaarschijnlijk.²² Verder is uit verscheidene studies geconcludeerd dat

astma en ADHD een zelfstandige transmissie binnen families vertonen.^{2,15,18} Dit komt overeen met de notie dat, ook al komen ADHD en astma of eczeem tegelijkertijd voor, deze aandoeningen niet causaal met elkaar verbonden hoeven te zijn.^{2,15,18} Daarom wijzen we de oude hypothese dat ADHD veroorzaakt wordt door allergieën af. Deze wordt ingewisseld voor de nieuwe hypothese dat ADHD zelf een (niet-)allergische overgevoeligheid is.

De nieuwe hypothese: ADHD is een (niet-) allergische overgevoeligheid

De afwezigheid van een causale correlatie tussen astma en ADHD sluit de aanwezigheid van een gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme, dat ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van zowel astma als ADHD bij blootstelling aan bepaalde triggers uit de omgeving, niet uit. Zo'n mechanisme kan bestaan zonder een directe causale relatie tussen beide ziekten. Volgens de herziene terminologie voor allergie zijn allergieën klinische syndromen, geïnitieerd door immunologische mechanismen, die gedefinieerd worden door een aantal symptomen en reacties van organen, waarbij zowel genetische predispositie als blootstelling aan omgevingsfactoren (huisstofmijt, huisdieren, pollen, tabaksrook, voedingsmiddelen) bijdragen aan de ontwikkeling ervan.^{23,24} Een genetische predispositie is van toepassing op eczeem, astma en ADHD, waarbij polymorfe genvarianten, die de regulatie van dopamine- en verwante neurotransmittersystemen beïnvloeden, betrokken zijn.²⁵ Niet alleen het dopaminerge systeem, maar ook de noradrenerge en histaminerge systemen kunnen betrokken zijn bij ADHD.²⁶

De term 'overgevoeligheid' wordt gehanteerd voor allergische en niet-allergische reacties die veroorzaakt worden door triggers uit de omgeving.²³ Overgevoeligheid is een overkoepelende term die zowel allergische overgevoeligheid, met een aangetoond of een zeer waarschijnlijk aanwezig immunologisch mechanisme, als niet-allergische overgevoeligheid, waarbij een immunologisch mechanisme uitgesloten is, omvat. Astma bij kinderen is in 80% van de gevallen allergisch, met een aantoonbaar immunologisch mechanisme, IgE- (extrinsiek) of niet-IgE-gemedieerd (intrinsiek).²³ Eczeem zou gedifferentieerd kunnen worden in een atopische en niet-atopische vorm. Omdat het immunologisch mechanisme dat ten grondslag ligt aan de ontwikkeling van eczeem en de rol van IgE bij eczeem minder duidelijk is dan bij astma, wordt de term IgE-geassocieerd gebruikt, waarbij het woord 'geassocieerd' voorlopig is.²⁷ IgE-



Figuur 1. Triggers en overgevoeligheidsmechanismen van astma, eczeem en ADHD volgens de oude hypothese (gestippelde pijl) en de nieuwe hypothese (niet-gestippelde pijl). De mechanismen van astma, eczeem en ADHD kunnen gebaseerd zijn op allergische sensibilisatie, die resulteert in IgE- of niet-IgE-gemedieerde mechanismen, of op niet-allergische mechanismen. Het vaststellen van deze mechanismen kan gevolgen hebben voor de diagnostiek en de behandeling van ADHD.

geassocieerd eczeem komt dan voor bij ongeveer 40% van de kinderen met atopisch eczeem en dit representeert vaak de start van de atopische mars. Zo'n 30% van deze kinderen ontwikkelt astma en zo'n 35% ontwikkelt allergische rinitis. Daarnaast hebben veel van deze kinderen last van slapeloosheid, hetgeen resulteert in vermoeidheid, stemmingswisselingen en verminderd psychosociaal functioneren. Deze klachten lijken op ADHD-symptomen, of kunnen de aanwezige ADHD verergeren. Effectieve behandeling van het eczeem zal dan in het algemeen leiden tot een snelle vermindering van ook de geassocieerde ADHD-achtige symptomen, hetgeen aan toont dat het onderliggende mechanisme van deze symptomen geen echte ADHD was. We postuleren dat ADHD niet door een allergie wordt veroorzaakt, maar dat een allergie in ADHD-achtige symptomen kan resulteren en er dus wel een koppeling tussen deze 2 aandoeningen aanwezig kan zijn. Een deels overlappende genetische achtergrond en betrokkenheid zou daarvoor verantwoordelijk kunnen zijn. Uit het bovenstaande blijkt dat allergische aandoeningen heterogeen zijn wat betreft de rol van de immunopathologie die ten grondslag ligt aan deze ziekten. Ofschoon ADHD nooit als een allergische ziekte is gepostuleerd, zijn wij ervan overtuigd dat ADHD symptomen veroorzaakt of 'getriggerd' kan worden door heterogene factoren die een weerslag vormen van de verschillende mechanismen die ten grondslag liggen aan dit syndroom. Voeding is één van deze factoren, zoals reeds eerder is beschreven.²⁸⁻³³ Sommige van deze onderliggende mechanismen representeren de immunopathologie die typerend is voor allergie.

Het versterken van de nieuwe hypothese

Volgens de herziene en geaccepteerde terminologie voor allergie voldoet ADHD aan de criteria van overgevoeligheid. Het vertonen van astmasymptomen na blootstelling aan huisstofmijt wijst op een overgevoelighedsreactie, waarbij de huisstofmijt gedefinieerd wordt als de stimulus. Vergelijkbaar kan het vertonen van ADHD-symptomen na het eten van normale hoeveelheden van bepaalde voedingsmiddelen, of na blootstelling aan pollen, een overgevoelighedsreactie zijn, waarbij de voedingsmiddelen en de pollen gedefinieerd kunnen worden als de stimulus die normaliter getolereerd wordt (zie *Figuur 1*).^{12,17,28-34} Er is meer onderzoek nodig om vast te stellen of zo'n overgevoelighedsreactie een allergisch of niet-allergisch mechanisme heeft. Recent onderzoek heeft aangetoond dat voedseladditieven een negatief effect op het gedrag van kinderen kunnen hebben, onafhankelijk van de aanwezigheid van een atopische status of van de aanwezigheid van hyperactief gedrag.³⁵ Het werkingsmechanisme berust wellicht op een niet-IgE-afhankelijke reactie, opgewekt door het vrijkomen van histamine uit mastcellen en basofiele granulocyten.³⁵ Sommige kinderen kunnen met atopische symptomen, of hyperactief gedrag, reageren op voedingscomponenten, inclusief additieven.^{36,37} Enige mate van hyperactiviteit na blootstelling aan kleurstoffen en conserveermiddelen kan voorkomen bij alle kinderen, niet exclusief bij hyperactieve of atopische subgroepen.^{35,38} Recentelijk is beschreven dat specifieke combinaties van voedseladditieven synergistisch inhiberende effecten vertonen op neuronale celdifferentiatie in vitro.³⁹ Deze voedseladditieven vertonen hun effect in concentraties die theoretisch

haalbaar zijn bij het opnemen van voedingsmiddelen of dranken die typisch geconsumeerd worden door kinderen. De kans dat kinderen ADHD zullen ontwikkelen ten gevolge van uitsluitend additieven is echter klein, aangezien kinderen bij wie voeding een triggerfunctie vervult voor ADHD, meestal op meerdere voedingsmiddelen tegelijk reageren.²⁹

Wanneer ADHD-symptomen zich ontwikkelen in respons op voedingscomponenten en er een immunologisch mechanisme geïdentificeerd kan worden dat ten grondslag ligt aan deze ontwikkeling, dan is bij deze kinderen ADHD een consequentie van een allergische reactie, zowel IgE- als niet-IgE-gemedieerd. Dit is in overeenkomst met de allergienomenclatuur. Wanneer het kind tegelijk ook een atopische constitutie heeft, zou bij deze kinderen gesproken kunnen worden van atopisch-ADHD. Het is niet bekend in hoeverre deze mechanismen aanwezig zijn, of ze gelimiteerd zijn tot een bepaalde subgroep of dat ze betrekking hebben op de meerderheid van de kinderen met ADHD.

De resultaten van onderzoek naar de effecten van gedefinieerde stimuli, zoals pollen en voedingsmiddelen, op ADHD staan op 1 lijn met deze hypothese en ondersteunen het bestaan van een overgevoeligheidsmechanisme.^{12,17,28-34} Alle dieetstudies die volgden op de kleurstofprovocatieonderzoeken uit de jaren 70 van de vorige eeuw maken, in tegenstelling tot de provocatieonderzoeken, gebruik van een individueel samengesteld eliminatie ('few foods')dieet, en leveren overtuigend bewijs voor het effect van een few foodsdieet bij geselecteerde subgroepen.^{12,17,28-33,40,41} Door een provocatie met pollen, werd een significante gedragsverslechtering geïntroduceerd bij kinderen met ADHD.³⁴ Deze regressie kwam zowel voor bij allergische als bij niet-allergische kinderen en werd niet geassocieerd met de aanwezigheid van luchtwegproblemen. De resultaten van deze onderzoeken zijn consistent met de hypothese dat ADHD een (niet-)allergische overgevoeligheid zou kunnen zijn. Er is echter meer mechanistisch onderzoek nodig om deze hypothese te kunnen accepteren of verwerpen.

Het toetsen van de nieuwe hypothese

De hypothese moet grondig getoetst worden in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek in een aselecte doelgroep:

1. door genetisch onderzoek. ADHD is een genetisch complexe ziekte, waarbij meerdere genen, de interactie tussen gen en omgeving, en omgevingsfactoren betrokken zijn.⁴² Verscheidene genen zijn in staat om het immuunsysteem te reguleren en zouden met

de ontwikkeling van ADHD geassocieerd kunnen worden.^{43,44} Derhalve is het verder ontrafelen van de genetische structuur van ADHD heel belangrijk.

2. door immunologisch onderzoek. Dopaminetransporters zijn causaal betrokken bij ADHD en zijn het doel van medicijnen, zoals methylfenidaat. Dopaminereceptoren zijn in overvloed aanwezig op menselijke T-cellen en zijn betrokken bij de selectieve secretie van immunoregulerende cytokines, zoals interleukine (IL)-10.⁴⁵ Verder activeren deze receptoren STAT6, een transcriptiefactor in T-helper-2-cellen van het immuunsysteem.⁴⁶
3. door bloedonderzoek. Dit om mogelijke niet-allergische mechanismen te scheiden van mogelijke allergische mechanismen. Dit omvat ook analyse van de rol van specifieke IgE- en IgG-antilichamen voor voedingscomponenten en van eventuele betrokkenheid van celgemedieerde overgevoeligheid, zodat er meer informatie beschikbaar komt over de processen die deze reacties initiëren en reguleren.²⁷ Vanwege onvoldoende prognostische waarde en betrouwbaarheid van voedingsspecifiek-IgE wordt een allergie voor een voedingsstof aangetoond door middel van dubbelblind oraal provocatieonderzoek, of door verbetering tijdens een eliminatiedieet, hetgeen een essentiële rol speelt in de diagnostische procedure.^{47,48} Tijdens een nieuwe Nederlandse 'randomised controlled trial' (RCT) die binnenkort van start gaat, getiteld de 'Impact of Nutrition on Children with ADHD' (INCA)-studie, zal uitgebreid bloedonderzoek worden uitgevoerd om deze hypothese te toetsen. De INCA-studie is gebaseerd op 2 eerdere Nederlandse studies, een pilotstudie en een RCT-studie, en zal worden uitgevoerd bij een aselecte groep kinderen met ADHD.^{17,28} Deze RCT is geïnterviewd en geaccepteerd door 'The Lancet'.⁴⁹
4. door het ontwikkelen van immunotherapeutische behandelingen. Wanneer allergische mechanismen betrokken zijn bij ADHD, zal het noodzakelijk zijn om nieuwe behandelstrategieën te ontwikkelen. Recentelijk werden kinderen met eczeem, al dan niet veroorzaakt door een voedingsallergie, succesvol behandeld met probiotica.^{50,51} Wanneer inhalatietriggers betrokken zijn bij de ontwikkeling van ADHD, zou gebruik gemaakt kunnen worden van allergeenspecifieke immunotherapie. Deze anti-allergiestrategieën zouden geëvalueerd moeten worden in kinderen waarbij ADHD getriggerd wordt door omgevingsinvloeden, zoals pollen en voedingsmiddelen.
5. door het bepalen van de effecten van omgevings-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Klinische symptomen van ADHD kunnen getriggerd worden door blootstelling aan omgevingsfactoren, zoals voedingscomponenten. Dergelijke omgevingsfactoren kunnen ook betrokken zijn bij klinische manifestaties van allergie. Een allergische constitutie kan daarbij aanleiding geven tot verergering van de symptomen van ADHD, maar ligt daaraan niet ten grondslag.
2. ADHD-symptomen kunnen verminderen of zelfs verdwijnen na het volgen van een eliminatiedieet. Onderzoek zal moeten uitwijzen of er sprake is van een onderliggend allergisch mechanisme.
3. Voedseladditieven, zoals kleurstoffen en conserveermiddelen, kunnen in theorie bij alle kinderen meer of minder gedragsproblemen veroorzaken. Deze zijn uiteraard opvallender bij kinderen met ADHD.
4. Een kortdurend few foodsdieet bij kinderen met ADHD is alleen zinvol wanneer de ouders gemotiveerd zijn om een dergelijk dieet te volgen en wanneer deskundige begeleiding voorhanden is.

factoren. Dit door middel van eliminatiedieën en pollenprovocaties.^{12,17,28-33,34} Daarbij kan het aantal en de kenmerken van kinderen met ADHD, bij wie een overgevoeligheidsmechanisme betrokken is, vastgesteld worden.

Implicaties voor de klinische praktijk

Volgens de hier gepresenteerde hypothese kan overgevoeligheid voor omgevingsfactoren, zoals voeding en geïnhaleerde componenten, bijdragen tot de ontwikkeling van ADHD. Op basis van dit gegeven zouden de diagnose en de behandeling van ADHD moeten worden bijgesteld. De vaststelling van een allergische diagnose is van groot belang om de patiënt op adequate wijze te behandelen, omdat zowel allergische als niet-allergische condities aanleiding kunnen geven tot vergelijkbare klinische manifestaties van ADHD.⁵² Bevestiging van deze hypothese zal ertoe leiden dat ADHD beschouwd kan worden als een uiting van 2 verschillende entiteiten: overgevoeligheids-ADHD en niet-overgevoeligheids-ADHD. Dit in overeenstemming met de 2 varianten van eczeem, atopisch en niet-atopisch eczeem.⁵³ Het vaststellen en het vermijden van dergelijke uitlokkende factoren kan de predispositie voor ADHD verminderen en bijgevolg het medicijngebruik verminderen. Dit nieuwe inzicht zal de kwaliteit van de zorg voor ADHD-patiënten in de naaste toekomst verbeteren.

Conclusie

Volgens deze hypothese zou ADHD veroorzaakt kunnen worden door een (niet-)allergische overgevoeligheid. Er is overtuigend wetenschappelijk bewijs voor de effecten van omgevingsfactoren, zoals voedings-

middelen, op ADHD, in ieder geval bij sommige kinderen. Dit heeft implicaties voor de diagnostiek en de behandeling van ADHD. Door het vaststellen van een mogelijke overgevoeligheid en vervolgens het vermijden van de betreffende triggers, zal de prevalentie van ADHD en derhalve het gebruik van medicatie kunnen afnemen. Hierdoor zal de kwaliteit van zorg voor ADHD-patiënten in de toekomst kunnen verbeteren.

Addendum

Dit artikel is een bewerking van het manuscript "ADHD as a (non)allergic hypersensitivity disorder: a hypothesis" dat is geaccepteerd voor publicatie in Pediatric Allergy and Immunology.

Referenties

1. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-48.
2. Hammerness P, Monuteaux MC, Faraone SV, Gallo L, Murphy H, Biederman J. Reexamining the familial association between asthma and ADHD in girls. *J Atten Disord* 2005;8:136-43.
3. Wallis D, Russell HF, Muenke M. Genetics of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Psychol*. 2008;33:1085-99
4. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:Suppl 1.17-30.
5. Kutcher S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:11-28.
6. National Institutes of Health Consensus Development

- Conference Statement: diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:182-93.
7. Taylor E, Rogers JW. Practitioner review: early adversity and developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:451-67.
 8. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.
 9. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15 Suppl 16:4-5, 9-32.
 10. Pelsser LM, Buitelaar JK, Savelkoul HF. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: A hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:107-12.
 11. Marshall P. Attention deficit disorder and allergy: a neurochemical model of the relation between the illnesses. *Psychol Bull* 1989;106:434-46.
 12. Egger J, Carter CM, Graham PJ, Gumley D, Soothill JF. Controlled trial of oligo-antigenic treatment in the hyperkinetic syndrome. *Lancet* 1985;1:540-5.
 13. Egger J, Stolla A, McEwen LM. Controlled trial of hyposensitisation in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 1992;339:1150-3.
 14. Brawley A, Silverman B, Kearney S, Guanzon D, Owens M, Bennett H, et al. Allergic rhinitis in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:663-7.
 15. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Guite J, Warburton R. Associations between childhood asthma and ADHD: issues of psychiatric comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:842-8.
 16. Gaitens T, Kaplan BJ, Freigang B. Absence of an association between IgE-mediated atopic responsiveness and ADHD symptomatology. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39:427-31.
 17. Pelsser LMJ, Buitelaar JK. Gunstige invloed van een standaardeliminatiedieet op het gedrag van jonge kinderen met aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis (ADHD): een verkennend onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2543-7.
 18. McGee R, Stanton WR, Sears MR. Allergic disorders and attention deficit disorder in children. *J Abnorm Child Psychol* 1993;21:79-88.
 19. Mrazek DA. Psychiatric symptoms in patients with asthma causality, comorbidity, or shared genetic etiology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2003;12:459-71.
 20. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567-73.
 21. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:520-6.
 22. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust* 2005;182:298-304.
 23. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BO, Lockey RF, 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;113:832-6.
 24. Birrell MA, Crispino N, Hele DJ, Patel HJ, Yacoub MH, Barnes PJ, et al. Effect of dopamine receptor agonists on sensory nerve activity: possible therapeutic targets for the treatment of asthma and COPD. *Br J Pharmacol* 2002;136:620-8.
 25. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-23.
 26. Schweitzer JB, Holcomb HH. Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:1207-11.
 27. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
 28. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Rodrigues Pereira R, Buitelaar JK. A randomised controlled trial into the effects of food on the behaviour of young children with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:12-9.
 29. Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R, Mantilla L, Strobel S, Graham PJ, et al. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Child* 1993;69:564-8.
 30. Boris M, Mandel FS. Food and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 1994;72:462-8.
 31. Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 1989;83:7-17.
 32. Schulte-Körne G, Deimel W, Gutenbrunner C, Hennighausen K, Blank R, Rieger C, et al. Effect of an oligo-antigen diet on the behavior of hyperkinetic children. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 1996;24:176-83.
 33. Schmidt MH, Möcks P, Lay B, Eisert HG, Fojkar R, Fritz-Sigmund D, et al. Does oligoantigenic diet influence hyperactive/conduct-disordered children, a controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997;6:88-95.
 34. Boris M, Goldblatt A. Pollen Exposure as a Cause for the Deterioration of Neurobehavioral Function in Children with Autism and Attention Deficit Hyperactive Disorder: Nasal Pollen Challenge. *J Nutr Environ Med* 2004;14:47-54.
 35. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, 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;89:506-11.

36. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:123-9.
37. Schab DW, Trinh NH. 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.
38. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, 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;3:1560-7.
39. Lau K, McLean WG, Williams DP, Howard CV. Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. *Toxicol Sci* 2006;90:178-87.
40. Arnold LE. Treatment alternatives for ADHD. *J Atten Disord* 1999;3:30-48.
41. Hill P, Taylor E. An auditable protocol for treating attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2001;84:404-9.
42. Buitelaar JK. ADHD: strategies to unravel its genetic architecture. *J Neural Transm Supp* 2005;69:1-17.
43. Odell JD, Warren RP, Warren WL, Burger RA, Maciulis A. Association of genes within the major histocompatibility complex with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 1997;35:181-6.
44. Barr CL, Shulman R, Wigg K, Schachar R, Tannock R, Roberts W, et al. Linkage study of polymorphisms in the gene for myelin oligodendrocyte glycoprotein located on chromosome 6p and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001;105:250-4.
45. Besser MJ, Ganor Y, Levite M. Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNF α or both. *J Neuroimm* 2005;169:161-71.
46. Yukawa K, Tanaka T, Owada-Makabe K, Tsubota Y, Bai T, Maeda M, et al. Down-regulation of dopamine transporter and abnormal behaviour in STAT6-deficient mice. *Int J Mol Med* 2005;15:819-25.
47. Breuer K, Kapp A, Werfel T. The impact of food allergy in patients with atopic dermatitis. *Hautarzt* 2003;54:121-9.
48. Kanny G. Atopic dermatitis in children and food allergy: combination or causality? Should avoidance diets be initiated? *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:Suppl 1.90-103.
49. Pelsser LM. Protocol 06PRT/7719: A Study into the Impact of Nutrition on Children with ADHD (INCA study): a Dutch randomised controlled trial into the effects of food on the behaviour of a random group of school-going children meeting the DSM-IV criteria for ADHD, including immunological testing (ISRCTN 76063113). Te raadplegen op www.thelancet.com/protocol-reviews/06PRT-7719 (25 april 2009).
50. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
51. Lodinova-Zadnikova R, Cukrowska B, Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:209-11.
52. Eigenmann PA. Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy? *Allergy* 2005;Suppl 60:6-9.
53. Kusel MM, Holt PG, de Klerk N, Sly PD. Support for 2 variants of eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1067-72.

Ontvangen 10 april 2008, geaccepteerd 14 oktober 2008.

Correspondentieadres

Mw. drs. L.M.J. Pelsser, wetenschappelijk onderzoeker

ADHD Research Centrum
Liviuslaan 49
5624 JE Eindhoven
Tel.: 040 248 83 93
E-mailadres: lmjpelsser@worldmail.nl

Dhr. prof. dr. J.K. Buitelaar, hoogleraar kinder- en jeugdpsychiatrie

Radboud Universiteit Nijmegen
Reinier Postlaan 10
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel.: 024 361 34 90
E-mailadres: j.buitelaar@psy.umcn.nl

Dhr. prof. dr. H.F.J. Savelkoul, hoogleraar celbiologie en immunologie

Wageningen Universiteit
Afdeling Celbiologie en Immunologie
Marijkeweg 40
6709 PG Wageningen
Tel.: 031 748 39 25
E-mailadres: huub.savelkoul@wur.nl

Correspondentie graag richten aan de laatste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.