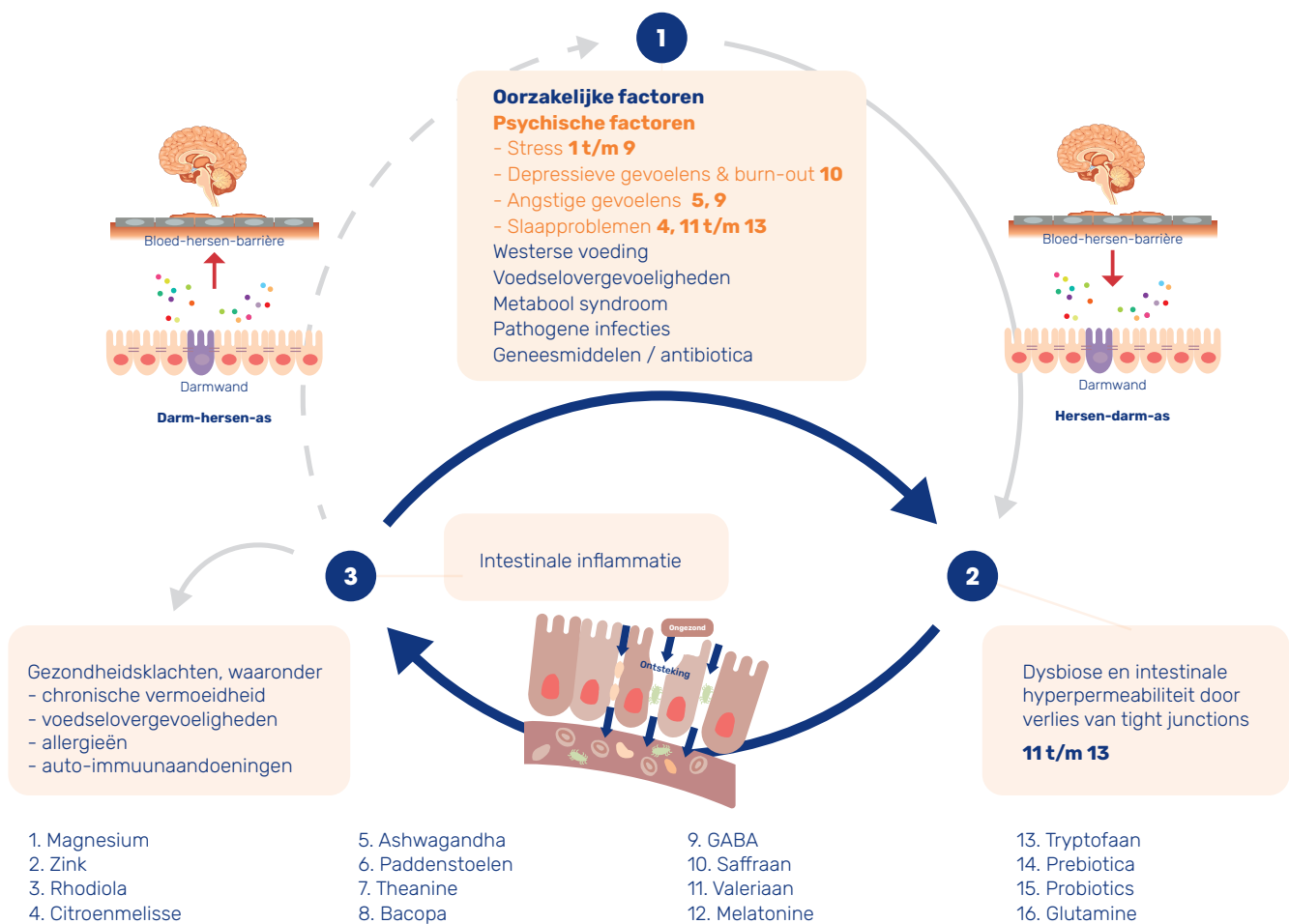


Interactie tussen psyche en de darm

Dysbiose en intestinale hyperpermeabiliteit zijn, via het onderliggend immuunsysteem, gerelateerd aan diverse nadelige gezondheidseffecten. Oorzaken van dysbiose en intestinale hyperpermeabiliteit zijn onder andere het voedingspatroon met eventuele voedselovergevoeligheden, het metabool syndroom, infecties, medicijngebruik, maar ook psychische factoren zoals stress, depressieve of angstige gevoelens en slaapproblemen. We zien in deze tijd tevens een toename van burn-outs en bore-outs, met name onder de jongvolwassen leeftijdsgroepen. Spanningen en negatieve gedachten hebben een nadelige invloed op de darm en van daaruit op de rest van het lichaam, waaronder ook weer op de psyche en het brein zelf.¹ De interactie tussen de hersenen en de darm bestaat uit verschillende communicatieroutes die zowel van de hersenen naar de darm gaan, als van de darm naar de hersenen. Deze interactie wordt de hersen-darm-as of darm-hersen-as genoemd.



Figuur 1. De relatie tussen oorzakelijke factoren (1), dysbiose en intestinale hyperpermeabiliteit (2), intestinale inflammatie (3) en het ontwikkelen van gezondheidsklachten, inclusief nutriënten die ondersteuning kunnen bieden. De stippellijn geeft een mogelijk versterkend effect weer van de inflammatie op oorzakelijke factoren.

De hersen-darm-as

Via de hersen-darm-as vindt communicatie plaats tussen de hersenen en de darm. Zo kan stress via verschillende communicatie-routes leiden tot acute buikpijn, diarree of obstipatie. Ook andersom, van de darm naar de hersenen, is er continue interactie. Zo is een verstoord microbioom gerelateerd aan een hogere productie van cortisol (stressreactie) met mogelijke psychische effecten zoals angstgevoelens en spanningen.¹ De hersenen en de darm kunnen niet los van elkaar gezien worden. Vanwege deze tweezijdige communicatie, kan er ook gesproken worden over de darm-hersen-as. In de communicatie tussen de darm en de hersenen zijn het zenuwstelsel (onder andere de nervus vagus) en het immuunsysteem betrokken (zie figuur 4). Neuro-modulerende metabolieten die door darmcellen en/of het microbioom geproduceerd worden spelen een sleutelrol in deze communicatie. Onder neuro-modulerende metabolieten vallen onder andere tryptofaan precursors, 5-hydroxytryptofaan (5-HTP), serotonine, GABA, catecholamines (adrenaline, noradrenaline en dopamine) en korte-keten vetzuren. Deze neurotransmitters en metabolieten reguleren zowel lichamelijke als psychische aspecten waaronder de stemming, de cognitie en het gedrag.¹

Neurotransmitters

De darm en het microbioom communiceren met het lichaam via onder andere neurotransmitters. De meeste neurotransmitters die zich in het bloed bevinden, waaronder GABA en de monoamines dopamine en serotonine, kunnen niet of in beperkte mate de bloed-hersen-barrière passeren. Een uitzondering is L-dopa, de precursor van dopamine, die wel de hersenen kan bereiken.^{2,3} Het effect van neurotransmitters op de hersenen verloopt vermoedelijk indirect via het enterische zenuwstelsel waarbij signalen via zenuwbanen worden doorgegeven.³

Serotonine is een neurotransmitter met uiteenlopende functies, waaronder^{1,4}:

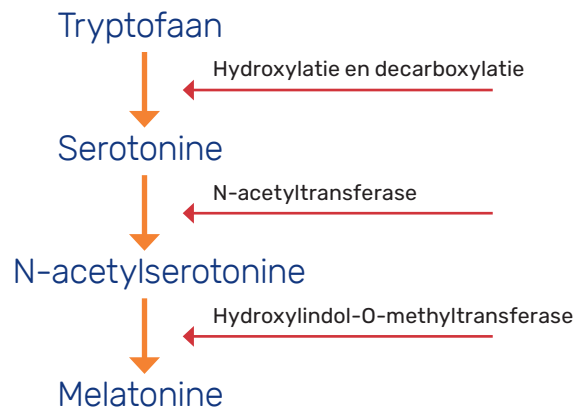
- Gedrag
- Stemming
- Pijnbeleving
- Darmmotiliteit
- Botvorming

Via de omzetting naar het slaaphormoon melatonine is serotonine ook betrokken bij de slaap (zie figuur 2).⁵ Vanwege de functies op de stemming wordt serotonine ook wel het 'gelukshormoon' genoemd.⁶

Serotonine wordt geproduceerd uit het aminozuur tryptofaan. Een tryptofaan rijke voeding (waaronder vlees, vis, melkproducten, eieren, bananen, avocado, peulvruchten en paddenstoelen) kan helpen om het serotonine niveau op pijl te houden.

Alhoewel 95% van de serotonine geproduceerd wordt door de darmcellen zelf, is het microbioom in staat om via neuro-modulerende metabolieten invloed uit te oefenen op de productie van serotonine.¹

Stress kan leiden tot een lagere productie van serotonine doordat het enzym tryptofaan hydroxylase wordt geremd tijdens stress. Hierdoor wordt er minder tryptofaan omgezet naar serotonine en melatonine (zie figuur 2).⁷ Het stresshormoon cortisol verhoogt bovendien het aantal serotonine-transporters^{8,9} waardoor er meer serotonine heropgenomen wordt en serotonine minder functioneel is.



Figuur 2. Omzetting van tryptofaan naar serotonine en melatonine.

GABA is de belangrijkste remmende neurotransmitter in het zenuwstelsel.¹ Een tekort aan GABA kan angst- en onrustgevoelens oproepen.⁹ Zowel de mens als het microbioom is in staat om uit glutamaat GABA te produceren. Omdat bacteriën in het microbioom GABA-receptoren bevatten is het waarschijnlijk dat ook de lichaamseigen productie van GABA invloed heeft op het microbioom.¹

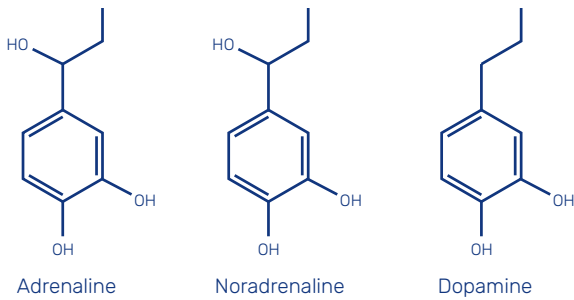
Stress kan leiden tot een vermindering van het aantal GABA bindingsplekken waardoor GABA minder effectief werkt.⁹

Catecholamines, waaronder adrenaline, noradrenaline en dopamine (zie figuur 3), hebben een sympathische activiteit en spelen een rol in verschillende fysiologische processen, waaronder¹:

- Stressreactie
- Motivatie
- Besluitvorming
- Integriteit van de darmwand

Dopamine is betrokken bij de motivatie en beleving van plezier.

Stress kan het effect van dopamine zowel verhogen als verlagen. Zo kan stress de calcium toevoer in de cel verhogen waardoor dopaminereceptoren blokkeren en het dopamine-signaal gedempt wordt.¹⁰ Ook kan er onder invloed van stress juist een toename zijn van dopaminereceptoren¹¹ waardoor het dopamine signaal versterkt wordt wat kan leiden tot onrust gevoelens.



Figuur 3. De chemische structuur van de catecholamines adrenaline, noradrenaline en dopamine.

Korte-keten vetzuren

Korte-keten vetzuren zijn de meest bestudeerde microbiom-geproduceerde metabolieten. Meer dan 95% van de korte-keten vetzuren die door het microbiom worden geproduceerd bestaat uit butyraat, acetaat en propionaat. Deze metabolieten worden door het microbiom gevormd uit prebiotische vezels en zijn betrokken bij vele processen, waaronder¹:

- Gastro-intestinale functie
- Bloeddrukregulatie
- Circadiaans ritme
- (Neuro)immuun functie

Verder kunnen korte-keten vetzuren de productie van serotonine stimuleren, het zenuwstelsel, waaronder de nervus vagus, activeren, de darmwand versterken via stimulatie van de mucusproductie en versterking van de tight junctions en immuuncellen reguleren richting een anti-inflammatoire status.

Er zijn relaties gevonden tussen verlaagde niveaus van korte-keten vetzuren en chronische stress.¹

Nervus vagus

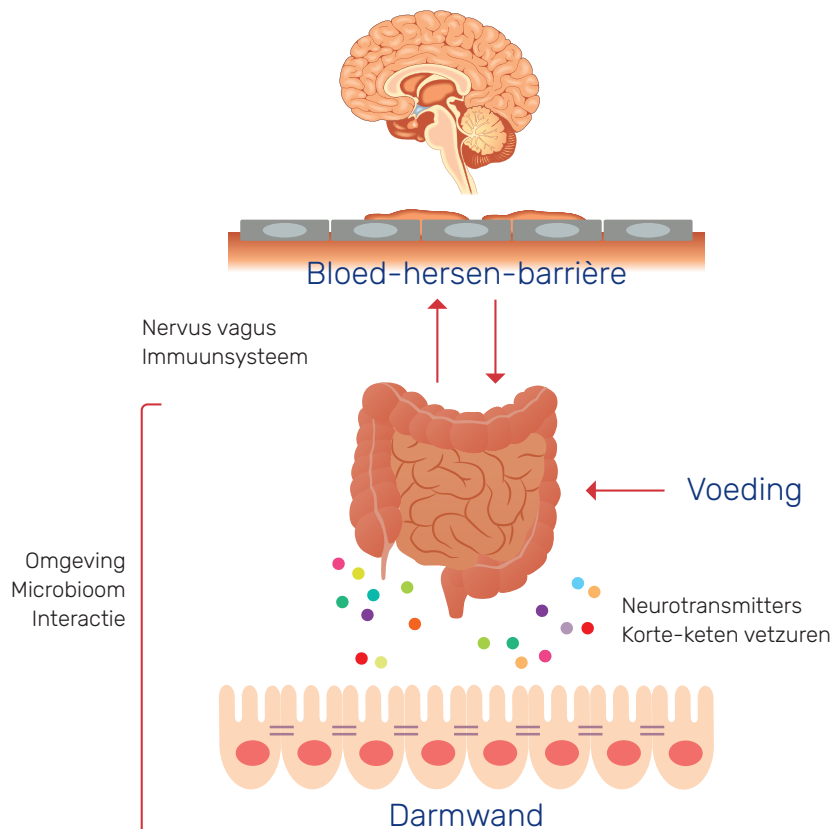
De nervus vagus is een zenuwbaan met de snelste en meest directe verbinding tussen de darm en de hersenen. Bacteriën uit het microbiom kunnen via hun metabolieten de nervus vagus stimuleren.¹ Een lage activatie van de nervus vagus is gerelateerd aan darmziekten zoals het prikkelbare darmsyndroom en inflammatoire darmziekten. Stimulatie van de nervus vagus geeft een ontstekingsremmende werking wat van belang is in de homeostase in de hersen-darm-as.¹²

Stress onderdrukt de nervus vagus^{1,12} wat nadelige effecten heeft op het microbiom en betrokken is bij darmziekten.¹²

Immuunsysteem

De communicatie tussen het microbiom en het immuunsysteem vindt met name plaats in het darmslijmvlies (mucus).¹ Via het darmslijmvlies beïnvloedt het microbiom de productie van ontstekingsremmende of, in het geval van dysbiose, ontstekingsbevorderende cytokines.

Stress veroorzaakt veranderingen in het microbiom met negatieve effecten op het immuunsysteem.¹



Figuur 4. De hersen-darm-as of darm-hersen-as met een belangrijke rol voor voeding, het microbiom, de darmwand, cortisol (stress), neurotransmitters en de nervus vagus.¹³

Orthomoleculaire ondersteuning hersen-darm-as

Voor een goede ondersteuning van de mentale gezondheid en de darm is een integrale aanpak het meest effectief. Een combinatie van voedings- en suppletieadviezen, beweging en psychologische interventies zoals meditatie en mindfulness verbeteren het herstel. In het suppletieadvies kunnen nutriënten die de darmgezondheid ondersteunen gecombineerd worden met nutriënten die bijdragen aan de weerstand tegen stress en spanningen. Ondersteuning aan beide kanten van de hersen-darm-as helpt het evenwicht te herstellen en zowel de mentale gezondheid als de darmgezondheid te verbeteren.

Ondersteuning van de darm

Via de hersen-darm-as speelt het microbiom een belangrijke rol in de fysieke, maar ook de mentale gezondheid. Een gezond microbiom en een gezonde darmwand zijn hierin essentieel. Prebiotica, probiotica en glutamine dragen bij aan een gezonde darm.

Prebiotica zijn voedingsvezels die via fermentatie door het microbiom omgezet kunnen worden in metabolieten, waaronder korte-keten vetzuren.¹⁴ Deze korte-keten vetzuren dragen bij aan het behoud, de verbetering en de bescherming van de darmwand.¹⁵

In de voeding komen prebiotische vezels met name voor in groenten en fruit waaronder de zoete aardappel, schorseneren, pompoen, pastinaak, artisjok, asperge, ui, banaan, appels en bessen. Prebiotica in voedingssupplementen zijn onder andere FOS (fructo-oligosacchariden), GOS (galacto-oligosacchariden), inuline, guarboonvezels, pectines en acaciavezels.

Probiotica zijn levensvatbare bacteriën die vanuit de voeding (onder andere in yoghurt, kimchi en sommige rauwmelkse kazen) of vanuit suppletie ingenomen kunnen worden. Probiotica hebben een ontstekingsremmend effect. Ze verminderen ontstekingsbevorderende cytokines en verhogen ontstekingsremmende cytokines.¹⁶ Daarnaast kunnen probiotica helpen de tight junctions te versterken en daarmee de barrière functie van de darm te verbeteren.^{17,18}

Uit een review studie blijkt dat suppletie met pre- en probiotica de mentale gezondheid en het psychisch functioneren kan verbeteren bij mensen met mentale aandoeningen zoals depressie, angststoornissen, alzheimer en autisme.¹⁹

Glutamine is het meest bekende nutriënt ter verbetering van de intestinale permeabiliteit. Voor zowel enterocyten (darmcellen)²⁰ als lymfocyten (bepaalde typen immuuncellen) is glutamine de belangrijkste energiebron.²¹ Een tekort aan glutamine kan ontstaan bij metabole stress, ziekten en ontstekingen waarbij glutamine wordt onttrokken uit de voorraden in de spieren.²² Een tekort aan glutamine kan vervolgens leiden tot een verhoogde permeabiliteit van de darm²¹ en een verminderde werking van immuuncellen.²³

In de voeding komt glutamine voor in onder andere vlees, vis, melkproducten, eieren, bonen, noten en kool.²³

Suppletie met glutamine beschermt de darm, verbetert de darmintegriteit en onderdrukt de productie van de ontstekingsbevorderende stof NF-κB.^{20,24}



Afbeelding 1. Groenten en fruit zijn rijk aan (prebiotische) vezels.

Ondersteuning van de mentale gezondheid

Om het negatieve effect van psychische factoren op de darm en daarmee de hersen-darm-as te verminderen kunnen nutriënten en kruiden ondersteuning bieden. Met name nutriënten en kruiden die ondersteunen bij het vinden van rust, adaptogenen die helpen om evenwichtig en gebalanceerd met stressprikkelers om te gaan en nutriënten en kruiden die helpen bij specifieke klachten zoals slaapproblemen, angstige en depressieve gevoelens, kunnen onderdeel uitmaken van de behandeling.

Rust

Verschillende fytotherapeutica, aminozuren en mineralen kunnen de productie en werking van neurotransmitters ondersteunen.

Paddenstoelen zijn een bron van aminozuren en leveren relatief veel tryptofaan. Tryptofaan is als voorloper van serotonine en melatonine belangrijk voor een goede geestelijke gezondheid en een goede slaap.²⁵

Bacopa (brahmi) verbetert de afgifte van acetylcholine, een neurotransmitter die betrokken is bij onder andere cognitieve en emotionele functies, het geheugen, de informatieverwerking, de oriëntatie en het gedrag.²⁶ Acetylcholine wordt in kleine hoeveelheden ook door het microbioom geproduceerd.²⁷

Citroenmelisse kalmeert, vermindert angst en verbetert de cognitie in perioden van stress.^{28,29}

Ashwagandha is in staat om aan GABA-receptoren te binden³⁰⁻³² waardoor er een rustgevend signaal wordt geïnduceerd. Naast de GABA-activiteit kan ashwagandha ook helpen serotonine te verhogen.³³

GABA kan als supplement en als rustgevende neurotransmitter helpen bij gevoelens van stress en onrust. Wetenschappelijke onderbouwing naar de effectiviteit van suppletie met GABA is nog niet veel beschikbaar, maar enkele kleine studies laten een mogelijk kalmerende werking van suppletie met GABA zien.³

Tryptofaan is de voorloper van serotonine, een belangrijke neurotransmitter die betrokken is bij de stemming.¹

Theanine verhoogt de afgifte van serotonine³⁴, dopamine en GABA.³⁵ Uit onderzoek blijkt dat 200 mg L-theanine kan helpen om mentale en lichamelijke stress te verminderen en gevoelens van ontspanning te bevorderen.³⁶ Ook ondersteunt L-theanine de aandacht en de focus.^{35,37}

Magnesium speelt een belangrijke rol in het zenuwstelsel en heeft invloed op mechanismen die betrokken zijn bij de mentale gezondheid zoals de regulatie van de HPA-as, inflammatie en oxidatieve stress, de modulatie van neurotransmitters, de slaap-waak cyclus en de expressie van BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). BDNF is een stof die geproduceerd wordt in het zenuwstelsel en betrokken is bij de aanmaak en het herstel van zenuwcellen (de neurogenese). Bij diverse mentale aandoeningen, waaronder depressie, verslavingsproblematiek en ADHD is een tekort aan magnesium aangetoond.³⁸

Magnesiumverbinding	Toepassing
Citraat	Extra ondersteuning in de energieproductie (citroenzuurcyclus)
Bisglycinaat	Extra ondersteuning van de gemoedstoestand
Pidolaat	Extra ondersteuning van de botten
Tauraat	Extra ondersteuning van de spieren, het hart- en de bloedvaten

Tabel 1. Organische magnesiumverbindingen en hun toepassingsmogelijkheden.

Adaptogenen

Adaptogenen zijn in staat om de fysiologie te normaliseren, ongeacht de richting van de verandering. Daarbij veranderen ze de normale functie niet meer dan nodig.

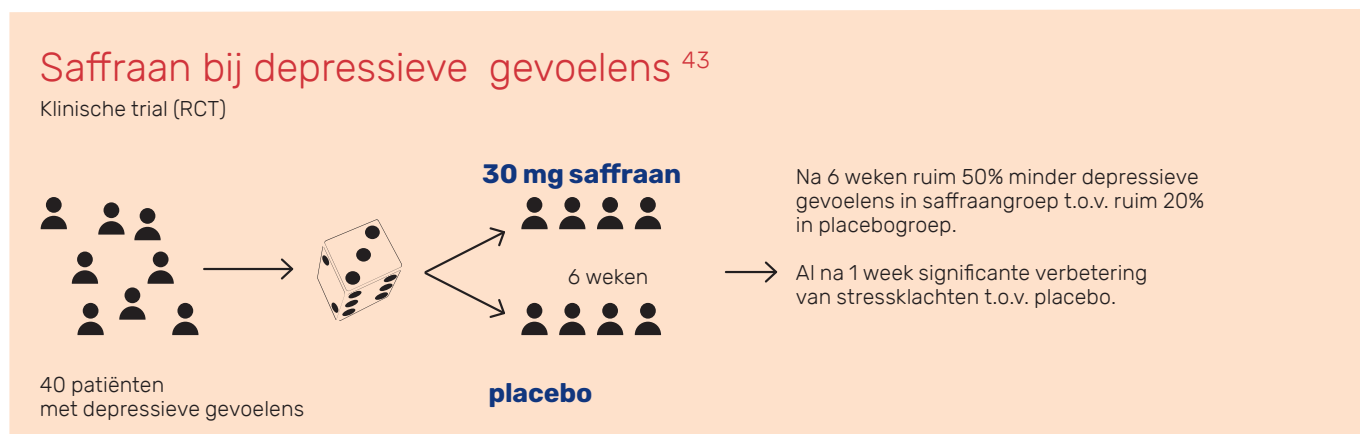
Rhodiola verlaagt bij stress de cortisolgehaltes en helpt symptomen van stress te verminderen.^{39,40}

Ashwagandha verhoogt als adaptogeen de weerstand tegen stress⁴¹ en helpt stress en angsten bij mensen met langdurige stress te verminderen.⁴² Ashwagandha verlaagt cortisol, vermoedelijk via binding aan GABA receptoren,³⁰⁻³² waardoor er tevens een rustgevend signaal wordt geïnduceerd. Ook kan ashwagandha helpen serotonine te verhogen.³³

Depressieve gevoelens

Saffraan kan de heropname van serotonine remmen⁴³ en zenuwen beschermen tegen oxidatieve schade.⁴⁴

Uit klinisch onderzoek blijkt dat 30 mg saffraan per dag gevoelens van depressie na zes weken kan verminderen.⁴³ Ook zijn er aanwijzingen dat saffraan (30 mg per dag) even effectief is als het gebruik van een regulier antidepressivum (100 mg imipramine per dag en 20 fluoxetine mg per dag).⁴⁵⁻⁴⁷

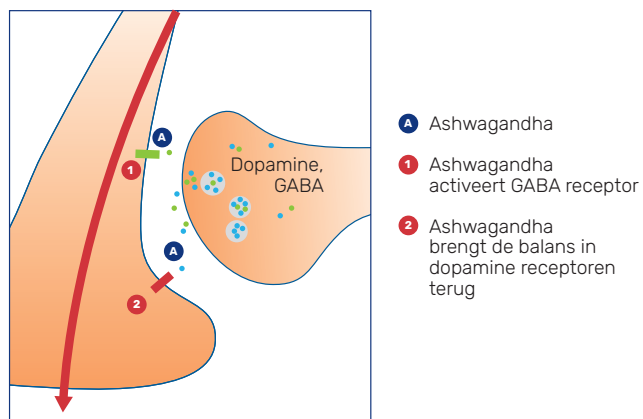


Figuur 4. Saffraan vermindert symptomen bij mensen met depressieve gevoelens.⁴³

Angstige gevoelens

Ashwagandha activeert de GABA-receptor en kan dopamine verhogen. GABA is betrokken bij het reguleren van onder andere angstgevoelens.³⁰ Dopamine is betrokken bij 'het gevoel van plezier'.⁴⁸ Bij stress kan ashwagandha helpen om prestaties te verbeteren en angsten te verminderen.⁴⁹

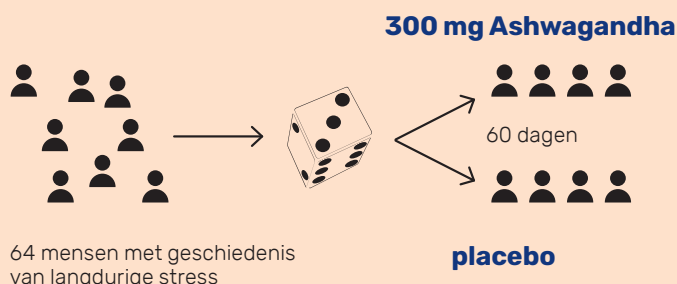
Uit klinisch onderzoek blijkt dat 300 mg ashwagandha per dag, in combinatie met voedingsvoorlichting, ademhalingstechnieken en een multivitaminepreparaat, kan helpen om angstsymptomen te verminderen, de mentale gezondheid te verbeteren, de concentratie, het sociaal functioneren, kwaliteit van leven en de vitaliteit te verhogen en vermoeidheid te verminderen.⁵⁰



Figuur 5. Effect van ashwagandha op GABA- en dopaminereceptoren.

Ashwagandha bij stress en angst⁴²

Klinische trial (RCT)



Sterkere daling cortisol in Ashwagandha groep.

Significante sterkere daling van alle stress-schalen waaronder DASS (Depressie, Angst, Stress Schaal) t.o.v. placebo.

75,6% daling in de 'Angst-schaal' t.o.v. 4,3% toename in de placebogroep.

64,2% daling in de 'Stress-schaal' t.o.v. 10,4% afname in de placebogroep.

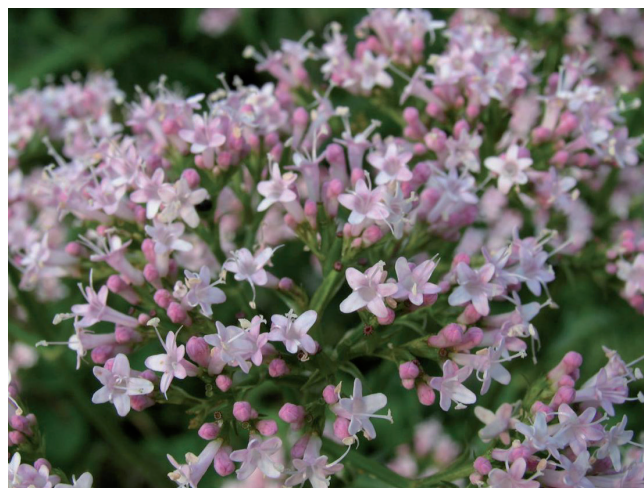
Figuur 6. Ashwagandha vermindert stress en angstgevoelens bij mensen met langdurige stress.⁴²

Slaap

Er bestaat een positieve relatie tussen een goede slaap, de samenstelling van het microbioom en de mentale gezondheid. Bij een langdurig verstoorde slaap is er een verhoogd risico op een afwijkend microbioom⁵¹ waardoor ook andere systemen uit balans kunnen raken.

Tryptofaan is als voorloper van serotonine en het slaaphormoon melatonine van groot belang voor een goede slaap (zie figuur 2).

Valeriaan kan bijdragen aan een goede slaap, met grotere effectiviteit wanneer het gecombineerd wordt met andere (rustgevendende) kruiden.⁵²



Afbeelding 3. Valeriaan.

Interactieoverzicht

Nutriënt	Interacties en contra-indicaties
Ashwagandha	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen (o.a. benzodiazepinen en antipsychotica), immuun-onderdrukkers en schildklierhormonen is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Bacopa	Bij het gebruik van medicijnen die op het acetylcholine metabolisme werken (o.a. medicatie die wordt ingezet bij de ziekte van Alzheimer en Parkinson, glaucoom en spierverslappers) is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Citroenmelisse	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
GABA	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Glutamine	Bij het gebruik van anti-epileptica is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Magnesium	Gebruik magnesium 2 uur vóór of 4 uur na inname van medicijnen.
Paddenstoelen	Bij het gebruik van immuun-onderdrukkers en bloedverdunners is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van bloedglucose en bloeddruk verlagende middelen is het raadzaam om de bloedsuikerwaarden en bloeddruk te controleren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Prebiotica	Geen interacties bekend.
Probiotica	Geen interacties bekend.
Rhodiola rosea	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen (alle psychofarmaca) is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Saffraan	Geen interacties bekend. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Theanine	Bij het gebruik van bloeddrukverlagers is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Tryptofaan	Het gebruik van tryptofaan in combinatie met monoamine-oxidase remmers (MAO-remmers) wordt afgeraden. Bij het gebruik van andere medicatie (o.a. antidepressiva) is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.
Valeriaan	Bij gebruik van medicatie is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wordt afgeraden.

Referenties

- Cryan et al. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological reviews*, 99(4), 1877–2013.
- Neuroscience. P. Dash. Chapter 11: Blood Brain Barrier and Cerebral Metabolism. URL: <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s4/chapter11.html>. Geraadpleegd op 24-02-2022
- Boonstra et al (2015). Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior. *Frontiers in psychology*, 6, 1520. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01520>
- Sommer (2010). CHAPTER 3.11 – Serotonin in Pain and Pain Control. Editor(s): Christian P. Müller, Barry L. Jacobs. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Elsevier, Vol. 21 p457–471. ISBN 9780123746344.
- Kaluźna-Czaplińska et al. (2019). How important is tryptophan in human health?. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(1), 72–88.
- Medical News Today. McIntosh. (2020). What is serotonin, and what does it? URL: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/232248.php>. Geraadpleegd op 02-03-2022.
- Lopresti et al. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 29(6): p. 517–527.
- Tafet et al. (2001). Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 1(1): p. 96–104.
- Luscher, et al. (2011). The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 16(4): p. 383–406.
- Moriam et al (2013). Epigenetic effect of chronic stress on dopamine signaling and depression. *Genetics & Epigenetics*. 5: p. 11–16.
- Baik. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med* 52, 1879–1890.
- Bonaz et al. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in neuroscience*, 12, 49.
- Verduci et al. (2020) Nutrition, Microbiota and Role of Gut-Brain Axis in Subjects with Phenylketonuria (PKU): A Review. *Nutrients*; 12(11):3319.
- Sarhini et al. (2011). Prebiotics: Metabolism, Structure, and Function. *Functional Food Reviews*. 3. 93–106.
- Suzuki (2020). Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Animal science journal*, 91(1), e13357.
- Hepburn et al. (2013). Probiotic supplement consumption alters cytokine production from peripheral blood mononuclear cells: a preliminary study using healthy individuals. *Beneficial Microbes* 4(4): 313–17
- Kelly et al. (2015). Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 392.
- Ait-Belgnaoui et al. (2014). Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 26(4), 510–520.
- Ansari et al. (2020). The Effects of Probiotics and Prebiotics on Mental Disorders: A Review on Depression, Anxiety, Alzheimer, and Autism Spectrum Disorders. *Current pharmaceutical biotechnology*, 21(7), 555–565.
- Rapin & Wiernsperger (2010). Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 65(6), 635–643.
- Farré et al. (2020). Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, 12(4), 1185.
- Kim (2011). Glutamine as an immunonutrient. *Yonsei medical journal*, 52(6), 892–897.
- Brennan. "Glutamine: Health Benefits, Safety Information, Dosage, and More." WebMD, WebMD, 17 Nov. 2020. URL: www.webmd.com/diet/health-benefits-glutamine#1. Geraadpleegd op 18-05-2021.
- Zuhl et al. (2015). The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell stress & chaperones*, 20(1), 85–93
- Muszynska et al. (2015). Natural products of relevance in the prevention and supportive treatment of depression. *Psychiatr Pol*. May-Jun;49(3):435–53.
- Kishore et al. (2005) Effect of bacosides, alcoholic extract of *Bacopa monniera* Linn. (brahmi), on experimental amnesia in mice. *Indian J Exp Biol*, pp. 640–5.
- Strandwitz P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain research*, 1693(Pt B), 128–133.
- Kennedy et al. (2004). Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosomatic medicine*, 66(4), 607–613.
- Scholey et al. (2014). Anti-stress effects of lemon balm-containing foods. *Nutrients*, 6(11), 4805–4821.
- Candelario et al. (2015). Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABA and GABA receptors. *J. Ethnopharmacol*. 171: p. 264–72
- Wierońska et al. (2011). The Loss of Glutamate-GABA Harmony in Anxiety Disorders. In (Ed.), *Anxiety Disorders*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/19919>
- Upton. (2000) *Ashwagandha Root (Withania somnifera): Analytical, quality control, and therapeutic monograph*. Santa Cruz, CA: American Herbal Pharmacopoeia:1–25.
- Bhatnagar et al. (2009) Neuroprotective effects of *Withania somnifera* dunal.: A possible mechanism. *Neurochem Res*. Nov;34(11):1975–83.
- Yokogoshi et al. (1998). Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res*, 1998, 23(5): p. 667–73.
- Haskell et al. (2008). The effects of L-theanine, caffeine and their combination on cognition and mood. *Biol Psychol*, 77(2): p. 113–22.
- Kimura et al. (2007). L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biol Psychol*, 74(1): p. 39–45.
- Gomez-Ramirez et al.(2007). The deployment of intersensory selective attention: a high-density electrical mapping study of the effects of theanine. *Clin Neuropharmacol*, 2007, 30(1): p. 25–38.
- Botturi et al. (2020). The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(6), 1661.
- Edwards et al. (2012). Therapeutic effects and safety of *Rhodiola rosea* extract WS® 1375 in subjects with life-stress symptoms--results of an open-label study. *Phytother Res*. 2012 Aug;26(8):1220–5.
- Olsson et al. (2009). A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med*.Feb;75(2):105–12.
- Bos. (2015). De wonderlijke kracht van Ashwagandha. *Voedingswaarde*, 42–45.
- Chandrasekhar. (2012). A prospective, randomized doubleblind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian J Psychol Med*, 255–62.
- Akhondzadeh. (2005). *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res*, 148–51.
- Dorri. (2015). Involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on malathion induced depressive-like behavior in subacute exposure and protective effects of crocin. *Iran J Basic Med Sci*, 958–66.
- Akhondzadeh et al. (2004). Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med*. 4:p. 12.
- Moshiri et al. (2006). *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 13(9–10): p. 607–11.
- Noorbala et al. (2005). Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol*. 97(2): p. 281–4.
- Pizzagalli. (2014). Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol*. 10: p 393–423
- Auddy et al. (2008). A Standardized *Withania Somnifera* Extract Significantly Reduces Stress-Related Parameters in Chronically Stressed Humans: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of American Nutritional Association*. 11. 50–56.
- Cooley et al. (2009). Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974. ISRCTN78958974. *PLoS One*. 4(8): p. e6628.
- Smith, R. P., Easson, C., Lyle, S. M., Kapoor, R., Donnelly, C. P., Davidson, E. J., Parikh, E., Lopez, J. V., & Tartar, J. L. (2019). Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS one*, 14(10), e0222394.
- Shinjo, N., Waddell, G., & Green, J. (2020). Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of evidence-based integrative medicine*, 25, 2515690X20967323.