

Aus dem Department für Psychische Erkrankungen  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik  
im Kindes- und Jugendalter  
des Universitätsklinikums Freiburg im Breisgau

**Oligoantigene Diät bei Kindern und Jugendlichen mit  
Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung – Analyse des  
Verhaltens und körperlicher Auffälligkeiten anhand der Child  
Behavior Checklist/4-18**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des Zahnmedizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität  
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2023  
von Clarissa Ira Karius  
geboren in Bühl

Dekan: Prof. Dr. Lutz Hein  
1. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Willi Clement  
2. Gutachter: Prof. Dr. Dieter Riemann  
Tag der Promotion: 07.03.2024

***Für meine Eltern***

## Anmerkung zur Sprachregelung

### Bezeichnung des Geschlechts

Als Verfasserin der Arbeit befürworte ich die Gleichstellung der Geschlechter, trotzdem wird in der nachfolgenden Arbeit der besseren Lesbarkeit wegen, das generische Maskulinum verwendet. Dies soll keinerlei Diskriminierung anderer Geschlechter darstellen, diese gelten stets als miteingeschlossen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>X</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>XV</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1. ADHS .....	2
1.1.1. <i>Klinisches Bild</i> .....	2
1.1.2. <i>Epidemiologie</i> .....	3
1.1.3. <i>Geschichte</i> .....	4
1.1.4. <i>Ätiologie</i> .....	5
1.1.5. <i>Diagnostik</i> .....	7
1.1.6. <i>Differentialdiagnosen</i> .....	11
1.1.7. <i>Komorbiditäten</i> .....	12
1.1.8. <i>Therapiemöglichkeiten</i> .....	13
1.2. ZUSAMMENHANG PSYCHISCHE STÖRUNGEN UND ERNÄHRUNG .....	19
1.2.1. <i>Nahrungsmittelunverträglichkeiten</i> .....	20
1.2.2. <i>ADHS und Allergien / Unverträglichkeiten</i> .....	22
1.2.3. <i>ADHS und Eliminationsdiäten</i> .....	23
1.2.4. <i>Weitere Anwendungen von Eliminationsdiäten</i> .....	27
1.3. CHILD BEHAVIOR CHECKLIST/4-18 (CBCL/4-18).....	30
<b>2. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>33</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>34</b>
3.1. STUDIENDESIGN.....	34
3.2. ETHIKSTATEMENT .....	34
3.3. REKRUTIERUNG .....	34
3.4. PATIENTENPOPULATION.....	34
3.5. STUDIENABLAUF .....	35
3.6. OLIGOANTIGENE DIÄT .....	39
3.6.1. <i>Ernährungsrichtlinien in der Eliminationsphase</i> .....	39
3.6.2. <i>Reexposition der Nahrungsmittel</i> .....	41
3.7. VERWENDETE FRAGEBÖGEN.....	42
3.7.1. <i>ADHD Rating Scale-IV (ARS)</i> .....	43

3.7.2.	<i>Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL/4-18)</i> .....	43
3.8.	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	47
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>48</b>
4.1.	AUF WELCHE IM CBCL/4-18 ERFASTEN PROBLEMBEREICHE NIMMT DIE DIÄT POSITIV EINFLUSS? .....	52
	<i>CBCL/4-18 Scores</i> .....	53
	<i>Schulische Kompetenzen</i> .....	58
	<i>Soziale Kompetenzen</i> .....	59
	<i>Schlafqualität</i> .....	60
	<i>Körperliche Beschwerden</i> .....	61
4.2.	UNTERSCHIEDEN SICH DIE RESPONDER (VERBESSERUNG DER ADHD RATING SCALE NACH DER DIÄT UM $\geq 40$ %) IN IHREN PSYCHISCHEN UND KÖRPERLICHEN KOMORBIDITÄTEN VOR BEGINN DER STUDIE VON DEN NON-RESPONDERN? .....	63
	<i>Syndromskalen</i> .....	63
	<i>Körperliche Beschwerden</i> .....	66
4.3.	SIND GRUPPENUNTERSCHIEDE NACH DER DIÄT ZWISCHEN DEN RESPONDERN UND NON-RESPONDERN IN DEN PARAMETERN DER CHILD BEHAVIOR CHECKLIST/4-18 AUSZUMACHEN? .....	67
4.4.	WIE RESULTIEREN DIE PROBANDEN ZUM ABSCHLUSS DER WIEDEREINFÜHRUNGSPHASE?.....	70
	<i>Syndromskalen</i> .....	71
	<i>Schule</i> .....	74
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>76</b>
5.1.	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....	76
5.2.	METHODENKRITIK UND LIMITATION DER STUDIE.....	77
	5.2.1. <i>Patientenkollektiv</i> .....	77
	5.2.2. <i>Compliance</i> .....	77
	5.2.3. <i>Studiendesign und Cofaktoren</i> .....	78
	5.2.4. <i>Diskussion der Datenerhebung</i> .....	79
	5.2.5. <i>Probleme und Risiken Oligoantigene Diät</i> .....	80
5.3.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	81
	5.3.1. <i>Definition Response</i> .....	81
	5.3.2. <i>Secondary Outcome CBCL/4-18</i> .....	81

5.3.3.	<i>Einsatz von Eliminationsdiäten bei anderen psychischen Erkrankungen und Therapie von Komorbiditäten bei ADHS</i> .....	83
5.3.4.	<i>Oligoantigene Diät und körperliche Beschwerden / Schlafprobleme</i>	90
5.3.5.	<i>Oligoantigene Diät und Schule</i> .....	91
5.3.6.	<i>Komorbiditäten zu Beginn der Studie</i> .....	93
5.3.7.	<i>Mikrobiom Darm</i> .....	94
5.3.8.	<i>Studienvergleich</i> .....	96
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>99</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>100</b>
<b>8.</b>	<b>PUBLIKATIONEN</b> .....	<b>125</b>
<b>9.</b>	<b>CURRICULUM VITAE</b> .....	<b>126</b>
<b>10.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>127</b>
<b>11.</b>	<b>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</b> .....	<b>128</b>
<b>12.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>129</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>%</b>	<i>Prozent</i>
<b>&gt;</b>	<i>größer als</i>
<b>≥</b>	<i>größer gleich</i>
<b>&lt;</b>	<i>kleiner als</i>
<b>≤</b>	<i>kleiner gleich</i>
<b>ACS</b>	<i>Abbreviated Conners Rating Scale</i>
<b>ADHS</b>	<i>Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung</i>
<b>AP</b>	<i>Aufmerksamkeitsprobleme</i>
<b>ANOVA</b>	<i>Analysis of Variance</i>
<b>APA</b>	<i>American Psychiatric Association</i>
<b>ARS</b>	<i>ADHD Rating Scale</i>
<b>ASD</b>	<i>Autismus-Spektrum-Störung</i>
<b>ATX</b>	<i>Atomoxetin</i>
<b>AV</b>	<i>aggressives Verhalten</i>
<b>AWMF</b>	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.</i>
<b>A / D</b>	<i>ängstlich / depressiv</i>
<b>bzw.</b>	<i>beziehungsweise</i>
<b>CBCL/ 4-18</b>	<i>Child Behavior Checklist/ 4-18</i>
<b>C3- GI</b>	<i>Kurzversion Conners-Fragebogen</i>
<b>d</b>	<i>Cohen's d</i>
<b>d<sub>RM</sub></b>	<i>Korrektur Cohen's d nach Morris und DeShon</i>
<b>DGKJP</b>	<i>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie</i>
<b>DISYPS-FBB-II</b>	<i>Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche - II Fremdbeurteilungsbogen</i>
<b>DISYPS-KJ</b>	<i>Diagnostik-System für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter</i>
<b>DSM-IV</b>	<i>vierte Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>DSM-V</b>	<i>fünfte Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
<b>DV</b>	<i>dissoziales Verhalten</i>

<b>EX</b>	<i>Externalisierung</i>
<b>F</b>	<i>F-Statistik</i>
<b>FBB</b>	<i>Fremdbeurteilungsbogen für Vorschulkinder mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung</i>
<b>ICD-10</b>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10</i>
<b>ILK</b>	<i>Inventar zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen</i>
<b>IN</b>	<i>Internalisierung</i>
<b>KB</b>	<i>körperliche Beschwerden</i>
<b>KIGGS</b>	<i>Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland</i>
<b>KJP</b>	<i>Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter</i>
<b>K-SADS- PL</b>	<i>Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime Version</i>
<b>MPH</b>	<i>Methylphenidat</i>
<b>MW</b>	<i>Mittelwert</i>
<b><i>n</i></b>	<i>Größe der Stichprobe</i>
<b>NZNWWS</b>	<i>Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität</i>
<b>OAD</b>	<i>Oligoantigene Diät</i>
<b>ODD</b>	<i>oppositionelle Störung des Sozialverhaltens</i>
<b><i>p</i></b>	<i>Signifikanzwert</i>
<b><i>part. <math>\eta^2</math></i></b>	<i>partielltes Eta-Quadrat</i>
<b>SD</b>	<i>standard deviation</i>
<b>SP</b>	<i>soziale Probleme</i>
<b>S / Z</b>	<i>schizoid/zwanghaft</i>
<b>VIP</b>	<i>Vasoactive intestinal Peptide</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>z. B.</b>	<i>zum Beispiel</i>
<b>ZS</b>	<i>Zusatzstoff</i>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Entwicklung ADHS-Symptomatik (Unaufmerksamkeit grün, Impulsivität blau, Hyperaktivität rosa) vom Vorschulalter bis zum Erwachsenenalter; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Stahl und Muntner, 2021 .....	3
<b>Abbildung 2:</b> Bio-psycho-soziales Modell zur Entstehung von ADHS (Döpfner, 2013) .....	5
<b>Abbildung 3:</b> Kriterien für die Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer ADHS nach DSM-V; Quelle: Gawrilow, 2016 .....	8
<b>Abbildung 4:</b> DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Kriterien ADHS; Quelle: Posner et al., 2020 .....	9
<b>Abbildung 5:</b> ICD-10 (International Classification of Disease) Kriterien ADHS, Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Banaschewski et al., 2017b .....	10
<b>Abbildung 6:</b> Nonpharmacological Interventions for ADHD forest plots with standardized mean difference (SMD), Effect size and Homogeneity Statistics for Meta-Analyses of the Six Domains Using Most Proximal Assessment; Quelle: Sonuga-Barke et al., 2013 .....	16
<b>Abbildung 7:</b> Vereinfachte schematische Darstellung der wechselseitigen Zusammenhänge zwischen Nahrungsaufnahme und seelischer Gesundheit; Quelle: Libuda et al., 2017 .....	20
<b>Abbildung 8:</b> Physical and sleep complaints in the diet group and the control group at start and endpoint; pain=headaches/abdominal pains or growing pains, thirst: unusual thirst or unusual perspiration, asthma=asthma or persisting cold (rhinitis), blotch=blotches in the face/red ears/red-edged mouth or bags under the eyes, tired=tiredness, bowel=diarrhoea/constipation or flatulence, sleep=sleeping in or sleeping on; Quelle: Pelsser et al., 2010 .....	27
<b>Abbildung 9:</b> Symptoms associated with single food ingestion challenge tests; Quelle: Rapp, 1978 .....	28
<b>Abbildung 10:</b> Überblick über die 118 Items, Zusammensetzung der acht Syndromskalen und zwei Faktorenskalen, e. = etwas, n. = nicht, m. = mit, Jüng. = Jüngeren, selt. = seltsam, schl. = schlechter, Ungehors. = Ungehorsam, körperl. = körperlich, Aggr. = Aggression, verl. = verlangt; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998 .....	32
<b>Abbildung 11:</b> Ablauf der Diät .....	36
<b>Abbildung 12:</b> Übersicht der Probanden der Studie.....	48

<b>Abbildung 13:</b> Alterspyramide Probandenkollektiv (rosa weiblich, blau männlich, $n = 26$ ).....	49
<b>Abbildung 14:</b> Alterspyramide Probandenkollektiv (grün Responder, rot Non-Responder, rosa weiblich, blau männlich, $n = 26$ ).....	49
<b>Abbildung 15:</b> Klinische Auffälligkeiten des CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zu Beginn der Studie und nach der Diät (Angabe in Prozent, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig, rot (T-Wert 64-100) klinisch auffällig, $n = 26$ ) .....	53
<b>Abbildung 16:</b> Effektstärken Cohen's $d_{RM}$ und zugehörige Konfidenzintervalle (95 KI) der untersuchten CBCL/4-18 Skalen (GES = CBCL/4-18 Gesamt Score, AV = aggressives Verhalten, EX = Externalisierung, IN = Internalisierung, SP = soziale Probleme, AP = Aufmerksamkeitsprobleme, DV = dissoziales Verhalten, A/D = ängstlich/depressiv, SR = sozialer Rückzug, KB = körperliche Beschwerden, S/Z = schizoid/zwanghaft, $n = 26$ ) .....	54
<b>Abbildung 17:</b> Klinische Auffälligkeiten der CBCL Scores der Probanden zu Beginn der Studie und nach der Diät (Angabe in Prozent, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig, rot (T-Wert 64-100) klinisch auffällig, $n = 26$ ) .....	55
<b>Abbildung 18:</b> Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score und der Faktorenskalen zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (T-Werte $\pm$ SD, IN = Internalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, EX = Externalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, GES = CBCL/4-18 Gesamt Score, Raute Beginn Studie (Zeitpunkt T0), Quadrat Zeitpunkt nach der Diät (Zeitpunkt T2), dunkelgrau (T-Wert 64-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig im CBCL/4-18, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig im CBCL/4-18, $n = 26$ , ANOVA, * $p < 0,05$ , ** $p < 0,01$ , *** $p < 0,001$ ) .....	56
<b>Abbildung 19:</b> Mittelwerte der Syndromskalen des CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (T-Werte $\pm$ SD, SR = sozialer Rückzug, KB = körperliche Beschwerden, A/D = ängstlich/depressiv, SP = soziale Probleme, S/Z = schizoid/zwanghaft, AP = Aufmerksamkeitsprobleme, DV = dissoziales Verhalten, AV = aggressives Verhalten, Raute Beginn der Studie (Zeitpunkt T0), Quadrat nach der Diät (Zeitpunkt T2), dunkelgrau (T-Wert 71-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 67-70) klinisch grenzwertig im CBCL/4-18, grün (T-Wert 50-66)	

klinisch unauffällig im CBCL/4-18,  $n = 26$ , ANOVA, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )  
 ..... 57

**Abbildung 20:** Anzahl der Probanden die vor Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) unter Lernproblemen litten in Prozent (rot Lernprobleme, grün keine Lernprobleme,  $n = 26$ ) ..... 58

**Abbildung 21:** Mittelwerte schulspezifische Items und schulische Leistungen zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2)  $\pm$  SD (schwarz Beginn Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (Zeitpunkt T2), PI = Problem-Items CBCL/4-19, SL = Schulleistungen CBCL/4-18, UK. = unkonzentriert / kann nicht lange aufpassen, ANG. = Angst in die Schule zu gehen, SCHLE. = schlecht in der Schule, S. = schwänzen, UNGE. = Ungehorsam/gehorcht nicht in der Schule,  $n = 23-25$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ )..... 58

**Abbildung 22:** Mittelwerte der Skala soziale Kompetenzen der CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2) (T-Werte  $\pm$  SD, Raute Zeitpunkt T0, Quadrat Zeitpunkt T2, dunkelgrau (T-Wert 20-29) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 30-33) klinisch grenzwertig im CBCL/4-18, grün (T-Wert 34-55) klinisch unauffällig im CBCL/4-18,  $n = 26$ , ANOVA, \*  $p < 0,05$ )..... 59

**Abbildung 23:** Mittelwerte der Problem-Items (PI) Schlafqualität zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2)  $\pm$  SD (schwarz Beginn der Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (Zeitpunkt T2), IM. MÜDE = immer müde, SCHLÄFT WEN. = schläft weniger, SCHLÄFT M. = schläft tagsüber/nachts mehr, REDET/WAN. IM SCHLAF = redet/wandelt im Schlaf,  $n = 26$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ )..... 60

**Abbildung 24:** Klinische Auffälligkeiten der Syndromskala „Körperliche Beschwerden“ im CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (Angabe in Prozent, grün (T-Wert 50-66) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 67-70) grenzwertig, rot (T-Wert 71-100) klinisch auffällig,  $n = 26$ ) ..... 61

**Abbildung 25:** Mittelwerte der Problem-Items (PI) „Körperliche Beschwerden“ zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2)  $\pm$  SD (ALL. = Allergien, SCHM. = Schmerzen, KOPFS. = Kopfschmerzen, ÜBELK. = Übelkeit, AUGENB. = Augenbeschwerden. BAUCHS. = Bauchschmerzen, ERBR. = Erbrechen, SCHW. = schwindlig, A. BESCH. = andere Beschwerden, schwarz Beginn der Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (Zeitpunkt T2),  $n = 26$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ )  
 ..... 61

- Abbildung 26:** Mittelwerte der Syndromskalen des CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0) für Responder und Non-Responder (T-Werte  $\pm$  SD) (SR = sozialer Rückzug, KB = körperliche Beschwerden, A/D = ängstlich/depressiv, SP = soziale Probleme, S/Z = schizoid/zwanghaft, AP = Aufmerksamkeitsprobleme, DV = dissoziales Verhalten, AV = aggressives Verhalten, grün Responder ( $n = 17$ ), rot Non-Responder ( $n = 9$ ), dunkelgrau (T-Wert 71-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift klinisch grenzwertig (T-Wert 67-70) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 50-66) im CBCL/4-18, ANOVA) ..... 63
- Abbildung 27:** Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score und der Faktorenskalen zu Beginn der Studie (T0) für Responder und Non-Responder (T-Werte  $\pm$  SD, IN = Internalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, EX = Externalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, GES = CBCL/4-18 Gesamt Score, grün Responder ( $n = 17$ ), rot Non-Responder ( $n = 9$ ), dunkelgrau (T-Wert 64-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift klinisch grenzwertig (T-Wert 60-63) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 30-59) im CBCL/4-18, ANOVA)..... 64
- Abbildung 28:** Mittelwerte der Problem-Items (PI) „Körperliche Beschwerden“ zu Beginn der Studie für Responder und Non-Responder  $\pm$  SD (Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ ), ALL. = Allergien, SCHM. = Schmerzen, KOPFS. = Kopfschmerz, AUGENB. = Augenbeschwerden, HAUTAUS. = Hautausschlag, BAUCHS. = Bauchschmerzen, ERBR. = Erbrechen, A. BESCH. = andere Beschwerden, SCHWI. = schwindlig, Mann Whitney U Test, \*  $p < 0,05$ ) ..... 66
- Abbildung 29:** Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (T-Werte  $\pm$  SD, Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ ), ANOVA, \*\*\*  $p < 0,001$ ) ..... 67
- Abbildung 30:** Klinische Auffälligkeiten des CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zu Beginn der Studie (T0) nach der Diät (T2) und nach Abschluss der Wiedereinführungsphase (T4) (Angabe in Prozent, grün unauffällig, orange grenzwertig, rot auffällig,  $n = 11$ ) ..... 71
- Abbildung 31:** Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score und der Faktorenskalen zu Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach der Wiedereinführungsphase (T4) (T-Werte  $\pm$  SD, dunkelgrau (T-Wert 64-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift klinisch grenzwertig (T-Wert 60-63) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 30-59) im CBCL/4-18,  $n = 11$ ) ..... 71

**Abbildung 32:** Mittelwerte der Syndromskalen des CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach der Wiedereinführungsphase (T4), (T-Werte  $\pm$  SD, dunkelgrau klinisch auffällig (T-Wert 71-100) im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 67-70) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 50-66) im CBCL/4-18,  $n = 11$ ). 72

**Abbildung 33:** Anzahl der Probanden die vor Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach Abschluss der Wiedereinführungsphase (T4) unter Lernproblemen litten (in Prozent, rot Lernprobleme, grün keine Lernprobleme,  $n = 11$ )..... 74

**Abbildung 34:** Mittelwerte schulspezifische Items und schulische Leistungen zu Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach der Wiedereinführungsphase  $\pm$  SD (schwarz Beginn Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (T2), grau nach der Wiedereinführungsphase (T4), PI = Problem-Items CBCL/4-19, SL = Schulleistungen CBCL/4-18, UK. = unkonzentriert / kann nicht lange aufpassen, ANG. = Angst in die Schule zu gehen, SCHLE. = schlecht in der Schule, S. = schwänzen, UNGE. = Ungehorsam / gehorcht nicht in der Schule  $n = 11$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ ) ..... 75

**Abbildung 35:** Anzahl der PubMed Einträge für Autismus-Spektrum-Störungen (ASD), ADHS und ASD+ADHD von 1997 bis 2017; Quelle: Antshel and Russo, 2019 ..... 86

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Übersicht Fragebögen in der ADHS Diagnostik; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Popow und Ohmann, 2020 .....	8
<b>Tabelle 2:</b> Klassifikation von ADHS in der ICD-11 .....	11
<b>Tabelle 3:</b> Häufigste Differentialdiagnosen bei ADHS aufgeteilt nach Symptomatik (Konzentrationsstörungen, Hyperkinetische Symptome, Impulskontrolle); Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Banaschewski et al., 2017b .....	12
<b>Tabelle 4:</b> Erlaubte Lebensmittel in der Eliminationsphase (Freiburg).....	40
<b>Tabelle 5:</b> Nicht erlaubte Lebensmittel in der Eliminationsphase (Freiburg).....	40
<b>Tabelle 6:</b> Beispiel für einen Tagesplan in der Eliminationsphase (Freiburg) .....	40
<b>Tabelle 7:</b> Reihenfolge der Wiedereinführung der Nahrungsmittel .....	41
<b>Tabelle 8:</b> Interne Konsistenzen der CBCL Skalen in klinischen Stichproben; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Döpfner et al., 1994 .....	45
<b>Tabelle 9:</b> Übersicht der klinischen Auffälligkeiten im CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zum Zeitpunkt T0 und T2 (T-Werte, Responder (Re) grün ( $n = 17$ ), Non-Responder (Non-Re) rot ( $n = 9$ ), klinische Auffälligkeit farblich markiert, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig, rot (T-Wert 64-100) klinisch auffällig) .....	52
<b>Tabelle 10:</b> Prozentuale Verbesserung nach der Diät (T2) der CBCL/4-18 Scores (absteigend sortiert nach Signifikanzwerten und Effektstärken Cohen's $d_{RM}$ , $n = 26$ , ANOVA, * $p < 0,05$ , ** $p < 0,01$ , *** $p < 0,001$ ) .....	53
<b>Tabelle 11:</b> Diagnosen der Probanden nach ICD-10 zugeordnet nach ADHS-Responder, F90.0 = Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, F90.1 = Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (orange markiert), F90.8 = Sonstige Hyperkinetische Störungen.....	65
<b>Tabelle 12:</b> Prozentuale Verbesserung nach der Diät (T2) im CBCL/4-18 Gesamt Score der Responder und Non-Responder (Effektstärke Cohen's $d_{RM}$ , Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ )).....	67
<b>Tabelle 13:</b> P-Werte und Effektstärken der Responder und Non-Responder nach der Diät (T2) der CBCL/4-18 Scores (Cohen's $d_{RM}$ , Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ ), ANOVA, * $p < 0,5$ , ** $p < 0,01$ , *** $p < 0,001$ , n.s. = nicht signifikant).....	68
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der Mittelwertverbesserungen der CBCL Scores zwischen Respondern ( $n = 17$ ) und Non-Respondern ( $n = 9$ ) nach der Diät (T2:T0), ANOVA. 68	

<b>Tabelle 15:</b> ADHS Responder / Non-Responder mit Response in den Subskalen „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität / Impulsivität“ der ADHD Rating Scale .....	69
<b>Tabelle 16:</b> Übersicht der klinischen Auffälligkeiten des CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zu den Zeitpunkten T0, T2 und T4 (Zeitpunkt nach Wiedereinführung (T4) grau hinterlegt, klinische Auffälligkeit farblich markiert, T-Wert 30-59 klinisch unauffällig, T-Wert 60-63 klinisch grenzwertig, T-Wert 64-100 klinisch auffällig, $n = 11$ ) .....	70
<b>Tabelle 17:</b> Übersicht CBCL/4-18 Scores zu den Zeitpunkten T0, T2 und T4 (T-Werte, Mittelwerte +/- SD, <b>fett</b> ANOVA, $p < 0,05$ , kursiv Greenhouse Geisser Korrektur, Part. $\eta^2$ , $n = 11$ ) .....	73
<b>Tabelle 18:</b> Post hoc Tests der CBCL Scores für signifiaknte Ergebnisse bei ANOVA mit Messwiederholung .....	74
<b>Tabelle 19:</b> Vergleichende Darstellung der Effektstärken verschiedener Therapien einer ADHS auf die CBCL-Skalen .....	98

## 1. Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine der häufigsten psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Polanczyk et al., 2014a; Vasileva et al., 2021). Die Störung geht mit einer reduzierten Lebensqualität und psychosozialen Funktionseinschränkungen einher, sodass ADHS-Erkrankte vierfach seltener einen höheren Schulabschluss erhalten und soziale Beziehungen häufig konfliktbehaftet sind (Banaschewski et al., 2017; Faraone et al., 2021). Der bestehende Leidensdruck wird bei der Hälfte aller von ADHS betroffenen Kinder und Jugendlichen zusätzlich durch das Vorliegen mindestens einer weiteren psychischen Störung potenziert (Jensen und Steinhausen, 2015; Gnanavel et al., 2019).

Leitliniengerecht ist häufig die Verschreibung von Medikamenten Mittel der Wahl zur Symptomreduktion (Banaschewski et al., 2017b). Die medikamentöse Therapie gilt allerdings nicht als unumstritten. Gerade Eltern fürchten häufig die möglichen Nebenwirkungen und Folgeschäden der Medikation für ihre Kinder und wünschen sich alternative Behandlungsmethoden (Searight et al., 2012; Wang et al., 2017).

Mittlerweile ist bekannt, dass die Ernährung ebenfalls eine große Rolle auf die psychische Gesundheit hat (Adan et al., 2019). Nicht nur bei ADHS konnte nachgewiesen werden, dass die Elimination von bestimmten Nahrungsmittel aus der Ernährung zu einer Symptomreduktion führen kann (Pelsser et al., 2020, 2017). Gluten steht beispielsweise in der Diskussion Autismus-Spektrum-Störungen sowie Schizophrenien hervorzurufen oder zu verstärken (Croall et al., 2021; Ergün et al., 2018). Der genaue Wirkmechanismus der Eliminationsdiäten bei psychischen Erkrankungen ist jedoch noch nicht vollständig erforscht (Ly et al., 2017), weshalb Kritiker gerne darauf verweisen. Neben dem Einsatz in der psychiatrischen Therapie finden Eliminationsdiäten noch bei weitaus mehr Erkrankungen wie beispielsweise der eosinophilen Ösophagitis, atopischer Dermatitis oder Migräne erfolgreich Anwendung (Hindiye et al., 2020; Lim et al., 2017; Lucendo und Molina-Infante, 2020).

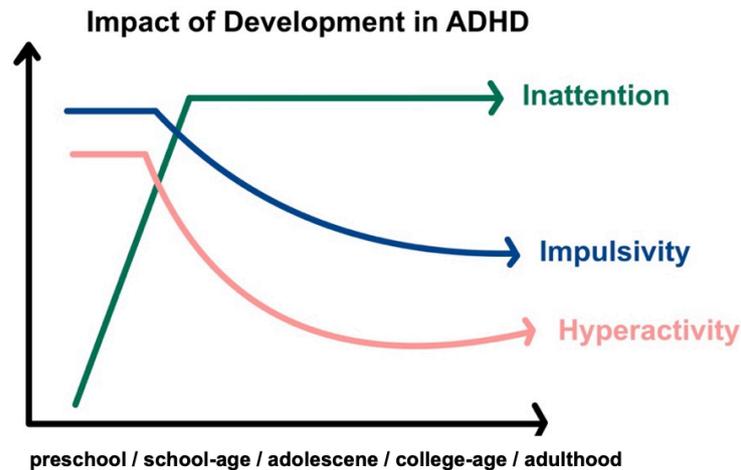
Im Rahmen der Studie „Durchführbarkeit und Wirksamkeit der Oligoantigenen Diät bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS“ der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter (KJP) des Universitätsklinikum Freiburg wird in dieser Arbeit der Einfluss einer Oligoantigenen Diät auf komorbide Verhaltensauffälligkeiten, körperliche Beschwerden und Schulleistungen untersucht.

## 1.1. ADHS

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist durch eine Vielfalt klinischer Ausprägungen, Schweregrade, Komorbiditäten und Verläufe sowie einer beträchtlichen ätiologischen Heterogenität gekennzeichnet (Nigg, 2006; Taylor und Sonuga-Barke, 2008). Die Definition der ADHS wurde in den letzten 50 Jahren verfeinert und weiterentwickelt (Posner et al., 2020), von der ersten Beschreibung im diagnostischen und statistischen Handbuch psychischer Störungen (DSM-II) als „hyperkinetische Reaktion im Kindesalter“ bis zu ihrer aktuellen Aufnahme in das DSM-V definiert als „lebenslange neurologische Entwicklungsstörung“ mit spezifischen Kriterien für Kinder und Erwachsene. ADHS stellt nicht nur eine Herausforderung für die betroffenen Patienten dar, sondern birgt ebenso erhebliche Belastungen für die angehörige Familie und die Gesellschaft (Gallo und Posner, 2016).

### 1.1.1. KLINISCHES BILD

Der ADHS liegen die Kardinalsymptome Aufmerksamkeitsschwäche, Impulsivität und motorische Hyperaktivität zugrunde. Die Auffälligkeiten zeigen sich in verschiedenen Situationen und Lebensbereichen, wobei sie, je nach Klassifikationssystem, schon vor dem siebten (ICD-10) bzw. vor dem 12. Lebensjahr (DSM-V) auftreten (Döpfner, 2013). Die Symptomatik tritt über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten auf, in mehreren Lebensbereichen (z.B. Familie, Freunde, Schule), weicht von der alterstypischen Entwicklung ab und hängt mit Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit im Alltag zusammen (Banaschewski et al., 2017b). Die auftretenden Symptome zeigen entwicklungsbedingte Veränderungen in der Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität auf (The BELLA study group et al., 2015). Wohingegen, wie in **Abbildung 1** visualisiert, bei Vorschulkindern und Schulkindern die Hyperaktivität dominiert (Gawrilow et al., 2013), geht die motorische Unruhe ab dem Jugendalter in eine vermehrte innere Unruhe über (Rösler und Römer, 2014), welche bis zum Erwachsenenalter bestehen bleibt (Philipsen und Döpfner, 2020). Die im Kinder- und Jugendalter vorherrschende Hyperaktivität und Impulsivität wird entwicklungsbedingt mit zunehmendem Alter zum Teil kompensiert. Trotz der entwicklungsbedingten Abnahme der ADHS Symptomatik und Prävalenzrate, leiden 50-80% der betroffenen Kinder im Erwachsenenalter noch unter ADHS Symptomen (Sibley et al., 2021).



**Abbildung 1:** Entwicklung ADHS-Symptomatik (Unaufmerksamkeit grün, Impulsivität blau, Hyperaktivität rosa) vom Vorschulalter bis zum Erwachsenenalter; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Stahl und Muntner, 2021

### 1.1.2. EPIDEMIOLOGIE

Die Prävalenz der ADHS bei Kindern und Jugendlichen wird weltweit auf etwa 5,0 % geschätzt (Banaschewski et al., 2017; Polanczyk et al., 2014b; Safer, 2018). Eine hohe Diskrepanz zwischen den Ländern, welche von 1,1 % bis 7,3 % reicht, ist weltweit vorzufinden. Die Schwankungen sind größtenteils durch die unterschiedlichen methodischen Merkmale der Studien zu erklären, sodass in den letzten drei Jahrzehnten bei standardisierten Diagnoseverfahren von einer konstanten Prävalenzrate auszugehen ist (Polanczyk et al., 2014b).

In Deutschland schätzt die aktuellste Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland den Anteil der betroffenen Kinder und Jugendlichen auf 4,4 % (Robert Koch-Institut, 2018). Zusammen mit den aggressiven Verhaltensstörungen stellt ADHS die häufigste psychische Störung im Kindesalter dar (Polanczyk et al., 2014b). Die Diagnose ADHS wird deutlich häufiger bei Jungen, welche eher den impulsiv-hyperaktiven bzw. kombinierten Typ aufweisen, als bei Mädchen, welche häufiger den unaufmerksamen Typ zeigen, gestellt (Huss et al., 2008). Bei 60 bis 70 % der betroffenen Patienten konnte ein chronischer Verlauf mit persistierenden Symptomen über die gesamte Lebensspanne festgestellt werden (Banaschewski et al., 2017; Groß et al., 2015).

### 1.1.3. GESCHICHTE

Das wohl bekannteste Beispiel in der Historie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist der, erstmals 1845 von Heinrich Hoffman im Kinderbuch *Struwwelpeter* beschriebene, „Zappelphilipp“, welchem es äußerst schwer fällt still zu sitzen. Eine weitere Geschichte in diesem Buch beschreibt den „Hanns Guck-in-die-Luft“, welchem viele Missgeschicke durch seine fehlende Aufmerksamkeit passieren (Hoffmann, 1845). Bis heute findet der Ausdruck „Zappelphilipp“ für unaufmerksame und hyperaktive Kinder im alltäglichen Sprachgebrauch Verwendung.

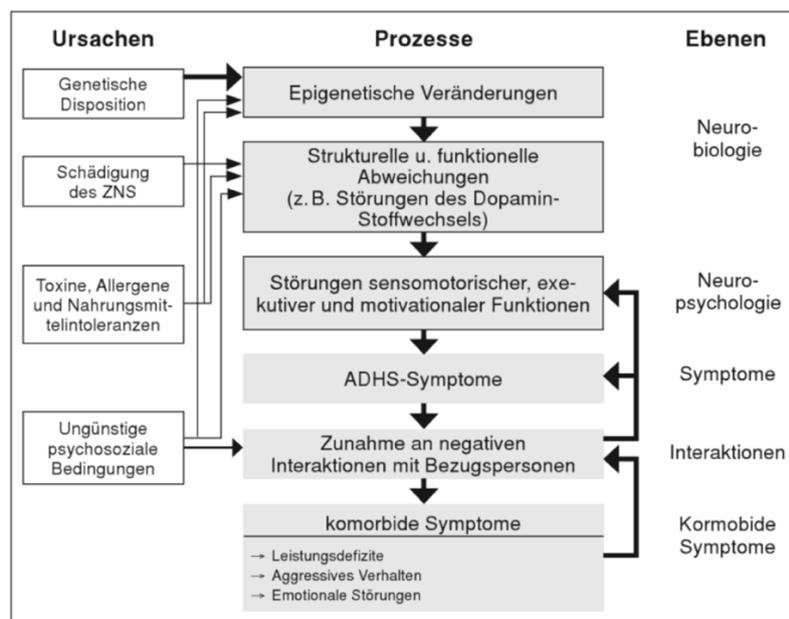
Historische Erstbeschreibungen der ADHS-Symptomatik gehen noch weiter zurück. Bereits vor über 200 Jahren beschrieben Weikard und Crichton das Krankheitsbild, welches heute als Aufmerksamkeitsdefizitstörung ohne Hyperaktivität bezeichnet wird (Barkley und Peters, 2012). Der deutsche Arzt und Philosoph Melchior Adam Weikard dokumentierte 1775 in seinem Buch *„Der philosophische Arzt“* einen Abschnitt über Aufmerksamkeitsdefizite bei Geisteskrankheiten. Es wird angenommen, dass Weikard mit dem schottischen Arzt Alexander Crichton in Kontakt stand, welcher 1789 ein Lehrbuch veröffentlichte, welches sich mit der Natur psychischer Störungen befasste und ebenfalls ein Kapitel über Aufmerksamkeitsstörungen umfasst (Barkley und Peters, 2012).

Eine der ersten wissenschaftlichen Darstellungen des Krankheitsbildes ADHS wird dem englischen Kinderarzt George Frederic Still zugeschrieben. In seinem 1902 veröffentlichten Werk *„The Goulostian lectures on some abnormale psychical conditions in children“* berichtete er über Fallbeispiele von 43 Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung als „defect of moral control as a morbid manifestation without general impairment of intellect and without physical disease“ (Still, 1902). Dabei beobachtete er bereits eine höhere Prävalenz im männlichen Geschlecht (Lange et al., 2010). Da Still dieses eigene Krankheitsbild ausschließlich bei Kindern diagnostizierte, ging man lange davon aus, dass die ADHS ausschließlich eine kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankung sei. 1932 berichteten die deutschen Ärzte Franz Kramer und Hans Pollnow über eine hyperkinetische Krankheit im Kindesalter, bei welcher als Leitsymptom eine ausgeprägte motorische Unruhe auftritt. Als weitere Symptome nannten diese eine leichte Ablenkbarkeit und ein gestörtes Unterdrücken von Impulsen (Kramer und Pollnow, 1932). Noch heute gelten die von Kramer und Pollnow beschriebenen Symptome als Leitsymptome in der ADHS-Diagnostik nach ICD-10 und DSM-V. Die erste dokumentierte Behandlung der

Hyperaktivität geht auf Charles Bradely zurück, welcher 1937 über eine positive Wirkung von Stimulanzien bei Kindern mit verschiedenen Verhaltensstörungen berichtete (Bradley, 1937). 1968 wurde die Erkrankung als „hyperkinetische Reaktion der Kindheit“ ins Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders II aufgenommen und bis zur heutigen Version des DMS-V weiterentwickelt.

### 1.1.4. ÄTIOLOGIE

Die Entstehungsbedingungen der ADHS sind noch nicht vollständig geklärt. Fest steht, dass viele genetische und nicht genetische (Umwelt-)faktoren zum Risiko beitragen, wobei in erster Linie genetische Risiken und frühe Umwelteinflüsse, die sich auf die Gehirnentwicklung auswirken, eine Rolle spielen (Häge et al., 2020). Auch die Ernährung zählt zu diesen noch nicht abschließend geklärten Bedingungen (Pelsser et al., 2017). Das Bio-psycho-soziale Modell zur Entstehung von ADHS gibt eine Übersicht über die multifaktorielle Genese (siehe **Abbildung 2**).



**Abbildung 2:** Bio-psycho-soziales Modell zur Entstehung von ADHS (Döpfner, 2013)

### Genetik

Bei ADHS ist eine ausgeprägte familiäre Häufung zu beobachten, welche wesentlich auf genetische Faktoren zurückgeht (Faraone et al., 2005). Familienuntersuchungen zeigten, dass Verwandte ersten Grades ein doppelt bis achtfach erhöhtes Risiko haben ebenfalls an ADHS zu erkranken (Faraone et al., 2005; Mick und Faraone, 2008). Als ursächlich werden Polymorphismen verschiedener Gene gesehen, die für das katecholaminerge Neurotransmittersystem codieren (Gizer et al., 2009; Li et al.,

2006; Smith, 2010). Nach aktuellem Stand der Forschung spielt nicht nur die Genetik alleine, sondern auch die Interaktion der Genvarianten miteinander eine entscheidende Rolle (Lesch et al., 2011; Stergiakouli et al., 2012; Williams et al., 2012, 2010).

### **Umweltrisiken**

Aufgrund der heterogenen Ätiologie bleibt die Beurteilung der Umweltfaktoren auf ADHS erschwert (Castellanos und Tannock, 2002; Pauli-Pott et al., 2013). Verschiedene prä- und postnatale Faktoren stehen mit ADHS in Verbindung, wobei nicht zwingend von einem kausalen Zusammenhang zu sprechen ist (Lahey et al., 2009; Thapar und Rutter, 2009).

Im Rahmen epidemiologischer Studien werden Assoziationen mit Frühgeburtlichkeit (Sciberras et al., 2017), niedrigem Geburtsgewicht (Coghill et al., 2008), pränataler Exposition mit Alkohol (Thapar et al., 2013), Nikotin (Holz et al., 2014; Laucht und Schmidt, 2004; Linnert et al., 2003) oder mit dem Einwirken von Umweltgiften in Zusammenhang mit dem Auftreten einer ADHS genannt. Ferner werden konfliktbehaftete familiäre Verhältnisse (Chang und Gau, 2017; Gau und Chang, 2013; Pauli-Pott et al., 2018) oder frühkindliche Deprivation (Kreppner et al., 2007; Rutter et al., 2001) als postnatale psychosoziale Risiken angeführt.

### **Gen-Umweltinteraktion**

Eine komplexe Interaktion wird zwischen den genetischen Faktoren und den Umwelteinflüssen vermutet (Millenet et al., 2013). Hierbei können sich sowohl die Umwelteinflüsse auf die Transkription der Gene auswirken, als auch die genetische Disposition gegenüber spezifischen Umwelteinflüssen (Nigg et al., 2010).

### **Strukturelle und funktionelle Besonderheiten des Gehirns**

Neuropsychologische Untersuchungen zeigten Defizite in Bereichen der Informationsverarbeitung, motorischen Kontrolle, Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen und Verhaltensinhibitionen (Banaschewski et al., 2004). In mehreren Studien konnte belegt werden, dass bei Kindern mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe ein vermindertes globales Gehirnvolumen vorzufinden ist (Castellanos et al., 1996). Genauer zeigte sich, dass vor allem die graue Substanz von dem Volumenverlust betroffen ist (Batty et al., 2010). Stärker ausgeprägte Volumenminderungen waren in Bereichen präfrontaler Areale, im Nucleus caudatus und im Kleinhirn vorzufinden. Dabei korrelierte die Volumenminderung mit dem Schweregrad der ADHS-Symptomatik (Seidman et al., 2005; Shaw et al., 2006; Valera

et al., 2007). Funktionelle Besonderheiten zeigten sich zum einen in den frontalen Hirnregionen, welche sich permanent hypoaktiv zeigten, zum anderen traten vermehrt Aktivierungen in Regionen auf, welche mit visueller, räumlicher und motorischer Verarbeitung assoziiert sind (Bush et al., 2005; Dickstein et al., 2006; Millenet et al., 2013). Die unterschiedlichen zerebralen Strukturveränderungen werden auch als Ursache für die Heterogenität des Störungsbildes angeführt (Clement und Schulz, 2011).

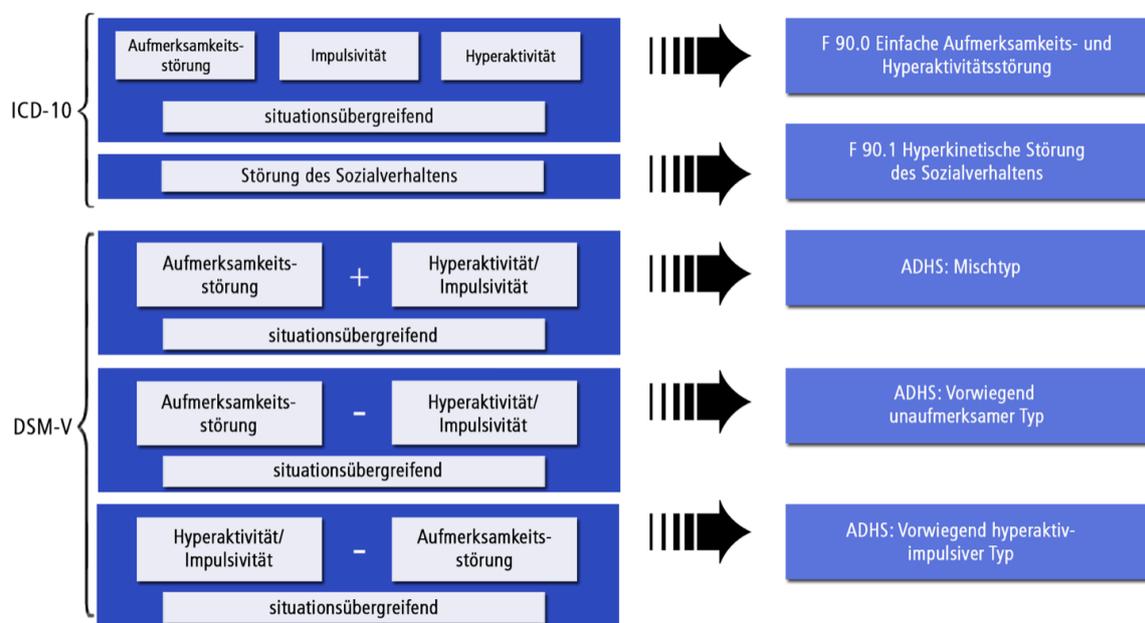
#### 1.1.5. DIAGNOSTIK

Da die Kardinalsymptome Extreme normaler Verhaltenszüge darstellen, gilt es bei der klinischen Abklärung festzustellen, ab wann von einer Abweichung der Norm mit therapeutischem Handlungsbedarf auszugehen ist (Fegert et al., 2020). Bei ADHS handelt es sich um eine klinische Diagnose, da bisher kein spezifischer Test existiert. Grundlage stellt die 2017 überarbeitete Leitlinie der DGKJP dar (Banaschewski et al., 2017b). Im Sinne einer multiaxialen Diagnostik werden Informationen aus einer detaillierten entwicklungsbezogenen Anamnese, Familienanamnese, Psychodiagnostik sowie körperliche Diagnostik und Differenzialdiagnostik inkludiert (Banaschewski et al., 2017b). Die systematische Erfassung der aktuellen klinischen Symptomatik wird mithilfe von Interviews und Checklisten sowie störungsspezifischen Fragebogenverfahren zur Erfassung des Fremdurteils von Eltern, Erzieher oder Lehrer sowie des Selbsturteils durchgeführt. Eine Übersicht verschiedener Fragebögen zur ADHS Diagnostik ist in **Tabelle 1** dargestellt. Ergänzend können testpsychologische Untersuchungen, Laboruntersuchungen und apparative Untersuchungen zur Abklärung von Differentialdiagnosen eine wichtige Rolle spielen. Wichtig ist es, die Diagnose in der Gesamtschau aller erhobenen Befunde zu stellen (Banaschewski et al., 2017, 2017b).

**Tabelle 1:** Übersicht Fragebögen in der ADHS Diagnostik; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Popow und Ohmann, 2020

Funktionsbereich	Fragebogen/Abkürzung
<b>Allgemein Psychopathologie</b>	
Elternbeurteilung	Child Behavior Checklist
Beurteilung durch Lehrer/innen	Teachers' Report Form
Beurteilung durch Kindergärtner/innen	Caregiver-Teacher's Report Form
Selbstbeurteilung	Youth Self Report
<b>ADHS-Diagnostik</b>	
Diagnostiksystem für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter	DISYPS-KJ
Fremdbeurteilungsbogen für Vorschulkinder mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen	FBB-ADHS-V
Conners-Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten	Conners 3

Zur Klassifikation der ADHS dienen zwei international anerkannte psychiatrische Klassifikationssysteme. Zum einen das Diagnostische Manual Psychischer Störungen DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) und zum anderen das International Classification of Disease ICD-10, herausgegeben von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, 1993). Das Symptomcluster wird bei der ICD und der DSM mit unterschiedlichen Termini beschreiben (siehe **Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Kriterien für die Diagnose einer hyperkinetischen Störung nach ICD-10 und einer ADHS nach DSM-V; Quelle: Gawrilow, 2016

## DSM-V

Das DSM-V unterscheidet drei Erscheinungsbilder der ADHS: vorwiegend unaufmerksames, vorwiegend hyperaktives-impulsives oder gemischtes Erscheinungsbild. Um die Diagnose ADHS stellen zu können, müssen für Kinder und Jugendliche vor dem Alter von 12 Jahren, mindestens sechs Symptome aus einem Symptombereich auftreten (siehe **Abbildung 4**).

**Criteria for attention-deficit hyperactivity disorder**

**The fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria**

**Inattention**

- Often cannot give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, at work, or with other activities
- Often has trouble holding attention on tasks or play activities
- Often does not seem to listen when spoken to directly
- Often does not follow through on instructions and does not finish schoolwork, chores, or duties in the workplace (eg, loses focus, or is side-tracked)
- Often has trouble organising tasks and activities
- Often avoids, dislikes, or is reluctant to do tasks that require mental effort over a long period of time (such as schoolwork or homework)
- Often loses things necessary for tasks and activities (eg, school materials, pencils, books, tools, wallets, keys, paperwork, eyeglasses, and mobile telephones)
- Is often easily distracted
- Is often forgetful in daily activities

**Hyperactivity and impulsivity**

- Often fidgets with or taps hands or feet, or squirms in seat
- Often leaves seat in situations when remaining seated is expected
- Often runs about or climbs in situations where it is not appropriate (adolescents or adults might be limited to feeling restless)
- Often unable to play or take part in leisure activities quietly
- Is often “on the go” or acting as if “driven by a motor”
- Often talks excessively
- Often blurts out an answer before a question has been completed
- Often has trouble waiting their turn
- Often interrupts or intrudes on others (eg, conversations or games)

**Abbildung 4:** DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Kriterien ADHS; Quelle: Posner et al., 2020

## ICD-10

In der ICD-10 ist die ADHS als „Hyperkinetische Störung“ definiert, bei welcher vor dem siebten Lebensjahr, über sechs Monate andauernd, mindestens sechs der Symptome der Unaufmerksamkeit, mindestens drei der Hyperaktivität und mindestens eins der Impulsivität erfüllt sein müssen (siehe **Abbildung 5**). Unterschieden wird hierbei in eine „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (F90.0) und in eine „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1), wenn zusätzlich eine Störung des Sozialverhaltens vorliegt.

### Kriterien ICD-10

#### Unaufmerksamkeit

- sind häufig unaufmerksam gegenüber Details oder machen Sorgfaltsfehler bei den Schularbeiten und sonstigen Arbeiten und Aktivitäten,
- sind häufig nicht in der Lage, die Aufmerksamkeit bei Aufgaben und beim Spielen aufrecht zu erhalten,
- hören häufig scheinbar nicht, was ihnen gesagt wird,
- können oft Erklärungen nicht folgen oder ihre Schularbeiten, Aufgaben oder Pflichten am Arbeitsplatz nicht erfüllen (nicht wegen oppositionellen Verhaltens oder weil die Erklärungen nicht verstanden werden),
- sind häufig beeinträchtigt, Aufgaben und Aktivitäten zu organisieren,
- vermeiden häufig ungeliebte Arbeiten, wie Hausaufgaben, die geistiges Durchhaltevermögen erfordern,
- verlieren häufig Gegenstände, die für bestimmte Aufgaben wichtig sind, z. B. für Schularbeiten, Bleistifte, Bücher, Spielsachen und Werkzeuge,
- werden häufig von externen Stimuli abgelenkt,
- sind im Verlauf der alltäglichen Aktivitäten oft vergesslich

#### Hyperaktivität

- fuchteln häufig mit Händen und Füßen oder winden sich auf den Sitzen,
- verlassen ihren Platz im Klassenraum oder in anderen Situationen, in denen Sitzenbleiben erwartet wird,
- laufen häufig herum oder klettern exzessiv in Situationen, in denen dies unpassend ist (bei Jugendlichen und Erwachsenen entspricht dem nur ein Unruhegefühl),
- sind häufig unnötig laut beim Spielen oder haben Schwierigkeiten bei leisen Freizeitbeschäftigungen,
- zeigen ein anhaltendes Muster exzessiver motorischer Aktivitäten, die durch den sozialen Kontext oder Verbote nicht durchgreifend beeinflussbar sind.

#### Impulsivität

- platzen häufig mit der Antwort heraus, bevor die Frage beendet ist,
- können häufig nicht in einer Reihe warten oder warten, bis sie bei Spielen oder in Gruppensituationen an die Reihe kommen,
- unterbrechen und stören andere häufig (z. B. mischen sie sich ins Gespräch oder Spiel anderer ein),
- reden häufig exzessiv ohne angemessen auf soziale Beschränkungen zu reagieren.

**Abbildung 5:** ICD-10 (International Classification of Disease) Kriterien ADHS, Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Banaschewski et al., 2017b

## Umstellung ICD-10 auf ICD-11

Die Umstellung von ICD-10 auf ICD-11 wurde im Januar 2022 von der WHO veröffentlicht (Gaebel, 2021). In Deutschland wird mit einer mehrjährigen Vorbereitungszeit bis zur Implementierung gerechnet (Gaebel, 2021). Die ICD-11 orientiert sich bei der Klassifizierung der Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörungen größtenteils am DSM-V und stellt in diesem Zusammenhang die Bedeutung der Unaufmerksamkeit als eine weitere Komponente der Störung neben der Hyperaktivität und Impulsivität dar. Sie wird nicht mehr, wie im ICD-10, den „Störungen mit Beginn in Kindheit und Jugend“ zugeordnet, sondern fällt unter die „neurodevelopmental disorders“, womit die enge Verknüpfung zwischen neuronaler Reifung und der ADHS-Symptomatik deutlich wird (Döpfner und Banaschewski, 2022). Die Klassifizierung in F90.1 entfällt und die ICD-11 fordert bei einer zusätzlich vorliegenden Störung des Sozialverhaltens zwei getrennte Diagnosen. Die zusätzliche Differenzierung in die Erscheinungsbilder der DSM-5 wird weitgehend übernommen (Döpfner und Banaschewski, 2022). Die sechs neuen Diagnosen nach ICD-11 lauten wie folgt (siehe **Tabelle 2**).

**Tabelle 2:** Klassifikation von ADHS in der ICD-11

6A05	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
6A05.0	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit vorwiegend unaufmerksamem Erscheinungsbild
6A05.1	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit vorwiegend hyperaktiv-impulsivem Erscheinungsbild
6A05.2	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit gemischten Erscheinungsbild
6A05.Y	Anderweitig bezeichnete Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
6A05.Z	Nicht näher bezeichnete Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

### 1.1.6. DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Die Verhaltensauffälligkeiten Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit stellen zwar die Kardinalsymptome der ADHS dar, sind jedoch auch bei diversen anderen Krankheitsbildern wiederzufinden. Besonders im Kleinkindalter ist die Differentialdiagnostik erschwert (Popow und Ohmann, 2020). Die am häufigsten gestellten Differentialdiagnosen bei ADHS sind Sozialverhaltensstörungen und Depressionen (Banaschewski et al., 2017). Bei ersteren ist es wichtig, zwischen den ADHS typischen Konzentrationsstörungen, Impulsivität und Hyperaktivität sowie den dissozialen und aggressiven Symptomen einer Sozialverhaltensstörung zu differenzieren (Banaschewski et al., 2017). Die Verwendung differentialdiagnostischer

Entscheidungsbäume erleichtert die Abgrenzung der ADHS gegenüber den in **Tabelle 3** genannten häufigsten Differentialdiagnosen (Banaschewski et al., 2017b).

**Tabelle 3:** Häufigste Differentialdiagnosen bei ADHS aufgeteilt nach Symptomatik (Konzentrationsstörungen, Hyperkinetische Symptome, Impulskontrolle); Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Banaschewski et al., 2017b

Symptomatik	Differentialdiagnosen
<u>Konzentrationsstörungen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Depression</li> <li>➤ Somatische Erkrankungen (bspw. Schilddrüsenerkrankungen)</li> <li>➤ Angststörungen</li> <li>➤ Störungen oppositionellem Trotzverhalten</li> <li>➤ Lernstörungen</li> </ul>
<u>Hyperkinetische Symptome</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Anpassungsstörungen</li> <li>➤ Störungen des Sozialverhaltens</li> <li>➤ Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen</li> <li>➤ Autismus-Spektrumstörung</li> </ul>
<u>Schwierigkeiten Impulskontrolle</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Zwangsstörungen</li> <li>➤ Persönlichkeitsstörungen (bspw. Borderline-Störung)</li> <li>➤ Intermittierende Explosible Störungen</li> </ul>

### 1.1.7. KOMORBIDITÄTEN

Unter Komorbidität wird ein zusätzlich vorliegendes diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild verstanden. Das Auftreten einer komorbiden Störung bei ADHS ist mit einer Prävalenzrate von 66 bis 96 % nicht selten (Jensen und Steinhausen, 2015; Osland et al., 2018; Singh, 2008). Laut Jensen und Steinhausen (2015) sind 52 % der Patienten von mindestens einer psychisch komorbiden Störung betroffen, bei 26 % liegen zwei oder mehr psychische Komorbiditäten vor. Die im Kindesalter am häufigsten, mit einer Prävalenzrate von ca. 50 %, auftretende psychische Komorbidität ist die oppositionelle Störung des Sozialverhaltens (ODD) (Döpfner et al., 2013). Weitere häufig auftretende Komorbiditäten sind: Störungen des Sozialverhaltens (CD), Angststörungen, depressive Störungen, spezifische Entwicklungsstörungen der Sprache, Lernstörungen, Störungen in der motorischen Entwicklung, Autismus-Spektrum-Störungen sowie geistige Behinderungen (Jensen und Steinhausen, 2015). Bei Hinzunahme der nicht-psychischen Komorbiditäten bei von ADHS-betroffenen Kindern steigt die Prävalenzrate dieser auf 86 % (Akmatov et al., 2021). Nach dem

aktuellem Forschungsstand wird ein Zusammenhang zwischen Allergien, Atopien (Asthma, Neurodermitis, atopische Rhinitis, Urtikaria) und ADHS vermutet (Chen et al., 2017). Vor allem im Erwachsenenalter bestätigte sich der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer ADHS und einem Substanzabusus (Regnart et al., 2017), einer Medikamentenabhängigkeit oder dem Auftreten des metabolischen Syndroms (Landau und Pinhas-Hamiel, 2019).

#### 1.1.8. THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Da, nach heutigem Stand, noch keine kurative Therapie der ADHS möglich ist, besteht das Therapieziel vor allem in der Symptomreduktion und der Verbesserung der Lebensqualität (Coghill et al., 2017). Um dieses Ziel zu erreichen, soll laut Leitlinienempfehlung die Behandlung der ADHS im Rahmen eines multimodalen therapeutischen Gesamtkonzeptes erfolgen. Hierbei sollen, je nach individueller Symptomatik, dem Funktionsniveau sowie den Präferenzen des Patienten und seines Umfeldes, psychosoziale und pharmakologische sowie ergänzende Interventionen kombiniert werden (Banaschewski et al., 2017b). Den vorgenommenen Interventionen sollte eine Psychoedukation vorausgehen, um die Eltern und die Kinder altersgerecht über das Krankheitsbild und mögliche Therapieoptionen aufzuklären (Banaschewski et al., 2017). Allgemein orientiert sich die Therapieempfehlung an dem Alter des Patienten kombiniert mit der Schweregradeinteilung der ADHS (leichtgradig, mittelgradig, schwergradig), welche in Anlehnung an die DSM-5 vorgenommen wurde.

#### **MEDIKAMENTÖSE THERAPIE**

Es steht außer Diskussion, dass sich die medikamentengestützte Behandlungsstrategie in vielen Meta-Analysen als kurzfristig wirksam und kosteneffizient erwiesen hat (Pliszka et al., 2006; Scheffler et al., 2007). US-amerikanische, kanadische, lateinamerikanische und europäische medizinische Organisationen empfehlen den Einsatz von Psychostimulanzien bei ADHS (Banaschewski et al., 2017b; Canadian ADHD Resource Alliance, 2018; NICE, n.d.; World Federation of ADHD, 2019). Ausnahmen sind: das Vorliegen einer leichten ADHS-Symptomatik; zusätzlich vorliegende Beeinträchtigungen, bei welcher eine Therapie im Rahmen einer Psychoedukation und Verhaltensmanagement empfohlen wird; Kinder unter sechs Jahren, bei welchen eine Behandlung mit Verhaltensmanagement in Form von Elternteraining begonnen werden sollte

(medikamentöse Behandlung nur bei schweren oder nicht ansprechenden Fällen). In der aktuellen S3 Leitlinie wird bei Patienten mit schwerer Ausprägung, ab dem Schulalter oder bei mangelnder Wirksamkeit vorheriger nichtmedikamentöser Therapien, auf den Einsatz von Pharmaka zurückgegriffen (Banaschewski et al., 2017b). Die Unterteilung der ADHS-Medikamente erfolgt in Stimulanzien (z.B. Methylphenidat und Amphetamin), welche als Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer fungieren, und Nicht-Stimulanzien (z.B. Atomoxetin (ATX) und Guanfacin), welche als selektive Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer bzw. Alpha-2-Agonisten wirken (Mechler et al., 2021).

### **Pharmakologie ADHS-Arzneistoffe**

Um den Wirkmechanismus der ADHS-Arzneistoffe zu verstehen, ist es wichtig, die zwei Aufmerksamkeitssysteme, welche im präfrontalen Cortex lokalisiert sind, zu differenzieren. Unterschieden wird in ein vorderes und ein hinteres Aufmerksamkeitssystem, welche funktionell eng miteinander verknüpft sind (Clement und Schulz, 2011). Das vordere Aufmerksamkeitssystem, gesteuert durch den Neurotransmitter Dopamin, spielt eine wichtige Rolle für den Antrieb und die Motivation und bildet eine zentrale Schaltstation des Gehirns (Pliszka et al., 1996). Im hinteren Aufmerksamkeitssystem, gesteuert durch Noradrenalin, werden neu eingehende Reize erkannt und verarbeitet (Clement und Schulz, 2011). Ziel der ADHS-Pharmaka ist es, die bei ADHS auftretende inadäquate Katecholaminfreisetzung (Noradrenalin und Dopamin) zu kompensieren. Für eine optimale Behandlung der ADHS ist sowohl eine Unter- als auch eine Überdosierung der ADHS-Pharmaka zu vermeiden.

### **Studienlage**

In einer 2018 veröffentlichten Meta-Analyse, unter Einschluss von mehr als 10.000 Kindern und Erwachsenen, ergaben sich große Effekte für die Reduktion von ADHS-Symptomen unter Psychostimulanzien (Cortese et al., 2018). Der Erfolg zeigte sich sowohl in einer Verbesserung von Strukturdefiziten, als auch in einer Reduktion von Verhaltensauffälligkeiten und emotionaler Labilität (Childress und Sallee, 2015). In Deutschland ist Methylphenidat der meistverordnete Wirkstoff bei ADHS, gefolgt von Atomoxetin (Bachmann et al., 2017).

In einem 2017 veröffentlichten Review von Catalá-López et al. waren Methylphenidat und Amphetamin in ihrer Effektstärke dem Atomoxetin und Guanfacin überlegen, wobei die Kombination von Stimulanzien mit Verhaltenstherapie die besten Erfolgsraten in der ADHS Therapie hervorbrachte. Vor allem bei Nicht-Ansprechen

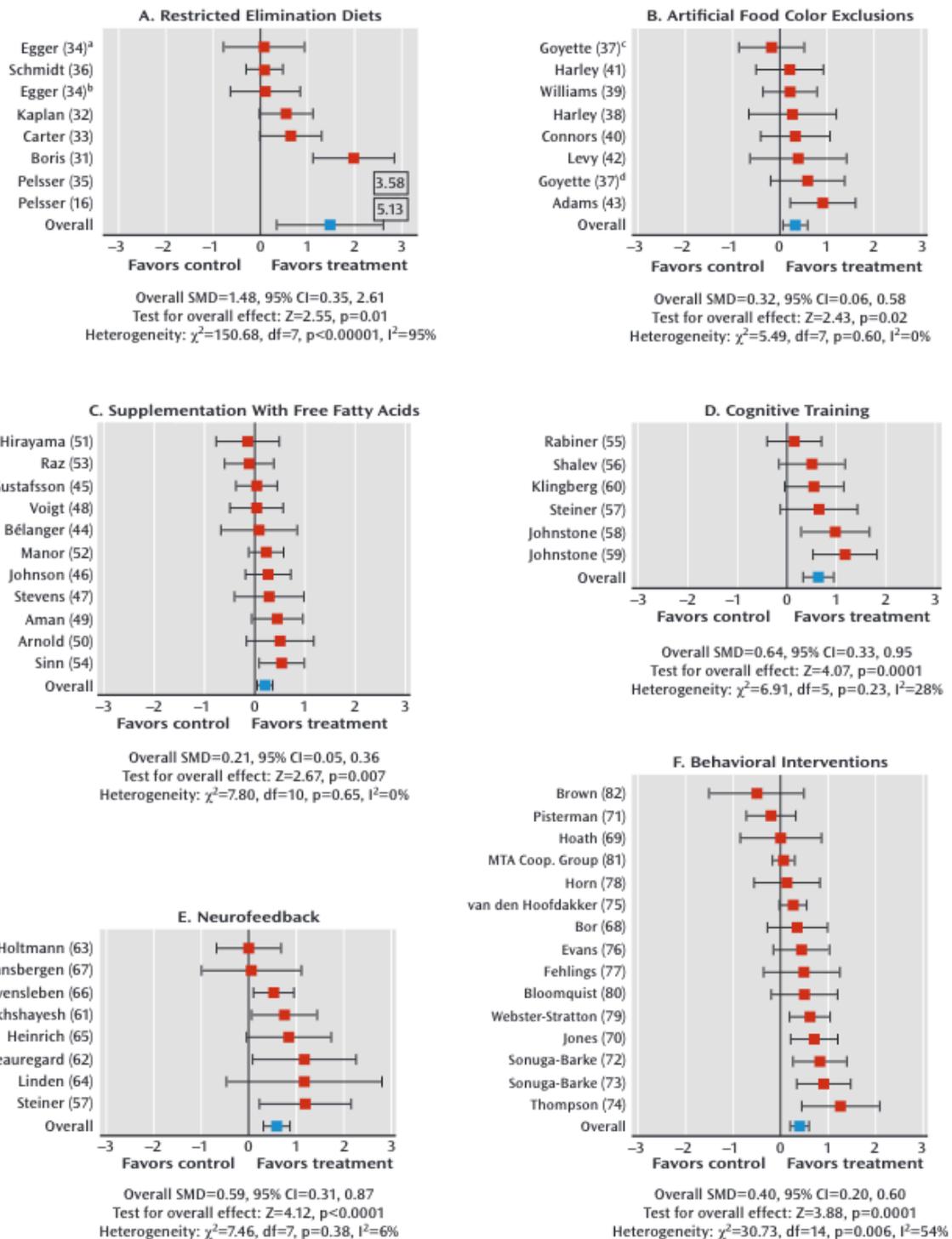
oder starken Nebenwirkungen der Stimulantien wird auf das Wirkprofil von Nicht-Stimulantien zurückgegriffen (Catalá-López et al., 2017). In den meisten Behandlungsrichtlinien werden die Nicht-Stimulantien als 2. Wahl gelistet, da sie im Vergleich zu Stimulantien eine geringere Responder-Rate sowie niedrigere Effektstärken aufweisen (Posner et al., 2020). Währenddessen es zu Psychostimulanzien viele Kurz-Zeit-Studien gibt, wurden Lang-Zeit Effekte wenig untersucht (Mechler et al., 2021). Die zur Behandlung von ADHS verschriebenen Psychostimulanzien sind in der Regel nicht 24 Stunden wirksam und können zudem Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Kopf und Magenschmerzen bedingen, welche häufig zum verfrühten Absetzen der Medikamente führen (Charach und Fernandez, 2013; Storebø et al., 2018). Auf Grundlage von 260 Studien wurde in einem Chochrane Review gezeigt, dass Methylphenidat das Risikoverhältnis für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, jegliche psychotische Störung und Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu keiner Intervention erhöht (Storebø et al., 2018).

Allgemein wird vor allem die Langzeitbehandlung mit Pharmaka als fragwürdig gesehen. Problematiken wie der Aufbau einer Medikamentenintoleranz, ADHS-bedingte Stigmatisierung und sozialer Widerstand gegen Medikamente treten in den Vordergrund, sodass ein dringender Bedarf an besserer Langzeitbehandlungen bei ADHS deutlich wird (Bussing et al., 2003; Molina et al., 2009)

## **NICHTPHARMAKOLOGISCHE THERAPIE**

Die nichtpharmakologische Therapie trägt aktuell als Zusatztherapie zur Verbesserung der ADHS-Symptomatik bei (Christiansen et al., 2019; Lambez et al., 2020). Eine relativ hohe Streubreite der Effektstärken von nichtpharmakologischen Therapien, welche durch methodische und persönliche Heterogenität bedingt sein könnte, ist erkennbar (Richardson et al., 2015). Gerade durch gefürchtete Nebenwirkungen und Folgeschäden der Pharmakotherapie besteht auf Seiten der Patienten (und/oder der Eltern) oft der Wunsch nach alternativen Therapiemöglichkeiten (Goldman et al., 1998; Searight et al., 2012; Wang et al., 2017).

Eine gute Übersicht zu verschiedenen non-pharmakologischen Therapien liefert das von Sonuga-Barke et al. (2013) veröffentlichte Review (siehe **Abbildung 6**). Besonders bei Eliminationsdiäten konnten hohe Effekte mit Cohen's  $d = 1,48$  gezeigt werden (Sonuga-Barke et al., 2013). Hierbei stechen wiederum die Effekte der Studien von Pelsser et al. (2009, 2011) hervor (Cohen's  $d = 3,58$ ; Cohen's  $d = 5,13$ ).



<sup>a</sup> Younger group in Egger et al. (34).  
<sup>b</sup> Older group in Egger et al. (34).  
<sup>c</sup> Experiment 1 in Goyette et al. (37).  
<sup>d</sup> Experiment 2 in Goyette et al. (37).

**Abbildung 6:** Nonpharmacological Interventions for ADHD forest plots with standardized mean difference (SMD), Effect size and Homogeneity Statistics for Meta-Analyses of the Six Domains Using Most Proximal Assessment; Quelle: Sonuga-Barke et al., 2013

### **Verhaltens- und Psychosoziale Therapie**

Als Mittel der Wahl für die Erstbehandlung bei Kinder unter 6 Jahren oder bei vorliegender leichter bis mittelschwerer ADHS zählen Verhaltensinterventionen im Rahmen einer psychosozialen Therapie (Banaschewski et al., 2017b; National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2009; Pliszka und AACAP Work Group on Quality Issues, 2007). In den USA ist Verhaltenstherapie die am häufigsten genutzte nicht pharmakologische Intervention bei Kindern und Erwachsenen mit ADHS (Danielson et al., 2018). Die verhaltenstherapeutischen Interventionsansätze können an das soziale Umfeld (eltern- und familienzentrierte Verfahren, kindergarten- oder schulzentrierte Interventionen) oder an die Patienten selbst gerichtet sein (Döpfner, 2013). Ziel ist es die problematischen Verhaltensweisen durch Elterntrainings, Eltern-Kind-Therapien, Spieltrainings, Selbstinstruktionstrainings oder Selbstmanagement Verfahren zu vermindern. Zusammenfassend zeigt sich für das Verhaltenstraining eine gemischte Evidenz (Charach et al., 2013; MTA Cooperative Group, 1999; Zwi et al., 2011).

### **Kognitives Training**

Durch kognitive Trainingsstrategien wird versucht Leistungen bestimmter neuropsychologischer Funktionen zu verbessern, um so die ADHS-Symptomatik verringern zu können (Coghill et al., 2014; Sonuga-Barke und Coghill, 2014). Die Trainingseinheiten erfolgen in der Regel über Computer und Mobiltelefone und unterliegen einer ständigen Neubewertung und Anpassung (Shalev et al., 2007; Vinogradov et al., 2012). Meta-Analysen deuteten auf eine mäßige Wirksamkeit des kognitiven Trainings hin (Cortese et al., 2015; Rapport et al., 2013).

### **Neurofeedback**

Patienten versuchen in der Elektroenzephalographie ihre Gehirnaktivität in Echtzeit entweder visuell oder akustisch zu modulieren. Dabei soll die Beta-Aktivität, welche bei Kindern mit ADHS häufig vermindert ist, gestärkt und die Theta-Aktivität vermindert werden. Die Beta Aktivität steht in einem positiven Zusammenhang mit der Aufmerksamkeit, wohingegen die Theta-Aktivität in einem negativen Zusammenhang mit der Wachsamkeit steht (Janssen et al., 2017). Obwohl Neurofeedback nur wenig Nebenwirkungen haben dürfte, handelt es sich um eine sehr zeitaufwendige und teure Intervention.

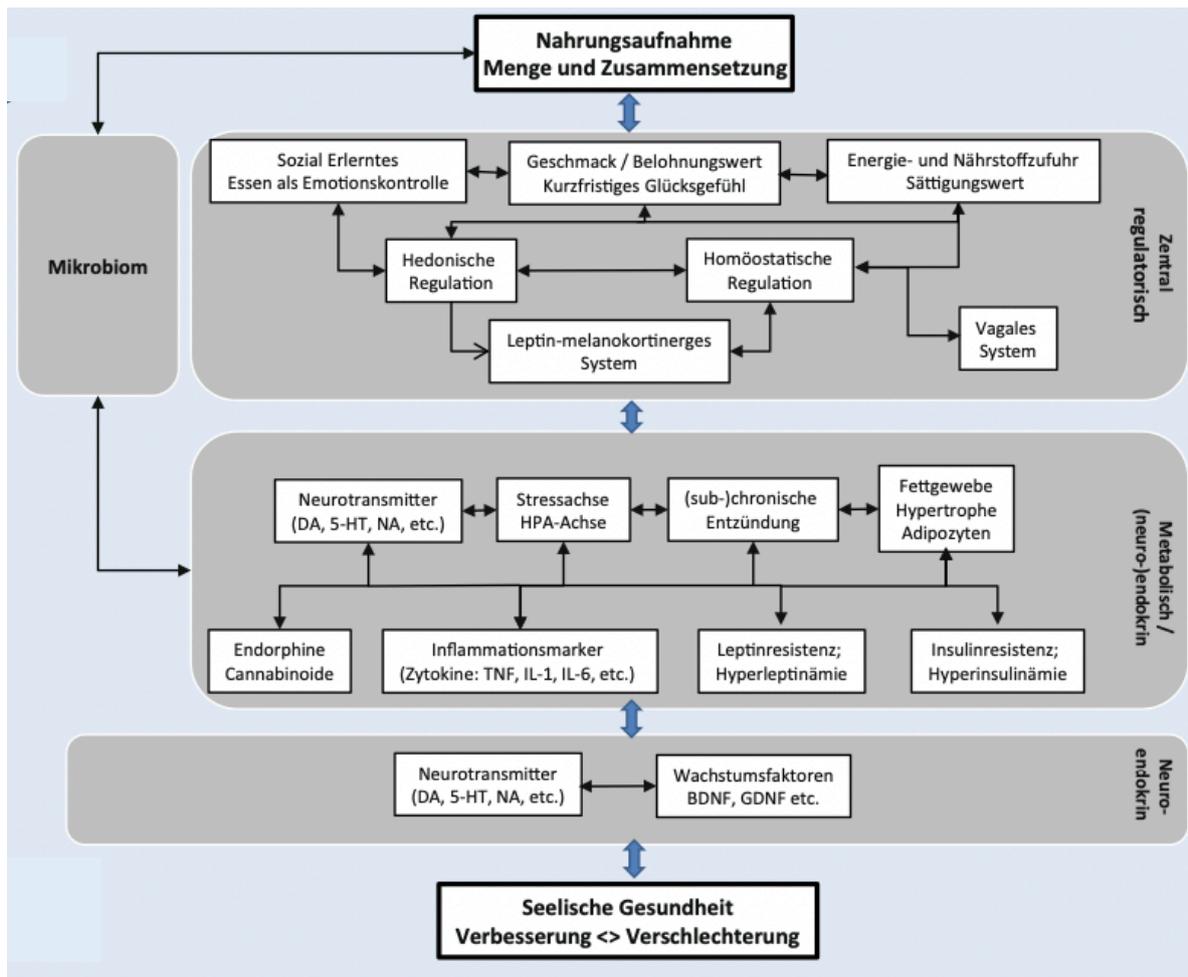
## **Ernährungsintervention**

Die meisten der aktuell durchgeführten diätischen Behandlungsstudien im Zusammenhang mit ADHS beziehen sich auf den Einfluss von Vitaminen, Mineralstoffen und mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Je nach Zusammensetzung der Stichprobe, der Messinstrumente oder der Nahrungsbestandteile, fallen die Ergebnisse recht unterschiedlich aus (Pelsser et al., 2017). Granero et al. (2021) untersuchte den Beitrag einer Eisen- und Zinksupplementierung gegen das Fortschreiten von ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Ausgehend von einem niedrigeren Zink- und Eisenspiegel verbunden mit höheren Symptomwerten vor der Behandlung, führte ein Ausgleich der grenzwertigen Zinkversorgung in den meisten Fällen zu einer Besserung der ADHS Symptomatik. Omega-3 und Omega-6 Fettsäuren in der Behandlung der ADHS zeigten in der Übersichtsarbeit von Händel et al. (2021) keine eindeutigen Ergebnisse für einen Nutzen. Eine weitere Hypothese, welche auf der Wirkung nicht toxischer Dosen von Koffein auf neuropharmakologische Wirkungen in Tierversuchen beruht, besagt, dass Koffein die spezifischen Symptome neurologischer Störungen beeinflussen könnte (Domenici et al., 2019). In einem Review von Vázquez et al. (2022) legte sich der Nutzen der Koffeinbehandlung auf die ADHS-Symptomatik in einer Verbesserung der Lernfähigkeit, des Erinnerungsvermögens und der Geruchsunterscheidung dar. Widersprüchliche Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich der Daten zu den Auswirkungen von Koffein auf die Bewegungsaktivität und Impulsivität (Vázquez et al., 2022). Wegen häufig auftretender Nahrungsmittelsensitivitäten bei betroffenen ADHS-Patienten stellt eine individualisierte Eliminationsdiät (Oligoantigene Diät) eine weitere Therapiemöglichkeit dar (Pelsser et al., 2009b). Spezifische Nahrungsmittel, welche die psychopathologischen Symptome verschlimmern können, konnten identifiziert werden und durch alternative Nahrungsmittel ersetzt werden. Verschiedene Studien zeigten, dass die Kombination aus dieser Diät und anschließender Nahrungsmittelüberprüfung wirksam war, um individuelle Nahrungsmittlempfindlichkeiten im Zusammenhang mit ADHS zu ermitteln (Dölp et al., 2020; Ly et al., 2017; Pelsser et al., 2017, 2009b; Yorgidis et al., 2021). In Kapitel 1.2.3 wird näher auf die Eliminationsdiäten eingegangen.

## 1.2. ZUSAMMENHANG PSYCHISCHE STÖRUNGEN UND ERNÄHRUNG

Dass Lebensmittel unerwünschte körperliche Reaktionen wie Ekzeme, Magen-Darm-Störungen und Asthma hervorrufen können, ist bekannt. Die hohe Komorbiditätsrate von Verhaltens- und körperlichen Beschwerden hat zu den Spekulationen geführt, dass Lebensmittel nicht nur Organe wie Haut, Magen-Darm-Trakt und Atmungssystem beeinflussen, sondern auch Auswirkungen auf das Gehirn haben könnten, welche sich wiederum in negativen Auswirkungen auf das Verhalten widerspiegeln (Millichap und Yee, 2012; Pelsser et al., 2009a; Sinn, 2008; Stevens et al., 2011). Seit dem 20. Jahrhundert wird versucht einen kausalen Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelaufnahme und Auswirkungen auf die menschliche Psyche herzustellen. Insbesondere Getreide- und Milchprodukte sind hierbei immer wieder Bestandteil von Untersuchungen (Ergün et al., 2018; Liester und Liester, 2018).

Die vermutete Interaktion zwischen Nahrungsaufnahme und seelischer Gesundheit ist komplex, wobei die Stärke der wechselseitigen Beeinflussung individuell unterschiedlich ausgeprägt sein kann (Libuda et al., 2017). Eine schematische Darstellung der wechselseitigen Zusammenhänge illustriert **Abbildung 7**. Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Nahrungsaufnahme und seelischer Gesundheit sind von neuroendokrinen, metabolischen, zentral regulatorischen Mechanismen und dem Mikrobiom abhängig. Nicht ohne Grund wird die Integration ernährungsmedizinischer Ansätze als „Nutritional Psychiatry“ in die Therapie und Prävention psychischer Störungen gefordert (Sarris et al., 2015). Der Einfluss der Ernährung auf psychische Störungen wurde vor allem in Bezug auf depressive Störungen intensiv untersucht. In einer Metaanalyse von 41 Beobachtungsstudien zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen verschiedenen Indizes der Ernährungsqualität und dem Risiko für Depressionen (Lassale et al., 2019). Drei verschiedene Wirkmechanismen werden im Zusammenhang zwischen Ernährung und Depression diskutiert: die Beeinflussung des oxidativen Stresses, die chronische Inflammation und die Darm-Hirn-Achse (Lassale et al., 2019).



**Abbildung 7:** Vereinfachte schematische Darstellung der wechselseitigen Zusammenhänge zwischen Nahrungsaufnahme und seelischer Gesundheit; Quelle: Libuda et al., 2017

### 1.2.1. NAHRUNGSMITTELUNVERTRÄGLICHKEITEN

Laut der European Academy of Allergy and Clinical Immunology versteht man unter einer "Nahrungsmittelunverträglichkeit" (NMU) alle reproduzierbaren gesundheitlichen Beschwerden, die im Zusammenhang mit dem Verzehr von Lebensmitteln bzw. deren Inhaltsstoffen auftreten können (Boyce et al., 2010). Die NMU werden in funktionelle und strukturelle NMU unterteilt. Während der funktionell bedingten Nahrungsmittelunverträglichkeit nur eine isolierte Funktionsstörung zugrunde liegt, zeigt sich bei der strukturell bedingten NMU die Ursache in einer anatomisch-morphologisch belegbaren Erkrankung mit Strukturveränderung des Gastrointestinaltraktes (Zopf et al., 2009). Die funktionell verursachten NMU werden wiederum in toxische, bedingt durch Toxinwirkungen, und nicht toxische Reaktionen differenziert (Magistro, 2020). Zu den nicht toxischen, immunologischen Reaktionen zählt die Nahrungsmittelallergie, welche aufgrund immunologischer Reaktionen, nach

Zufuhr eines Nahrungsmittels, vielfältige klinische Symptome hervorrufen kann (Leitzmann und Menne, 2018). Allergien auf verschiedene Nahrungsmittel werden durch erhöhte Immunglobulin E Werte ermittelt und zählen zu den Sofortreaktionen, während Typ-III Nahrungsmittel-Allergien verzögert auftreten. Nicht immunologisch nachweisbare NMU sind bis heute lediglich auf Basis von Ausschlussdiäten, Ernährungstagebüchern oder Provokationstests möglich. Ein kostspieliger Nachweis, welcher für die Routinediagnostik zu aufwendig wäre, stellt ein spezielles Koloskopieverfahren zur Darstellung der Reaktion in den Darmepithelien dar (Fritscher-Ravens et al., 2014).

Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Nahrungsmittelallergien werden von Patienten im allgemeinen Sprachgebrauch häufig vermischt, sodass viele ihre Unverträglichkeit fälschlicherweise als Allergie bezeichnen. Die Nahrungsmittelunverträglichkeit ist nicht mit der Nahrungsmittelallergie gleichzusetzen. Nur bei ein bis fünf Prozent der Erwachsenen in Industrieländern liegt eine Allergie gegen ein Nahrungsmittel vor, wobei der Anteil der Nahrungsmittelunverträglichkeiten mit 20 %, um das fünf bis 20-fache höher liegt (Magistro, 2020).

Zu einem der bekanntesten Beispiele einer Nahrungsmittelunverträglichkeit zählt die Zöliakie. Eine chronische, entzündliche Reaktion der Darmschleimhaut auf das Eiweiß „Gluten“ ist der Auslöser (Lindfors et al., 2019). Neben einer chronischen Entzündung, kann infolge von Weizenkonsum eine IgE-vermittelte Lebensmittelallergie, welche als „Weizenallergie“ definiert ist, auftreten (Cianferoni, 2016). Nicht außer Acht zu lassen ist zudem die Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität (NZNWWWS), welche eine weitere Unverträglichkeitsreaktion auf Getreide darstellt (Andresen et al., 2018). Diese unterscheidet sich von der Zöliakie und Weizenallergie darin, dass sie (bisher) nicht immunologisch nachweisbar ist, aber unter Einhaltung von glutenfreier Nahrung eine Verbesserung der Symptomatik eintritt (Andresen et al., 2018). Sowohl intestinale Symptomatiken wie Blähungen, abdominale Schmerzen und Flatulenzen, als auch extraintestinale Symptomatiken wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Depressionen, Aufmerksamkeitsstörungen können auftreten (Ford, 2009; Guandalini und Polanco, 2015). Als Auslöser wurden in den letzten Jahre am häufigsten Gluten (Zöliakie unabhängig), fermentierbare Oligo-, Di-, Monosaccharide und Polyole (FODMAPS), Exorphine, Weizenkeim-Agglutinin und Amylase-Trypsin-Inhibitoren diskutiert (Biesiekierski et al., 2013; Leccioli et al., 2017; Trivedi et al., 2014).

In weniger als 25 % der Fälle von Nahrungsmittelunverträglichkeiten manifestieren sich die hervorgerufenen Symptome ausschließlich im Bereich des Magen-Darm-Trakts. Beschwerden können allumfassend unter anderem den Gastrointestinaltrakt, die Haut, den Respirationstrakt, den Oropharynx, die Augen und das ZNS betreffen (Bischoff, 2006; Zopf et al., 2009).

### 1.2.2. ADHS UND ALLERGIEN / UNVERTRÄGLICHKEITEN

Jeder Vierte ist heutzutage von Allergien betroffen (Robert Koch-Institut, 2017). Bei Patienten mit ADHS liegt die Prävalenzrate der Allergien mit 70 % deutlich über dem Durchschnitt der Bevölkerung (Schnoll et al., 2003). Miyazaki et al. zeigten in ihrer 2017 veröffentlichten Meta-Analyse, dass bei Kindern mit ADHS allergische Rhinitiden, atopische Dermatitis und allergische Konjunktivitis häufiger auftraten als bei Kindern der Kontrollgruppe. In einer landesweiten repräsentativen Stichprobe von US-Kindern fanden Xu et al. (2022) einen signifikanten und positiven Zusammenhang zwischen Atemwegsallergien, Hautallergien und ADHS genauso wie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten und ADHS. Da allergische Reaktionen zu einer unausgeglichenen cholinergen bzw. adrenergen Aktivität im zentralen Nervensystem führen können, wird schon länger vermutet, dass ADHS eine Komplikation einer Unverträglichkeit oder Allergie sein könnte (Marshall, 1989). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bestimmte Stimuli wie der Verzehr von normalen Mengen bestimmter Nahrungsmittel oder die Exposition gegenüber Pollen, welche von gesunden Probanden problemlos toleriert wurden, sowohl bei einer Unverträglichkeit/Allergie als auch bei ADHS bestimmte Symptome hervorrief (Boris und Goldblatt, 2004; Egger et al. 1992; Pelsser und Buitelaar, 2002). Schon Rapp (1978) setzte einen Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Hyperaktivität voraus. Pelsser et al. postulierten 2009, dass es sich bei ADHS bei einigen Kindern auch um eine allergische Störung oder Unverträglichkeit handeln könnte. Die Hypothese beruht ebenfalls auf einem Vergleich der Mechanismen, die der Entwicklung von ADHS und allergischen Störungen zugrunde liegen (Pelsser et al., 2009a). Demnach kann ADHS den anerkannten Kriterien für eine Überempfindlichkeit, Allergie und Atopie entsprechen (Pelsser et al., 2009a). Laut der aktuellen AWMF Leitlinie „Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien“ ist eine Karenz die wichtigste therapeutische Intervention, um die Auslösung von Beschwerden zu verhindern. Eine angemessene Eliminationsdiät wird dabei als

tragende Säule im Management einer Nahrungsmittelallergie empfohlen (Worm et al., 2021). Wird der Kreis zwischen Allergie, Nahrungsmittelunverträglichkeit und ADHS geschlossen, könnte auch bei ADHS eine mögliche Therapie-Alternative in der Karenz des ADHS-auslösenden Allergens gesehen werden. Interessanterweise zeigten Kinder, welche hyperaktiv auf bestimmte Nahrungsmittel reagierten, wie vielleicht zu erwarten, keine korrelierenden positiven Ergebnisse in den durchgeführten Prick-Testungen der provozierenden Nahrungsmittel (Egger et al., 1985). ADHS könnte somit in Verbindung mit einer nicht IgE ausgelösten Reaktion auf Nahrungsmittel stehen (Ly et al., 2017; Pelsser et al., 2009a).

### 1.2.3. ADHS UND ELIMINATIONSDIÄTEN

Trotz stetig zunehmender Verordnungszahlen von ADHS-Pharmaka, seit ihrer Einführung in den 1960er Jahren, ist eine immer wieder aufflammende Popularität ernährungsbezogener Maßnahmen bei ADHS festzustellen (Eckert, 2014). Noch 15 Jahre bevor Bradley mit Amphetaminen erstmals eine Symptomreduktion bei auffälligen Kindern erzielen konnte (Strohl, 2011), beschrieb Shannon im Jahr 1922 vermehrt Unruhe und Schlafstörungen bei Kindern in Verbindung mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten (Shannon, 1922). Nach Elimination der auffälligen Nahrungsmittel konnte er eine Besserung der Symptomatik feststellen (Shannon, 1922). Die Kontroverse rund um den Zusammenhang zwischen ADHS-Symptomen und Unverträglichkeiten oder Überempfindlichkeiten gegenüber bestimmten Lebensmittelzusatzstoffen wurde erneut vor 40 Jahren durch den Pädiater Benjamin Feingold aufgegriffen (Feingold, 1975). Neben dem Verzicht auf oder der Einschränkung von bestimmten Lebensmitteln oder Bestandteilen wie Zusatzstoffen, wurden auch Stimmen zur Nahrungsergänzung zur positiven Beeinflussung der ADHS-Symptomatik laut (Gillies et al., 2012). Der Begriff „Diät“ stammt vom altgriechischen „diaita“ und bedeutet „Lebensführung“ / „Lebensweise“. Im deutschsprachigen Raum wird die klassische Diät, in Form von bestimmten Ernährungsweisen, zur Gewichtsab- oder zunahme sowie zu Behandlung von Krankheiten angewandt.

Die Eliminationsdiät, welche eine spezielle Form der Diäten darstellt, hat zum Ziel unverträgliche Stoffe aus der täglichen Nahrung zu eliminieren (Eckert, 2014). Es werden drei Hauptformen unterschieden (Nigg und Holton, 2014): eine Ausschlussdiät für ein einziges verdächtiges Lebensmittel, eine Ausschlussdiät für mehrere

verdächtige Nahrungsmittel, eine Diät mit wenigen Nahrungsmitteln (Oligoantigene Diät). Alle Eliminationsdiäten folgen demselben zweistufigen Verfahren (Nigg und Holton, 2014): Nach dem Einhalten der Diät für eine bestimmte Zeit und mit Abklingen der Symptome, werden die Lebensmittel wiedereingeführt um zu testen, ob die Symptome wieder auftreten.

### **FEINGOLDDIÄT**

Die Feingolddiät, welche in den 1970er Jahren große Popularität erfuhr, basiert auf der Elimination von synthetischen Farb- und Aromastoffen sowie Salicylaten aus der Ernährung. Sie umfasst den Verzicht auf Äpfel, Trauben, Wurstaufschnitt, Würstchen und Getränken mit künstlichen Aromastoffen und färbenden Agenzien, wobei der Verzehr von Grapefruit, Birne, Ananas, Banane, Rindfleisch, Lammfleisch, Ei, Weißbrot oder bestimmten Cerealien erlaubt ist (Millichap und Yee, 2012). Feingold und Goyette publizierten Studienerfolge mit einer Verbesserung der ADHS-Symptomatik bei betroffenen Kindern von über 50 % (Feingold, 1975; Goyette et al., 1978). Darauf folgende Studien konnten die Erfolge jedoch nicht in dem Ausmaß bestätigen (Connors et al., 1976; Harley et al., 1978). Nachdem das Interesse an Zusatzstoffen in Verbindung mit ADHS in den Jahren zwischen 1990 bis 2010 abnahm, ergab eine neuere Literaturzusammenfassung eine Sensibilität auf 100 mg synthetische Farbstoffe bei 65-85 % der Kinder (Connolly et al., 2010; Stevens et al., 2011; Stevenson et al., 2010). Zusammenfassend bestätigte eine Meta-Analyse klinischer Studien zu synthetischen Lebensmittelfarbstoffen bei ADHS, dass einige Kinder mit ADHS von einer Eliminationsdiät nach Feingold profitieren (Nigg et al., 2012).

### **PHOSPHATARME „HAFERDIÄT“**

Ende der 70er Jahre beobachtete Hertha Hafer, dass phosphathaltige Nahrungsmittel bei ihrem Adoptivsohn ADHS-typische Symptome auslöste (Hafer, 1998). Die Ursache vermutete sie in einer Funktionsstörung des Noradrenalins durch ein entstandenes Ungleichgewicht des Säure-Basenhaushalts. Durch diese Funktionsstörung resultiere eine gestörte Weiterleitung der Nervensignale (Hafer, 1998). Bei näherer wissenschaftlicher Überprüfung der phosphatarmer „Haferdiät“ konnten keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden (Baerlocher, 1991; Bergmann, 2017).

## **OLIGOANTIGENE DIÄT**

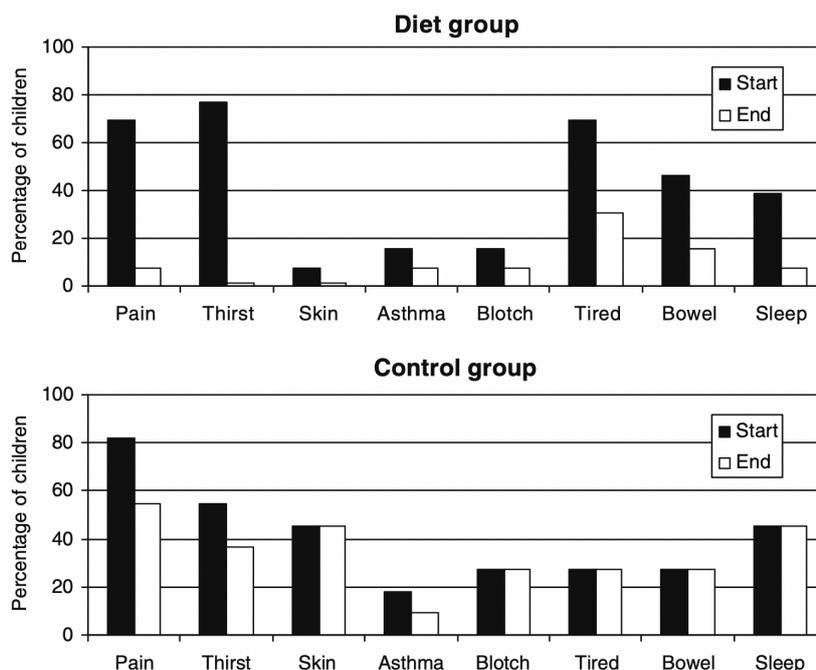
Auf die von Feingold und Hafer durchgeführten Studien folgten weitere Studien nach dem Prinzip der Eliminationsdiät. Rapp stellte 1978 die Hypothese auf, dass Unverträglichkeitsreaktionen auf ein Nahrungsmittel eine mögliche Ursache der ADHS sein könnten. In diesem Zusammenhang stellte Egger im Jahr 1991 die Vermutung auf, dass durch Nahrungsmittelbestandteile, Neurotransmitter und gastrointestinale Hormone die zerebrale Perfusion beeinflusst werde. Genau diese sensitiven Lebensmittelallergene versucht die Oligoantigene Diät aus der täglichen Nahrung zu eliminieren (Eckert, 2014). Die Diätform dient zu diagnostischen Zwecken und stellt somit nur eine vorübergehende Ernährungsform dar. In der ersten Phase der Diät, welche ca. zwei bis vier Wochen dauert, besteht der Speiseplan aus nur wenigen, erfahrungsgemäß hypoallergenen Nahrungsmitteln (Egger et al., 1985; Stolla, 1987). Lebensmittel die bekanntermaßen häufig Reaktionen auslösen sind Kuhmilch, Käse, Weizen-Cerealien, Eier, Schokolade, Nüsse und Zitrusfrüchte. Besonders hypoallergene Lebensmittel sind dagegen Lammfleisch, Tomaten, Kartoffeln, Birnen und Erbsen (Millichap und Yee, 2012). Theoretisch können die erfahrungsgemäß hypoallergenen Lebensmittel ebenfalls eine allergische Reaktion auslösen, da dies bei keinem Nahrungsmittel zu 100 % ausgeschlossen werden kann. Um eine „non-allergene“ Ernährung zu ermöglichen, stellt das Fasten die einzige Möglichkeit dar. Da Fasten mit weitaus mehr Beeinträchtigung im Alltag verbunden wäre, scheint die hypoallergene Ernährung dem Fasten überlegen. Bei eindeutiger Besserung der ADHS-Symptomatik nach der Eliminationsdiät folgt die einzelne Wiedereinführung der zuvor ausgeschlossenen Lebensmittel im Abstand von mehreren Tagen. Mithilfe von verschiedenen Fragebögen wird die Reaktion der Lebensmittel auf die ADHS-Symptomatik der Probanden dokumentiert, um die provozierenden Nahrungsmittel zu identifizieren. In einer der ersten dazu durchgeführten Studien von Egger zeigte sich bei 82 % der behandelten 76 ADHS-Patienten eine verbesserte Symptomatik und bei 29 % sogar eine Normalisierung des Verhaltens (Egger et al., 1985). Kaplan et al. führten im Jahr 1989 eine Studie durch, in welcher 42 % der teilnehmenden Kinder nach einer Oligoantigenen Diät eine Verhaltensbesserung von ca. 50 % in der Conners Skala aufwiesen. 1993 publizierten Carter et al. eine doppelblinde Studie, bei welcher von 78 Probanden 76 % eine Besserung der Symptomatik unter einer Oligoantigenen Diät erfuhren. Die klassische Oligoantigene Diät nach Egger (1985) wurde durch Forschungen von Carter (1993), Hiedl (2004,) Kaplan (1989) und Schulte-Körne

(1996) durch die erweiterte Oligoantigene Diät ersetzt (Hiedl, Stephan, 2004). Hiedl (2004) sieht bei Kindern mit nahrungsmittelinduziertem hyperkinetischem Syndrom einen möglichen Pathomechanismus der Oligoantigenen Diät in der Erhöhung der vasoaktiven intestinalen Polypeptid(VIP)-Rezeptordichte. Der Neurotransmitter VIP spielt innerhalb der „brain-gut“ Achse eine wichtige Rolle und könnte somit als eine Kommunikationsstelle zwischen Nahrung und Gehirn wirken. Pelsser et al. veröffentlichten im Jahr 2002, 2009 und 2011 verschiedene Studien zur Durchführung und Wirksamkeit der Oligoantigenen Diät, bei welcher sie positive Effekte zeigen konnten. Die 2011 durchgeführte randomisierte, kontrollierte Studie mit 100 Kindern beobachtete die Reaktion unter einer Oligoantigenen Diät mit anschließendem Verzehr von provozierenden Nahrungsmitteln. Nach erneuter Elimination der provozierenden Nahrungsmitteln zeigte sich bei 63 % der Patienten wieder eine Verbesserung (Pelsser et al., 2011). In Deutschland wurden Studien zur Anwendung einer Oligoantigenen Diät bereits in den Zentren Marburg (Schulte-Körne et al., 1996), München (Hiedl, Stephan, 2004) und Rüdesheim (Müller, 2008) durchgeführt. Frau Müller berichtete, im Rahmen eines Pilotprojektes des hessischen Gesundheitsministeriums, von Verringerungen des Symptomscores der Conner Skala um 43,76 % (der Elterneinschätzung) nach einer Oligoantigenen Diät. Die Ergebnisse von Marburg hingegen zeigten subjektiv eine positive Einschätzung in Fragebogen und Interview, jedoch fehlten objektive Wirksamkeitsnachweise (Schulte-Körne et al., 1996). Insgesamt war die Responder-Rate in der Marburger Studie mit 9 von 40 Kindern relativ gering (Schulte-Körne et al., 1996). Die Therapieerfolge und Follow-Up Ergebnisse einer Oligoantigenen Diät konnten durch eine aktuelle Studie von Pelsser weiter belegt werden (Pelsser et al., 2020). In der dazugehörigen Studie gingen 60 % der 57 teilnehmenden Kinder als Responder, mit einer Verhaltensbesserung größer 40 %, hervor. Von den 34 Patienten, welche die Wiedereinführungsphase durchliefen, wendeten 54 % auch nach 6 Monaten die Diät noch an (Pelsser et al., 2020). 78 % der zuvor pharmakotherapierten Patienten waren auf keine medikamentöse Behandlung mehr angewiesen. Dennoch wiesen Studien immer wieder auf ein gemischtes Bild bezüglich der Effektivität der Oligoantigenen Diät hin: Als problematisch wird vor allem die Komplexität der Diät, die Umsetzung innerhalb des Haushaltes, sowie die Schwierigkeit der Randomisierung der Studie gesehen (Millichap und Yee, 2012). Eine von Hurt et al. (2011) veröffentlichte Literaturübersicht über Oligoantigene Diäten bei

Patienten mit ADHS empfiehlt diese als mögliche Begleittherapie zu einer konventionellen Pharmakotherapie für bestimmte Patientengruppen.

#### 1.2.4. WEITERE ANWENDUNGEN VON ELIMINATIONSDIÄTEN

Im Rahmen der Wirksamkeit einer Oligoantigenen Diät bei Patienten mit ADHS untersuchten Pelsser et al. (2010) die zusätzliche Wirkung der Diät auf körperliche Beschwerden (einschließlich Schlafbeschwerden) der Probanden. Innerhalb der Diät-Gruppe konnte bei 77 % der Kinder eine Symptomreduktion bewirkt werden. Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, gesteigerter Durst, vermehrtes Schwitzen und Schlafbeschwerden verbesserten sich in der Diätgruppe signifikant  $p < 0,05$ . (siehe **Abbildung 8**). Dies führt zu der Annahme, dass das Wirkspektrum einer Oligoantigenen Diät nicht nur spezifisch auf die ADHS-Symptomatik wirkt.



**Abbildung 8:** Physical and sleep complaints in the diet group and the control group at start and endpoint; pain=headaches/abdominal pains or growing pains, thirst: unusual thirst or unusual perspiration, asthma=asthma or persisting cold (rhinitis), blotch=blotches in the face/red ears/red-edged mouth or bags under the eyes, tired=tiredness, bowel=diarrhoea/constipation or flatulence, sleep=sleeping in or sleeping on; Quelle: Pelsser et al., 2010

Nicht nur die Arbeitsgruppe um Pelsser et al. stellte 2010 einen solchen Zusammenhang her. Im Jahr 1978 beobachtete Rapp, dass Nahrungsmittel, neben dem Auslösen von Hyperaktivität, zugleich in Zusammenhang mit anderen chronisch-

körperlichen Beschwerden gebracht werden können. Bei 15 von 23 in die Diät-Studie eingeschlossenen hyperaktiven Probanden verbesserten sich vorhandene chronische Symptome wie gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Muskelschmerzen nach der Diät (Pelsser et al., 2010). In den zusätzlich von Pelsser et al. (2010) durchgeführten sublingualen Nahrungsmitteltestungen, konnten neben der Hyperaktivität Symptome wie Magenschmerzen, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Nasenbeschwerden und Depressionen durch spezifische Nahrungsmittel provoziert werden (siehe **Abbildung 9**).

<b>Symptoms</b>	<b>Milk</b>	<b>Wheat</b>	<b>Egg</b>	<b>Cocoa</b>	<b>Corn</b>	<b>Sugar</b>
Hyperactivity	6	3	2	4	5	7
Stomach ache	2			4	1	1
Leg ache	1					
Incontinence		1			1	
Irritability				1	2	2
Headache	1		1	1	1	
Puffy eyes					1	
Nose symptoms			1	1	1	
Bad breath			1			
Depression	1					

\*Three patients discontinued study. Twenty-one completed ingestion challenge. All blanks represent zero frequencies.

**Abbildung 9:** Symptoms associated with single food ingestion challenge tests; Quelle: Rapp, 1978

In der 2020 durchgeführten Studie von Pelsser et al. konnte durch die Diät, bei einer zusätzlich vorhandenen ODD der Patienten, ebenfalls eine Besserung in 76 % der Fälle erzielt werden.

Blickt man über das Krankheitsbild der ADHS hinaus, finden sich in der Literatur weitere erfolgreiche Therapieanwendungen einer Oligoantigenen Diät (Chey, 2019; Gazerani, 2020; Groetch et al., 2017; Jackson et al., 2012; Lim et al., 2017; Martin und Vij, 2016; Motoyama et al., 2022).

Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wird ein Zusammenhang zwischen einer möglichen negativen Wirkung von Getreide auf Menschen mit Psychosen beziehungsweise Schizophrenie vermutet (Lachance und McKenzie, 2014). Neben der Zöliakie als Erkrankung werden noch andere Verstärker von psychischen Leiden oder Nahrungsmittelbestandteile als Auslöser der Schizophrenie bei diversen Personengruppen vermutet (Biesiekierski et al., 2013; Leccioli et al., 2017; Trivedi et al., 2014). Eine Symptombesserung der betroffenen Patienten konnte unter einer Gluten/Getreide-freien Diät erzielt werden (Jackson et al., 2012; Motoyama et al.,

2022). Groetch et al. (2017) therapierten die eosinophile Ösophagitis, welche eine chronische, immunvermittelte Erkrankung der Speiseröhre darstellt, mit verschiedenen Eliminationsdiäten. In dieser und weiteren von Lucendo und Molina-Infante (2020), Molina-Infante und Lucendo (2018) und Vinit et al. (2019) publizierten aktuellen Studien erwies sich eine Eliminationsdiät als wirksame, medikamentenfreie Therapieform in der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis. Zudem konnten Eliminationsdiäten die Häufigkeit von Kopfschmerzen/Migräne bei betroffenen Patienten signifikant im Vergleich zum Ausgangszeitraum verringern (Martin und Vij, 2016). Das von Hindiyeh et al. (2020) veröffentlichte Review kam zu dem Schluss, dass die meisten Diätmaßnahmen, wie fettarme Diäten und Eliminationsdiäten, zu einem Rückgang der Häufigkeit von Migräneanfällen führten. Egger, welcher wie oben beschreiben, 1985 den Zusammenhang zwischen Nahrungsmittelsensitivitäten und ADHS herstellte, untersuchte zwei Jahre zuvor den Zusammenhang zwischen einer Oligoantigenen Diät und Migräne (Egger et al., 1983). Von 88 Patienten erholten sich 93 % von den Migränebeschwerden bei Durchführung einer Oligoantigenen Diät. Diskutiert wird auch die Durchführung von Eliminationsdiäten als Therapiemöglichkeit bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Eine systematische Übersichtsarbeit von Cochrane (Bath-Hextall et al., 2008) zeigte, dass sich eine Eliminierung von Ei aus der Ernährung bei Patienten mit atopischer Dermatitis und einem positiven spezifischem IgE gegen Ei als vorteilhaft erwies. Bei der Behandlung von Patienten mit Reizdarmsyndrom sind diätetische Maßnahmen zu einer tragenden Säule geworden. Näher haben sich dabei die Eliminationsdiäten bei einer Untergruppe von Patienten als wirksam erwiesen (Chey, 2019). Dabei wird es entscheidend sein, Strategien zu entwickeln, die die Symptome in Kombination mit Biomarkern nutzen, um Patienten mit Reizdarmsyndrom nach ihrer Pathophysiologie zu analysieren und so den Anbietern zu helfen, die richtige Behandlung für den richtigen Patienten auszuwählen (Chey, 2019). Bekannt ist außerdem, dass die Ernährung einen Einfluss auf das Auftreten von Depressionen haben kann (Upton, 2022). Nahrungsmittel mit einem hoch inflammatorischen oder hoch glykämischen Index stehen in Verdacht sich negativ auf die depressive Symptomatik auszuwirken, sodass die Elimination dieser zur Symptomreduktion beitragen könnte (Lucas et al., 2014; Rahimlou et al., 2018). Zusammenfassend wird deutlich, dass Eliminationsdiäten bei ganz unterschiedlichen Krankheitsbildern erfolgreich Anwendung finden.

### 1.3. CHILD BEHAVIOR CHECKLIST/4-18 (CBCL/4-18)

Einer der Fragebögen zur Erfassung und Diagnostik von psychischen Auffälligkeiten ist die Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL/4-18). Die Checklist dient bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 18 Jahren als Instrument zur Fremderfassung der Kompetenzen und klinisch relevanten Verhaltensauffälligkeiten durch die Eltern. Sie ist Bestandteil einer multimodalen Verhaltens- und Psychodiagnostik im Bereich psychischer Auffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter. Weltweit dient die Checklist zur Erfassung von Auswirkungen spezifischer Belastungen, zur Behandlungsevaluation und bei Studien zur Erfassung der Invulnerabilität (Renschmidt und Walter, 1990). Mit hoher Wahrscheinlichkeit kann mithilfe der Checklist zwischen Kindern mit und ohne psychischen Problemen differenziert werden (Achenbach, 1991; Schmeck et al., 2001). Das amerikanische Original des vorliegenden deutschen Fragebogens ist die Child Behavior Checklist von Achenbach (1991). Diese wurde von Achenbach und Edelbrock 1983 erstellt und von Achenbach 1991 weiterentwickelt (Achenbach, 1991). Die vorliegende Übersetzung des Fragebogens wurde von der Arbeitsgruppe Deutsche Behavior Checklist durchgeführt (1998) und empirischen Überprüfungen unterzogen. Abweichungen zwischen der englischen und deutschen Fassung konnten kaum gezeigt werden (Schmeck et al., 2001).

Im Fragebogen werden in zwei voneinander getrennten Abschnitten die Kompetenzen und psychischen Auffälligkeiten der Kinder und Jugendlichen erfasst.

Im ersten Teil werden die Kompetenzen des Kindes bzw. Jugendlichen in den Bereichen Aktivitäten, soziale Kompetenzen und Schule mit Hilfe von 15 Items erhoben. Der zweite Teil thematisiert problematische Verhaltensweisen und Einzelsymptome verteilt auf 120 Fragen (siehe

**Abbildung 10**). Diese Fragen sind von den Eltern auf drei Stufen (0 = nicht zutreffend, 1 = etwas/manchmal, 2 = genau/häufig) zu bewerten, wobei zwei von den 120 Fragen die Möglichkeit bieten handschriftlich Auffälligkeiten zu ergänzen.

118 von 120 Items werden acht Skalen erster Ordnung (Syndromskalen) zugeteilt:

- (1) sozialer Rückzug
- (2) körperliche Beschwerden
- (3) ängstlich / depressiv
- (4) soziale Probleme
- (5) schizoid / zwanghaft
- (6) Aufmerksamkeitsprobleme
- (7) dissoziales Verhalten
- (8) aggressives Verhalten

Ergänzend werden zwei Skalen zweiter Ordnung (Faktorenskalen) abgeleitet. Die Skalen 1, 2 und 3 werden zum Score der „Internalisierung“, die Skalen 7 und 8 zu dem der „Externalisierung“ zusammengefasst.

Hohe Ausprägungen auf den Syndromskalen entsprechen keinen psychiatrischen Diagnosen. Sie dienen lediglich als Anhaltspunkt dafür, die einzelnen Items genauer zu überprüfen und die Eltern und Patienten gezielt weiter zu befragen (Döpfner et al., 1994). Alle Items, bis auf zwei, werden in dem Gesamt CBCL Score erfasst. Es ergibt sich ein maximaler Gesamt CBCL Score von  $118 \times 2$  Punkten = 236 Punkten.

Neben den Kompetenzen und psychischen Auffälligkeiten, werden zu Beginn des Fragebogens folgende Merkmale der Kinder und Jugendlichen erhoben: Name, Geschlecht, Alter, Geburtsdatum, Datum, Tätigkeit der Mutter, Tätigkeit des Vaters, auszufüllende Person (Mutter, Vater, Andere).

(1) sozialer Rückzug	(2) körperliche Beschwerden	(3) ängstlich / depressiv	(4) soziale Probleme
42 lieber allein	51 schwindelig	12 einsam	1 verhält sich jung
65 spricht nicht	54 müde	14 weint	11 klammert
69 verschlossen	56a Schmerzen	31 Angst/Schlimmes	25 kommt n. aus
75 scheu	56b Kopfschmerz	32 perfekt	38 wird gehänselt
80 starrt ins Leere	56c Übelkeit	33 ungeliebt	48 nicht beliebt
88 schmollt	56d Augenprobleme	34 Andere e. antun	55 Übergewicht
102 wenig aktiv	56e Hautprobleme	35 wertlos	62 tapsig
103 traurig	56f Bauchschmerzen	45 nervös	64 lieber m. Jünger.
111 sozialer Rückzug	56g Erbrechen	50 ängstlich	
		52 Schuldgefühle	
		71 befangen	
		89 misstrauisch	
		103 traurig	
		112 Sorgen	

**Internalisierung = (1)+(2)+(3)–Frage 103**

(5) schizoid / zwanghaft	(6) Aufmerksamkeitsprobleme	(7) dissoziales Verhalten	(8) aggressives Verhalten
9 Zwangsdanken	1 verhält sich zu jung	26 nicht schuldig	3 streitet viel
40 hört Dinge	8 Konzentration	39 schl. Umgang	7 gibt an
66 Zwangshaltung	10 unruhig	43 lügt	16 gemein zu Andern
70 sieht Dinge	13 verwirrt	63 lieber m. Älteren	19 verl. Beachtung
80 starrt ins Leere	17 Tagträume	67 weglaufen	20. zerstört Eigenes
84 selts. Verhalten	41 impulsiv	72 Feuer legen	21 zerstört Fremdes
85 selts. Ideen	45 nervös	81 stehlen Zuhause	22 Ungehors. Zuhause
	46 Tics	82 stehlen anderswo	23 Ungehors. Schule
	61 schlecht Schule	90 Flucht	27 Eifersucht
	62 tapsig	96 denkt zu viel Sex	37 Raufereien
	80 starrt ins Leere	101 schwänzt Schule	57 körperl. Aggr.
		105 Alkohol/Drogen	68 schreit viel
		106 Vandalismus	74 spielt Clown
			86 störrisch
			87 affektlabil
			93 redet zu viel
			94 hänselt
			95 Wutausbruch
			97 bedroht Andere
			104 sehr laut

**Externalisierung = (7) + (8)**

**Abbildung 10:** Überblick über die 118 Items, Zusammensetzung der acht Syndromskalen und zwei Faktorenskalen, e. = etwas, n. = nicht, m. = mit, Jüng. = Jüngeren, selts. = seltsam, schl. = schlechter, Ungehors. = Ungehorsam, körperl. = körperlich, Aggr. = Aggression, verl. = verlangt; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen der Studie „Durchführbarkeit und Wirksamkeit der Oligoantigenen Diät bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS“ der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter des Universitätsklinikums Freiburg, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, individuelle Auswirkungen der Oligoantigenen Diät auf die psychische und körperliche Symptomatik der Probanden zu erörtern.

Die Arbeitsgruppe rund um Pelsser et al. publizierte neben Studienerfolgen zur Verbesserung der ADHS-Symptomatik nach einer Oligoantigenen Diät, zusätzlich positive Auswirkungen auf die Schlafqualität, Kopfschmerzen und oppositionelle Verhaltensstörungen der Probanden (Pelsser et al., 2010). Ferner finden sich in der Literatur breit gefächerte Anwendungen von Eliminationsdiäten bei beispielsweise atopischer Dermatitis, Autismus-Leiden oder Schizophrenie (Croall et al., 2021; Ergün et al., 2018; Lim et al., 2017).

Der Fokus der Arbeit soll auf Veränderungen der komorbiden Beschwerden, neben Veränderungen in der ADHS-Symptomatik, sowie Beeinflussung der schulischen Leistungen der Kinder nach der Diät liegen.

Die Arbeit befasst sich dahingehend mit folgenden Fragestellungen:

1. Auf welche im CBCL/4-18 erfassten Problembereiche nimmt die Diät positiv Einfluss?
  - I. Gibt es abseits der klassischen ADHS Symptomatik der Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität Verbesserungen in den Parametern der Child Behavior Checklist/4-18?
  - II. Wird die Schulleistung der Kinder positiv beeinflusst?
  - III. Gibt es einen positiven Effekt auf die Schlafqualität unter der Diät?
2. Unterscheiden sich die Responder (Verbesserung der ADHD Rating Scale nach der Diät um  $\geq 40\%$ ) in ihren psychischen und körperlichen Komorbiditäten vor Beginn der Studie von den Non-Respondern?
3. Sind Gruppenunterschiede nach der Diät zwischen den Respondern und Non-Respondern in den Parametern der Child Behavior Checklist/4-18 auszumachen?
4. Wie resultieren die Probanden nach Abschluss der Wiedereinführungsphase?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. STUDIENDESIGN**

Die 16-wöchige unkontrolliert, offene Studie zur Oligoantigenen Diät bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS fand im Zeitraum zwischen 2014 und 2017 an der KJP Freiburg unter ambulanter Betreuung statt. Es wurden 28 Patienten mit der Diagnose Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung eingeschlossen.

#### **3.2. ETHIKSTATEMENT**

Die Durchführung der klinischen Studie zur Oligoantigenen Diät erforderte eine Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, welche am 20.05.2014 unter der Antragsnummer 111/14 erteilt wurde.

#### **3.3. REKRUTIERUNG**

Zur Rekrutierung dienten drei verschiedene Wege. Zum einen wurden Patienten, die bereits ambulant in der KJP Freiburg gelistet waren, in einem persönlichen Gespräch über Ablauf und Möglichkeiten der Studie informiert. Des Weiteren wurden Pädiater und Kinder- und Jugendpsychiater aus der Umgebung in die Rekrutierung miteingeschlossen. Hier wurde ein Infoabend abgehalten, mit der Bitte um Überweisung von interessierten Familien an das Universitätsklinikum Freiburg. Zudem fanden offene Informationsabende statt, um Familien, die auf andere Art und Weise von der Studie erfahren haben, über den Ablauf zu informieren und bestehende Fragen zu beantworten.

#### **3.4. PATIENTENPOPULATION**

Die Studie zur Oligoantigenen Diät umschloss 28 Patienten, im Alter von sieben bis 15 Jahren, aus der KJP Freiburg, welche sich in ambulanter Betreuung befanden.

Die Einschluss- und Ausschlusskriterien der Patienten werden wie folgt in der Übersicht dargelegt:

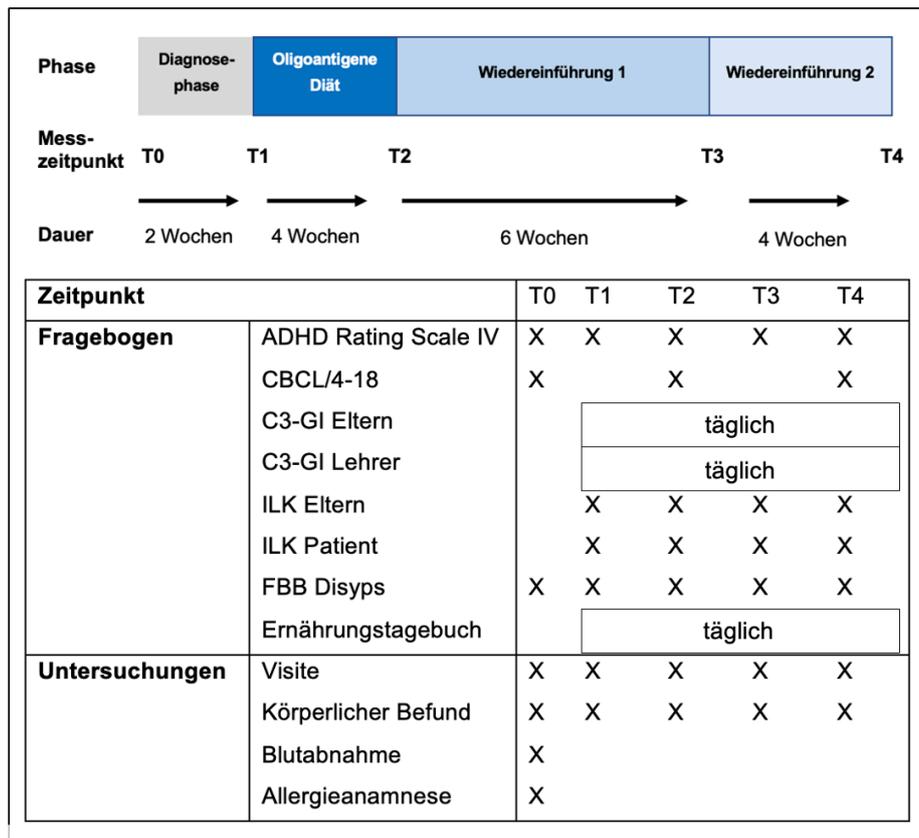
<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Ausschlusskriterien</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ ADHS gemäß ICD-10 / DSM IV</li> <li>➤ Vorliegen des Informed Consent</li> <li>➤ Alter zwischen sieben und 18 Jahren</li> <li>➤ Mind. zweite Klasse einer allgemeinbildenden Schule</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Keine diätische Ernährung möglich aufgrund neurologischer/organischer Begleiterkrankungen</li> <li>➤ Neurologische Erkrankungen der Eltern oder Erziehungsberechtigten</li> <li>➤ Mangelnde Möglichkeiten bezüglich der Compliance der Eltern und/oder Patienten, sowie mangelnde Bereitschaft der Lehrer</li> <li>➤ Ungenügende Lese- oder Schreibfähigkeit der Eltern oder Erziehungsberechtigten und/oder der Kinder</li> <li>➤ Patienten mit vegetarischer oder veganer Ernährungsform</li> <li>➤ Zeitlich parallele Teilnahme an einer anderen Studie, sowie parallele medikamentöse Therapie des ADHS mit Psychostimulanzien oder anderen Psychopharmaka</li> </ul>

Aus der Studie gingen 17 Responder (61 %), 9 Non-Responder (32 %) und 2 (7%) Abbrecher hervor. Betrachtet man alle Probanden, welche als Responder oder Non-Responder in die Studie eingeschlossen wurden, ergab sich eine Gesamtzahl von  $n = 26$  (Probandenkollektiv).

### 3.5. STUDIENABLAUF

Die Studie zur Oligoantigenen Diät in der KJP Freiburg gliederte sich in vier Phasen mit fünf Messzeitpunkten. Jede Phase unterschied sich dabei in ihrem Ernährungsprofil. Ausschlaggebend für die Response der Studie waren die ersten drei Messzeitpunkte. Zeigte sich hier keine ausreichende Besserung der Symptomatik schieden die Probanden als Non-Responder aus.

Die durchgeführten Untersuchungen und erhobenen Fragebögen zu den Messzeitpunkten sind der **Abbildung 11** zu entnehmen.



**Abbildung 11:** Ablauf der Diät

**Baseline (T0)**

Der Zeitpunkt T0 (Baseline) beschreibt den Beginn der Informations- und Diagnosephase und stellt den ersten Studientermin dar. Zu dem Zeitpunkt wurde die Ernährung noch nicht umgestellt. Die Patienten und ihre Erziehungsberechtigten wurden über den Untersuchungsablauf und die Studienteilnahme aufgeklärt. Falls Fragen bestanden, wurden diese beantwortet. Eine ausführliche Anamnese der Patienten, inklusive Schwangerschaftsverlauf der Mütter, Prä- und Postnatalbefund, Gewichtskontrolle, Allergien und Familienanamnese wurde durchgeführt. Zudem erfolgte eine ärztliche Visite mit einer allgemeinen körperlichen Untersuchung (Puls-, Blutdruck-, Gewichts- und Größenkontrolle) und anschließender Blutabnahme. Ein kleines Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Transaminase, Gamma-Glutamyltransferase, Pankreas-Amylase, Glucose, Thyroidea-stimulierendes Hormon, Creatininkinase und L-Lactatdehydrogenase wurden bestimmt. Besonders intensiv wurde die Ernährungsanamnese sowohl mit den Probanden als auch mit der Familie erörtert. Die Eltern begannen Ernährungstagebuch zu führen. Mithilfe von verschiedenen Fragebögen wurde die Symptomatik aus Sicht

der Eltern, Patienten und der Studienärztin erfasst (siehe **Abbildung 11**). Die individuellen Auffälligkeiten und komorbiden Beschwerden der Kinder wurden durch die Eltern über die CBCL/4-18 dokumentiert.

Ziel der Informations- und Diagnosephase war es die Patienten und deren Eltern mit dem Konzept der Studie vertraut zu machen und die notwendigen Vorbereitungen für die Durchführung der Diät zu treffen. Dies konnte den Lebensmitteleinkauf, die Mahlzeitenplanung, die Rezeptauswahl und die Vorratshaltung beinhalten.

### **Beginn Oligoantigene Diät (T1)**

Zwei Wochen später begann, zum Zeitpunkt T1, die Durchführung der vierwöchigen Eliminationsdiät.

Es erfolgte eine erneute ärztliche Visite und körperliche Untersuchung in der KJP. Verschiedene Fragebögen, darunter die ADHD Rating Scale, wurden zur Symptombdokumentation erfasst (siehe **Abbildung 11**). Bevor die Diät startete, wurde das genaue Ernährungsprofil während der Diät mit der Ökotrophologin besprochen und ein Plan, mit „erlaubten“ und „verbotenen“ Lebensmitteln sowie Rezeptvorschlägen ausgehändigt. Um die Ernährungsumstellung möglichst leicht gestalten zu können wurde diese für die ganze Familie empfohlen.

### **Ende der Oligoantigenen Diät, Erörterung Response, Wiedereinführungsphase bei Respondern (T2)**

Zum Zeitpunkt T2 erfolgte die Evaluierung der Eliminationsphase. Die Patienten wurden erneut in der KJP für eine ärztliche Visite und körperliche Untersuchung vorstellig. Anhand der erhobenen ADHD Rating Scale wurde die Response der Probanden und das weitere Vorgehen definiert. Alle Patienten die keine Verbesserung von mindestens 40 % zwischen den Zeitpunkten T2 und T1 in der ADHD Rating Scale zeigten (Pelsser et al., 2011), schieden zu diesem Zeitpunkt als „Non-Responder“ aus der Studie aus. Durch die erneute Erhebung des CBCL/4-18 Fragebogens, konnten die individuellen Veränderungen der Probanden nach der Diät dargelegt werden, sodass auch Veränderung abseits der ADHD-Symptomatik erfasst wurden. Für alle Responder begann im Anschluss an die Eliminationsdiät die sechswöchige Wiedereinführungsphase. Hierbei wurde alle drei bis vier Tage ein Lebensmittel, welches in der Eliminationsphase nicht erlaubt war, wieder in den Speiseplan mitaufgenommen. Eine Reaktion konnte innerhalb von Sekunden oder Stunden

auftreten. Eine telefonische Rücksprache mit der KJP Freiburg war vorzunehmen. Ziel dieser Phase war es, die gegebenenfalls vorhandenen Unverträglichkeiten auf spezielle Lebensmittel zu detektieren und den Speiseplan dementsprechend anzupassen.

### **Reevaluation Wiedereinführungsphase (T3)**

Wie auch zu den vorherigen Zeitpunkten erfolgte nach der sechswöchigen Wiedereinführungsphase eine körperliche Untersuchung in der KJP. Zudem wurden erneut Fragebögen erhoben, darunter die ADHD Rating Scale (**Abbildung 11**). Gemeinsam mit der Ökotrophologin wurde das Ernährungsprotokoll und eventuelle Nahrungsmittelreaktionen besprochen. Da die Dauer der Wiedereinführungsphase, je nach Nahrungsmittelunverträglichkeiten variieren konnte, war eine Testung nach 6 Wochen sinnvoll. Bei Probanden mit vielen Nahrungsmittelunverträglichkeiten konnte die Dauer variieren.

### **Ende Studie (T4)**

Nach insgesamt 16 Wochen sollten bestenfalls alle symptomsteigernden Lebensmittel identifiziert, und fast alle Nahrungsmittel wieder in den Speiseplan aufgenommen worden sein. Für jedes Kind, welches die Wiedereinführungsphase durchlaufen hatte, sollte somit ein individueller Speiseplan vorliegen.

### 3.6. OLIGOANTIGENE DIÄT

Die Ernährungsumstellung erfolgte nach dem Konzept der erweiterten Oligoantigenen Diät und begrenzte sich auf einen Zeitraum von vier Wochen (T1-T2) (Egger et al., 1985; Kaplan et al., 1989; Carter et al., 1993; Schulte-Körne et al., 1996; Hiedl, Stephan, 2004; Pelsser et al., 2011). Zur Begleitung der vierwöchigen Diät war eine Protokollführung über die Verträglichkeit, die Beschreibung von Begleitsymptomatik, die Veränderungen im Verhalten und subjektivem Wohlbefinden unbedingt notwendig. Um die Diät möglichst erfolgreich umzusetzen mussten folgende Punkte beachtet werden:

- Verwendung möglichst weniger verschiedener Nahrungsmittel
- Einsatz von Nahrungsmitteln mit bekannt niedrigem Unverträglichkeitspotential
- kein Mangel an essentiellen Nährstoffen
- praktikable Beschaffung und Zubereitung der Zutaten
- schmackhafte und abwechslungsreiche Zubereitungsmöglichkeiten

#### 3.6.1. ERNÄHRUNGSRICHTLINIEN IN DER ELIMINATIONSPHASE

Die Liste der erlaubten Lebensmittel in der Eliminationsphase orientierte sich an der Aufstellung von Hiedl, Stephan (2004) und wurde von Dr. Clement, Christina (2014) für die Studie in Freiburg modifiziert.

Damit die diätischen Richtlinien möglichst leicht in den Alltag der Kinder und Eltern zu integrieren waren, wurden genaue Informationsbögen und Listen ausgehändigt, in welchen erlaubte und nicht erlaubte Lebensmittel aufgelistet waren. Diese Auflistungen wurden mit möglichen Rezeptideen, Einkaufstipps und beispielhaften Tagesplänen komplementiert. Da ein Mangel an Nährstoffen unbedingt vermieden werden musste, wurden zusätzlich Mikronährstoffe supplementiert, auch wenn diätisch bedingte Mangelzustände nicht zu erwarten waren. Da die Compliance sowohl der Kinder als auch der Eltern bei einer diätischen Intervention eine große Rolle spielt, wurde versucht anhand der eben genannten Hilfsmittel die Durchführung soweit wie möglich zu erleichtern.

**Tabelle 4:** Erlaubte Lebensmittel in der Eliminationsphase (Freiburg)

**Erlaubte Lebensmittel in der Eliminationsphase (Freiburg)**

<b>Fleisch</b>	Lamm, Pute, Truthahn, Huhn (hieraus zwei Sorten)
<b>Beilagen</b>	Kartoffel, Reis, Hirse, Quinoa, Buchweizen, Amaranth
<b>Gemüse</b>	Weißkohl, Blumenkohl, Broccoli, Spargel, Gurke, Karotte (gewart), Pastinake, Markkürbis, Lauch, Linsen, Zucchini, Aubergine, Melone, Kichererbse, grüne Salate
<b>Früchte</b>	Birne, Aprikose, Banane, Apfel, Pfirsich, Kokosnuss
<b>Getränke</b>	Mineralwasser (Ca-reich), Kräutertee, Fruchtsäfte aus erlaubten Obstsorten, Reismilch, Kokosmilch
<b>Fette</b>	Vitagen Margarine, Sonnenblumen-, Raps-, Oliven-, Kokosöl
<b>Gewürze</b>	Salz, Pfeffer, frische heimische Kräuter, Reissessig, Apelessig
<b>Binde- und Trockenmittel</b>	Johannisbrotmehl, Guarkernmehl, Agar-Agar, Weinsteinbackpulver
<b>Süßungsmittel</b>	Rohrzucker, Stevia, Apfel-, Birnendicksaft, Reissirup
<b>Nahrungsergänzung</b>	Calcium (z.B. Aqua Römer), Multivitaminpräparat

**Tabelle 5:** Nicht erlaubte Lebensmittel in der Eliminationsphase (Freiburg)

**Nicht erlaubte Lebensmittel in der Eliminationsphase (Freiburg)**

<b>Lebensmittelfarbstoffe (Azorubin (E122), Tatzazin (E12), Gelborange (E110), Ponceau 4R (E124), Cholingelb (E104), Allurarot (E129))</b>	Getränke, Süßigkeiten, Desserts, div. Käsesorten, Zahnpasta
<b>Süßstoffe</b>	Fertigprodukte, Süßigkeiten, Milchprodukte, Kaugummi, Getränke, ...
<b>Lebensmittel mit häufiger Unverträglichkeit</b>	Kuhmilch, Ei, Fisch, Krusten- und Weichtiere, Erdnüsse, Baumnüsse, Mandeln, Soja, Weizen, Sellerie, Senf, Tomate, Paprika, Zitrusfrüchte, Steinobst, Gewürze
<b>Salycate, Glutamate, Phosphate</b>	Wurstwaren, Käse, Fertigprodukte, Medikamente, Kosmetika

**Tabelle 6:** Beispiel für einen Tagesplan in der Eliminationsphase (Freiburg)

**Beispiel für einen Tagesplan (Freiburg)**

<u>Tageszeit</u>	<u>Getränk</u>	<u>Mahlzeit</u>
<b>Frühstück</b>	Tee	Reiswaffel mit Banane-Carob Mus; Müsli aus Reisflakes, Quinoa Crunchy und Bananenchips, Apfel, Kokosmilch
<b>Vesper</b>	Birnensaft-schorle	Quinoaknäckle, Vitagen, Putenbraten, Banane
<b>Mittagessen</b>	Kokosmilch mit Carob; Reismilch	Reisnudelpfanne mit Putenstreifen, Gemüse, Kokosmilchreispudding
<b>Nachmittag</b>	Tee	Reiskekse, Buchweizenflakes; Obst; Frucht-smoothy mit Quinoa Crunchy; Birnenparfait mit Reissprühsahne
<b>Abendessen</b>	Mineralwasser, Saftschorle	Pommes, Salat, Hähnchenburger, Knäckle mit Kichererbsenaufstrich
<b>Spätmahlzeit</b>	Mineralwasser, Tee	Kokoschips, Obstspalten, Amaranthknäckle mit Gurkendip

### 3.6.2. REEXPOSITION DER NAHRUNGSMITTEL

Um eine eventuelle Reaktion auf ein bestimmtes Lebensmittel detektieren zu können, war es wichtig die Reexposition pro Nahrungsmittelgruppe in einem Abstand von drei bis vier Tagen durchzuführen.

In der ersten Woche nach der Eliminationsphase (erste Woche nach Zeitpunkt T2) wurden Milchprodukte getestet, gefolgt von dem Lieblingsprodukt des jeweiligen Kindes, anschließend Ei, Weizen, Fisch, Fleisch, Gemüse, Obst und Nüsse.

**Tabelle 7:** Reihenfolge der Wiedereinführung der Nahrungsmittel

#### Reihenfolge der Wiedereinführung der Nahrungsmittel

<b>1. Milchprodukte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Frischmilch, Quark, Mozzarella, Sahne ...</li> <li>b. Fermentierte Milchprodukte ...</li> </ul>
<b>2. Lieblingsprodukt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Lieblingsprodukt</li> </ul>
<b>3. Ei</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Eigelb ...</li> <li>b. Eiweiß, Vollei ...</li> </ul>
<b>4. Weizen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Mais, Weizenprodukte/Mehl (ohne ZS oder Hefe) ...</li> <li>b. Roggen, Hafer, Backwaren (ohne ZS) ...</li> <li>c. mit Hefe und Lieblingsprodukte ...</li> </ul>
<b>5. Fisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Fisch, ungewürzt, unmariniert, frisch o. Schockfrost ...</li> </ul>
<b>6. Fleisch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. weitere Geflügel, Rind, Kalb, Schwein ...</li> <li>b. Fleischprodukte (ohne ZS) ...</li> <li>c. Lieblingsprodukte ...</li> </ul>
<b>7. Gemüse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Spinat, grüne Gemüse, Tomaten (Tomatenprodukte ohne ZS)</li> <li>...</li> <li>b. fermentierte Gemüsesorten, Essiggemüse, Soja ...</li> <li>c. Gemüsemais, Lieblingsprodukt (ohne ZS) ...</li> </ul>
<b>8. Obst</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Erdbeeren, Himbeeren, rote Früchte ...</li> <li>b. Zitrusfrüchte ...</li> </ul>
<b>9. Nüsse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Cashew, Erdnüsse ...</li> </ul>

### 3.7. VERWENDETE FRAGEBÖGEN

Der Outcome der Studie wurde mithilfe verschiedener Fragebögen erfasst. Diese dienten sowohl zur Diagnosesicherung als auch zur Verlaufsdokumentation der Symptomatik. Für die Gewichtung der Fragebögen in Bezug auf die Diät wurde die ADHD Rating Scale als „Primary Outcome“ definiert. Die anderen Fragebögen evaluierten den „Secondary Outcome“. Die Einschätzungen wurden von den Patienten selbst, ihren Eltern, den jeweiligen Klassenlehrern, sowie der betreuenden Studienärztin erfasst.

Die Child-Behavior-Checklist/4-18 und die ADHD Rating Scale-IV stellen für diese Arbeit die zwei wichtigsten Fragebögen dar und werden in Kapitel 1.3., 3.7.1. und 3.7.2. näher erläutert. Die restlichen drei Fragebögen und das Ernährungstagebuch sind hier stichpunktartig dargestellt:

- Conners 3-GI Fragebögen: Fragebögen zur Selbst- und Fremdeinschätzung der ADHS Symptomatik durch Eltern und Lehrer , dienen zur Verlaufsdokumentation bei sechs bis 18 Jährigen (Conners et al., 1998; Petermann, 2014).
- Diagnostik-System für psychische Störungen nach ICD-10 und DSM-IV für Kinder und Jugendliche II Fremdbeurteilungsbogen ADHS (Disyps II FBB-ADHS): Sicherung der Diagnosestellung durch Erfassung psychischer Störungen im Kindes- und Jugendalter als auch zur Verlaufskontrolle.
- Inventar zur Erfassung der Lebensqualität (ILK): Screeninginstrument zur Erfassung der Lebensqualität sowohl bei gesunden als auch psychisch oder körperlich erkrankten Kindern und Jugendlichen im Alter von sechs bis 18 Jahren (Mattejat und Remschmidt, 1998). Der ILK wird in einer Kinder- und Elternversion ausgehändigt.
- Ernährungstagebuch: 24 Stunden Protokoll der täglich aufgenommenen Nahrungsmittel (vorzugsweise Zutatenliste verpackter Nahrungsmittel, Markenname und Rezepte von Speisen) in Anlehnung an Körner und Schareina (2010) mit evtl. auftretenden Beschwerden, Auffälligkeiten und Verhaltensänderungen.

### 3.7.1. ADHD RATING SCALE-IV (ARS)

Die ADHD Rating Scale-IV, welche den „Primary Outcome“ darstellt, wurde zu den Zeitpunkten T0, T1, T2, T3 und T4 erfasst. Die Referenzwerte für die Respondereinteilung beruhen auf Veränderungen in der ADHD Rating Scale-IV. Zum Beantworten des Fragebogens werden ca. 8 Minuten benötigt.

Die ADHD Rating Scale-IV, welche 1998 von DuPaul, Power, Anastopoulos und Reid entworfen wurde, dient der Evaluation der ADHS-Symptomatik von bereits diagnostizierten ADHS Patienten. Dabei orientiert sich die ADHD Rating Scale an den DSM-IV (1994) Kriterien (Pappas, 2006).

Der Fragebogen, welcher in Englisch und Spanisch zu Verfügung steht, liegt in einer „Home Version“, für die Eltern, sowie in einer „School Version“, für die Lehrer, vor. Die ADHD Rating Scale umfasst 18 Fragen, welche jeweils mit „never or rarely“ (= 0), „sometimes“ (= 1), „often“ (= 2) oder „very often“ (= 3) zu beantworten sind. Durch Addition der Werte entsteht, zum einen die Subskala „Unaufmerksamkeit“ und zum anderen die Subskala „Hyperaktivität/Impulsivität“, welche jeweils neun der 18 Fragen umfasst. Der Gesamtwert, welcher sich durch die beiden Subskalen zusammensetzt, beschreibt die Symptomstärke der ADHS. Abhängig von Alter und Geschlecht der Patienten, kann dem Wert des Gesamt-Outputs ein zugehöriger Perzentilwert zugeteilt werden. Der zu evaluierende Zeitraum umfasst die letzten 6 Monate. In der hier durchgeführten Studie wurde die ADHD Rating Scale von der Studienärztin übersetzt und im Elterninterview erhoben, wobei nur die letzten sieben Tage berücksichtigt wurden.

### 3.7.2. CHILD BEHAVIOR CHECKLIST/4-18 (CBCL/4-18)

Wie bereits in Abschnitt 1.3 erläutert dient die CBCL/4-18 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 18 Jahren als Instrument zur Fremderfassung der Kompetenzen und klinisch relevanten Verhaltensauffälligkeiten durch die Eltern (Achenbach, 1991).

Die CBCL/4-18 wird während der Studie zu den Zeitpunkten T0, T2 und T4 erhoben. Sie fungiert in der Studie nicht zur Diagnosesicherung, sondern zur Evaluierung individueller Auffälligkeiten und Änderungen im Zeitverlauf. Zur Beantwortung des vierseitigen Fragebogens werden etwa 15-20 Minuten benötigt. Der Bearbeitungszeitraum umfasst normalerweise die zurückliegenden sechs Monate vor

der Erfassung der CBCL/4-18 (Remschmidt und Walter, 1990). In der vorliegenden Studie zur Oligoantigenen Diät wurden jeweils die letzten sieben Tage berücksichtigt.

### **Normierung**

Die Normierung der Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998) beruht auf der vollständigen repräsentativen Stichprobe von  $n = 2856$  CBCL-Bögen. Alters- und geschlechterspezifische Prozentränge, T-Werte sowie Grenzwerte für klinische Unauffälligkeit, Grenzwertigkeit und Auffälligkeit werden ermittelt.

Für die Kompetenzskalen werden Normen für Jungen bzw. Mädchen im Alter von sechs bis elf Jahren und im Alter von zwölf bis 18 Jahren bestimmt. Für die Syndromskalen werden geschlechtsspezifische Normwerte für Kinder im Alter von sieben bis elf Jahren und für Jugendliche im Alter von zwölf bis 18 Jahren vorgelegt. T-Werte und zugeordnete klinische Relevanz (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998):

- Kompetenzskalen (Aktivität, Sozial, Schule):
  - Für Jungen und Mädchen von sechs bis elf Jahren und zwölf bis 18 Jahren
    - T-Werte 20-29: klinisch „auffällig“
    - T-Werte 30-33: klinisch „grenzwertig“
    - T-Werte 34-55: klinisch „unauffällig“
- Syndromskalen:
  - Für Jungen und Mädchen von sieben bis elf Jahren und zwölf bis 18 Jahren
    - T-Werte 71-100: klinisch „auffällig“ (Prozentrang > 98)
    - T-Werte 67-70: klinisch „grenzwertig“ (Prozentrang 95 - 98)
    - T-Werte 50-66: klinisch „unauffällig“
- Für die Syndromskalen 2. Ordnung ergibt sich folgende T-Wert Einteilung:
  - Für Jungen und Mädchen von sechs bis elf Jahren und zwölf bis 18 Jahren
    - T-Werte 64-100: klinisch „auffällig“ (Prozentrang > 90)
    - T-Werte 60-63: klinisch „grenzwertig“ (Prozentrang 84 - 90)
    - T-Werte 30-59: klinisch „unauffällig“

### **Objektivität**

Die Objektivität der CBCL/4-18 gilt in Bezug auf die Durchführung, Auswertung und Interpretation als gesichert (Döpfner et al., 2014b). Zum einen sind die Fragen des Bogens insgesamt recht einfach formuliert, zum anderen liegen für die Auswertung spezielle Bögen und Hinweise zur Interpretation vor.

## Validität

Die diskriminante Validität der deutschen Version der CBCL/4-18 ist mit der englischen Originalversion vergleichbar. Bei Verwendung des CBCL Gesamt Score als Prädiktor (Cut-off  $T \geq 60$ ) konnten 83,8 % der Kinder und Jugendlichen mit einer Sensitivität von 83,6 % und Spezifität von 83,9 % korrekt klassifiziert werden (Schmeck et al., 2001). Die Syndromskala „Aufmerksamkeitsprobleme“ zeigte die höchste Trennschärfe zwischen psychisch gestörten und ungestörten Kindern und Jugendlichen (Schmeck et al., 2001).

## Reliabilität

Die Mehrzahl der Syndromskalen haben sich in deutschsprachigen Analysen als hinreichend konsistent erwiesen (Döpfner et al., 1994). Lediglich die Konsistenzen der Skala „schizoid/zwanghaft“ sind für die Individualdiagnostik ungeeignet (Döpfner und Lehmkuhl, 1997). Die internen Konsistenzen der Kompetenzskalen erwiesen sich als mangelhaft. Dennoch können einzelne Items für die klinische Praxis wichtige Informationen liefern, für die Individualauswertung sind sie jedoch mit Vorsicht zu interpretieren. Eine Übersicht liefert die **Tabelle 8** nach Döpfner et al. (1994).

**Tabelle 8:** Interne Konsistenzen der CBCL Skalen in klinischen Stichproben; Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Döpfner et al., 1994

Skala	Eltern CBCL/4-18
<b>Kompetenzen</b>	<i>eingeschränkt</i>
Aktivitäten	<i>unbefriedigend</i>
soziale Kompetenzen	<i>eingeschränkt</i>
schulische Leistungen	<i>unbefriedigend</i>
<b>internale Störungen</b>	<i>gut</i>
sozialer Rückzug	<i>befriedigend</i>
körperliche Beschwerden	<i>befriedigend</i>
Angst / Depressivität	<i>gut</i>
<b>externale Störungen</b>	<i>sehr gut</i>
dissoziales Verhalten	<i>gut</i>
aggressives Verhalten	<i>sehr gut</i>
<b>gemischte Störungen</b>	-
soziale Probleme	<i>befriedigend</i>
schizoid / zwanghaft	<i>eingeschränkt</i>
Aufmerksamkeitsstörungen	<i>befriedigend</i>
<b>Gesamtauffälligkeit</b>	<i>sehr gut</i>

Beurteilungskriterien:  
 alpha  $\geq 0,9$  sehr gut  
 alpha  $\geq 0,8-0,89$  gut  
 alpha  $\geq 0,7-0,79$  befriedigend  
 alpha  $\geq 0,5-0,69$  eingeschränkt  
 alpha  $< 0,5$  unbefriedigend

**CBCL/6-19R**

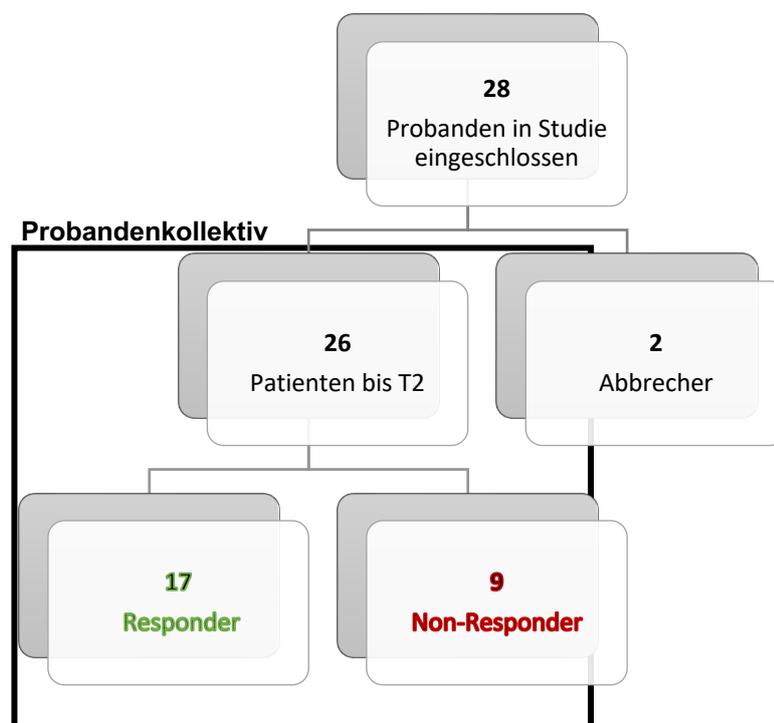
Seit 2014 findet zudem die CBCL/6-18R, eine überarbeitete Form der CBCL/4-18, Anwendung (Döpfner et al., 2014a). Der Altersbereich wurde von vier bis 18 Jahren auf sechs bis 18 Jahren eingegrenzt. Die CBCL/6-18R bietet die Möglichkeit, DSM-orientierte Skalen zu bestimmen: affektive Symptome, Angstsymptome, körperliche Symptome, Unaufmerksamkeits-Hyperaktivitätssymptome, oppositionelle Verhaltenssymptome und dissoziale Symptome. Einzelne Items wurden ersetzt, Skalenzusammensetzungen teilweise geändert und neue Normwerte berechnet. Ableitungen der CBCL stellen die TeacherReportForm/6-18R und der YouthSelfReport/6-18R dar, welche eine Beurteilung der weitgehend identischen Merkmale aus Sicht von Lehrern und Jugendlichen erlauben. Das CBCL/6-18R Manual wird gebündelt in einem Manual zusammen mit dem TeacherReportForm/6-18R und dem YouthSelfReport/6-18R dargestellt.

### 3.8. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Werte der ausgefüllten CBCL/4-18-Fragebögen wurden mit dem Lime Survey 1.85. unter vier Augen übertragen. Die statistische Auswertung und Diagrammerstellung erfolgte mit IBM SPSS Statistics for Mac, Version 27.0 und Microsoft Excel, 2019. Die deskriptiven Daten wurden anhand Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Die Prüfung auf Normalverteilung der Daten erfolgte anhand des Shapiro Wilk Tests (Shapiro und Wilk, 1965). Bei allen Tests wurde das Signifikanzniveau mit 5 % gewählt (Stigler, 2008). Somit beschreibt ein Signifikanzwert von < 5 % ein signifikantes Ergebnis (\*), ein Signifikanzwert von < 1 % beschreibt ein sehr signifikantes (\*\*) und ein Signifikanzwert von < 0,1 % ein hoch signifikantes (\*\*\*) Ergebnis (Bortz und Döring, 2006). Als Effektstärke diente eine nach Morris und DeShon vorgeschlagene Korrektur von Cohen's  $d$ , Cohen's  $d_{RM}$ , bei der die verwendete Standardabweichung korrigiert wird (Morris und DeShon, 2002). In der Korrektur geht die Korrelation zwischen Prä- und Postmessung mit ein (Morris, 2008). Die Interpretation von  $d_{RM}$  erfolgte nach Cohen (1998):  $|d| = 0,2$  kleiner Effekt,  $|d| = 0,5$  mittlerer Effekt,  $|d| = 0,8$  großer Effekt. Cohen's  $d$  und Cohen's  $d_{RM}$  sind demnach in der Interpretation der Effektstärke gleichzusetzen. Als Test diente bei normalverteilten Daten und vorliegender Varianzhomogenität die ANOVA (ohne/mit Messwiederholung). Bei Verletzung der Sphärizität wurden die Freiheitsgrade anhand der Greenhouse-Geisser-Korrektur nach unten korrigiert (Greenhouse and Geisser, 1959; O'Brien und Kaiser, 1985). Das partielle Eta Quadrat ( $\eta^2$ ), gibt neben Cohen's  $d_{RM}$ , Auskunft über die Effektstärke. Nach Cohens (1998) liegt bei  $\eta^2 = 0,01$  ein kleiner Effekt,  $\eta^2 = 0,06$  ein mittlerer Effekt und  $\eta^2 = 0,14$  ein großer Effekt vor. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney U Test berechnet. Bei Messwiederholungsanalysen wurden die zentralen Tendenzen mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet (Wilcoxon, 1945). Da es für Medianvergleiche (Mann-Whitney U Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test) keine eigene Effektstärke gibt, kann der Pearson Korrelationskoeffizient  $r$  gemäß der Formel von Fritz, Morris und Richler (2012) berechnet werden (Fritz et al., 2012). Die Interpretation von  $r$  (Cohen, 1988) ergibt, eine schwache/geringe Korrelation bei  $|r| = 0,1$ , mittlere/moderate Korrelation bei  $|r|=0,3$ , große/starke Korrelation bei  $|r| = 0,5$ . Bei T-Werten der CBCL/4-18, welche trotz ihrer Normierung keine Normalverteilung zeigten, wurde die ANOVA und das passende non-parametrische Verfahren berechnet.

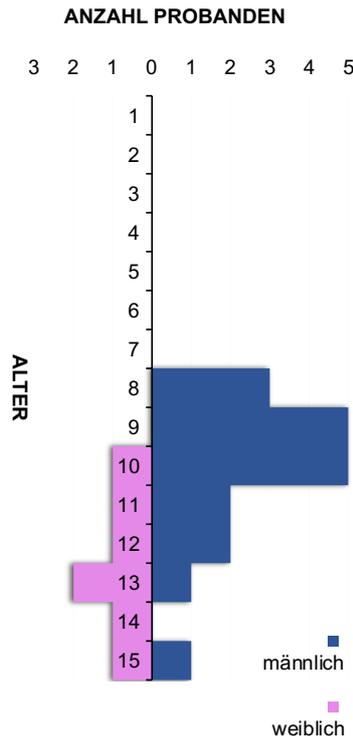
## 4. Ergebnisse

Die **Abbildung 12** liefert eine Übersicht über die Probanden der Studie. Das Probandenkollektiv umfasste 26 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, und die Studie mindestens bis zum Zeitpunkt T2 durchgeführt haben (Responder: n = 17, Non-Responder: n = 9). Zu den Respondern zählten jene Probanden, welche zum Zeitpunkt T2 eine Verbesserung  $\geq 40\%$  im Vergleich zu Zeitpunkt T1 in der ADHD Rating Scale zeigten. Folglich erreichten Non-Responder zum Zeitpunkt T2 keine Besserung  $\geq 40\%$  im Vergleich zu T1 in der ADHD Rating Scale.

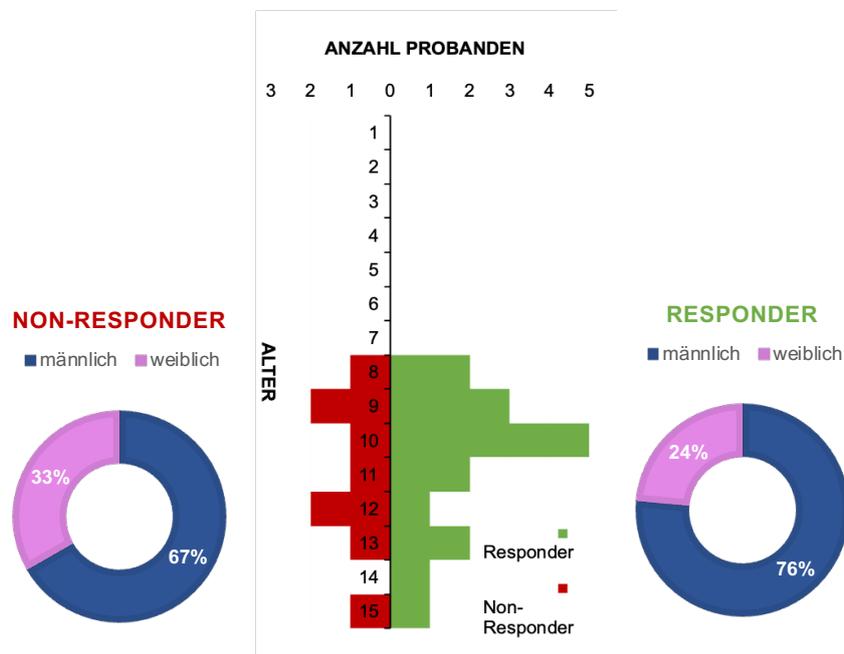


**Abbildung 12:** Übersicht der Probanden der Studie

Die Probanden waren zu Beginn der Studie zwischen sieben und 15 Jahren alt. Die Alterspyramide (siehe Abbildung 13) visualisiert die Altersverteilung geschlechtsspezifisch. 70,4 % des Probandenkollektivs waren männlich, 29,6 % waren weiblich. Das durchschnittliche Alter aller Probanden betrug 9,96 Jahre (SD = +/- 1,99). Der weibliche Anteil der Responder lag bei 24 %, der männliche entsprechend bei 76 %. Bei den Non-Respondern waren 33 % der Probanden weiblich, 67 % männlich.



**Abbildung 13:** Alterspyramide Probandenkollektiv (rosa weiblich, blau männlich,  $n = 26$ )



**Abbildung 14:** Alterspyramide Probandenkollektiv (grün Responder, rot Non-Responder, rosa weiblich, blau männlich,  $n = 26$ )

Bei allen Probanden lag, wie nach Studienprotokoll definiert, die Diagnose „einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (F90.0) vor. Daneben wurde bei acht Probanden zusätzlich eine „hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1) und

bei einem Probanden eine „sonstige hyperkinetische Störung“ (F90.8) diagnostiziert. Sieben von den 17 Respondern und sechs von den neun Non-Respondern zeigten eine oder mehrere zusätzliche Diagnosen, welche stichpunktartig, sortiert nach ihrer absteigenden Häufigkeit, dargelegt sind:

- beschränkte Störung des Sozialverhaltens (F91.0)
- Lese- und Rechtschreibstörung (F81.0)
- andere Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend (F98.0)
- tiefgreifende Entwicklungsstörungen in Form atypischem Autismus (F84.1)
- Reaktive Bindungsstörung des Kindesalters (F94.1)
- sonstige emotionale Störungen des Kindesalters (F93.8)
- umschriebene Entwicklungsstörung der Grobmotorik (F82.0)
- Rechenstörung (F81.2)
- expressive Sprachstörung (F80.1)
- Artikulationsstörung (F80.0)
- Paranoide Schizophrenie (F20.0)
- spezifische Persönlichkeitsstörungen (F60.0)
- Anpassungsstörung (F43.2)
- Depersonalisations- und Derealisationssyndrom (F48.1)
- durchgemachte akute polymorphe psychotische Störung (F23.0)
- Schlafwandeln (F51.3).

Die nachfolgende statistische Auswertung beruht auf dem Vergleich drei verschiedener Gruppen:

- **Probandenkollektiv:** Hierbei handelt es sich um die 26 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen, und diese mindestens bis zu Zeitpunkt T2 durchgeführt haben. Setzt sich aus Responder und Non-Responder zusammen ( $n = 26$ ).
- **Responder:** Probanden, welche zum Zeitpunkt T2 eine Besserung  $\geq 40$  % im Vergleich zu Zeitpunkt T1 in der ADHD Rating Scale zeigten ( $n = 17$ ).
- **Non-Responder:** Probanden, welche zum Zeitpunkt T2 keine Besserung  $\geq 40$  % im Vergleich zu Zeitpunkt T1 in der ADHD Rating Scale zeigten ( $n = 9$ ).

Dabei werden drei verschiedene Vergleiche durchgeführt:

- Die Auswirkungen der Eliminationsdiät werden für das gesamte Probandenkollektiv untersucht.
  - T0-T2: Veränderungen nach der Eliminationsdiät (= nach der Diät)
  - T4: nach Wiedereinführung der Lebensmittel (= nach Abschluss Wiedereinführungsphase)
- Es werden die Gruppenunterschiede zwischen Non-Responder und Responder zu verschiedenen Zeitpunkten analysiert.
  - T0: vor der Eliminationsdiät
  - T0-T2: Veränderungen nach der Eliminationsdiät
- Die Auswirkungen der Diät im Zeitverlauf werden für Responder und Non-Responder getrennt betrachtet.
  - T0: vor der Eliminationsdiät
  - T2: nach der Eliminationsdiät

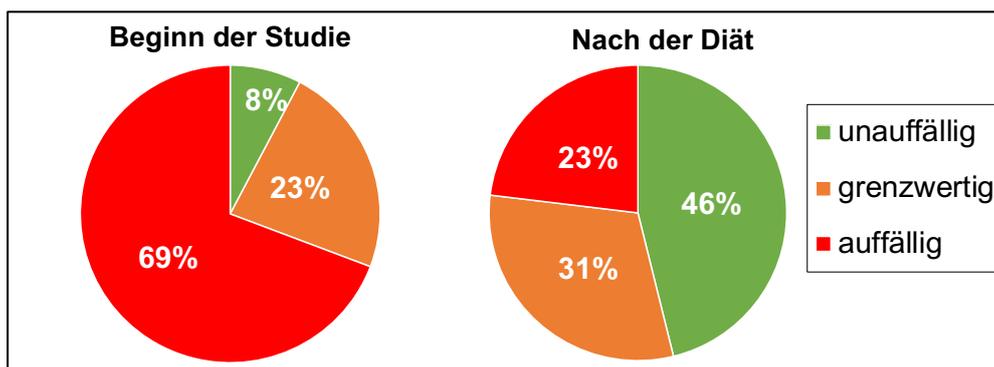
#### 4.1. AUF WELCHE IM CBCL/4-18 ERFASSTEN PROBLEMBEREICHE NIMMT DIE DIÄT POSITIV EINFLUSS?

Das Probandenkollektiv ( $n = 26$ ) wurde nachfolgend auf Auswirkungen der Diät auf somatische und psychische Befindlichkeiten untersucht. Um den Effekt der Oligoantigenen Diät auf die psychische Auffälligkeit aller Probanden im CBCL/4-18 Gesamt Score zu beurteilen, gibt

**Tabelle 9** eine Übersicht. Zusammenfassend verblieben von zu Beginn 18 klinisch „auffälligen“ Probanden im CBCL/4-18 Gesamt Score nur noch sechs nach der Diät.

**Tabelle 9:** Übersicht der klinischen Auffälligkeiten im CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zum Zeitpunkt T0 und T2 (T-Werte, Responder (Re) grün ( $n = 17$ ), Non-Responder (Non-Re) rot ( $n = 9$ ), klinische Auffälligkeit farblich markiert, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig, rot (T-Wert 64-100) klinisch auffällig)

Proband	ADHS Responder / Non-Responder	Beginn Studie T-Wert	Nach Diät T-Wert	Beginn Studie Auffälligkeit	Nach Diät Auffälligkeit
2	Responder	62	62	grenzwertig	grenzwertig
3	Responder	55	44	unauffällig	unauffällig
4	Non-Responder	68	61	auffällig	grenzwertig
5	Responder	66	61	auffällig	grenzwertig
7	Non-Responder	60	55	grenzwertig	unauffällig
8	Responder	60	59	grenzwertig	unauffällig
9	Responder	77	72	auffällig	auffällig
10	Responder	64	51	auffällig	unauffällig
11	Responder	71	59	auffällig	unauffällig
12	Responder	72	62	auffällig	grenzwertig
13	Non-Responder	62	56	grenzwertig	unauffällig
14	Non-Responder	70	61	auffällig	grenzwertig
15	Responder	65	66	auffällig	auffällig
16	Non-Responder	67	64	auffällig	auffällig
17	Non-Responder	63	58	grenzwertig	unauffällig
18	Responder	64	59	auffällig	unauffällig
19	Responder	73	60	auffällig	grenzwertig
20	Non-Responder	71	60	auffällig	grenzwertig
21	Non-Responder	74	67	auffällig	auffällig
22	Responder	68	65	auffällig	auffällig
23	Responder	64	56	auffällig	unauffällig
24	Responder	62	57	grenzwertig	unauffällig
25	Non-Responder	71	57	auffällig	unauffällig
26	Responder	73	62	auffällig	grenzwertig
27	Responder	71	69	auffällig	auffällig
28	Responder	59	51	unauffällig	unauffällig



**Abbildung 15:** Klinische Auffälligkeiten des CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zu Beginn der Studie und nach der Diät (Angabe in Prozent, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig, rot (T-Wert 64-100) klinisch auffällig,  $n = 26$ )

Der zu Beginn der Studie, mit 69 %, hohe Anteil an klinisch auffälligen Kindern im CBCL/4-18 Gesamt Score verbesserte sich nach der Diät um 66 % auf 23 %. Der Anteil der zu Beginn der Studie klinisch unauffälligen Kinder im CBCL/4-18 Gesamt Score stieg von 8 % auf 46 % (siehe **Abbildung 15**).

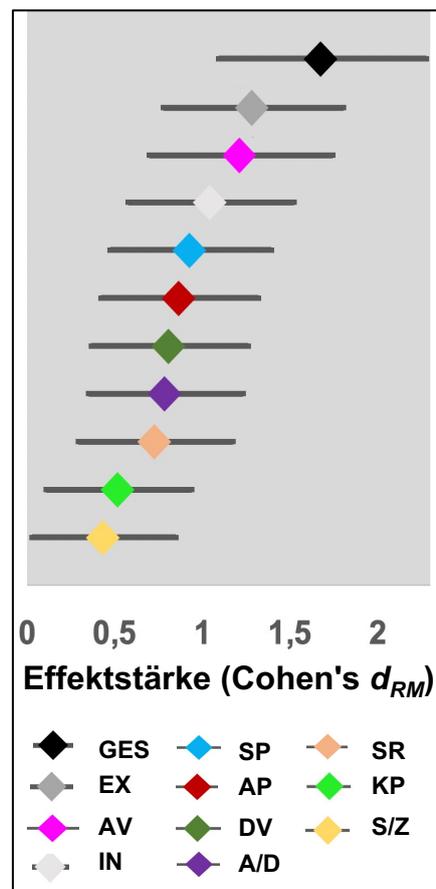
#### CBCL/4-18 SCORES

Nach der Eliminationsdiät ergaben sich in allen acht Syndromskalen, den zwei Faktorenskalen, sowie dem CBCL Gesamt Score signifikante Unterschiede zwischen T0 und T2 für das Probandenkollektiv ( $n = 26$ ) (siehe **Tabelle 10**).

**Tabelle 10:** Prozentuale Verbesserung nach der Diät (T2) der CBCL/4-18 Scores (absteigend sortiert nach Effektstärken Cohen's  $d_{RM}$ ,  $n = 26$ , ANOVA, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )

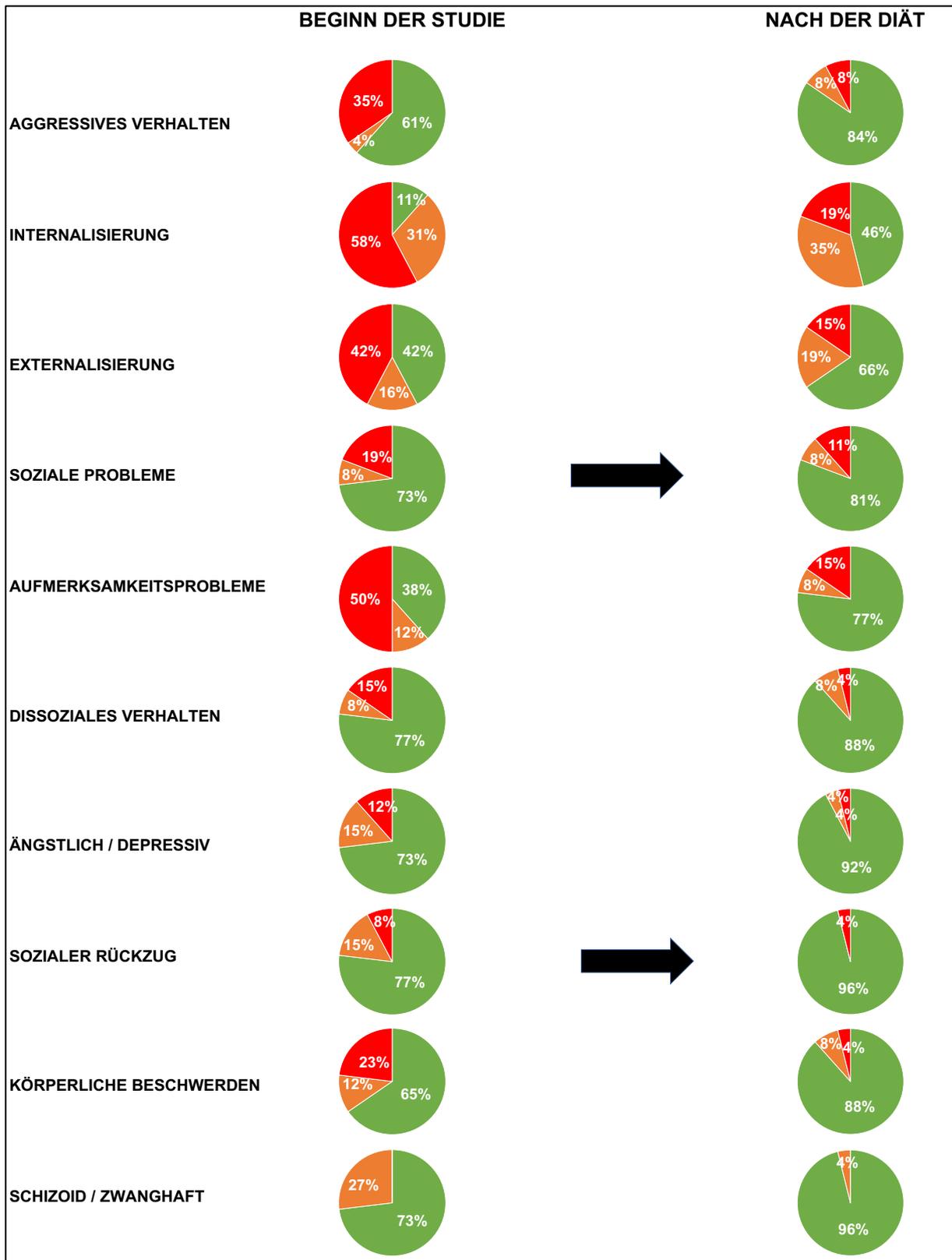
Syndromskala, Faktorenskala	Verbesserung T2:T0 (%)	$p$	Cohen's $d_{RM}$
CBCL Gesamt	10,0	0,00000001***	1,676
Externalisierung	9,1	0,000001***	1,289
aggressives Verhalten	9,2	0,00000065***	1,218
Internalisierung	10,8	0,000028***	1,043
soziale Probleme	8,2	0,000087***	0,925
Aufmerksamkeitsprobleme	7,6	0,000278***	0,864
dissoziales Verhalten	6,8	0,000292***	0,806
ängstlich / depressiv	7,0	0,000508***	0,785
sozialer Rückzug	6,5	0,0000631***	0,727
körperliche Beschwerden	7,0	0,008**	0,518
schizoid / zwanghaft	8,1	0,013*	0,434

Dabei variierten die Effektstärken zwischen Cohen's  $d_{RM} = 0,434$  für die Syndromskala „schizoid/zwanghaft“ und Cohen's  $d_{RM} = 1,676$  für den CBCL/4-18 Gesamt Score (siehe **Abbildung 16**). Große Effekte mit Cohen's  $d_{RM} > 1$  hatte die Diät, neben dem CBCL/4-18 Gesamt Score, auf die Syndromskala „aggressives Verhalten“, die Faktorenskalen „Externalisierung“ und „Internalisierung“, die Syndromskalen „soziale Probleme“, „Aufmerksamkeitsprobleme“ und „dissoziales Verhalten“. Mittlere Effekte zeigten sich auf die Syndromskalen „ängstlich/depressiv“, „sozialer Rückzug“, „körperliche Beschwerden“. Einen geringen Effekt hatte die Diät auf die „schizoid/zwanghaften“ Verhaltensweisen der Kinder.

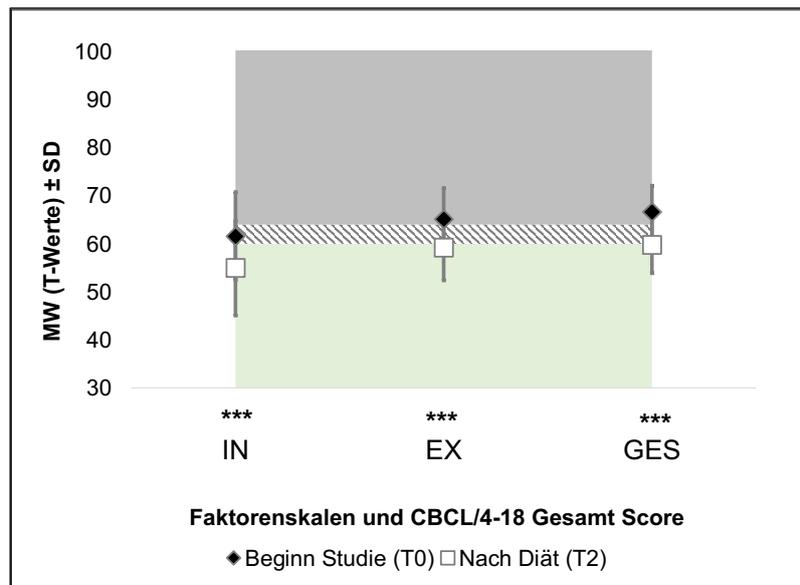


**Abbildung 16:** Effektstärken Cohen's  $d_{RM}$  und zugehörige Konfidenzintervalle (95 KI) der untersuchten CBCL/4-18 Skalen (GES = CBCL/4-18 Gesamt Score, AV = aggressives Verhalten, EX = Externalisierung, IN = Internalisierung, SP = soziale Probleme, AP = Aufmerksamkeitsprobleme, DV = dissoziales Verhalten, A/D = ängstlich/depressiv, SR = sozialer Rückzug, KB = körperliche Beschwerden, S/Z = schizoid/zwanghaft,  $n = 26$ )

Im gleichen Zuge sank die Anzahl der klinisch „auffälligen“ Probanden in den Syndromskalen und Faktorenskalen der CBCL/4-18 nach der Diät (siehe **Abbildung 17**).

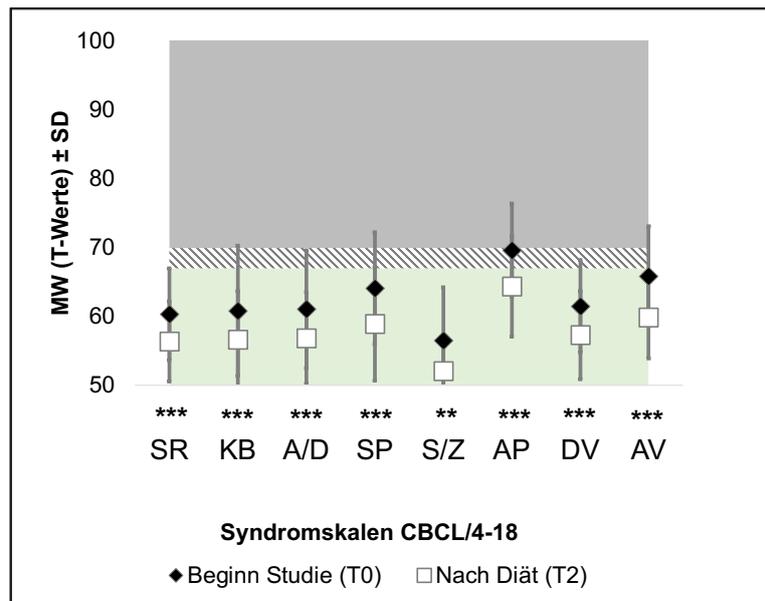


**Abbildung 17:** Klinische Auffälligkeiten der CBCL Scores der Probanden zu Beginn der Studie und nach der Diät (Angabe in Prozent, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig, rot (T-Wert 64-100) klinisch auffällig,  $n = 26$ )



**Abbildung 18:** Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score und der Faktorenskalen zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (T-Werte  $\pm$  SD, IN = Internalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, EX = Externalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, GES = CBCL/4-18 Gesamt Score, Raute Beginn Studie (Zeitpunkt T0), Quadrat Zeitpunkt nach der Diät (Zeitpunkt T2), dunkelgrau (T-Wert 64-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 60-63) klinisch grenzwertig im CBCL/4-18, grün (T-Wert 30-59) klinisch unauffällig im CBCL/4-18,  $n = 26$ , ANOVA, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )

Der CBCL Gesamt Score verbesserte sich signifikant durchschnittlich um 10 % von  $MW(T0) = 66,62$  auf  $MW(T2) = 59,77$ ,  $F = 69,34$ ,  $p < 0,001$  (siehe **Abbildung 18**). Dabei hatte die Diät einen minimal größeren Einfluss auf die „externalisierenden“ Verhaltensweisen mit einer Effektstärke von  $d_{RM} = 1,289$  ( $MW(T0) = 65,12$  ( $SD = \pm 6,5$ ) zu  $MW(T2) = 59,23$  ( $SD = \pm 6,8$ ),  $F = 40,73$ ,  $p < 0,001$ ) als auf die „internalisierenden“ ( $MW(T0) = 61,62$  ( $SD = \pm 9,2$ ) zu  $MW(T2) = 54,96$  ( $SD = \pm 9,9$ ),  $F = 26,07$ ,  $p < 0,001$ ,  $d_{RM} = 1,043$ ) Auffälligkeiten der Probanden.



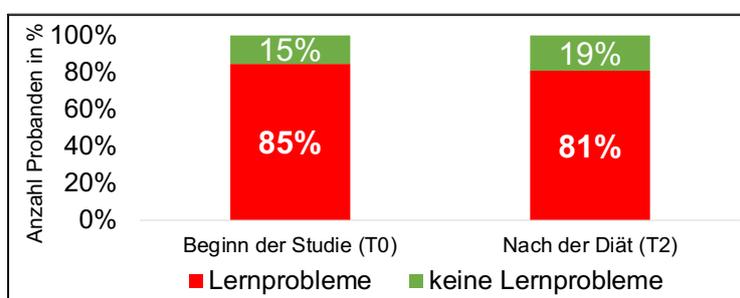
**Abbildung 19:** Mittelwerte der Syndromskalen des CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (T-Werte  $\pm$  SD, SR = sozialer Rückzug, KB = körperliche Beschwerden, A/D = ängstlich/depressiv, SP = soziale Probleme, S/Z = schizoid/zwanghaft, AP = Aufmerksamkeitsprobleme, DV = dissoziales Verhalten, AV = aggressives Verhalten, Raute Beginn der Studie (Zeitpunkt T0), Quadrat nach der Diät (Zeitpunkt T2), dunkelgrau (T-Wert 71-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 67-70) klinisch grenzwertig im CBCL/4-18, grün (T-Wert 50-66) klinisch unauffällig im CBCL/4-18,  $n = 26$ , ANOVA, \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )

Die Syndromskala „Aufmerksamkeitsprobleme“ verbesserte sich hoch signifikant von  $MW(T0) = 69,65$  ( $SD = \pm 6,8$ ) auf  $MW(T2) = 64,38$  ( $SD = \pm 7,3$ ),  $F = 17,85$ ,  $p < 0,001$ ,  $d = 0,829$ . Über die klassische ADHS-Symptomatik hinaus besserten sich weitere Verhaltensauffälligkeiten der Probanden (siehe **Abbildung 19**). Der größte Einfluss der Diät auf die Syndromskalen kam dem „aggressiven“ Verhalten der Probanden zu, bei welchem die Eltern von einer durchschnittlichen Besserung um 9,2 % mit einer Effektstärke von  $d = 1,29$  berichteten ( $MW(T0) = 65,88$  ( $SD = \pm 7,3$ ) zu  $MW(T2) = 59,85$  ( $SD = \pm 5,9$ ),  $F = 43,49$ ,  $p < 0,001$ ). Einen besonders starken Effekt hatte die Diät ebenfalls auf die Syndromskala „soziale Probleme“ ( $MW(T0) = 64,12$  ( $SD = \pm 8,1$ ) zu  $MW(T2) = 58,92$  ( $SD = \pm 8,2$ ),  $F = 21,85$   $p < 0,001$ ) mit einer Effektstärke von Cohen's  $d_{RM} = 0,925$ . „Ängstlich/depressive“ Verhaltensweisen optimierten sich hoch signifikant mit  $p < 0,001$  von  $MW(T0) = 61,08$  ( $SD = \pm 8,6$ ) auf  $MW(T2) = 56,85$  ( $SD = \pm 6,7$ )  $F = 15,92$ ,  $d_{RM} = 0,785$ . Das „dissoziale Verhalten“ nahm um 6,8 % von  $MW(T0) = 61,5$  ( $SD = \pm 6,7$ ) auf  $MW(T2) = 57,3$  ( $SD = \pm 6,4$ ) ab ( $F = 17,68$   $p < 0,001$ ,  $d_{RM} = 0,806$ ). Für die Syndromskala „sozialer Rückzug“ liesen sich ebenfalls hoch signifikante Verbesserungen von  $MW(T0) = 60,32$  ( $SD = \pm 6,7$ ) auf  $MW(T2) = 56,38$  ( $SD = \pm 5,8$ ) darstellen ( $F = 15,25$   $p < 0,001$ ,  $d_{RM} = 0,727$ ). Die „schizoid/zwanghaften“ Symptome

der Probanden wiesen eine signifikante Verbesserung mit  $p = 0,013$  auf ( $MW(T0) = 56,65$  ( $SD = \pm 7,8$ ),  $MW(T2) = 52,08$  ( $SD = \pm 4,6$ ),  $F = 7,11$   $d_{RM} = 0,434$ ). Erfolge präsentierten sich nicht nur bei den Verhaltensauffälligkeiten der Probanden, sondern desgleichen bei den „körperlichen Beschwerden“ mit einer signifikanten Verbesserung von  $p = 0,008$  ( $MW(T0) = 60,85$  ( $SD = \pm 9,5$ ),  $MW(T2) = 56,62$  ( $SD = \pm 7,1$ ),  $F = 8,37$ ,  $d_{RM} = 0,518$ ).

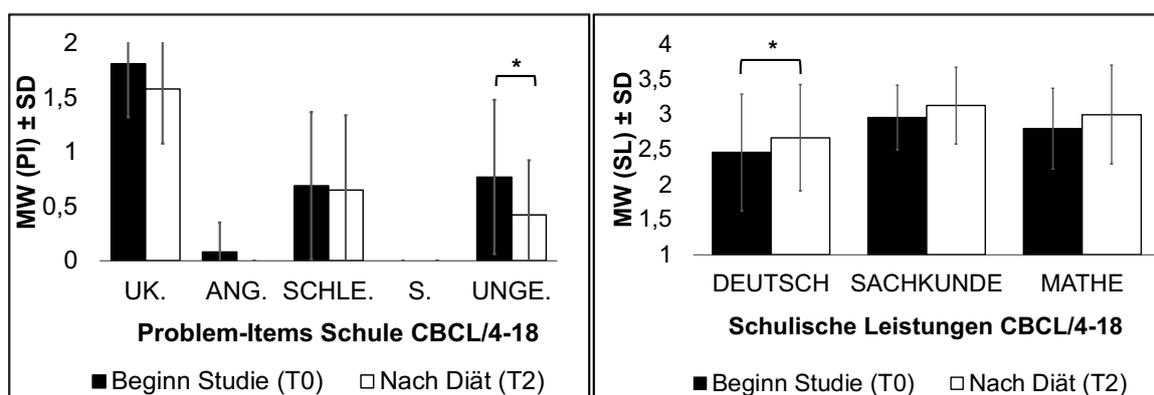
## SCHULISCHE KOMPETENZEN

Bei nur 4 der 26 Probanden gaben die Eltern vor der Diät an, dass ihr Kind unter keinen Lernproblemen litten. Nach der Diät litten immer noch 21 der 26 Probanden unter Lernproblemen (siehe **Abbildung 20**).



**Abbildung 20:** Anzahl der Probanden die vor Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) unter Lernproblemen litten in Prozent (rot Lernprobleme, grün keine Lernprobleme,  $n = 26$ )

Die schulischen Kompetenzen zeigten sich nach der Diät in zwei Komponenten signifikant verbessert (siehe **Abbildung 21**).



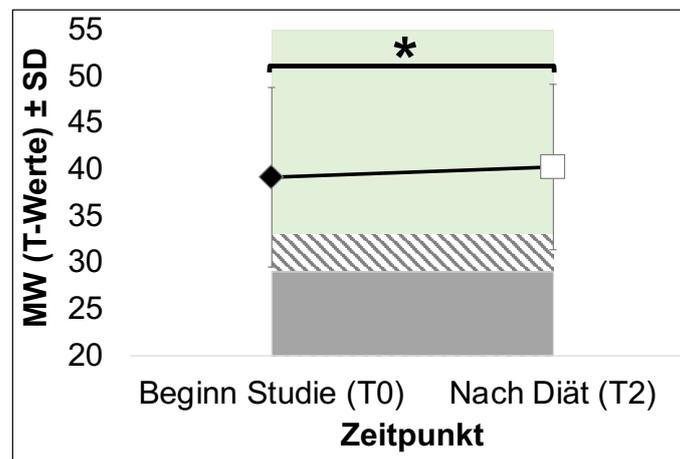
**Abbildung 21:** Mittelwerte schulspezifische Items und schulische Leistungen zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2) ± SD (schwarz Beginn Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (Zeitpunkt T2), PI = Problem-Items CBCL/4-19, SL = Schulleistungen CBCL/4-18, UK. = unkonzentriert / kann nicht lange aufpassen, ANG. = Angst in die Schule zu gehen, SCHLE. = schlecht in der Schule, S. = schwänzen, UNGE. = Ungehorsam/gehorcht nicht in der Schule,  $n = 23-25$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ )

Die Diät wirkte sich positiv auf die Problem-Items „gehört nicht in der Schule“ und „kann nicht lange aufpassen“ des Probandenkollektivs aus (siehe **Abbildung 21**). Die Probanden profitierten im Problem-Item „gehört nicht in der Schule“ signifikant mit  $p = 0,021$  ( $MW(T0) = 0,77$  ( $SD = \pm 0,7$ ),  $MW(T2) = 0,42$  ( $SD = \pm 0,5$ ),  $Z = -2,31$ ,  $r = 0,45$ ) von der Diät. Die Veränderung von „kann nicht lange aufpassen“ von  $MW(T0) = 1,81$  ( $SD = \pm 0,5$ ) auf  $MW(T2) = 1,58$  ( $SD = \pm 0,5$ ),  $Z = -1,897$  stellte sich als nicht signifikant mit  $p = 0,058$  dar.

Die Bewertung der Schulfächer im CBCL/4-18 erfolgt aufsteigend, sodass ein höherer Wert mit einer besseren schulischen Leistung assoziiert ist. Im Schulfach Deutsch verbesserten sich die Probanden signifikant  $p = 0,046$  im Durchschnitt von  $MW(T0) = 2,46$  auf  $MW(T2) = 2,67$ ,  $Z = -2$ ,  $r = 0,41$  (siehe **Abbildung 21**). Verbesserungen zeigten sich ebenfalls in den Fächern Sachkunde von  $MW(T0) = 2,96$  ( $SD = \pm 0,5$ ) auf  $MW(T2) = 3,13$  ( $SD = \pm 0,8$ ) und in Mathematik von  $MW(T0) = 2,8$  ( $SD = \pm 0,6$ ) auf  $MW(T2) = 3$  ( $SD = \pm 0,7$ ).

## SOZIALE KOMPETENZEN

Die „sozialen Kompetenzen“ im CBCL/4-18 umfassen die Anzahl und Aktivitäten der Kinder in sozialen Vereinen, die Anzahl und die Häufigkeit der Treffen mit Freunden, das Auskommen mit Anderen und das selbstständige Arbeiten/Spielen.



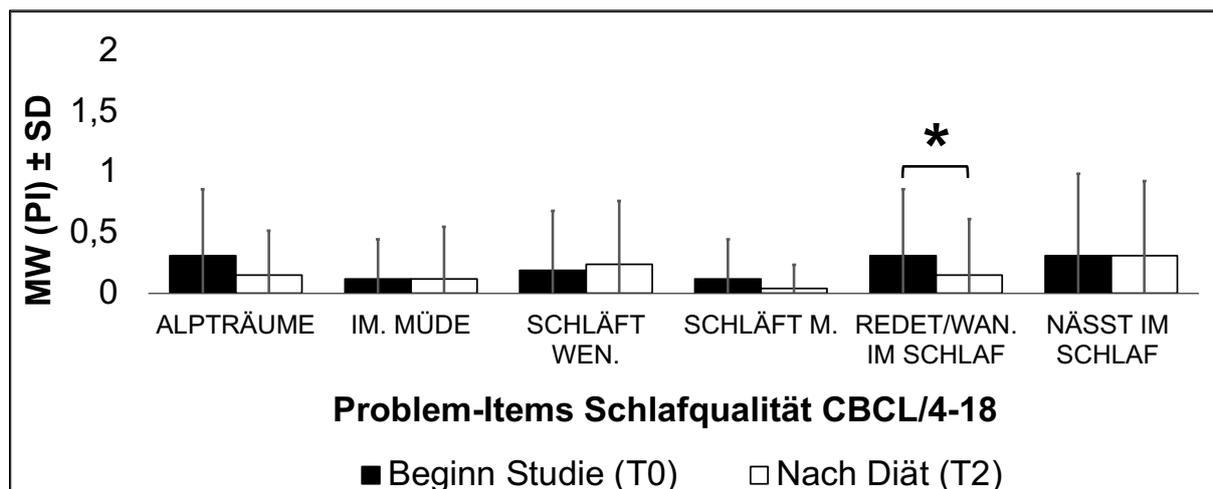
**Abbildung 22:** Mittelwerte der Skala soziale Kompetenzen der CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2) (T-Werte  $\pm$  SD, Raute Zeitpunkt T0, Quadrat Zeitpunkt T2, dunkelgrau (T-Wert 20-29) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 30-33) klinisch grenzwertig im CBCL/4-18, grün (T-Wert 34-55) klinisch unauffällig im CBCL/4-18,  $n = 26$ , ANOVA, \*  $p < 0,05$ )

Durch die Diät kam den Kindern ein positiver Effekt ihrer „sozialen Kompetenzen“ zu. Die Probanden steigerten ihre soziale Kompetenz signifikant von  $MW(T0) = 40,46$  ( $SD$

=  $\pm 9,6$ ) auf  $MW(T2) = 43,92$  ( $SD = \pm 8,6$ ),  $F = 5,2$ ,  $p = 0,032$ ,  $Cohens\ d_{RM} = 0,38$  (siehe **Abbildung 22**). Die sozialen Kompetenzen der Kinder zeigten sich sowohl vor der Studie als auch nach der Diät „klinisch unauffällig“.

## SCHLAFQUALITÄT

Die Diät nahm positiv Einfluss auf die Somniloquie und den Somnambulismus der Patienten.

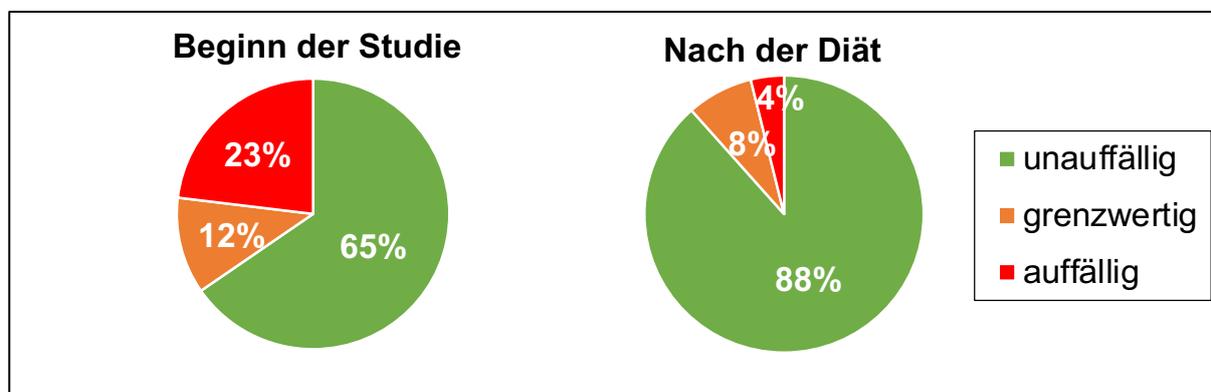


**Abbildung 23:** Mittelwerte der Problem-Items (PI) Schlafqualität zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2)  $\pm SD$  (schwarz Beginn der Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (Zeitpunkt T2), IM. MÜDE = immer müde, SCHLÄFT WEN. = schläft weniger, SCHLÄFT M. = schläft tagsüber/nachts mehr, REDET/WAN. IM SCHLAF = redet/wandelt im Schlaf,  $n = 26$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ )

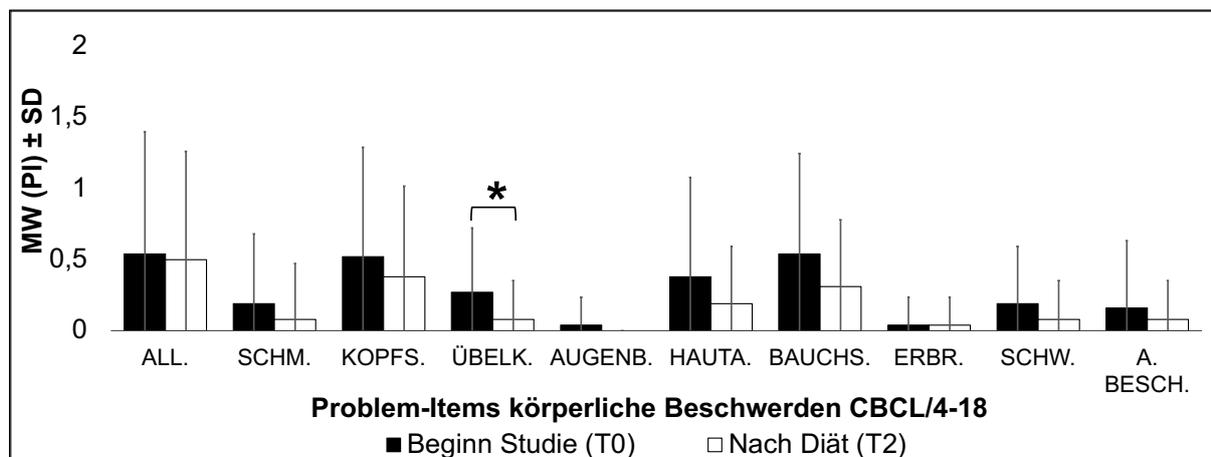
Die Probanden redeten/wandelten im Schlaf durchschnittlich weniger  $M(T0) = 0,31$  ( $SD = \pm 0,5$ );  $MW(T2) = 0,15$  ( $SD = \pm 0,5$ ),  $Z = -2$ ,  $p = 0,046$ ,  $r = 0,39$  (siehe **Abbildung 23**). Die Häufigkeit von Alpträumen verringerte sich nach der Diät von  $MW(T0) = 0,31$  ( $SD = \pm 0,5$ ) auf  $MW(T2) = 0,15$  ( $SD = \pm 0,4$ ), jedoch zeigte sich die Verringerung als nicht signifikant. Minimale Veränderungen zeigten sich zudem bei den Problem-Items „schläft weniger“ und „schläft tagsüber/nachts mehr“. Die Diät zeigte keine Auswirkung auf die Müdigkeit der Probanden. Außerdem nässteten sich die Probanden unverändert häufig nach der Diät ein.

## KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

Wohingegen zu Beginn der Studie 35 % der Probanden über körperliche Beschwerden (T-Werte  $\geq 67$ ) klagten, zeigten sich diese nur noch bei 12 % der Probanden nach der Diät (siehe **Abbildung 24**).



**Abbildung 24:** Klinische Auffälligkeiten der Syndromskala „Körperliche Beschwerden“ im CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (Angabe in Prozent, grün (T-Wert 50-66) klinisch unauffällig, orange (T-Wert 67-70) grenzwertig, rot (T-Wert 71-100) klinisch auffällig,  $n = 26$ )



**Abbildung 25:** Mittelwerte der Problem-Items (PI) „Körperliche Beschwerden“ zu Beginn der Studie (Zeitpunkt T0) und nach der Diät (Zeitpunkt T2)  $\pm$  SD (ALL. = Allergien, SCHM. = Schmerzen, KOPFS. = Kopfschmerzen, ÜBELK. = Übelkeit, AUGENB. = Augenbeschwerden, BAUCHS. = Bauchschmerzen, ERBR. = Erbrechen, SCHW. = schwindlig, A. BESCH. = andere Beschwerden, schwarz Beginn der Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (Zeitpunkt T2),  $n = 26$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ )

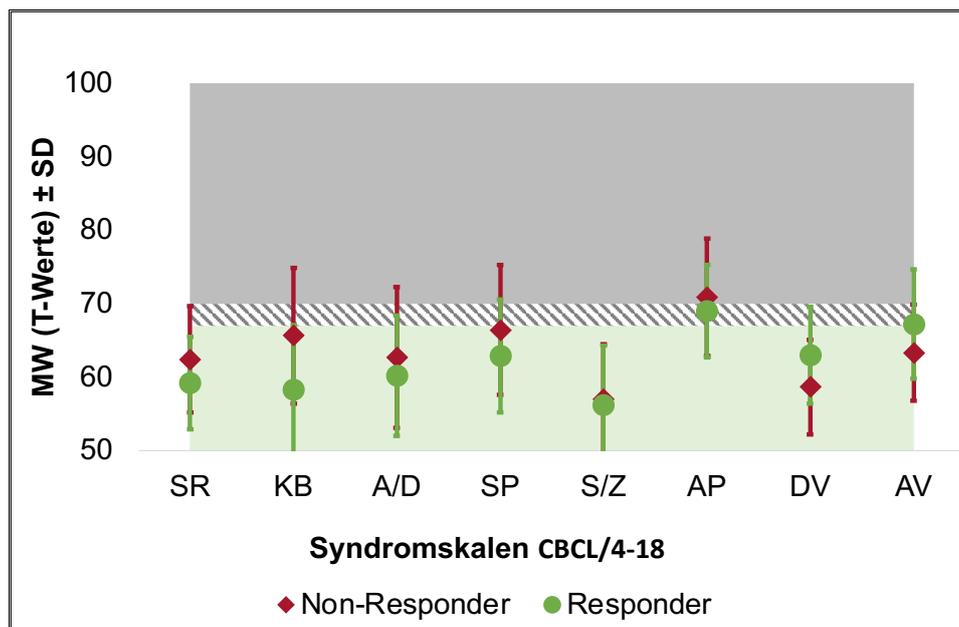
Nach der Diät klagten die Probanden zum einen signifikant weniger über Übelkeit ( $MW(T0) = 0,27$  ( $SD = \pm 0,5$ ),  $MW(T2) = 0,08$  ( $SD = \pm 0,3$ ),  $Z = -2,3$ ,  $p = 0,025$ ), zum anderen besserten sich die Bauchschmerzen von  $MW(T0) = 0,54$  ( $SD = \pm 0,7$ ) auf  $MW(T2) = 0,31$  ( $SD = \pm 0,5$ ). Eltern berichteten weniger häufig von Hautausschlägen bei ihren Kindern nach der Diät ( $MW(T0) = 0,38$  ( $SD = \pm 0,7$ ),  $MW(T2) = 0,19$  ( $SD = \pm$

0,4),  $Z = -1,89$ ,  $p = 0,059$ ). Die Kinder klagten weniger über Schwindel ( $MW(T0) = 0,19$  ( $SD = \pm 0,4$ ),  $MW(T2) = 0,08$  ( $SD = \pm 0,3$ ),  $Z = -1,7$ ,  $p = 0,08$ ). Die Frequenz von Kopfschmerzen nahm ab ( $MW(T0) = 0,52$  ( $SD = \pm 0,7$ ),  $MW(T2) = 0,38$  ( $SD = \pm 0,6$ ). Nicht minder präsentierten sich Schmerzen im Allgemeinen, welche sich von  $MW(T0) = 0,19$  ( $SD = \pm 0,5$ ) auf  $MW(T2) = 0,08$  ( $SD = \pm 0,4$ ) verbesserten. Diese Veränderungen zeigten sich allerdings nicht als signifikant. Kaum Veränderungen zeigten sich bei den Allergien, Augenbeschwerden und Erbrechen nach der Diät.

#### 4.2. UNTERSCHIEDEN SICH DIE RESPONDER (VERBESSERUNG DER ADHD RATING SCALE NACH DER DIÄT UM $\geq 40$ %) IN IHREN PSYCHISCHEN UND KÖRPERLICHEN KOMORBIDITÄTEN VOR BEGINN DER STUDIE VON DEN NON-RESPONDERN?

##### SYNDROMSKALEN

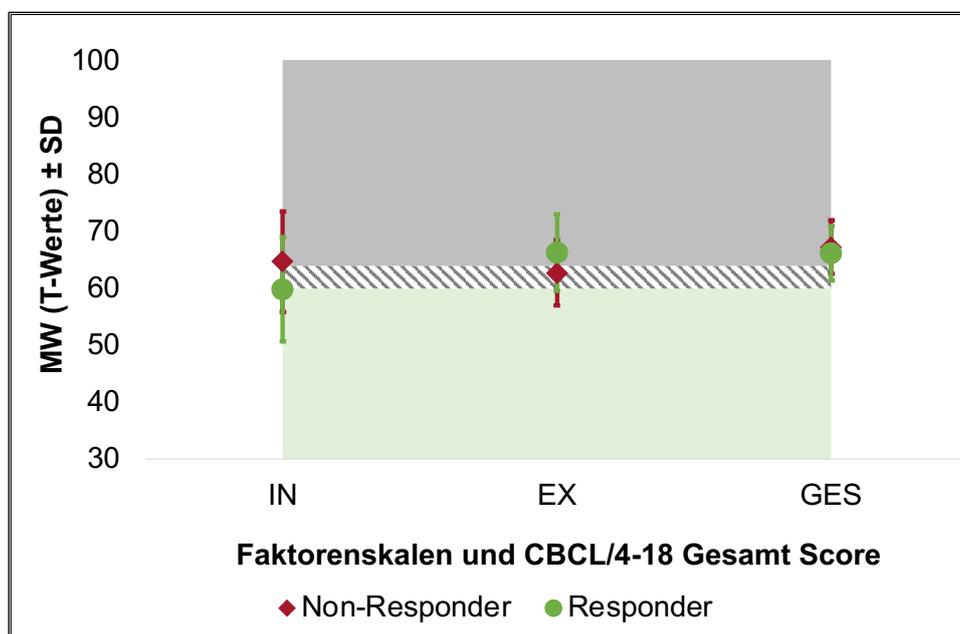
Um herauszufinden inwiefern sich die Responder von den Non-Respondern vor Beginn der Diät (T0) unterschieden, wurden die CBCL Gesamtskala, die acht Syndromskalen und die zwei Faktorenanalysen zweiter Ordnung auf Gruppenunterschiede analysiert. Zusammenfassend zeigten sich zum Zeitpunkt T0 innerhalb der acht Syndromskalen und zwei Faktorenanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe **Abbildung 26** und **Abbildung 27**).



**Abbildung 26:** Mittelwerte der Syndromskalen des CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0) für Responder und Non-Responder (T-Werte  $\pm$  SD) (SR = sozialer Rückzug, KB = körperliche Beschwerden, A/D = ängstlich/depressiv, SP = soziale Probleme, S/Z = schizoid/zwanghaft, AP = Aufmerksamkeitsprobleme, DV = dissoziales Verhalten, AV = aggressives Verhalten, grün Responder ( $n = 17$ ), rot Non-Responder ( $n = 9$ ), dunkelgrau (T-Wert 71-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift klinisch grenzwertig (T-Wert 67-70) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 50-66) im CBCL/4-18, ANOVA)

Im Vergleich der dargestellten Mittelwerte in **Abbildung 26** fällt auf, dass bei den Non-Respondern in den Kategorien „sozialer Rückzug“, „körperliche Beschwerden“,

„ängstlich/depressiv“, „soziale Probleme“ und „Aufmerksamkeitsprobleme“ höhere Ausgangswerte vorlagen. Die Syndromskalen „dissoziales Verhalten“ und „aggressives Verhalten“ waren im Mittel bei den Respondern stärker ausgeprägt. Die „unaufmerksamen“, „ängstlich/depressiven“ und „schizoid/zwanghaften“ Verhaltensweisen wiesen keinen wesentlichen Gruppenunterschied vor. Eine deutliche Divergenz bei den Ausgangswerten wurde bei der Syndromskala „körperliche Beschwerden“ erfasst  $MW(\text{Responder}) = 58,29$  ( $SD = \pm 9,2$ )  $MW(\text{Non-Responder}) = 65,67$  ( $SD = \pm 8,8$ ). Dieser Unterschied wurde allerdings ebenfalls als nicht signifikant nachgewiesen ( $F = 3,983$ ,  $p = 0,057$ ).



**Abbildung 27:** Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score und der Faktorenskalen zu Beginn der Studie (T0) für Responder und Non-Responder (T-Werte  $\pm$  SD, IN = Internalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, EX = Externalisierung CBCL/4-18 Faktorenskala, GES = CBCL/4-18 Gesamt Score, grün Responder ( $n = 17$ ), rot Non-Responder ( $n = 9$ ), dunkelgrau (T-Wert 64-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift klinisch grenzwertig (T-Wert 60-63) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 30-59) im CBCL/4-18, ANOVA)

Die internalisierenden Faktoren waren mit einem Mittelwert von  $64,78$  ( $SD = \pm 8,8$ ) bei den Non-Respondern vor Beginn der Studie stärker ausgeprägt ( $MW(\text{Responder})=59,94$  ( $SD = \pm 9,1$ )). Die internalisierenden Verhaltensauffälligkeiten der Non-Responder befanden sich damit im „klinisch auffälligen“ Bereich. Invers zeigten sich die externalisierenden Faktoren, welche vor Beginn der Studie bei den Respondern einen höheren Mittelwert von  $66,35$  ( $SD = \pm 6,6$ ) aufwiesen ( $MW(\text{Non-Responder}) = 62,78$  ( $SD = \pm 5,7$ )) und somit im „klinisch“ auffälligen Bereich lagen. Der

CBCL/4-18 Gesamt Score präsentierte sich vor Beginn der Studie sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern als „klinisch auffällig“ ( $MW(\text{Responder}) = 66,24$  ( $SD = \pm 5,9$ );  $MW(\text{Non-Responder}) = 67,33$  ( $SD = \pm 4,7$ )).

Acht der 26 Kinder wiesen die ICD-10 Diagnose „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1) auf, wovon 62,5 % Responder und 37,5 % Non-Responder waren (**Tabelle 11**).

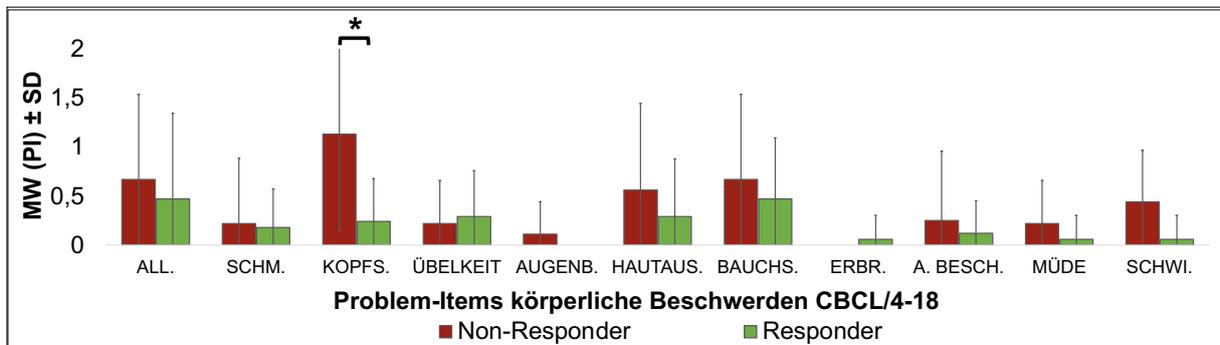
**Tabelle 11:** Diagnosen der Probanden nach ICD-10 zugeordnet nach ADHS-Responder, F90.0 = Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung, F90.1 = Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (orange markiert), F90.8 = Sonstige Hyperkinetische Störungen

Proband	ADHS-Responder / Non-Responder	Diagnose	Zusätzliche Diagnosen
2	Responder	F90.0	
3	Responder	<b>F90.1</b>	
4	Non-Responder	<b>F90.1</b>	
5	Responder	<b>F90.1</b>	
7	Non-Responder	<b>F90.1</b>	Enuresis nocturna F98.0
8	Responder	F90.0	
9	Responder	F90.0	
10	Responder	<b>F90.1</b>	
11	Responder	F90.0	
12	Responder	F90.0	Anpassungsstörung F43.2, Depersonalisations- und Derealisationssyndrom F48.1, Schlafwandeln F51.3
13	Non-Responder	F90.0	Lese- und Rechtschreibstörung F81.0
14	Non-Responder	F90.0	Enuresis nocturna F98.0, Reaktive Bindungsstörung des Kindesalters F94.1
15	Responder	F90.0	
16	Non-Responder	<b>F90.1</b>	Sonstige emotionale Störung des Kindesalters F93.8, Lese- und Rechtschreibstörung F81.0
17	Non-Responder	F90.0	Atypischer Autismus F84.1, Artikulationsstörung F80.0
18	Responder	F90.8	Paranoide Schizophrenie F20.0
19	Responder	F90.0	
20	Non-Responder	F90.0	Expressive Sprachstörung F80.1
21	Non-Responder	F90.0	
22	Responder	F90.0	Umschriebene Entwicklungsstörung der Grobmotorik F82.0, Rechenstörung F81.2
23	Responder	F90.0,	
24	Responder	F90.0	Sonstige emotionale Störung des Kindesalters F93.8
25	Non-Responder	F90.0	
26	Responder	F90.0	Lese- und Rechtschreibstörung F81.0
27	Responder	<b>F90.1</b>	Anpassungsstörung F43.2, Lese- und Rechtschreibstörung F81.0
28	Responder	<b>F90.1</b>	

Bei einer „Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens“ ist die ADHS-Symptomatik zusätzlich durch ein aggressives und dissoziales Verhalten geprägt. Dass die Responder zu Beginn der Studie auffälliger in den externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten im CBCL/4-18 abschnitten, deckt sich mit den ICD-10 Diagnosen.

## KÖRPERLICHE BESCHWERDEN

Um die Art der körperlichen Beschwerden besser evaluieren zu können, wurden die dazugehörigen Problem-Items der CBCL/4-18 näher untersucht (siehe **Abbildung 28**). Die jeweiligen Ausprägungen dieser sind im Fragebogen aufsteigend mit Symptomsteigerung 0,1 oder 2 gekennzeichnet.

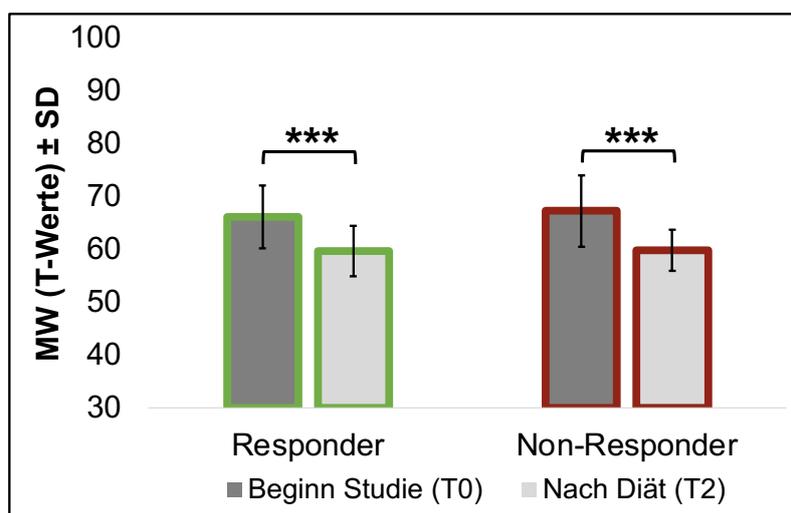


**Abbildung 28:** Mittelwerte der Problem-Items (PI) „Körperliche Beschwerden“ zu Beginn der Studie für Responder und Non-Responder  $\pm$  SD (Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ ), ALL. = Allergien, SCHM. = Schmerzen, KOPFS. = Kopfschmerz, AUGENB. = Augenbeschwerden, HAUTAUS. = Hautausschlag, BAUCHS. = Bauchschmerzen, ERBR. = Erbrechen, A. BESCH. = andere Beschwerden, SCHWI. = schwindlig, Mann Whitney U Test, \*  $p < 0,05$ )

Die Verteilung des Symptoms „Kopfschmerz“ der beiden Gruppen unterscheidet sich voneinander signifikant, Kolmogorov-Smirnov  $p < 0,05$ . Mit einem Mittelwert von  $MW(\text{Responder}) = 0,24$  ( $SD = \pm 0,44$ ) zu  $MW(\text{Non-Responder}) = 1,13$  ( $SD = \pm 0,1$ ) gab es einen signifikanten Unterschied ( $U = 33,500$ ,  $Z = -2,357$ ,  $p = 0,043$ ). Kopfschmerzen traten bei den Non-Respondern im Mittel häufiger auf. Mit einer Effektgröße von  $r = 0,46$  sind die Kopfschmerzen als Gruppenunterschied mittleren Effekts einzuordnen. Obwohl die mittleren Ausprägungen bei den Non-Respondern größtenteils überwiegen, zeigten sich bei den Problem-Items „Allergien“, „Schmerzen“, „Übelkeit“, „Augenbeschwerden“, „Hautausschläge“, „Bauchschmerzen“, „Erbrechen“, „müde“ und „Schwindel“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

### 4.3. SIND GRUPPENUNTERSCHIEDE NACH DER DIÄT ZWISCHEN DEN RESPONDERN UND NON-RESPONDERN IN DEN PARAMETERN DER CHILD BEHAVIOR CHECKLIST/4-18 AUSZUMACHEN?

Nachfolgend wurden die Verhaltensauffälligkeiten vor Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) getrennt für Responder und Non-Responder betrachtet.



**Abbildung 29:** Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score zu Beginn der Studie (T0) und nach der Diät (T2) (T-Werte  $\pm$  SD, Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ ), ANOVA, \*\*\*  $p < 0,001$ )

In **Abbildung 29** sind die Gesamtauffälligkeiten, gemessen am CBCL Gesamt Score, für Responder und Non-Responder zu Beginn der Studie und nach der Diät dargestellt. Beide Gruppen profitierten von der Diät (siehe **Tabelle 12**).

Dabei hatte die Diät sowohl einen großen Effekt auf den CBCL/4-18 Gesamt Score der Responder, als auch auf den der Non-Responder. Mit Cohen's  $d_{RM} = 2,05$  war der Effekt der Diät auf den CBCL Gesamt Score der Non-Responder größer.

**Tabelle 12:** Prozentuale Verbesserung nach der Diät (T2) im CBCL/4-18 Gesamt Score der Responder und Non-Responder (Effektstärke Cohen's  $d_{RM}$ , Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ ))

Syndromskala	Verbesserung nach der Diät (%)	$p$	Cohen's $d_{RM}$
CBCL Gesamt <b>Responder</b>	9,9	0,000026***	1,582
CBCL Gesamt <b>Non-Responder</b>	11,1	0,000173***	2,05

Bis auf die „körperlichen Beschwerden“ und die „schizoid/zwanghaften“ Verhaltensweisen der Responder, verbesserten sich beide Gruppen mindestens signifikant nach der Diät in den CBCL/4-18 Scores im Vergleich zum Beginn der Studie

(siehe **Tabelle 13**). Trotz der teilweise unterschiedlichen Signifikanzwerte sowie Effektstärken der Gruppen, konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede für die Mittelwertveränderung zwischen T2 und T0 errechnet werden (siehe **Tabelle 14**).

**Tabelle 13:** *P*-Werte und Effektstärken der Responder und Non-Responder nach der Diät (T2) der CBCL/4-18 Scores (Cohen's  $d_{RM}$ , Responder grün ( $n = 17$ ), Non-Responder rot ( $n = 9$ ), ANOVA, \*  $p < 0,5$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , n.s. = nicht signifikant)

Syndromskala	Responder		Non-Responder	
	<i>p</i>	Cohen's $d_{RM}$	<i>p</i>	Cohen's $d_{RM}$
Externalisierung	0,000101***	1,254	0,007**	1,081
Internalisierung	0,003**	0,856	0,003**	1,454
Aufmerksamkeitsprobleme	0,005**	0,881	0,030*	0,914
aggressives Verhalten	0,000125***	1,062	0,003**	1,287
sozialer Rückzug	0,031*	0,552	0,008**	1,167
ängstlich / depressiv	0,008**	0,594	0,009**	1,202
schizoid / zwanghaft	0,109	n.s.	0,013*	1,147
soziale Probleme	0,001**	0,986	0,021*	0,895
körperliche Beschwerden	0,125	n.s.	0,032*	0,782
dissoziales Verhalten	0,005**	0,759	0,036*	0,786

**Tabelle 14:** Vergleich der Mittelwertverbesserungen der CBCL Scores zwischen Respondern ( $n = 17$ ) und Non-Respondern ( $n = 9$ ) nach der Diät (T2:T0), ANOVA

Syndromskala	Non-Responder		Responder		F	<i>p</i>
	MW	SD	MW	SD		
CBCL Gesamt	-7,44	3,40	-6,53	4,63	0,27	0,607
Externalisierung	-6,00	5,03	-5,82	4,68	0,01	0,930
Internalisierung	-7,33	5,23	-6,29	7,40	0,14	0,713
Aufmerksamkeitsprobleme	-6,89	7,82	-4,41	5,51	0,89	0,355
sozialer Rückzug	-5,89	5,01	-2,88	5,01	2,12	0,159
körperliche Beschwerden	-7,67	8,85	-2,41	6,14	3,18	<b>0,087</b>
ängstlich / depressiv	-3,33	2,92	-4,71	6,38	0,37	0,549
soziale Probleme	-7,22	7,56	-4,12	4,24	1,83	0,189
schizoid / zwanghaft	-5,00	4,74	-4,12	10,01	0,06	0,806
dissoziales Verhalten	-4,11	4,89	-4,24	5,33	0,00	0,954
aggressives Verhalten	-6,11	4,43	-6,00	4,92	0,00	0,955

Einzig bei der Mittelwertveränderung der „körperlichen Beschwerden“ verbesserten sich die Non-Responder um das 3-fache im Vergleich zu den Respondern – jedoch ebenfalls nicht signifikant. Die Non-Responder zeigten in neun der elf CBCL Scores eine höhere Mittelwertverbesserung nach der Diät, so auch in der Syndromskala „Aufmerksamkeitsprobleme“. In **Tabelle 15** wird deutlich, dass es ADHS Responder gab, welche nur in einer der ARS Subskalen „Unaufmerksamkeit“ oder „Hyperaktivität/Impulsivität“ repondierten. Genauso gab es Non-Responder, welche in einer der ARS Subskalen repondierten.

**Tabelle 15:** ADHS Responder / Non-Responder mit Response in den Subskalen „Unaufmerksamkeit“ und „Hyperaktivität / Impulsivität“ der ADHD Rating Scale

Proband	ADHS Responder / Non-Responder (ADHD Rating Scale)		
	Gesamt	Unaufmerksamkeit	Hyperaktivität / Impulsivität
2	Responder	Responder	Non-Responder
3	Responder	Responder	Responder
4	Non-Responder	Non-Responder	Responder
5	Responder	Non-Responder	Responder
7	Non-Responder	Non-Responder	Responder
8	Responder	Responder	Responder
9	Responder	Responder	Non-Responder
10	Responder	Non-Responder	Responder
11	Responder	Responder	Responder
12	Responder	Responder	Non-Responder
13	Non-Responder	Non-Responder	Non-Responder
14	Non-Responder	Non-Responder	Responder
15	Responder	Responder	Responder
16	Non-Responder	Non-Responder	Non-Responder
17	Non-Responder	Responder	Non-Responder
18	Responder	Responder	Non-Responder
19	Responder	Non-Responder	Responder
20	Non-Responder	Non-Responder	Responder
21	Non-Responder	Non-Responder	Non-Responder
22	Responder	Responder	Responder
23	Responder	Responder	Responder
24	Responder	Responder	Non-Responder
25	Non-Responder	Non-Responder	Responder
26	Responder	Responder	Responder
27	Responder	Responder	Responder
28	Responder	Responder	Responder

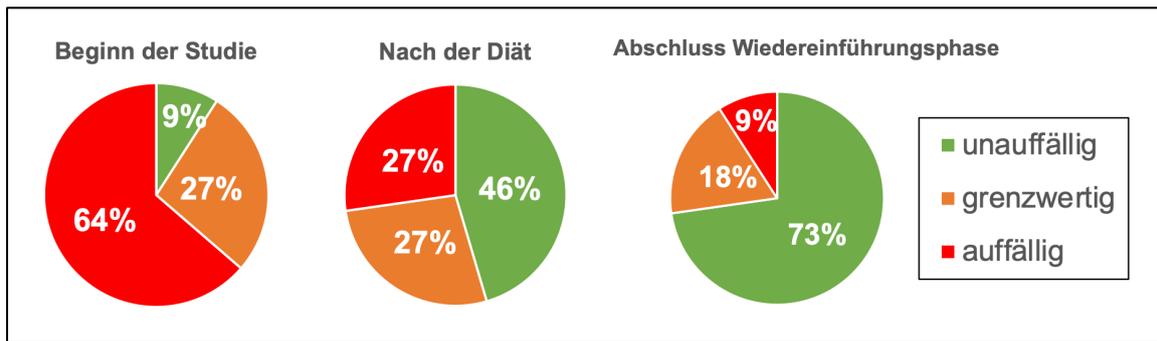
#### 4.4. WIE RESULTIEREN DIE PROBANDEN ZUM ABSCHLUSS DER WIEDEREINFÜHRUNGSPHASE?

Bei insgesamt elf Studienteilnehmern wurde die CBCL/4-18 im Anschluss an die Wiedereinführungsphase (T4) dokumentiert.

**Tabelle 16:** Übersicht der klinischen Auffälligkeiten des CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zu den Zeitpunkten T0, T2 und T4 (Zeitpunkt nach Wiedereinführung (T4) grau hinterlegt, klinische Auffälligkeit farblich markiert, T-Wert 30-59 klinisch unauffällig, T-Wert 60-63 klinisch grenzwertig, T-Wert 64-100 klinisch auffällig,  $n = 11$ )

Proband	Beginn Studie (T0) Auffälligkeit	Nach Diät (T2) Auffälligkeit	Abschluss Wiedereinführung (T4) Auffälligkeit
3	unauffällig	unauffällig	unauffällig
4	auffällig	grenzwertig	unauffällig
7	grenzwertig	unauffällig	grenzwertig
8	grenzwertig	unauffällig	unauffällig
9	auffällig	auffällig	unauffällig
12	auffällig	grenzwertig	unauffällig
13	grenzwertig	unauffällig	unauffällig
18	auffällig	unauffällig	unauffällig
19	auffällig	grenzwertig	unauffällig
21	auffällig	auffällig	grenzwertig
27	auffällig	auffällig	auffällig

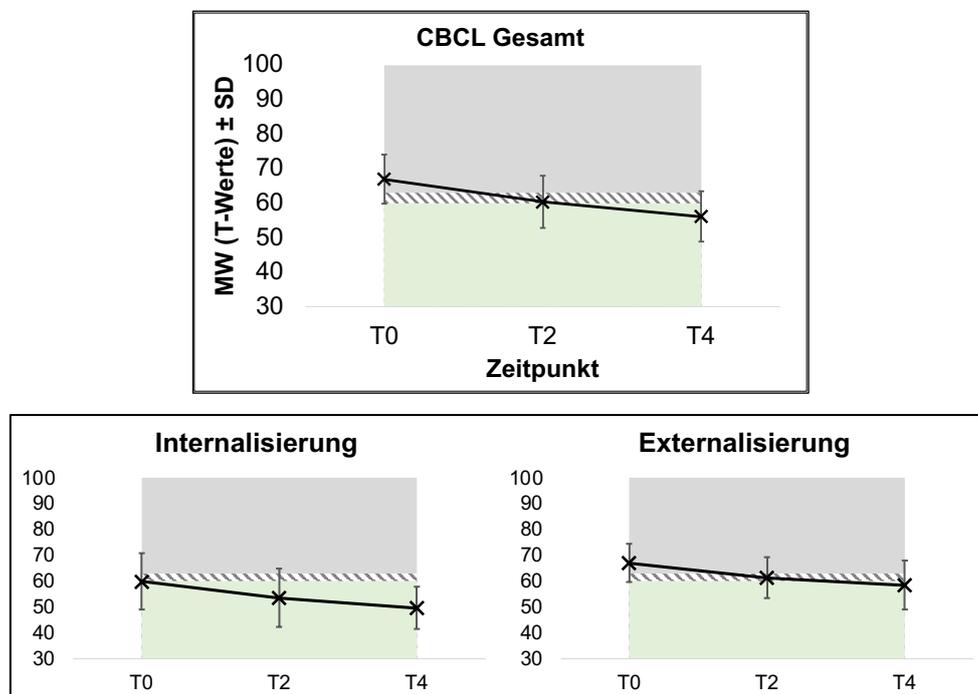
In allen CBCL/4-18 Scores lagen die mittleren T-Werte zum Zeitpunkt T4 niedriger als zu Beginn der Studie (T0) (siehe **Abbildung 32**). In der Verlaufsdokumentation der elf Probanden verringerte sich der Anteil der klinisch „auffälligen“ Kinder von 64 % zu Beginn der Studie, über 27 % nach der Diät, auf 9 % nach der Wiedereinführungsphase (siehe **Tabelle 16**). Nur 9 % der Probanden zeigten sich zu Beginn der Studie klinisch „unauffällig“. Nach Abschluss der Wiedereinführungsphase waren 73 % der Kinder klinisch „unauffällig“ im CBCL/4-18 Gesamt Score (siehe **Abbildung 30**).



**Abbildung 30:** Klinische Auffälligkeiten des CBCL/4-18 Gesamt Score der Probanden zu Beginn der Studie (T0) nach der Diät (T2) und nach Abschluss der Wiedereinführungsphase (T4) (Angabe in Prozent, grün unauffällig, orange grenzwertig, rot auffällig,  $n = 11$ )

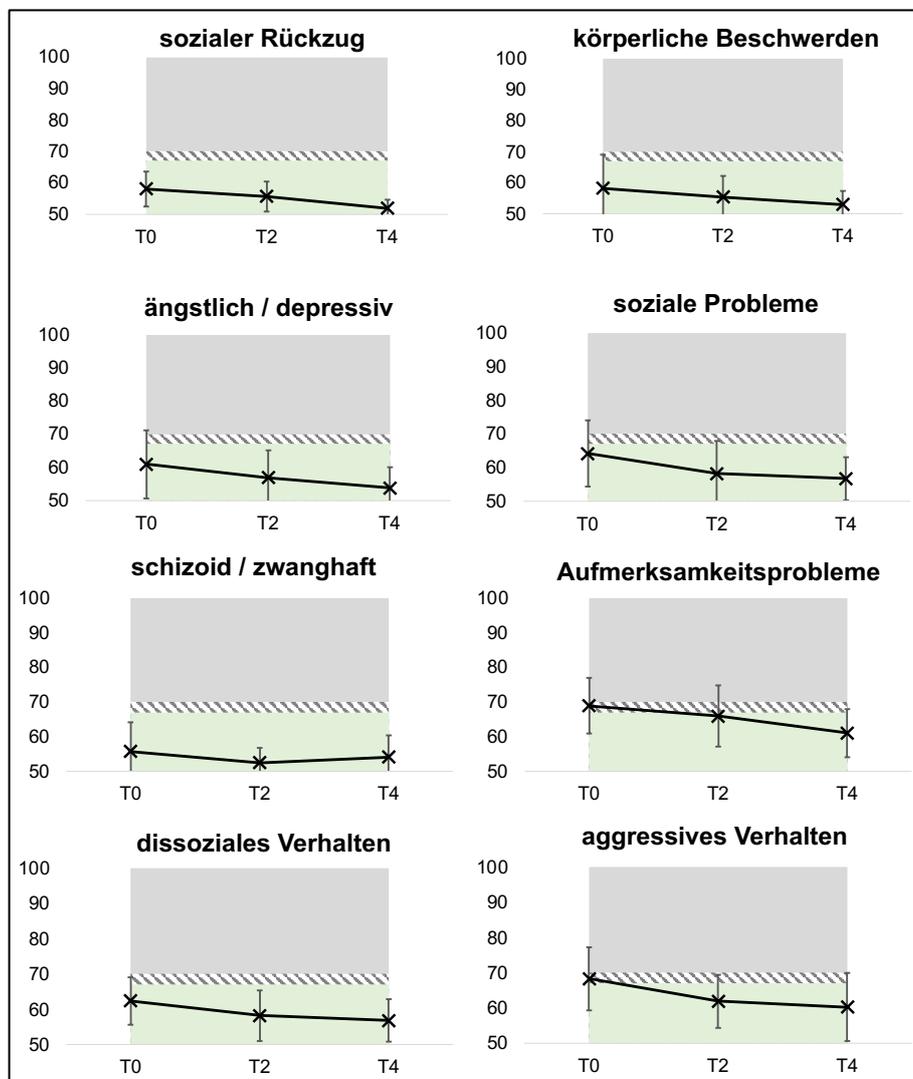
## SYNDROMSKALEN

In allen acht Syndromskalen sowie den Faktorenskalen und dem CBCL/4-18 Gesamt Score hatten sich die jeweiligen Verhaltensprobleme von Beginn der Studie bis zum Abschluss der Wiedereinführungsphase im Durchschnitt verbessert (siehe **Abbildung 32** und **Abbildung 31**).



**Abbildung 31:** Mittelwerte des CBCL/4-18 Gesamt Score und der Faktorenskalen zu Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach der Wiedereinführungsphase (T4) (T-Werte  $\pm$  SD, dunkelgrau (T-Wert 64-100) klinisch auffällig im CBCL/4-18, grau gestreift klinisch grenzwertig (T-Wert 60-63) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 30-59) im CBCL/4-18,  $n = 11$ )

Eine ANOVA mit Messwiederholung zeigte, dass sich die durchschnittliche Verlaufsveränderung im CBCL Gesamt Score statistisch signifikant, mit einem großen Effekt, unterschied ( $F(2,8) = 8,577$ ,  $p = 0,01$ , partielles  $\eta^2 = 0,46$ ). Der Post-Hoc Test ergab einen signifikant niedrigeren Mittelwert zu T2 als zu T0 ( $p < 0,001$ ) ( $M_{Diff} = 6,545$ ,  $95\%-CI[3,393;9,698]$ ) und zu T4 als zu T0 ( $p = 0,018$ ) ( $M_{Diff} = 10,818$ ,  $95\%-CI[1,843;19,793]$ ). Die externalisierenden Verhaltensweisen der Kinder verbesserten sich signifikant mit einem großen Effekt von Beginn der Studie bis zum Ende der Wiedereinführungsphase  $F(2,8) = 5,34$   $p = 0,01$ , part.  $\eta^2 = 0,35$ . Ein größerer Effekt zeigte sich auf die internalisierenden Verhaltensweisen der Kinder von Beginn der Studie bis zum Abschluss der Wiedereinführungsphase mit  $F(2,8) = 7,64$ ,  $p = 0,01$ , part.  $\eta^2 = 0,43$ .



**Abbildung 32:** Mittelwerte der Syndromskalen des CBCL/4-18 zu Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach der Wiedereinführungsphase (T4), (T-Werte  $\pm$  SD, dunkelgrau klinisch auffällig (T-Wert 71-100) im CBCL/4-18, grau gestreift (T-Wert 67-70) im CBCL/4-18, grün klinisch unauffällig (T-Wert 50-66) im CBCL/4-18,  $n = 11$ )

Es verbesserten sich nach Abschluss der Wiedereinführungsphase die Verhaltensauffälligkeiten „sozialer Rückzug“, „ängstlich/depressiv“, „Aufmerksamkeitsprobleme“, „dissoziales Verhalten“, „aggressives Verhalten“ signifikant in der zweistufigen ANOVA mit Messwiederholung (siehe **Tabelle 17**). Wohingegen die Mittelwerte der Syndromskalen, den Faktorenskalen und dem CBCL/4-18 Gesamt Score größtenteils vom Ende der Diät bis zum Abschluss der Wiedereinführungsphase weiter abnahmen, zeigte sich in den angeschlossenen Post-Hoc Tests ausschließlich zwischen den Zeitpunkten T0-T2 und T0-T4 signifikante Veränderungen (siehe **Tabelle 18**). Die „schizoid/zwanghaft(en)“ Verhaltensweisen sowie das „dissoziale Verhalten“ zeigten keine signifikante Besserung von Beginn der Studie bis zum Ende der Wiedereinführungsphase.

**Tabelle 17:** Übersicht CBCL/4-18 Scores zu den Zeitpunkten T0, T2 und T4 (T-Werte, Mittelwerte +/- SD, **fett** ANOVA,  $p < 0,05$ , *kursiv* Greenhouse Geisser Korrektur, *Part.  $\eta^2$* ,  $n = 11$ )

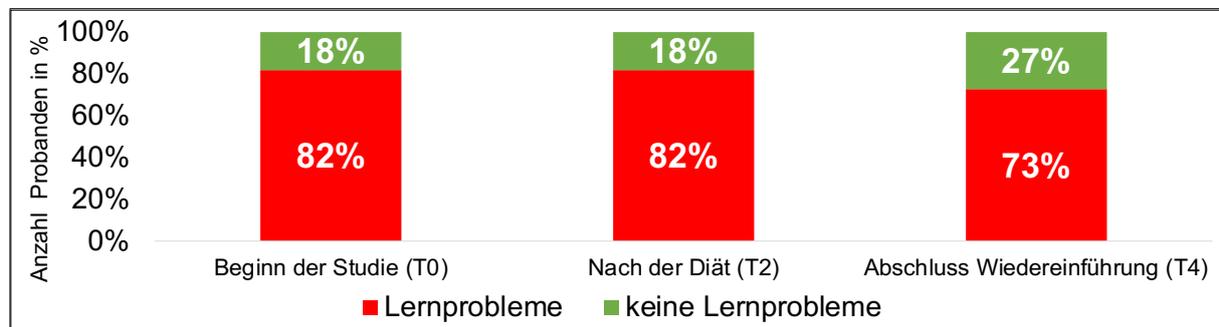
Syndromskalen	T0		T2		T4		F	p	Part. $\eta^2$
	MW	SD	MW	SD	MW	SD			
sozialer Rückzug	58,00	5,62	55,64	4,78	51,91	2,66	8,90	<b>0,02*</b>	0,47
körperliche Beschwerden	58,27	10,85	55,36	6,86	53,00	4,38	3,05	0,10	0,23
ängstlich / depressiv	60,91	10,31	56,82	8,36	53,73	6,28	6,57	<b>0,02*</b>	0,40
soziale Probleme	64,18	9,81	58,18	9,68	56,73	6,42	5,35	<b>0,01*</b>	0,35
schizoid / zwanghaft	55,73	8,32	52,45	4,20	54,09	6,19	1,38	0,28	0,12
Aufmerksamkeitsprobleme	68,91	8,07	65,91	8,81	61,00	6,99	4,91	<b>0,02*</b>	0,33
dissoziales Verhalten	62,36	6,70	58,18	7,17	56,82	5,98	2,89	0,08	0,22
aggressives Verhalten	68,27	8,93	61,91	7,48	60,27	9,60	6,51	<b>0,01*</b>	0,39
Internalisierung	59,91	10,92	53,55	11,2	49,55	8,19	7,64	<b>0,01*</b>	0,43
Externalisierung	67,00	7,36	61,27	7,93	58,45	9,45	5,34	<b>0,01*</b>	0,35
CBCL Gesamt	66,91	7,092	60,36	7,60	56,09	7,29	8,58	<b>0,01*</b>	0,46

**Tabelle 18:** Post hoc Tests der CBCL Scores für signifikante Ergebnisse bei ANOVA mit Messwiederholung

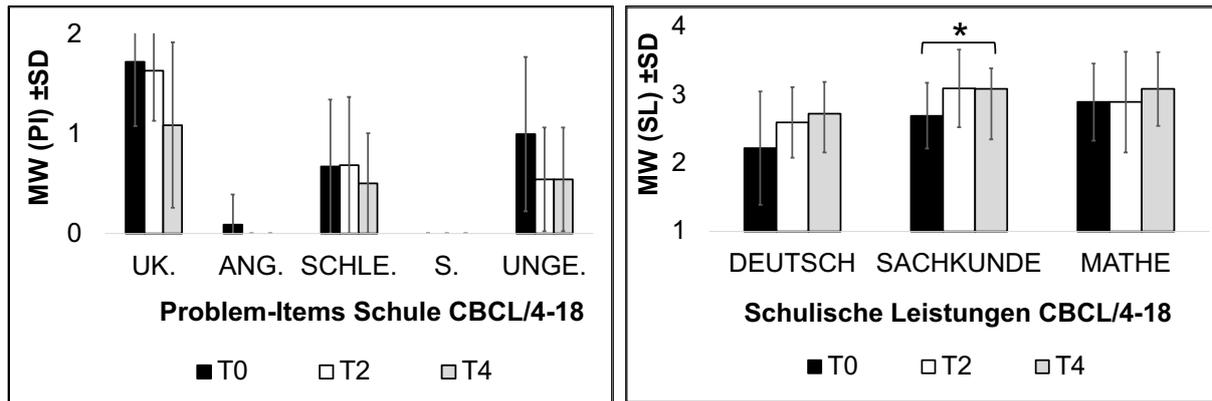
CBCL Skala	Zeitpunkt	Zeitpunkt	Mittelwertdifferenz	p	95% Konfidenzintervall	
					Obergrenze	Untergrenze
sozialer Rückzug	0	4	6,091	<b>0,010*</b>	1,554	10,628
soziale Probleme	0	2	6	<b>0,031*</b>	0,527	11,473
aggressives Verhalten	0	2	6,346	<b>0,008**</b>	1,78	10,947
	0	4	8	<b>0,046*</b>	0,126	15,847
Internalisierung	0	2	6,364	<b>0,001**</b>	2,769	9,958
	0	4	10,364	<b>0,021*</b>	1,528	19,199
Externalisierung	0	2	5,727	<b>0,020*</b>	0,923	10,531
	0	4	8,545	<b>0,042*</b>	0,305	16,786
CBCL Gesamt	0	2	6,545	<b>0,0004***</b>	3,393	9,698
	0	4	10,818	<b>0,018*</b>	1,843	19,793

## SCHULE

Auch nach der Wiedereinführungsphase litt der Großteil der Kinder noch unter Lernproblemen (siehe **Abbildung 33**).



**Abbildung 33:** Anzahl der Probanden die vor Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach Abschluss der Wiedereinführungsphase (T4) unter Lernproblemen litten (in Prozent, rot Lernprobleme, grün keine Lernprobleme,  $n = 11$ )



**Abbildung 34:** Mittelwerte schulspezifische Items und schulische Leistungen zu Beginn der Studie (T0), nach der Diät (T2) und nach der Wiedereinführungsphase  $\pm$  SD (schwarz Beginn Studie (Zeitpunkt T0), weiß nach der Diät (T2), grau nach der Wiedereinführungsphase (T4), PI = Problem-Items CBCL/4-19, SL = Schulleistungen CBCL/4-18, UK. = unkonzentriert / kann nicht lange aufpassen, ANG. = Angst in die Schule zu gehen, SCHLE. = schlecht in der Schule, S. = schwänzen, UNGE. = Ungehorsam / gehorcht nicht in der Schule  $n = 11$ , Wilcoxon Test, \*  $p < 0,05$ )

Wie **Abbildung 34** zu entnehmen, verbesserten sich die Probanden sowohl in Deutsch, Sachkunde als auch im Fach Mathematik vom Beginn der Studie bis zum Ende der Wiedereinführungsphase. Wohingegen sich die Verbesserung für das Fach Sachkunde mit  $p = 0,046^*$  ( $Z = -2,0$ ) als signifikant erwies, zeigten die Kinder im Fach Deutsch und Mathematik keine signifikanten Veränderungen. Die Eltern schätzten nach der Wiedereinführungsphase die Konzentration der Kinder, die Angst der Kinder vor der Schule, als auch den Ungehorsam als verbessert ein. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5,3 % und 5,9 % ergaben sich sowohl für die Verbesserungen des Gehorsams als auch der Konzentration der Kinder keine Signifikanz.

## 5. Diskussion

### 5.1. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Untersucht werden 1) auf welche im CBCL/4-18 erfassten Problembereiche die Diät positiv Einfluss nimmt, 2) inwiefern sich die Responder zu Beginn der Studie in ihren psychischen und körperlichen Komorbiditäten von den Non-Respondern unterscheiden, 3) ob Gruppenunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern in den Parametern der Child Behavior Checklist/4-18 nach der Diät auszumachen sind und 4) wie die Probanden zum Abschluss der Wiedereinführungsphase resultieren.

- 1) Nach der Diät zeigen sich hoch signifikante Verbesserungen im „aggressiven“ und „dissozialen“ Verhalten, bei den „Aufmerksamkeitsproblemen“, den „sozialen Problemen“ und dem „sozialen Rückzug“, sowie in den „ängstlich/depressiven“ Verhaltensweisen der Probanden (n = 26). „Körperliche Beschwerden“ verbessern sich sehr signifikant, „schizoid/zwanghafte“ Verhaltensweisen signifikant. Ein positiver Einfluss auf die „schulische Leistung“ der Kinder ist auszumachen, Lernprobleme bleiben allerdings bestehen. Die Schlafqualität scheint leicht verbessert. Übelkeit trat signifikant weniger auf.
- 2) Es liegen keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Parametern der CBCL/4-18 zu Beginn der Studie vor. Deskriptiv leiden Responder häufiger an zusätzlich „externalisierenden“ Verhaltensauffälligkeiten, Non-Responder an „internalisierenden“ Verhaltensauffälligkeiten.
- 3) Nach der Diät verbessern sich sowohl Responder als auch Non-Responder signifikant in vielen Parametern der CBCL/4-18, sodass keine signifikanten Gruppenunterschiede auszumachen sind. Die Verbesserungen in der CBCL/4-18 zeigen sich somit unabhängig von der festgelegten ADHS-Response. Die „körperlichen Beschwerden“ verbessern sich bei den Non-Respondern um das Dreifache im Vergleich zu den Respondern.
- 4) Nach Abschluss der Wiedereinführungsphase sind nach anfänglich 64 Prozent nur noch neun Prozent der Probanden im CBCL/4-18 Gesamt Score psychisch auffällig. Signifikante Verbesserungen ergeben sich für die Syndromskalen „sozialer Rückzug“, „ängstlich/depressiv“, „soziale Probleme“, „Aufmerksamkeitsprobleme“ und „aggressives Verhalten“.

## 5.2. METHODENKRITIK UND LIMITATION DER STUDIE

### 5.2.1. PATIENTENKOLLEKTIV

Wie bereits Egger vermutete, ist davon auszugehen, dass es sich bei der vorliegenden Stichprobe um eine Selektion derjenigen Probanden handelt, deren Eltern an einer non-pharmakologischen, diätischen Intervention interessiert sind und somit nicht die breite Masse abdeckt (Egger et al., 1985).

Von den 28 in die Studie eingeschlossenen Probanden, wovon 26 diese beendeten, zählten 17 zu den Respondern. Die eher geringe Teilnehmerzahl, welche in der pädiatrischen Forschung häufig ein Problem darstellt, beeinflusst sicherlich die statistische Power der Ergebnisse (Röhrig et al., 2010). Studien an Kindern gelten schwieriger als solche an Erwachsenen, da diese zu den vulnerablen Personen zählen, wodurch zusätzliche ethische, gesetzliche, psychologische und soziale Schwierigkeiten zu bedenken sind (Caldwell et al., 2004). In der Literatur ist das Verhältnis klinischer Stichproben bei ADHS von Jungen zu Mädchen mit 9:1 angegeben, wobei das Prävalenzverhältnis in epidemiologischen Feldstudien bei 3:1 liegt (Popow und Ohmann, 2020). Die vorherrschende Diskrepanz ist vermutlich durch die vermehrte Kombination von ADHS mit Verhaltensauffälligkeiten bei Jungen bedingt, während Mädchen mit dem prädominant unaufmerksamen Typ eine weniger auffällige klinische Symptomatik aufweisen (Biederman et al., 1999). Die Geschlechterverteilung des hier vorliegenden Probandenkollektivs zeigte ebenso ein Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 21 Teilnehmern (78,6%) gegenüber sechs weiblichen Teilnehmern (21,4%), sodass trotz der ungleichen Geschlechterverteilung von einem natürlichen Geschlechterverhältnis bei ADHS gesprochen werden kann.

### 5.2.2. COMPLIANCE

Nicht nur die Dokumentation der verschiedenen Fragebögen ist stark von dem Engagement der Eltern abhängig, sondern ein Großteil des Therapieerfolgs fundiert auf der Mitarbeit und Unterstützung der Eltern.

Dadurch, dass die Diät in einem ambulanten Setting stattgefunden hat, ist eine vollständige Überprüfung der Compliance nahezu unmöglich. Bei einer kleineren Stichprobengröße, wie sie hier vorliegt, ist die Compliance der Probanden als noch

wichtiger anzusehen, da das Nichteinhalten der Diät von einzelnen Probanden den Studienerfolg verfälschen würde.

### 5.2.3. STUDIENDESIGN UND COFAKTOREN

Das Studiendesign der Diät ist unkontrolliert und nicht randomisiert. Die offensichtliche Wirkung der Diät könnte daher durch andere Faktoren als die Diät selbst beeinflusst werden (Heilskov Rytter et al., 2015).

Pelsser et al. sehen die Wirksamkeit diätischer Intervention bei ADHS in ihrem 2017 veröffentlichten Review als bestätigt. Im gleichen Zuge weisen sie auf die vorliegende Heterogenität der Effektstärken hin. Mit einer durchschnittlichen Effektstärke von Cohen's  $d = 0,51$  für kontrollierte Studien und Cohen's  $d = 1,48$  für unkontrolliert durchgeführte Studien verdeutlichen Sonuga-Barke et al. (2013) in ihrer Metaanalyse die von Pelsser et al. (2017) genannte Diskrepanz. In der vorliegenden Studie konnte eine Effektstärke von Cohen's  $d_{RM} = 2,0$  bezogen auf die ADHD Rating Scale und Cohen's  $d_{RM} = 1,6$  bezogen auf den CBCL/4-18 Gesamt Score errechnet werden. Ein Versuch, die nicht vorhandene Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie zu ersetzen, war die vorweg durchgeführte Beobachtungsphase zwischen T0 und T1 dar. Ein möglicher Placeboeffekt, durch die erhöhte Aufmerksamkeit der Eltern den Kindern gegenüber während der Diät, sollte ausgeschlossen werden. In der ADHD Rating Scale konnten keine signifikanten Veränderungen zwischen den beiden Zeitpunkten festgestellt werden. Da die CBCL/4-18 nur zu den Zeitpunkten T0, T2 und T4 erfasst wurde, ist keine Aussage in Hinblick auf diese möglich. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe lassen die Ergebnisse der Studie zudem keine Schlüsse auf die Spezifität der Diät bei ADHS-Probanden zu. Die diversen Verhaltensverbesserung im CBCL/4-18 nach der Diät lassen vermuten, dass die Diät nicht nur spezifisch auf die ADHS Symptomatik wirkt.

Eine mögliche Quelle für Verzerrung ist das nicht-verblindete Design der Studie. Es gestaltet sich jedoch äußerst schwierig, Familien blind an eine Diät zu gewöhnen, die restriktiv und individuell auf die Symptome des Kindes zugeschnitten wird (Pelsser et al., 2017). So wurden in der von Pelsser et al. (2011) durchgeführten Studie zur Oligoantigenen Diät die verblindeten Beurteilungen von einem Kinderarzt durchgeführt, stützen sich dabei aber zum Teil auf Informationen der Eltern der behandelten Kinder, die über die Diät in Kenntnis waren (Stevenson et al., 2014). Dennoch finden sich in der Literatur verblindete Studien zur Oligoantigenen Diät, wie

beispielsweise von Kaplan et al. (1989) und Dölp et al. (2020) durchgeführt. Die Verlässlichkeit eines unverblindeten Ratings der ARS zur Beurteilung der Effekte der durchgeführten Oligoantigenen Diät bestätigte sich durch signifikante Verbesserungen im ARS bei verblindeten Ratings auf Basis von pseudonymisierten Videoaufnahmen (Dölp et al., 2020).

Um eine möglichst vergleichbare und valide Studie zu garantieren, wäre sowohl eine Kontrollgruppe als auch eine Verblindung wünschenswert.

#### 5.2.4. DISKUSSION DER DATENERHEBUNG

Die CBCL/4-18 wurde in der vorliegenden Untersuchung als Messinstrument für den „Secondary Outcome“ verwendet.

Wie in der Einleitung beschrieben gilt sowohl die Objektivität in Bezug auf die Durchführung, Auswertung und Interpretation, als auch die Validität der Checklist als gesichert (Döpfner et al., 2014a; Schmeck et al., 2001). Wohingegen sich die Syndromskalen, mit Ausnahme der Skala „schizoid/zwanghaft“, als hinreichend konsistent erwiesen haben, zeigt die CBCL/4-18 Schwächen in der Reliabilität der Kompetenzskalen (Döpfner et al., 1994). Die Kompetenzskalen „Aktivitäten“ und „schulische Leistungen“ wiesen unbefriedigende ( $\alpha \leq 0,5$ ) Konsistenzen, die „sozialen Kompetenzen“ eine eingeschränkte Konsistenz ( $\alpha = 0,5-0,69$ ) auf (Döpfner et al., 1994).

Normalerweise werden durch die Checklist die Kompetenzen und klinisch relevanten Verhaltensauffälligkeiten der Kinder in den letzten 6 Monate erfasst, in der vorliegenden Studie wurde ein kürzerer Zeitraum mit 7 Tagen, bedingt durch den Diätablauf, gewählt.

Bei nachfolgenden Probanden lag zum Teil kein komplett vollständig ausgefüllter CBCL/4-18 vor:

Proband	Zeitpunkt	Fehlende/falsch ausgefüllte Fragen
2	T2	76 fehlend
4	T0	53 (1 und 2 angekreuzt, 1 übernommen) 69 (0 und 1 angekreuzt, 0 übernommen)
7	T4	2, 4, 5, 28, 78, 99 fehlend

Bei den schulischen Leistungen waren nicht immer alle Schulfächer von den Eltern bewertet worden, sodass in den Fächern Rechnen, Deutsch und Sachkunde die Gesamtzahl  $n$  zwischen 23 und 26 variiert.

Der Zeitpunkt nach der Wiedereinführungsphase (T4) ist nur bei 11 Kindern vollständig dokumentiert worden, sodass Rückschlüsse auf die Ergebnisse nach der Wiedereinführungsphase durch das nochmal kleinere Probandenkollektiv erschwert werden.

Signifikanzwerte sind stark von der Stichprobengröße abhängig. Da die Effektstärken durch Änderungen des Stichprobenumfangs kaum beeinflusst werden, sollte der Fokus, vor allem bei der Interpretation des Zeitpunkts T4, auf den Effektstärken liegen (Dunst und Hamby, 2012; Durlak, 2009; Fritz et al., 2012).

### 5.2.5. PROBLEME UND RISIKEN OLIGOANTIGENE DIÄT

Trotz guter Resultate einer Oligoantigenen Diät mit Responderraten von durchschnittlich 60 % in Studien von Dölp et al. (2020) und Pelsser et al. (2020, 2009b), sind gewisse Kritikpunkte nicht von der Hand zu weisen. Ein mögliches Ansprechen auf die Diät könnte durch Lebensmittel, welche in der Diätphase erlaubt sind, verfälscht werden (Benton, 2007). Größere Verhaltensverbesserungen könnten somit durch noch restriktiveren Diäten erreicht werden (Boris und Mandel, 1994). Das Einhalten der Diät wird oft als mühsam und einschneidend für das soziale Leben der Kinder und den dazugehörigen Familien beschrieben (Egger et al., 1985; Jadrešin et al., 2008). Zum anderen kann eine Oligoantigene Diät über einen längeren Zeitraum, insbesondere bei Kindern im Wachstum, zu einer unzureichenden Ernährung führen. Eine Überwachung durch Fachleute ist damit unumgänglich, auch wenn die Diät nicht als lebenslange Behandlung vorgesehen ist, sondern nur der Identifizierung der Kinder mit einer lebensmittelinduzierten ADHS dient (Pelsser et al., 2009b).

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass bis auf die aktuelle Studie von Pelsser et al. aus dem Jahr 2020, die Teilnehmer nicht länger als neun Wochen beobachtet wurden und es somit kaum Aussagen über die Langzeitwirkung der Diät gibt. In der von Pelsser et al. (2020) veröffentlichten Studie führten 57 % der Responder die Diät noch nach sechs Monaten durch. Bis jetzt ist die Frage nach einem plausiblen Wirkmechanismus für die offensichtliche Wirkung dieser Diäten ungeklärt (Rytter et al., 2015). Nachdem dies nicht, wie früher angenommen, durch einen bekannten allergischen Mechanismus erklärbar zu sein scheint, beschäftigen sich neuste Forschungsergebnisse mit dem Zusammenhang zwischen Mikrobiom, Diät und ADHS (Wang et al., 2020).

### 5.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

#### 5.3.1. DEFINITION RESPONSE

In der vorliegenden Studie wurden die Responder mit einer Verbesserung in der ADHD Rating Scale von mindestens 40 % von Zeitpunkt T1 zu T2 definiert. Diesbezüglich galten 17 Probanden als Responder, neun als Non-Responder, womit eine Response-Rate von 65,4 % vorlag. Da keine eindeutige Definition eines „Responders“ vorliegt, finden sich verschiedene Interpretationen darüber in der Literatur. Die Unterschiede liegen zum einen im Ausmaß der Verbesserung und zum anderen in dem dafür verwendeten Instrument. Wohingegen Pelsser et al. (2009b) eine Response erst ab einer Verbesserung von 50 % gemessen am Abbreviated Conner Scale und der ARS festlegten, definierten Kaplan et al. (1989) und Schmidt et al. (1997) in deren Studie eine Verhaltensverbesserung von lediglich 25 % als Response. Um Studienergebnisse vergleichen zu können, ist ein gleiches Studiendesign mit derselben „Responder-Definition“ Voraussetzung.

Wird der Begriff der „Response“ einer Oligoantigenen Diät auf die Gesamtheit der psychischen Auffälligkeiten ausgeweitet, demnach nicht nur spezifisch auf die ADHS-Symptomatik, erscheinen die klinischen Auffälligkeiten des Gesamt Score der CBCL/4-18 als Parameter ein geeignetes Mittel. Der Vorteil besteht darin, dass keine prozentuale Veränderung und somit auch keine „Response“ anhand eines Prozentwertes festgelegt werden kann und muss. Unterscheidungen können anhand der klinischen Auffälligkeiten „unauffällig“, „grenzwertig“ und „auffällig“ getroffen werden. In der vorliegenden Studie verblieben im CBCL/4-18 Gesamt Score bei einer anfänglichen Quote von 66 % klinisch auffälligen Patienten nur noch 22 % klinisch auffällig. Die Responder Rate liegt somit bei 66 % bezogen auf die Gesamtheit der klinischen Auffälligkeiten im CBCL/4-18.

#### 5.3.2. SECONDARY OUTCOME CBCL/4-18

Die Child Behavior Checklist/4-18 differenziert zwischen Kindern mit und ohne psychischen Auffälligkeiten, wobei sie Hinweise auf tiefergehende Diagnostiken liefert (siehe Kapitel 1.3). Mit einer sehr hohen Sensitivität und Spezifität des CBCL/4-18 Gesamt Score als Prädiktor (Cut-Off  $T \geq 60$ ) für Kinder und Jugendliche mit psychischen Auffälligkeiten, verbesserten sich die Auffälligkeiten von 92,3 % ( $T \geq 60$ ) zu Beginn der Studie auf durchschnittlich 53,8 % ( $T \geq 60$ ) nach der Diät. Beeindruckend

ist, dass alle Probanden bis auf Proband 2 und 15 nach der Diät ihre Verhaltensauffälligkeiten im CBCL/4-18 Gesamt Score verbessern konnten. In der ADHD Rating Scale profitierten alle Probanden nach der Diät.

Da die CBCL/4-18 über weitaus mehr Problemskalen Auskunft gibt, als nur für die ADHS typische Impulsivität und Hyperaktivität, wird der positive Einfluss der Diät auf andere psychische sowie somatische Probleme deutlich. Aus demselben Grund ist nicht unbedingt von einer Übereinstimmung des Gesamt Scores zwischen dem „primary Outcome“ der ADHD Rating Scale und der Child Behavior Checklist auszugehen. Signifikante Übereinstimmungen konnten allerdings zwischen der Syndromskala „Aufmerksamkeitsprobleme“ im CBCL/4-18 Fragebogen und der durch strukturierte Interviews gestellten ADHS-Diagnose festgestellt werden (Biederman et al., 2005). Somit kann vermutet werden, dass die Subskalen „Unaufmerksamkeit“ in der ADHD Rating Scale und die „Aufmerksamkeitsprobleme“ in der Child Behavior Checklist zu sehr ähnlichen Ergebnissen für denselben Probanden führen. Im Vergleich der dokumentierten Aufmerksamkeitsprobleme für Responder und Non-Responder, fällt auf, dass anders als zu erwarten, eine ähnlich signifikante und sogar höhere Mittelwertverbesserung auf Seiten der Non-Responder nach der Diät vorlag. Da im CBCL/4-18 nur die Unaufmerksamkeit als eine der drei Merkmale einer ADHS in einer übergeordneten Skala erfasst wird, sind keine Aussagen über die Veränderung der Hyperaktivität und Impulsivität möglich. Die ADHD Rating Scale gewährt hingegen durch ihre beiden Subskalen Auskunft über die Veränderungen des hyperaktiv-impulsivem Verhaltens sowie unaufmerksamen Verhaltens der Probanden. Teilnehmer, welche im ARS Gesamt Score unter die Non-Responder fallen, können demzufolge dennoch in einer der beiden Subskalen zu den Respondern zählen. Weiterhin wurde in der vorliegenden Studie der CBCL/4-18 und die ADHD Rating Scale zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben. Wohingegen die ARS zu den Zeitpunkten T0, T1, T2, T3 und T4 erhoben wurde, wurde die CBCL/4-18 nur zu den Zeitpunkten T0, T2 und T4 dokumentiert. Da die Responderzuteilung laut Studienprotokoll durch die Verbesserung zwischen T1 und T2 anhand der ARS definiert wird, wurde bei der Responder-Einteilung auf einen Zeitpunkt Bezug genommen, welcher durch die CBCL/4-18 nicht erfasst wird.

Gerade in Hinblick auf die Responder bezogene Auswertung ist es wichtig zu differenzieren, ob ADHS-Symptomatiken oder andere Verhaltensauffälligkeiten im Fokus stehen. Die Einteilung der Responder dient der Erfolgsmessung der Diät auf die

ADHS Symptomatik. Wenn also die Auswirkungen der Diät auf andere Verhaltensauffälligkeiten betrachtet werden sollen, ist dafür das Probandenkollektiv, mit Respondern und Non-Respondern inkludiert, die geeignete Stichprobe.

### 5.3.3. EINSATZ VON ELIMINATIONSDIÄTEN BEI ANDEREN PSYCHISCHEN ERKRANKUNGEN UND THERAPIE VON KOMORBIDITÄTEN BEI ADHS

Die von Blazynski (2020), Dölp et al. (2020) und Pelsser et al. (2020) dargestellten Verbesserungen der ADHS-Symptomatik nach einer Oligoantigenen Diät, konnten in der vorliegenden Studie durch die Verbesserung der im CBCL/4-18 erfassten „Aufmerksamkeitsprobleme“ sowohl nach Diätende (T2) als auch nach Abschluss der Wiedereinführungsphase für das Probandenkollektiv bestätigt werden. Neben ADHS-spezifischen Symptomverbesserungen entwickelten sich weitaus mehr Verhaltensauffälligkeiten positiv. Da sowohl Responder als auch Non-Responder zusätzlich in ihren Verhaltensauffälligkeiten profitierten und kein signifikanter Gruppenunterschied ausgemacht werden konnte, scheinen die Verbesserungen keineswegs nur auf ADHS-Responder beschränkt. Dies wirft die Frage auf, inwiefern die Diät zur Therapie der komorbiden Verhaltensauffälligkeiten von ADHS Patienten sowie anderer Verhaltensauffälligkeiten erfolgreich eingesetzt werden könnte. Schon 1976 vermutete Hall, dass Allergien des Nervensystems verschiedene Verhaltensstörungen, Kopfschmerzen, Krämpfe, Lernstörungen, Schizophrenie und Depressionen verursachen. Als ein geeignetes Diagnosemittel und als eine wirksame Behandlung sah Hall die Eliminationsdiät an, gefolgt von einer Ernährungsumstellung und Meidung der allergieauslösenden Stoffe (Hall, 1976).

Nachfolgend werden Therapiemöglichkeiten bei ADHS Patienten mit zusätzlich komorbiden Erkrankungen sowie die eventuelle Wirksamkeit einer Oligoantigenen Diät als Therapieoption dieser thematisiert. Nicht nur die auftretenden komorbiden Störungen bei ADHS könnten zugleich durch eine Oligoantigene Diät mittherapiert werden. Die Diät könnte zudem auch als Therapieoption für weitere psychische Krankheitsbilder ausgeweitet werden. Da die meisten erfassten Verhaltensauffälligkeiten laut CBCL/4-18 zum Zeitpunkt T0 nicht im auffälligen Bereich lagen, sollte die unter der Diät erlangte Verbesserung dieser mit Vorsicht betrachtet werden. Interessant wäre, ob die Verbesserung im gleichen oder sogar in einem noch größeren Ausmaß festgestellt werden könnte, wenn Diagnosen für die

jeweiligen Krankheitsbilder vorlägen. Die große Vielfalt der psychischen Erkrankungen und der noch nicht vollständig erforschte Einfluss von Nahrungsmittelunverträglichkeiten auf deren Erscheinungsbild bieten Anreiz und Notwendigkeit für weitere Studien.

### **STÖRUNG DES SOZIALVERHALTENS / OPPOSITIONELLE VERHALTENSSTÖRUNG**

Komorbiditäten erschweren die ADHS-Behandlung, da sie den Verlauf, die Prognose und die Art der festgestellten Beeinträchtigung verändern, so auch bei dem zusätzlichen Vorliegen einer Störung des Sozialverhaltens oder einer oppositionellen Verhaltensstörung (Connor et al., 2010). Generell wird zwischen einer Störung des Sozialverhaltens (SSV) und einer oppositionellen Verhaltensstörung (ODD), bei welcher das oppositionelle, aufsässige Verhalten in den Vordergrund tritt, differenziert. Beiden gemein sind gleichwohl die auftretenden aggressiven und dissozialen Verhaltensweisen.

Pringsheim et al. (2015) untersuchten in ihrer Meta-Analyse die Wirksamkeit von ADHS-Medikamenten bei komorbid oppositionellen Verhalten, Verhaltensstörungen und Aggressionen bei ADHS-Patienten. Dabei zeigten Psychostimulanzien, Alpha-2-Agonisten und Atomoxetin zusätzlich zu den Kernsymptomen der ADHS positive Auswirkungen auf störendes und aggressives Verhalten. Unter Psychostimulanzien konnten dabei die größten Effekte erzielt werden, mit einer mäßigen bis großen Wirkung auf oppositionelles Verhalten, Verhaltensstörungen und Aggression bei Jugendlichen mit ADHS, mit und ohne diagnostizierter SSV oder ODD (Pringsheim et al., 2015). Die niederländische Forschungsgruppe um Pelsser et al. untersuchten in einer ihrer aktuellen Studien aus dem Jahr 2020 bei 57 Probanden die Wirksamkeit einer Oligoantigenen Diät sowohl auf ADHS als auch auf oppositionelle Verhaltensstörungen (ODD) (Pelsser et al., 2020). Mit ähnlich hohen Responderraten (ARS/ACS > 40 % Verbesserung, strukturiertes Interview ODD > 40 % Verbesserung) von 60 % (34/57 Probanden) und 69 % (20/29 Probanden) für ADHS und ODD konnte die Wirksamkeit der Eliminationsdiät, abermals in Bezug auf ADHS, aber auch auf ODD bestätigt werden. 16 von 20 Kinder resultierten sowohl als ADHS als auch als ODD Responder. Ferner untersuchten Schmidt et al. (1997) den Einfluss einer Oligoantigenen Diät auf hyperaktive und verhaltensgestörte Kinder im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Cross-over Doppelblindstudie. Wohingegen Pelsser et al. (2020) Responderraten  $\geq 60$  % erzielten, berichteten Schmidt et al. (1997) zwar

ebenfalls von Verhaltensbesserungen, jedoch nur mit Responderraten von 24 % nach der Diät. Als Cross-over Studie diente die Medikation mit Methylphenidat, worunter Responderraten von 44 % erzielt werden konnten. Obschon die Diät in der Studie von Schmidt et al. (1997) nur bei einer Minderheit von Kindern Wirkung zeigte, machten auch diese darauf aufmerksam, dass die Diätbehandlung als ein möglicher Zugang zur Behandlung von hyperaktiv/verhaltensgestörten Kindern nicht zu vernachlässigen sei.

In der vorliegenden Studie zeigten sich ebenfalls große Effekte auf „aggressives“ und „dissoziales“ Verhalten der Kinder nach der Eliminationsdiät und Wiedereinführungsphase, sodass sich die Ergebnisse eher mit den von Pelsser et al., (2020) beschriebenen signifikanten Symptombesserungen bei oppositionellen Verhaltensstörungen nach einer Eliminationsdiät decken. Eine Oligoantigene Diät könnte neben einer Reduktion der ADHS-Symptomatik ebenfalls einen positiven Einfluss auf das aggressive und dissoziale Verhalten bei Vorliegen einer SSV oder ODD nehmen.

## **DEPRESSION / ANGSTZUSTÄNDE**

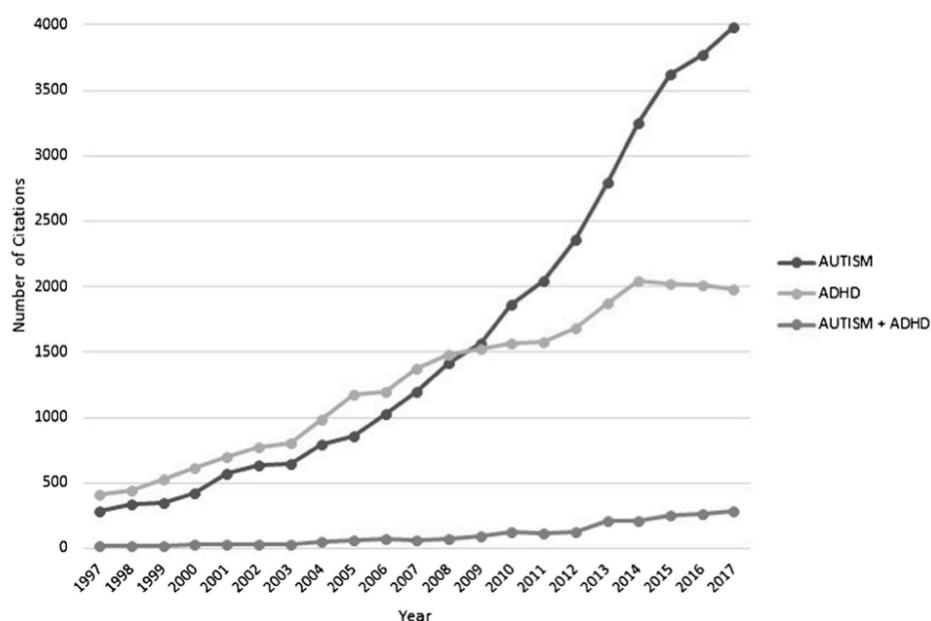
Unbehandelter chronischer Stress äußert sich durch verschiedene Auswirkungen auf den menschlichen Körper, unter anderem können Depressionen und Angstzustände die Folge sein (Khan und Khan, 2017; Noushad et al., 2021). Längsschnittstudien deuten außerdem darauf hin, dass bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ein erhöhtes Risiko besteht, im Erwachsenenalter eine Depression zu entwickeln (Meinzer et al., 2013; Yoshimasu et al., 2018), welche mit einer Verschlechterung der gesundheitlichen Ergebnisse einhergeht, psychosoziale Beeinträchtigungen verursacht und eine geringere Lebensqualität mit sich bringt (Libutzki et al., 2019; Matthies et al., 2018). Durch die Oligoantigene Diät konnte ein positiver Einfluss auf die Depressivität und Angstzustände der Kinder und Jugendlichen festgestellt werden. Wie bei ADHS, wird auch bei Depressivität bzw. Angststörungen die Mikrobiom-Darm-Achse als wichtiger Vermittlungsweg für die biologischen Prozesse gesehen (Evrensel und Ceylan, 2015). Ein Zusammenhang zwischen dem Einfluss einer Ernährungsintervention und dem Auftreten einer Depression bzw. Angststörung lässt sich auch hier vermuten (Pereira et al., 2021). In einer großen Übersichtsarbeit, welche sich mit dem Zusammenhang zwischen Ernährung und Angstzuständen/Depressionen befasste, zeigte sich, dass die am wenigsten schweren Angstzustände mit gesunden Ernährungsmustern, Kalorienrestriktionen,

Frühstückskonsum, ein breites Spektrum an Mikronährstoffen, die Verwendung von Probiotika und dem Verzehr verschiedener Obst und Gemüse einhergingen (Aucoin et al., 2021). Parallelen dazu ergaben sich in einem von Ljungberg et al. (2020) veröffentlichten Review, in welchem sich der Verzicht auf verarbeitete Lebensmittel, die Aufnahme von entzündungshemmender Nahrung, Magnesium und Folsäure, verschiedener Fettsäuren und der Verzehr von Fisch positiv auf vorhandene Depressionen auswirkte.

Eine weitere Eliminationsdiät bei Depression könnte die Oligoantigene Diät liefern, indem individuell unterschiedliche Nahrungsmittelauslöser für eine Depression identifiziert werden könnten.

### AUTISMUS-SPEKTRUM-STÖRUNG

Das Forschungsinteresse an Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) und ADHS hat in den letzten 20 Jahren stark zugenommen (Antshel und Russo, 2019). So spiegelt der Anstieg der PubMed Publikationen seit 1997 einen großen Wissenszuwachs für ASD und ADHS wider. Bei Publikationen über die komorbide Erkrankung von ASD+ADHS ist nur ein leichter Anstieg auszumachen (siehe **Abbildung 35**). Nicht weniger wichtig ist allerdings die Relevanz der komorbiden Erkrankung, da einer von acht an ADHS erkrankten Kinder zusätzlich von einer ASD betroffen ist und ADHS mit einer Prävalenz von 40-70 % die häufigste komorbide Erkrankung bei ASD darstellt.



**Abbildung 35:** Anzahl der PubMed Einträge für Autismus-Spektrum-Störungen (ASD), ADHS und ASD+ADHD von 1997 bis 2017; Quelle: Antshel und Russo, 2019

Im Gegensatz zu ADHS gibt es bei ASD zum aktuellen Stand keine offiziell zugelassenen Medikamente zur Behandlung der Kernsymptomatik (Caye et al., 2019), sodass der Fokus auf dem Erwerb sozialer, adaptiver und akademischer Fähigkeiten bei Kindern im Schulalter liegt (Smith und Iadarola, 2015). Demgemäß ist es nicht verwunderlich, dass 86 % der Jugendlichen mit ASD+ADHS ein Medikament gegen ADHS-Symptome verschrieben bekommen (Kamimura-Nishimura et al., 2017). Ein Cochrane-Review kam allerdings zu dem Schluss, dass Methylphenidat die Hyperaktivitäts-Impulsivitäts-Symptome bei Jugendlichen mit ASD zwar reduziert, jedoch keinen Einfluss auf die Kernsymptome von ASD hat (Sturman et al., 2017). Trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit, zeigten sich die Effektstärken der Behandlung dabei niedriger als bei der alleinigen Anwendung von MPH bei ADHS (Faraone und Buitelaar, 2010). Höhere Nebenwirkungen wie sozialer Rückzug, Depression und Reizbarkeit werden in Verbindung mit der Einnahmen von MPH bei ASD gebracht (Reichow et al., 2013). Wogegen sich soziale Kommunikationsmaßnahmen und ein Training sozialer Fähigkeiten für Kinder und Jugendliche mit ASD als wirksam erwiesen hat (Gates et al., 2017), legten sich die Interventionen bei ADHS als nicht effektiv dar (Mikami et al., 2017). Auf körperliche Betätigung oder spezielle Eliminationsdiäten reagierten Personen mit ADHS und ASD hingegen positiv (Ly et al., 2017; Tan et al., 2016).

Wohingegen Eliminationsdiäten bei ADHS vor allem in Form von Oligoantigenen Diäten und der Elimination von Lebensmittelzusatzstoffen erforscht werden, finden bei ASD diese in Form von Gluten-freien oder Casein-freien Diäten Anwendung (Ly et al., 2017). Mit Gluten als einer der häufigsten Auslöser einer nahrungsmittelinduzierten ADHS, spielt das Nahrungsmittel bei beiden Erkrankungen eine Rolle (Yorgidis, 2021). Dass Eliminationsdiäten in der Therapie von Autismus-Spektrum-Störungen Anwendung finden, könnte in der hohen Prävalenz von zusätzlich auftretenden gastrointestinalen Beschwerden liegen (McElhanon et al., 2014). Ursächlich könnte dabei, ausgelöst durch eine erhöhte intestinale Permeabilität bei ASD-Patienten, die Aktivierung von Opioid Rezeptoren durch vermehrt in die Blutbahn übergegangene neuroaktive Bestandteile von Gluten (GF) und Casein (CF) sein (Buie, 2013; Coury et al., 2012; D'Eufemia et al., 1996; Panksepp, 1979). Die aktuelle Studienlage zur Effektivität von GFCF Diäten ist gemischt. Eine von Hyman et al. (2016) durchgeführte verblindete Studie mit 30 Probanden konnte keinen positiven Einfluss auf die ASD-Symptomatik zeigen. Zwei andere Studien legten im Jahr 2002 und 2010 positive

Effekte einer GFCF Diät auf die Symptomatik dar (Knivsberg et al., 2002; Whiteley et al., 2010). Möglicherweise wurde bei der von Hyman et al. (2016) durchgeführten Studie die denkbaren Effekte der Diät durch den Ausschluss von Patienten mit gastrointestinalen Problemen geschwächt.

Auffälligkeiten in den Syndromskalen „soziale Probleme“, „sozialer Rückzug“, „Aufmerksamkeitsprobleme“ und „dissoziales Verhalten“ in der CBCL/4-18 können ein Indiz für das Vorliegen einer ASD sein (Hoffmann et al., 2016). Alle vier Syndromskalen zeigten in der vorliegenden Studie eine hoch signifikante Besserung nach der Eliminationsdiät, sodass ein positiver Einfluss einer Oligoantigenen Diät auf die Symptomatik von Autismus-Patienten vermutet werden könnte.

Die positive Auswirkung der Freiburger Studie auf die oben genannten Syndromskalen in der CBCL/4-18 lässt Spekulationen über eine günstige Auswirkung der Oligoantigenen Diät auf die Autismus-Symptomatik zu. Unter dem Gesichtspunkt, dass bei 30-80 % der Autismus Patienten eine zusätzliche ADHS bekannt ist, (Mattila et al., 2010), kann spekuliert werden, dass eine Oligoantigene Diät vor allem beim Vorliegen beider Erkrankungen eine erfolgreiche Therapieform sein könnte. Weitere Forschungen in Bezug auf Eliminationsdiäten und Autismus sind wünschenswert.

## **PSYCHOSE / SCHIZOPHRENIE**

Die Schizophrenie zählt zu einer heterogenen Gruppe von psychischen Erkrankungen, die den Psychosen zugeordnet wird. Schon seit langem gibt es klinische Bedenken, ob Psychostimulanzien wie beispielsweise Methylphenidat (MPH), Psychosen verursachen oder verschlimmern können (Lieberman et al., 1987; Ross, 2006). Trotz experimentellen Belegen dafür, ist nach wie vor unklar, ob therapeutische Dosen von Psychostimulanzien in der gängigen klinischen Praxis behandlungsbedingte Psychosen verursachen (Gallagher et al., 2022). Ein von Gallagher et al. (2022) veröffentlichtes Review, in welchem 8 Studien mit insgesamt 232.567 Patienten eingeschlossen wurden, widerlegte in den 3 Studien mit dem geringsten Verzerrungsrisiko den Verdacht für Auswirkungen der MPH-Exposition auf das Psychoserisiko. Aus einer der Studien ergaben sich hingegen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine Psychose bei Einnahme von Amphetaminen (Gallagher et al., 2022). Bei primär psychotischen Störungen war eine erhöhte Dopaminfreisetzung im Vergleich zu den Kontrollpersonen festzustellen (Howes et al., 2012; Jauhar et al., 2017). Da die Dopaminfreisetzung bei Amphetamin (AMPH) viermal so hoch war wie bei MPH (Schiffer et al., 2006), stellten auch Moran et al. (2019) die Hypothese auf,

dass die Einnahme von Amphetaminen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit ADHS mit einem höheren Psychoserisiko einherginge als die von MPH. Von 221.846 eingeschlossenen Probanden traten bei AMPH mit 0,2 % doppelt so viele Psychosen auf wie in der MPH-Gruppe mit 0,1 %. Damit bestätigte sich die aufgestellte Hypothese, wobei die Anzahl von Psychosen auf einem allgemein niedrigen Niveau lag (Moran et al., 2019).

Unabhängig von möglichen Psychosen unter MPH oder AMPH Therapie, zeigen Kinder und Erwachsene mit ADHS eine um 4,3-fach erhöhte Gefährdung eine Schizophrenie zu entwickeln (Dalsgaard et al., 2014). Andersherum wurden im Schnitt bei 32 % der diagnostizierten Schizophrenie Patienten hyperaktive, impulsive und unaufmerksame Symptomatiken festgestellt (Arican et al., 2019). Die „schizoiden/zwanghaften“ Verhaltensweisen verbesserten sich signifikant mit der durchgeführten Oligoantigenen Diät. Die Veränderungen waren im Vergleich zu den anderen sieben Syndromskalen am schwächsten und zeigten nach Beendigung der Wiedereinführungsphase nur noch deskriptive Verbesserungen. Die Interpretation war aufgrund der geringen internen Konsistenz der Syndromskala zusätzlich erschwert. Dennoch ist eine Verbesserung nach der Eliminationsdiät ersichtlich. Bender galt als einer der ersten der 1953 vermehrt Zöliakie bei Kindern mit Schizophrenie feststellte (Bender, 1953). Auch Hoffer berichtete 1975 über einen möglichen Zusammenhang von Ernährung und Schizophrenie. Viele Studien belegten über die Jahre, dass Gluten ein Auslöser für schizoide Symptomatik sein könnte (Levinta et al., 2018). Parallelen wurden bei den immunologischen Reaktionen zwischen Weizen-sensitiven und schizophrenen Patienten erkannt (Tanaka et al., 2017; Uhde et al., 2016). Näher zeigte sich, dass Patienten die an einer Schizophrenie oder an einer Nicht-Zöliakie Nicht-Weizenallergie Weizensensitivität leiden, gleichermaßen erhöhte Immunglobulin G, Anti-Gliadin-Antikörper, Glykoprotein CD14 & Immunglobulin M Parameter vorweisen (Tanaka et al., 2017; Uhde et al., 2016). In dem von Levinta et al. (2018) veröffentlichten Review zeigten sechs der neun darin inkludierten Studien positive Auswirkungen im Sinne einer verbesserten Funktionsfähigkeit und eines geringeren Schweregrades der Symptome nach der Durchführung einer gluten-freien Diät. Bei Durchführung einer OAD liegt die Vermutung nahe, dass sich Gluten bzw. Weizen, ähnlich wie bei Autismus, als symptom-auslösendes Nahrungsmittel herausstellen könnte.

#### 5.3.4. OLIGOANTIGENE DIÄT UND KÖRPERLICHE BESCHWERDEN / SCHLAFPROBLEME

Laut Wells (1989) haben Patienten mit einer somatischen Erkrankung ein in etwa 1,5-2 fach erhöhtes Risiko für eine psychische Störung und Patienten mit einer psychischen Störung ein etwa 1,5-2 fach erhöhtes Risiko für eine somatische Erkrankung.

In der vorliegenden Studie waren 35 % der ADHS Probanden zu Beginn der Studie von körperlichen Beschwerden betroffen. Patienten, welche von ADHS betroffen sind, klagen dabei häufig über Kopfschmerzen und Schlafbeschwerden (Carter et al., 1993; Cortese et al., 2009; Egger et al., 1985; Kaplan et al., 1989; Owens, 2009; Pelsser und Buitelaar, 2002). Laut Pan et al. (2021) ist davon auszugehen, dass Kopfschmerzen, sowohl als Teil der Klinik als auch als Nebenwirkung von manchen Standardmedikamenten, bei Kindern mit ADHS gehäuft auftreten.

Zudem konnten mehrere Metaanalysen zeigen, dass die Diagnose ADHS im Kindes- und Jugendalter sowohl mit schlechterem, kürzerem Schlaf als auch mit obstruktiver Schlafapnoe in Verbindung steht (Cortese et al., 2009; Sadeh et al., 2006; Sedky et al., 2014). Der Zusammenhang zwischen Schlafproblemen und ADHS scheint komplex und multifaktorieller Genese zu sein (Owens, 2005). Sowohl die ADHS-Symptomatik als auch die Regulation des Schlafs unterliegen der Steuerung des zentralen Nervensystems, sodass sich eine bidirektionale Verbindung zwischen Schlaf und ADHS vermuten lässt (Owens, 2005). Häufig wird bei der Therapie der ADHS mit stimulierenden Medikamenten, wie z.B. Methylphenidat, eine zugleich positive Beeinflussung des Schlafs festgestellt (Galland et al., 2010). Pelsser et al. (2010) berichteten von einer hoch signifikanten Reduktion der körperlichen Beschwerden und Schlafbeschwerden bei Kindern mit ADHS unter einer Eliminationsdiät mit einer Effektgröße von Cohen's  $d = 2,0$  (nur körperliche Beschwerden Cohen's  $d = 1,4$ ). Signifikante Verbesserungen nach der Diät stellten Pelsser et al. (2010) bei Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, übermäßigem Durst oder unüblichem Schwitzen und Schlafbeschwerden fest. Dabei unterschieden sich die Auswirkungen der Intervention auf die körperlichen und schlafbezogenen Beschwerden nicht signifikant zwischen den Kindern, die nach der Diät eine Verringerung der ADHS-Symptome zeigten, und denen, die dies nicht aufwiesen. Yorgidis (2021) bestätigte, dass bestimmte Nahrungsmittel nicht zwingend gleichzeitig ADHS-Symptome und körperliche Beschwerden auslösten. In einer aktuellen Veröffentlichung von Pelsser et

al. (2022) in welcher der Zusammenhang von körperlichen Beschwerden und einer Oligoantigenen Diät bei 120 Kindern untersucht wurde, bestätigte sich eine signifikante Reduktion von Thermoregulationsstörungen, Gastrointestinalen Beschwerden, Ekzemen und Schlafproblemen nach einer Oligoantigenen Diät. Ein zugleich signifikanter Einfluss einer Eliminationsdiät auf die körperlichen Beschwerden der Kinder konnte in der aktuellen Studie mit einer Effektstärke von Cohen's  $d_{RM} = 0,6$ , bestätigt werden. Der Einfluss der Intervention auf die körperlichen Beschwerden fiel im Vergleich zu den Ergebnissen von Pelsser et al. (2022) mit einem Cohen's  $d = 1,4$  geringer aus. Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und Hautausschläge wiesen lediglich deskriptive Verbesserung auf, wohingegen Übelkeit bei den Kindern signifikant weniger nach der Diät auftrat. Auffällig war die dreifach stärkere Verbesserung der körperlichen Beschwerden der Non-Responder im Vergleich zu den Respondern. Da die körperlichen Beschwerden schon zu Beginn der Studie ausgeprägter bei den Non-Respondern vorhanden waren, ist die vorhandene Diskrepanz in der Mittelwertverbesserung nicht unbedingt verwunderlich.

Schlafprobleme sind bei ADHS Patienten nicht nur weit verbreitet, chronische Schlafprobleme rufen auch bei Kindern ohne ADHS-Leiden Symptome wie Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit, Stimmungsschwankungen und kognitive Defizite hervor (Blunden et al., 2011). Blunden et al. (2011) spricht dabei von einer Wechselbeziehung zwischen Schlaf, Diät und ADHS. Verbesserungen in der Schlafqualität konnten in der aktuellen Studie durch signifikant weniger Schlafwandeln und ein geringeres Auftreten von Alpträumen nach der Diät bestätigt werden.

Die Beurteilung der Wirkung der OAD auf den Schlaf der Kinder zeigte sich trotz der signifikanten Änderung als erschwert, da die CBCL/4-18 nur die Beurteilung einzelner Problem-Items zum Schlafverhalten der Kinder ermöglicht und nicht die Schlafqualität als Ganzes erfasst. Zusammenfassend scheint ein positiver Einfluss der Eliminationsdiät sowohl auf körperliche Beschwerden als auch auf Schlafprobleme der Probanden erkennbar.

### 5.3.5. OLIGOANTIGENE DIÄT UND SCHULE

Durch ihre Aufmerksamkeitsprobleme und hyperaktiv-impulsives Verhalten sind Kinder mit ADHS in ihrer schulischen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt (Loe und Feldman, 2007). In zahlreichen Studien wurde bestätigt, dass in der Aufmerksamkeit beeinträchtigte Schüler im Unterricht als störend auffallen (Imeraj et al., 2013).

Die Verbesserung der schulischen Leistungen ist eines der häufigsten Behandlungsziele bei der Verschreibung von Stimulanzien für Kinder mit ADHS (Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2019). Kortekaas-Rijlaarsdam et al. untersuchten in ihrem 2019 veröffentlichten Review 34 Studien, die über die Auswirkung von Methylphenidat auf die akademische Produktivität und Genauigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS berichten. Sie kamen zu dem Schluss, dass sich hoch signifikante Verbesserungen der mathematischen Produktivität, Genauigkeit sowie eine erhöhte Lesegeschwindigkeit unter Methylphenidat zeigten. Dennoch waren die akademischen Verbesserungen im Vergleich zu den Symptombesserungen gering (Kortekaas-Rijlaarsdam et al., 2019). Auch Coghill et al. (2021) betonten neben der Symptombehandlung die Wichtigkeit einer Verbesserung der Funktionsfähigkeit in Hinblick auf schulische Leistungen und der Lebensqualität bei Personen mit ADHS. Sie stellten verschiedene ADHS-Medikamente, welche in Baseline-Post konzipierten klinischen Studien Placebo kontrolliert durchgeführt wurden, gegenüber. Wohingegen sich große Effekte für Lisdexamfetamin mit  $d = 1,3$  und Methylphenidat mit  $d = 0,9$  auf die Funktionsfähigkeit „Schule“ zeigten, wurden unter den Einnahmen von Guanfacin und Atomoxetin geringere Effektstärken in Höhe von  $d = 0,42$  und  $d = 0,32$  errechnet (Coghill et al., 2021).

Prasad et al. (2013) bestätigten in einem vorangegangenen Review, dass die medikamentöse Behandlung von ADHS das Potenzial hat, die Lernfähigkeit und die schulischen Leistungen von Kindern zu verbessern, jedoch die Auswirkungen einer medikamentösen Behandlung von ADHS auf das Lernen und die schulischen Leistungen nicht vollständig geklärt sind.

In der vorliegenden Studie gaben 12 der 26 Elternteile an, dass sie besonders über den schulischen Werdegang ihres Kinders besorgt sind. Die Beurteilung der Diät auf die schulischen Kompetenzen zeigte sich als erschwert, da zum einen die Studiendauer auf 16 Wochen, die Zeit der Diät auf vier Wochen, begrenzt war und zum anderen die schulischen Leistungen nicht direkt durch die Lehrer, sondern über einen Umweg, nämlich die Eltern, im CBCL/4-18 evaluiert wurden.

Die Diät schien die Lernschwierigkeiten der Kinder nicht zu beeinflussen. Die „schulischen Leistungen“ zeigten sich jedoch durch eine höhere Konzentration, weniger Ungehorsam und zum Teil besseren Schulnoten verbessert.

Der Einfluss einer Oligoantigenen Diät auf die Schulleistungen der Kinder bleibt schwierig zu beurteilen. Obwohl zumindest ein leicht positiver Effekt ersichtlich ist, scheint die Diät der gezielten Einnahme von Stimulanzen mit festgeschriebenen Halbwertszeiten im puncto Schule unterlegen. Um den spezifischen Einfluss einer Oligoantigenen Diät auf die schulischen Kompetenzen von an ADHS-leidenden Kindern und Jugendlichen zu klären, sind weitere Studien erforderlich.

### 5.3.6. KOMORBIDITÄTEN ZU BEGINN DER STUDIE

Obwohl die CBCL/4-18 in der vorliegenden Studie nicht als Diagnoseinstrument fungiert, gibt es weitere Übereinstimmungen verschiedener CBCL-Skalen zu klinischen Diagnosen.

In verschiedenen Studien wurde belegt, dass die Skalen „dissoziales Verhalten“ und „aggressives Verhalten“ im CBCL/4-18 hohe Übereinstimmungen mit der im strukturierten Interview gestellten Diagnose einer Störung des Sozialverhaltens, bei ADHS einer der häufigsten Komorbiditäten, zeigten (Biederman et al., 2005; Kasius et al., 1997). Bei der, in der DSM-10 als eigene Diagnose festgehaltene, „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (ADHS + Störung Sozialverhalten) fallen die Kinder durch zusätzlich aggressives, aufsässiges und dissoziales Verhalten auf (Jensen und Steinhausen, 2015). Mit 30 % zählen Angststörungen und affektive Störungen ebenfalls zu häufigen Komorbiditäten, welche durch die verschiedenen Unterskalen der „internalisierenden“ Verhaltensauffälligkeiten („ängstlich/depressiv“, „sozialer Rückzug“, „körperliche Beschwerden“) im CBCL/4-18 gut erfasst werden können (Biederman et al., 2005, 1996).

Die „Aufmerksamkeitsprobleme“ im CBCL/4-18 erwiesen sich zu Beginn der Studie zwischen Respondern und Non-Respondern als ausgeglichen. Wie für optimale Studienverhältnisse wünschenswert, kann davon ausgegangen werden, dass die Ausprägung der ADHS-Symptomatik in puncto Aufmerksamkeit vor Beginn der Studie keine Rolle im Einfluss auf die Effektivität der Diät spielte. Acht von 28 Kindern waren zu Beginn der Studie mit einer Hyperkinetischen Störung des Sozialverhaltens F90.1 diagnostiziert, wovon 62,5 % später unter die Responder fielen. Korrelierend dazu zeigten sich die „aggressiven“ und „dissozialen“ Verhaltensweisen im CBCL/4-18 auffälliger bei den Respondern, sodass ein häufigeres Auftreten von Störungen des Sozialverhaltens bei Respondern vermutet werden könnte. Invers wiesen die Non-Responder höhere Auffälligkeiten im Block der „internalisierenden Auffälligkeiten“ mit

Schwerpunkt auf die Syndromskalen „sozialer Rückzug“ und „körperliche Beschwerden“ auf, sodass sich ein häufigeres Auftreten von affektiven Störungen auf Seiten der Non-Responder vermuten lässt. Neben den, laut CBCL/4-18, klinisch auffälligen Aufmerksamkeitsproblemen der Responder und Non-Responder, zeigten sich die „aggressiven“ Verhaltensweisen der Responder im Schnitt als klinisch grenzwertig. Klinisch auffällige Werte zeigten die Non-Responder im Mittel in ihren „internalisierenden“ Verhaltensweisen, wohingegen die „externalisierenden“ Verhaltensauffälligkeiten im Mittel bei den Respondern klinisch auffällig waren.

Zusammenfassend liegen sowohl die Responder als auch die Non-Responder im CBCL/4-18 Gesamt Score zu Beginn der Studie im klinisch auffälligen Bereich, wodurch sich beide deutlich zu psychisch gesunden Kindern abgrenzen.

Obschon sich die aufgeführten Gruppenunterschiede nicht als signifikant erwiesen, kann spekuliert werden, dass die zu Beginn ausgeprägteren „externalisierenden“ Verhaltensweisen der Responder und die höchst signifikante Besserung dieser nach der Diät einen zusätzlich positiven Einfluss auf die Veränderung der ADHS-Symptomatik zeigten. Gegenläufig könnte eine negative Beeinflussung, in Form der ausgeprägteren „internalisierenden“ Verhaltensauffälligkeiten der Non-Responder, auf die unzureichende ADHS-Symptombesserung nach der Diät vermutet werden.

In der gegenwärtigen Literatur besteht Konsens darüber, dass zusätzlich vorliegende Komorbiditäten den Therapieerfolg von ADHS beeinflussen und somit eine wichtige Rolle in der Auswahl des richtigen Therapieverfahrens spielen (Jensen et al., 2001).

#### 5.3.7. MIKROBIOM DARM

Die Darmmikrobiota, die Gesamtheit der Mikroorganismen im Darmtrakt, ist vor allem an der Reifung und Entwicklung des Zentralnervensystems sowie der Entwicklung und Modulation der Immunantwort verantwortlich (Castillo-Álvarez und Marzo-Sola, 2019). Der Darm und das Gehirn kommunizieren über einen bidirektionalen Weg, die so genannte Darm-Hirn-Achse, welche das enterische Nervensystem mit dem zentralen Nervensystem verbindet (Cryan und O'Mahony, 2011).

Dass die Ernährung und das Mikrobiom des Darms eine wichtige Rolle bei dem Beginn und dem Verlauf psychiatrischer Erkrankungen spielt, wird in einem aktuellen Review von Mörkl et al. (2020) bestätigt. Unsere Ernährungsgewohnheiten beeinflussen die Darmbakterien, das Immunsystem und die Entzündungskreisläufe, von denen bekannt ist, dass sie an der Entstehung psychiatrischer Störungen wie Depressionen (Kelly et

al., 2016), Schizophrenie (Dinan und Cryan, 2015) und Autismus-Spektrum-Störungen (Hsiao et al., 2013), beteiligt sind (Berk et al., 2013; Molendijk et al., 2018). Die Veränderung in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota wird auch „Dysbiose“ genannt. Dysbiosen stehen mit einer Vielzahl von anderen Krankheiten, wie entzündliche Darmerkrankungen (Didari, 2015), Zöliakie (Odenwald und Turner, 2017), dem metabolisches Syndrom (Fan und Pedersen, 2021), Diabetes mellitus (Sorini et al., 2019), Dickdarmkrebs (Fidelle et al., 2020), sowie neurodegenerativen Erkrankungen (Minter et al., 2016; Sampson et al., 2016) in Verbindung.

Zusammengefasst wird von drei komplexen Mechanismen ausgegangen, welche bei der Kommunikation über die Darm-Hirn-Achse eine zentrale Rolle spielen könnten. Zum einen ist unser Gehirn über den Vagusnerv, ein Hauptnerv des parasympathischen Nervensystems, mit unserem Darm verbunden, womit das Mikrobiom die Gehirnfunktion durch Innervation des Vagusnervs beeinflussen könnte (Forsythe et al., 2014). Zweitens könnte das Mikrobiom die Gehirnfunktion über Interaktion mit dem Immunsystem beeinflussen (Bailey et al., 2011; Severance et al., 2013). Bakterienspezies sind in der Lage immunregulierende Metabolite zu produzieren, welche die Genexpression verändern, das Immunsystem beeinflussen und mit Nervenzellen interagieren können, indem sie das sympathische Nervensystem stimulieren (Kimura et al., 2011; MacFabe, 2015; Nøhr et al., 2013). Drittens sind intestinale Bakterien in der Lage direkt in unseren Neurotransmitter-Stoffwechsel einzugreifen. Sie besitzen die Fähigkeit, Neurotransmitter (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und GABA) und deren Vorstufen zu produzieren sowie deren Stoffwechsel zu beeinflussen (Evrensel und Ceylan, 2015; Strandwitz, 2018).

Die erste Veröffentlichung, die sich explizit mit der Zusammensetzung des Mikrobioms bei ADHS-Patienten auseinandersetzte, erschien im Jahr 2015. Pärtty et al. (2015) veröffentlichten eine Studie, bei welcher Kinder im Alter von 3 Monaten, bei denen später eine ADHS oder ASD diagnostiziert wurde, weniger *Bifidobacterium longum* aufwiesen als gesunde Kinder.

Fest steht, dass verzehrte Lebensmittel Einfluss auf das menschliche Mikrobiom haben (Schreiber et al., 2014). Um herauszufinden, ob und wie die verzehrten Nahrungsmittel über Veränderungen im Mikrobiom Einfluss auf verschiedene psychische Erkrankungen wie ADHS nehmen, bedarf es noch weiterer Forschungen.

### 5.3.8. STUDIENVERGLEICH

Um den Therapieerfolg der Diät auf die psychische Gesundheit der Kinder einordnen zu können, werden nachfolgend sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Interventionen, welche den CBCL/4-18 als Outcome-Instrument miteinbeziehen, mit der vorliegenden Studie verglichen.

In einer 2019 veröffentlichten Studie von Shih et al. (2019) wurde die Wirksamkeit von ATX und MPH an 160 unter ADHS leidenden Kindern untersucht. Die Studienpopulation wurde randomisiert und in zwei Gruppen mit je 80 Kindern eingeteilt, von welchen die eine Gruppe als Anfangsdosierung 18 mg/Tag MPH und die andere Gruppe 0,5 mg/Tag ATX verabreicht bekam. Die Studiendauer umfasste 24 Wochen, in welchen die Dosierung des Medikaments individuell angepasst wurde. Im Endpoint-Baseline Vergleich zeigte MPH in der Studie im Mittel einen größeren Effekt auf die Syndromskalen der CBCL/4-18. Shih et al. (2019) berichteten von hoch signifikanten Verbesserungen in allen CBCL/4-18 Scores unter der Therapie mit MPH. Den größten Effekt maßen sie den „Aufmerksamkeitsproblemen“ (Cohen's  $d = 0,80$ ) zu. Die zweithöchsten Effektstärken konnten bei „aggressivem Verhalten“ und „sozialen Problemen“ gemessen werden (Cohen's  $d = 0,68$ ).

Laezer et al. (2021) untersuchten in einer anderen Studie die Wirksamkeit psychoanalytischer Behandlungen (PSA) ohne Medikation im Vergleich zu verhaltenstherapeutischen Behandlungen (VT) mit und ohne Medikation (M) bei Kindern im Alter zwischen sechs und 11 Jahren mit der Diagnose ADHS und/oder Störung des Sozialverhaltens. Laezer et al. (2021) berichteten bei beiden Interventionen einen größeren Effekt auf die externalisierenden Probleme im Vergleich zu den internalisierenden Problemen der Kinder im CBCL/4-18. Die PSA hatte einen mittleren Effekt auf die internalisierenden Probleme der Kinder (part. Eta Quadrat ( $\eta^2$ ) = 0,121) und einen großen Effekt auf die externalisierenden Probleme der Kinder ( $\eta^2$  = 0,307). Die VT ergab einen geringeren Effekt auf die internalisierenden Probleme der Kinder mit  $\eta^2$  = 0,071 (mittlerer Effekt) und einen größeren Effekt auf die externalisierenden Probleme  $\eta^2$  = 0,336 (großer Effekt) im Vergleich zu der PSA.

Oh et al. veröffentlichten 2018 eine Studie, in welcher sie die Wirksamkeit von Hippotherapie der von Pharmakotherapie gegenüberstellten. Das Hippotherapieprogramm bestand aus Aktivitäten mit Pferd und ohne Pferd zur Verbesserung der Aufmerksamkeit und Hemmung der Impulsivität. Die Pharmakotherapiegruppe erhielt, basierend auf der Entscheidung des betreuenden

Psychiaters, entweder MPH oder ATX. Nach 12 Wochen verbesserten sich die Kernsymptome in beiden Gruppen signifikant. Durch die Hippotherapie zeigten sich in allen Syndromskalen des CBCL/4-18 Verbesserungen, Signifikanzwerte wurden in der Studie keine angegeben. Die Pharmakotherapiegruppe erzielte signifikante Verbesserungen im CBCL Gesamt Score, den externalisierenden Problemen und aggressiven Verhaltensweisen. Aus den veröffentlichten Werten der Studie, ergibt sich für die drei Skalen ein Cohen's  $d = 0,68$ .

Eine Diätstudie aus Korea untersuchte die Wirksamkeit einer kombinierten Einnahme von Omega-3 Fettsäuren und rotem koreanischen Ginseng auf ADHS-Symptome und die kognitiven Funktionen bei Kindern mit ADHS (Lee und Lee, 2021). Die Autoren konnten eine größere Verbesserung in der Unterskala „Aufmerksamkeitsprobleme“ (Cohen's  $d = 0,91$ ), „Rückzug/Depression“ (Cohen's  $d = 0,61$ ), „soziale Probleme“ (Cohen's  $d = 0,75$ ) und „aggressives Verhalten“ (Cohen's  $d = 0,85$ ) in der CBCL im Vergleich zur Placebo Gruppe zeigen. Wohingegen MPH in der Studie von Shih et al. (2019) einen ähnlich großen Effekt auf die Aufmerksamkeitsprobleme wie die Oligoantigene Diät (OAD) in der vorliegenden Studie zeigte, hatte die OAD einen größeren Effekt auf das aggressive Verhalten der Kinder. Die OAD zeigte ebenso größere Effekte auf die sozialen Probleme, den CBCL Gesamt Score und die externalisierenden Probleme im Vergleich zu den von Oh et al. (2018) veröffentlichten Werten zur Pharmakotherapie. Laezer et al. (2021) konnten sowohl unter PSA als auch unter VT eine größere Verbesserung in den externalisierenden Problemen der Kinder feststellen, was ebenso bei der OAD der Fall war. Genauso wie nach einer OAD zeigte die Omega3-Fettsäuren- und Ginseng- Supplementierung (Lee und Lee, 2021) größere Effekte auf die Aufmerksamkeitsprobleme und das aggressive Verhalten der Kinder, im Vergleich zu den depressiven und rückziehenden Verhaltensweisen.

**Tabelle 19** fasst die Effektstärken zusammen. Wohingegen MPH in der Studie von Shih et al. (2019) einen ähnlich großen Effekt auf die Aufmerksamkeitsprobleme wie die Oligoantigene Diät (OAD) in der vorliegenden Studie zeigte, hatte die OAD einen größeren Effekt auf das aggressive Verhalten der Kinder. Die OAD zeigte ebenso größere Effekte auf die sozialen Probleme, den CBCL Gesamt Score und die externalisierenden Probleme im Vergleich zu den von Oh et al. (2018) veröffentlichten Werten zur Pharmakotherapie. Laezer et al. (2021) konnten sowohl unter PSA als auch unter VT eine größere Verbesserung in den externalisierenden Problemen der Kinder

feststellen, was ebenso bei der OAD der Fall war. Genauso wie nach einer OAD zeigte die Omega3-Fettsäuren- und Ginseng- Supplementierung (Lee und Lee, 2021) größere Effekte auf die Aufmerksamkeitsprobleme und das aggressive Verhalten der Kinder, im Vergleich zu den depressiven und rückziehenden Verhaltensweisen.

**Tabelle 19:** Vergleichende Darstellung der Effektstärken verschiedener Therapien einer ADHS auf die CBCL-Skalen

Studie	CBCL Skalen	Effektstärke (Cohen's $d$ ( $d$ ) / part. Eta Quadrat ( $\eta^2$ ))	
Wirksamkeit Atomoxetin und Methylphenidat ADHS (Shih et al., 2019)	MPH: Aufmerksamkeitsprobleme aggressives Verhalten soziale Probleme	$d = 0,80$ $d = 0,68$ $d = 0,68$	<b>großer Effekt</b> <i>mittlerer Effekt</i> <i>mittlerer Effekt</i>
Wirksamkeit PSA Behandlung im Vergleich VT Behandlung ADHS (Laezer et al. 2021)	PSA: Internalisierung Externalisierung	$\eta^2 = 0,12$ $\eta^2 = 0,31$	<i>mittlere Effekt</i> <b>großer Effekt</b>
	VT: Internalisierung Externalisierung	$\eta^2 = 0,07$ $\eta^2 = 0,34$	<i>mittlere Effekt</i> <b>großer Effekt</b>
Wirksamkeit Hippotherapie im Vergleich zur Pharmakotherapie ADHS (Oh et al. 2018)	Pharmakotherapie: CBCL Gesamt Score Externalisierung aggressives Verhalten	$d = 0,68$ $d = 0,68$ $d = 0,68$	<i>mittlerer Effekt</i> <i>mittlerer Effekt</i> <i>mittlerer Effekt</i>
Wirksamkeit Omega3-Fettsäuren und roter koreanischer Ginseng ADHS (Lee und Lee, 2021)	Aufmerksamkeitsprobleme Rückzug/Depression soziale Probleme aggressives Verhalten	$d = 0,91$ $d = 0,61$ $d = 0,75$ $d = 0,85$	<b>großer Effekt</b> <i>mittlerer Effekt</i> <i>mittlerer Effekt</i> <b>großer Effekt</b>
Wirksamkeit Oligoantigene Diät ADHS (Karius, 2023)	Aufmerksamkeitsprobleme soziale Probleme aggressives Verhalten ängstlich/depressiv sozialer Rückzug Externalisierung Internalisierung CBCL Gesamt Score	$d_{RM} = 0,82$ $d_{RM} = 0,92$ $d_{RM} = 1,30$ $d_{RM} = 0,78$ $d_{RM} = 0,77$ $d_{RM} = 1,23$ $d_{RM} = 1,00$ $d_{RM} = 1,63$	<b>großer Effekt</b> <b>großer Effekt</b> <b>großer Effekt</b> <i>mittlerer Effekt</i> <i>mittlerer Effekt</i> <b>großer Effekt</b> <b>großer Effekt</b> <b>großer Effekt</b>

Die OAD scheint im Vergleich zu anderen Studien ähnlich gut oder sogar besser in der Therapie von komorbiden Verhaltensauffälligkeiten bei ADHS abzuschneiden. Der Fokus sollte von nun an nicht mehr nur auf der Frage „ob“, sondern vor allem „wie“ eine Oligoantigene Diät die ADHS und darüber hinaus andere Verhaltensauffälligkeiten beeinflusst liegen, um spezifisch Therapieempfehlung für Probanden treffen zu können.

## 6. Zusammenfassung

Im Rahmen einer Oligoantigenen Diätstudie bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), welche am Universitätsklinikum Freiburg von 2014 bis 2017 stattfand, beschäftigte sich die vorliegende Arbeit mit der Wirksamkeit der Diät auf weitere psychische Verhaltensauffälligkeiten, körperliche Beschwerden und schulische Leistungen, welche anhand der Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL/4-18) dokumentiert wurden. Bezogen auf den Primary Outcome der Studie respondierten von den 28 in die Studie eingeschlossenen Probanden, welche zwischen sieben und 15 Jahren alt waren, 60,7 % mit einer Verhaltensverbesserung um  $\geq 40$  % in der ADHD Rating Scale. Die Anzahl der zu Beginn der Studie im CBCL/4-18 Gesamt Score als psychisch auffällig eingeordneten Kindern reduzierte sich nach der Diät um 66 %, nach Abschluss der Wiedereinführungsphase zeigten sich nur noch 9 % der Kinder psychisch auffällig. Einen besonders großen Effekt (Cohen's  $d_{RM} > 0,8$ ) hatte die Oligoantigene Diät auf aggressive Verhaltensweisen, soziale Probleme, Aufmerksamkeitsprobleme und dissoziale Verhaltensweisen der Kinder. Desgleichen wurden die ängstlich/depressiven, schizoid/zwanghaften Verhaltensweisen, körperliche Beschwerden sowie der soziale Rückzug der Kinder positiv beeinflusst (Cohen's  $d_{RM} > 0,5$ ). Die Verbesserungen zeigten sich unabhängig von der ADHS-Response der Probanden, sodass keine signifikanten Gruppenunterschiede nach der Diät zu erkennen waren. Aggressives und dissoziales Verhalten zu Beginn der Studie, und dessen signifikante Verbesserung durch die Diät, schien die ADHS-Response positiv zu beeinflussen. Körperliche Symptome wie Übelkeit und Schlafprobleme vermögen sich nach einer Oligoantigenen Diät zu verbessern, wobei die Verbesserung der Non-Responder in der vorliegenden Studie um ein dreifaches höher war. Der Einfluss der Diät auf die Schulleistungen von Kindern und Jugendlichen ist trotz vereinzelter schulischer Verbesserungen nicht abschließend zu klären. Obschon Oligoantigene Diäten, als spezielle Form der Eliminationsdiät, vor allem in der Psychiatrie im Zusammenhang mit ADHS erforscht werden, zeigt die Diät keineswegs nur spezifisch auf ADHS-Symptome Wirkung. Komorbide Verhaltensauffälligkeiten, welche sehr häufig bei Patienten mit ADHS vorkommen, könnten im gleichen Zuge durch eine Oligoantigene Diät behandelt werden. Eine Oligoantigene Diät könnte ferner eine neue Therapiealternative bei Verhaltensauffälligkeiten wie oppositionelle Verhaltensstörung, Autismus oder Depression darstellen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Achenbach, T.M., 1991. Manual for the child behavior checklist/4-18 and 1991 profile. Dept. of Psychiatry, University of Vermont, Burlington, VT.
- Adan, R.A.H., van der Beek, E.M., Buitelaar, J.K., Cryan, J.F., Hebebrand, J., Higgs, S., Schellekens, H., Dickson, S.L., 2019. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 29, 1321–1332. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011>
- Akmatov, M.K., Ermakova, T., Bätzing, J., 2021. Psychiatric and Nonpsychiatric Comorbidities Among Children With ADHD: An Exploratory Analysis of Nationwide Claims Data in Germany. *J. Atten. Disord.* 25, 874–884. <https://doi.org/10.1177/1087054719865779>
- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).
- Andresen, V., Menge, D., Layer, P., 2018. Die “Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität” (NCGS).
- Antshel, K.M., Russo, N., 2019. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr. Psychiatry Rep.* 21, 34. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1020-5>
- Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998. Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). Einführung zur Handauswertung. Köln.
- Arican, I., Bass, N., Neelam, K., Wolfe, K., McQuillin, A., Giaroli, G., 2019. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder symptoms in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 139, 89–96. <https://doi.org/10.1111/acps.12948>
- Aucoin, M., LaChance, L., Naidoo, U., Remy, D., Shekdar, T., Sayar, N., Cardozo, V., Rawana, T., Chan, I., Cooley, K., 2021. Diet and Anxiety: A Scoping Review. *Nutrients* 13, 4418. <https://doi.org/10.3390/nu13124418>
- Bachmann, C.J., Philipsen, A., Hoffmann, F., 2017. ADHS in Deutschland: Trends in Diagnose und medikamentöser Therapie. *Dtsch. Ärztebl.* 13.
- Baerlocher, K. (Ed.), 1991. Ernährung und Verhalten: ein Beitrag zum Problem kindlicher Verhaltensstörungen ; 35 Tabellen. Thieme, Stuttgart New York.
- Bailey, M.T., Dowd, S.E., Galley, J.D., Hufnagle, A.R., Allen, R.G., Lyte, M., 2011. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain. Behav. Immun.* 25, 397–407. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023>
- Banaschewski, T., Becker, K., Döpfner, M., Holtmann, M., Rösler, M., Romanos, M., 2017. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 114, 149–159. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0149>
- Banaschewski, T., Hohmann, S., Millenet, S., 2017b. Langfassung der interdisziplinären evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ AWMF-Registernummer 028-045, [online] [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/028-045l\\_S3\\_ADHS\\_2018-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-045l_S3_ADHS_2018-06.pdf), Stand 17.02.2022
- Banaschewski, T., Roessner, V., Uebel, H., Rothenberger, A., 2004. Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Kindh. Entwickl.* 13, 137–147. <https://doi.org/10.1026/0942-5403.13.3.137>
- Barkley, R.A., Peters, H., 2012. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard’s Description in 1775 of “Attention Deficit”

- (Mangel der Aufmerksamkeit, *Attentio Volubilis*). *J. Atten. Disord.* 16, 623–630. <https://doi.org/10.1177/1087054711432309>
- Bath-Hextall, F., Delamere, F.M., Williams, H.C., 2008. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005203. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005203.pub2>
- Batty, M.J., Liddle, E.B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M.J., Scerif, G., Liotti, M., Liddle, P.F., Paus, T., Hollis, C., 2010. Cortical Gray Matter in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Structural Magnetic Resonance Imaging Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 49, 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2009.11.008>
- Bender, L., 1953. Childhood schizophrenia. *Psychiatr. Q.* 27, 663–681. <https://doi.org/10.1007/BF01562517>
- Benton, D., 2007. The impact of diet on anti-social, violent and criminal behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, 752–774. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.002>
- Bergmann, K., 2017. ADHS und Diäten. Diätetische Maßnahmen als geeignete Behandlungsmöglichkeit bei ADHS?, 1. ed. GRIN Verlag, Place of publication not identified.
- Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., O’Neil, A., Pasco, J.A., Moylan, S., Allen, N.B., Stuart, A.L., Hayley, A.C., Byrne, M.L., Maes, M., 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 11, 200. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-200>
- Biederman, J., Faraone, S., Mick, E., Moore, P., Lelon, E., 1996. Child Behavior Checklist findings further support comorbidity between ADHD and major depression in a referred sample. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 35, 734–742. <https://doi.org/10.1097/00004583-199606000-00013>
- Biederman, J., Faraone, S.V., Mick, E., Williamson, S., Wilens, T.E., Spencer, T.J., Weber, W., Jetton, J., Kraus, I., Pert, J., Zallen, B., 1999. Clinical Correlates of ADHD in Females: Findings From a Large Group of Girls Ascertained From Pediatric and Psychiatric Referral Sources. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 38, 966–975. <https://doi.org/10.1097/00004583-199908000-00012>
- Biederman, J., Monuteaux, M.C., Kendrick, E., Klein, K.L., Faraone, S.V., 2005. The CBCL as a screen for psychiatric comorbidity in paediatric patients with ADHD. *Arch. Dis. Child.* 90, 1010–1015. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.056937>
- Biesiekierski, J.R., Peters, S.L., Newnham, E.D., Rosella, O., Muir, J.G., Gibson, P.R., 2013. No Effects of Gluten in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity After Dietary Reduction of Fermentable, Poorly Absorbed, Short-Chain Carbohydrates. *Gastroenterology* 145, 320–328.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.051>
- Bischoff, S., 2006. Nahrungsmittelunverträglichkeiten. *Gastroenterol. Up2date* 2, 133–148. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944553>
- Blazynski, N.M., 2020. Oligoantigene Diät bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung - Durchführbarkeit und Wirksamkeit.
- Blunden, S.L., Milte, C.M., Sinn, N., 2011. Diet and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder: Preliminary data in Australian children. *J. Child Health Care* 15, 14–24. <https://doi.org/10.1177/1367493510385020>
- Boris, M., Goldblatt, A., 2004. 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.* 14, 47–54. <https://doi.org/10.1080/13590840410001695176>
- Boris, M., Mandel, F.S., 1994. Foods and additives are common causes of the attention

- deficit hyperactive disorder in children. *Ann. Allergy* 72, 462–468.
- Bortz, J., Döring, N., 2006. *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler*; mit 87 Tabellen, 4., überarb. Aufl., [Nachdr.]. ed, Springer-Lehrbuch Bachelor, Master. Springer-Medizin-Verl, Heidelberg.
- Boyce, J.A., Assa'ad, A., Burks, A.W., Jones, S.M., Sampson, H.A., Wood, R.A., Plaut, M., Cooper, S.F., Fenton, M.J., Arshad, S.H., Bahna, S.L., Beck, L.A., Byrd-Bredbenner, C., Camargo, C.A., Eichenfield, L., Furuta, G.T., Hanifin, J.M., Jones, C., Kraft, M., Levy, B.D., Lieberman, P., Lucciolli, S., McCall, K.M., Schneider, L.C., Simon, R.A., Simons, F.E.R., Teach, S.J., Yawn, B.P., Schwaninger, J.M., 2010. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 126, 1105–1118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.008>
- Bradley, C., 1937. THE BEHAVIOR OF CHILDREN RECEIVING BENZEDRINE. *Am. J. Psychiatry* 94, 577–585. <https://doi.org/10.1176/ajp.94.3.577>
- Buie, T., 2013. The Relationship of Autism and Gluten. *Clin. Ther.* 35, 578–583. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.04.011>
- Bush, G., Valera, E.M., Seidman, L.J., 2005. Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biol. Psychiatry* 57, 1273–1284. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.034>
- Bussing, R., Zima, B.T., Gary, F.A., Garvan, C.W., 2003. Barriers to detection, help-seeking, and service use for children with ADHD symptoms. *J. Behav. Health Serv. Res.* 30, 176–189. <https://doi.org/10.1007/BF02289806>
- Caldwell, P.H., Murphy, S.B., Butow, P.N., Craig, J.C., 2004. Clinical trials in children. *The Lancet* 364, 803–811. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16942-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16942-0)
- Canadian ADHD Resource Alliance, 2018. Canadian ADHD Resource Alliance. edn. Toronto, Stand 09.01.2022
- Carter, C.M., Urbanowicz, M., Hemsley, R., Mantilla, L., Strobel, S., Graham, P.J., Taylor, E., 1993. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch. Dis. Child.* 69, 564–568. <https://doi.org/10.1136/adc.69.5.564>
- Castellanos, F.X., Fine, E.J., Kaysen, D., Marsh, W.L., Rapoport, J.L., Hallett, M., 1996. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: Preliminary results. *Biol. Psychiatry* 39, 33–41. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00101-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00101-8)
- Castellanos, F.X., Tannock, R., 2002. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617–628. <https://doi.org/10.1038/nrn896>
- Castillo-Álvarez, F., Marzo-Sola, M.E., 2019. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología* S0213485319300829. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>
- Catalá-López, F., Hutton, B., Núñez-Beltrán, A., Page, M.J., Ridao, M., Macías Saint-Gerons, D., Catalá, M.A., Tabarés-Seisdedos, R., Moher, D., 2017. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLOS ONE* 12, e0180355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355>
- Caye, A., Swanson, J.M., Coghill, D., Rohde, L.A., 2019. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol. Psychiatry* 24, 390–408. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
- Chang, J.P.-C., Gau, S.S.-F., 2017. Mother-Child Relationship in Youths with

- Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and their Siblings. *J. Abnorm. Child Psychol.* 45, 871–882. <https://doi.org/10.1007/s10802-016-0218-9>
- Charach, A., Carson, P., Fox, S., Ali, M.U., Beckett, J., Lim, C.G., 2013. Interventions for preschool children at high risk for ADHD: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 131, e1584-1604. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0974>
- Charach, A., Fernandez, R., 2013. Enhancing ADHD medication adherence: challenges and opportunities. *Curr. Psychiatry Rep.* 15, 371. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0371-6>
- Chen, M.-H., Su, T.-P., Chen, Y.-S., Hsu, J.-W., Huang, K.-L., Chang, W.-H., Chen, T.-J., Bai, Y.-M., 2017. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *J. Atten. Disord.* 21, 219–227. <https://doi.org/10.1177/1087054712474686>
- Chey, W.D., 2019. Elimination Diets for Irritable Bowel Syndrome: Approaching the End of the Beginning. *Am. J. Gastroenterol.* 114, 201–203. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000099>
- Childress, A.C., Sallee, F.R., 2015. Emotional Lability in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Impact of Pharmacotherapy. *CNS Drugs* 29, 683–693. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0264-9>
- Christiansen, L., Beck, M.M., Bilenberg, N., Wienecke, J., Astrup, A., Lundbye-Jensen, J., 2019. Effects of Exercise on Cognitive Performance in Children and Adolescents with ADHD: Potential Mechanisms and Evidence-based Recommendations. *J. Clin. Med.* 8, 841. <https://doi.org/10.3390/jcm8060841>
- Cianferoni, A., 2016. Wheat allergy: diagnosis and management. *J. Asthma Allergy* 13. <https://doi.org/10.2147/JAA.S81550>
- Clement, H.-W., Schulz, E., 2011.  $\alpha$ 2-Agonisten und adrenerge Pharmaka bei ADHS: Wirkmechanismen und klinische Studien. *Pharm. Unserer Zeit* 40, 503–509. <https://doi.org/10.1002/pauz.201100447>
- Coghill, D., Soutullo, C., d'Aubuisson, C., Preuss, U., Lindback, T., Silverberg, M., Buitelaar, J., 2008. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on the patient and family: results from a European survey. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* 2, 31. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-31>
- Coghill, D.R., Banaschewski, T., Soutullo, C., Cottingham, M.G., Zuddas, A., 2017. Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 26, 1283–1307. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0986-y>
- Coghill, D.R., Seth, S., Matthews, K., 2014. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: advancing beyond the three-pathway models. *Psychol. Med.* 44, 1989–2001. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002547>
- Coghill, D.R., Werner-Kiechle, T., Farahbakhshian, S., Bliss, C., Robertson, B., Huss, M., 2021. Functional impairment outcomes in clinical trials of different ADHD medications: post hoc responder analyses and baseline subgroup analyses. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 30, 809–821. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01586-5>
- Cohen, J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. ed. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J.
- Conners, C.K., Goyette, C.H., Southwick, D.A., Lees, J.M., Androlonis, P.A., 1976. Food additives and hyperkinesis: a controlled double-blind experiment. *Pediatrics* 58, 154–166.
- Conners, C.K., Sitarenios, G., Parker, J.D.A., Epstein, J.N., 1998. Revision and

- Restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): Factor Structure, Reliability, and Criterion Validity. *J. Abnorm. Child Psychol.* 26, 279–291. <https://doi.org/10.1023/A:1022606501530>
- Connolly, A., Hearty, A., Nugent, A., McKeivitt, A., Boylan, E., Flynn, A., Gibney, M.J., 2010. Pattern of intake of food additives associated with hyperactivity in Irish children and teenagers. *Food Addit. Contam. Part Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* 27, 447–456. <https://doi.org/10.1080/19440040903470718>
- Connor, D.F., Steeber, J., McBurnett, K., 2010. A Review of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Complicated by Symptoms of Oppositional Defiant Disorder or Conduct Disorder. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 31, 427–440. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181e121bd>
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A.J., Carucci, S., Atkinson, L.Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H.-C., Shokraneh, F., Xia, J., Cipriani, A., 2018. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 5, 727–738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
- Cortese, S., Faraone, S.V., Konofal, E., Lecendreux, M., 2009. Sleep in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis of Subjective and Objective Studies. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 48, 894–908. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181ac09c9>
- Cortese, S., Ferrin, M., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Dittmann, R.W., Holtmann, M., Santosh, P., Stevenson, J., Stringaris, A., Zuddas, A., Sonuga-Barke, E.J.S., European ADHD Guidelines Group (EAGG), 2015. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 54, 164–174. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.12.010>
- Coury, D.L., Ashwood, P., Fasano, A., Fuchs, G., Geraghty, M., Kaul, A., Mawe, G., Patterson, P., Jones, N.E., 2012. Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda. *Pediatrics* 130, S160–S168. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0900N>
- Croall, I.D., Hoggard, N., Hadjivassiliou, M., 2021. Gluten and Autism Spectrum Disorder. *Nutrients* 13, 572. <https://doi.org/10.3390/nu13020572>
- Cryan, J.F., O'Mahony, S.M., 2011. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 23, 187–192. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>
- Dalsgaard, S., Mortensen, P.B., Frydenberg, M., Maibing, C.M., Nordentoft, M., Thomsen, P.H., 2014. Association between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in childhood and schizophrenia later in adulthood. *Eur. Psychiatry* 29, 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.06.004>
- Danielson, M.L., Visser, S.N., Chronis-Tuscano, A., DuPaul, G.J., 2018. A National Description of Treatment among United States Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Pediatr.* 192, 240–246.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.040>
- D'Eufemia, P., Celli, M., Finocchiaro, R., Pacifico, L., Viozzi, L., Zaccagnini, M., Cardi, E., Giardini, O., 1996. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.* 85, 1076–1079. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x>
- Dickstein, S.G., Bannon, K., Xavier Castellanos, F., Milham, M.P., 2006. The neural

- correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J. Child Psychol. Psychiatry* 47, 1051–1062. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01671.x>
- Didari, T., 2015. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 21, 3072. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.3072>
- Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2015. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 18, 552–558. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000221>
- Dölp, A., Schneider-Momm, K., Heiser, P., Clement, C., Rauh, R., Clement, H.-W., Schulz, E., Fleischhaker, C., 2020. Oligoantigenic Diet Improves Children's ADHD Rating Scale Scores Reliably in Added Video-Rating. *Front. Psychiatry* 11, 730. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00730>
- Domenici, M.R., Ferrante, A., Martire, A., Chiodi, V., Pepponi, R., Tebano, M.T., Popoli, P., 2019. Adenosine A2A receptor as potential therapeutic target in neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Res.* 147, 104338. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104338>
- Döpfner, M., Banaschewski, T., 2022. Klassifikation von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen in der ICD-11. *Z. Für Kinder- Jugendpsychiatrie Psychother.* 50, 51–53. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000854>
- Döpfner, M., Frölich, Jan, Lehmkuhl, Gerd, 2013. Aufmerksamkeitsdefizit-, Hyperaktivitätsstörung (ADHS), 1-40, 118-131.
- Döpfner, M., Lehmkuhl, G., 1997. Von der kategorialen zur dimensionalen Diagnostik. pp. 519–547.
- Döpfner, M., Plück, J., Kinnen, C., 2014a. Deutsche Schulalter-Formen der Child Behavior Checklist von Thomas M. Achenbach.
- Döpfner, M., Plück, J., Kinnen, C., für die Arbeitsgruppe Child Behavior Checklist, 2014b. CBCL Handbuch-Schulalter. Manual zum Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen, (CBCL 4-18), zum Lehrerfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (TRF) und zum Fragebogen für Jugendliche (YSR). Göttingen: Hogrefe.
- Döpfner, M., Schmeck, K., Berner, W., Lehmkuhl, G., Poustka, F., 1994. [Reliability and factorial validity of the Child Behavior Checklist--an analysis of a clinical and field sample]. *Z. Kinder. Jugendpsychiatr.* 22, 189–205.
- Döpfner, M., Schürmann, S., Fröhlich, J., 2013. Therapieprogramm für Kinder mit hyperkinetischen und oppositionellen Problemverhalten, 5.Auflage. ed., 80-129
- Dunst, C.J., Hamby, D.W., 2012. Guide for calculating and interpreting effect sizes and confidence intervals in intellectual and developmental disability research studies. *J. Intellect. Dev. Disabil.* 37, 89–99. <https://doi.org/10.3109/13668250.2012.673575>
- DuPaul, G.J., Power, T.J., Anastopoulos, A.D., Reid, R., 1998. ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation. Guilford Press.
- Durlak, J.A., 2009. How to Select, Calculate, and Interpret Effect Sizes. *J. Pediatr. Psychol.* 34, 917–928. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp004>
- Eckert, G.P., 2014. Ernährung und ADHS. *Pharmakon* 60–69. <https://doi.org/10.1691/pn.20140007>
- Egger, J., Carter, C.M., Wilson, J., Turner, M.W., Soothill, J.F., 1983. Is migraine food allergy? A double-blind controlled trial of oligoantigenic diet treatment. *Lancet Lond. Engl.* 2, 865–869. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)90866-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)90866-8)
- Egger, J., Graham, P.J., Carter, C.M., Gumley, D., Soothill, J.F., 1985r.

- CONTROLLED TRIAL OF OLIGOANTIGENIC TREATMENT IN THE HYPERKINETIC SYNDROME. *The Lancet* 325, 540–545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)91206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)91206-1)
- Egger, J., Stolla, A., McEwen, L.M., 1992. Controlled trial of hyposensitisation in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *The Lancet* 339, 1150–1153. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90742-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90742-L)
- Ergün, C., Urhan, M., Ayer, A., 2018. A review on the relationship between gluten and schizophrenia: Is gluten the cause? *Nutr. Neurosci.* 21, 455–466. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1313569>
- Evrensel, A., Ceylan, M.E., 2015. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci. Off. Sci. J. Korean Coll. Neuropsychopharmacol.* 13, 239–244. <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.3.239>
- Fan, Y., Pedersen, O., 2021. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 19, 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- Faraone, S.V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M.A., Newcorn, J.H., Gignac, M., Al Saud, N.M., Manor, I., Rohde, L.A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M.A., Albatti, T.H., Aljoudi, H.F., Alqahtani, M.M.J., Asherson, P., Atwoli, L., Bölte, S., Buitelaar, J.K., Crunelle, C.L., Daley, D., Dalsgaard, S., Döpfner, M., Espinet (on behalf of CADDRA), S., Fitzgerald, M., Franke, B., Gerlach, M., Haavik, J., Hartman, C.A., Hartung, C.M., Hinshaw, S.P., Hoekstra, P.J., Hollis, C., Kollins, S.H., Sandra Kooij, J.J., Kuntsi, J., Larsson, H., Li, T., Liu, J., Merzon, E., Mattingly, G., Mattos, P., McCarthy, S., Mikami, A.Y., Molina, B.S.G., Nigg, J.T., Purper-Ouakil, D., Omigbodun, O.O., Polanczyk, G.V., Pollak, Y., Poulton, A.S., Rajkumar, R.P., Reding, A., Reif, A., Rubia, K., Rucklidge, J., Romanos, M., Ramos-Quiroga, J.A., Schellekens, A., Scheres, A., Schoeman, R., Schweitzer, J.B., Shah, H., Solanto, M.V., Sonuga-Barke, E., Soutullo, C., Steinhausen, H.-C., Swanson, J.M., Thapar, A., Tripp, G., van de Glind, G., van den Brink, W., Van der Oord, S., Venter, A., Vitiello, B., Walitza, S., Wang, Y., 2021. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 128, 789–818. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.022>
- Faraone, S.V., Buitelaar, J., 2010. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 19, 353–364. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0054-3>
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., Sklar, P., 2005. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 1313–1323. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Fegert, J., Resch, F., Plener, P., Kaess, M., Döpfner, M., Konrad, K., Legenbauer, T. (Eds.), 2020. *Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters*, Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-49289-5>
- Feingold, B.F., 1975. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am. J. Nurs.* 75, 797–803.
- Fidelle, M., Yonekura, S., Picard, M., Cogdill, A., Hollebecque, A., Roberti, M.P., Zitvogel, L., 2020. Resolving the Paradox of Colon Cancer Through the Integration of Genetics, Immunology, and the Microbiota. *Front. Immunol.* 11, 600886. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.600886>
- Ford, R.P.K., 2009. The gluten syndrome: A neurological disease. *Med. Hypotheses*

- 73, 438–440. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.03.037>
- Forsythe, P., Bienenstock, J., Kunze, W.A., 2014. Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication, in: Lyte, M., Cryan, J.F. (Eds.), *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York, New York, NY, pp. 115–133. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5)
- Fritscher-Ravens, A., Schuppan, D., Ellrichmann, M., Schoch, S., Röcken, C., Brasch, J., Bethge, J., Böttner, M., Klose, J., Milla, P.J., 2014. Confocal Endomicroscopy Shows Food-Associated Changes in the Intestinal Mucosa of Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 147, 1012-1020.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.046>
- Fritz, C.O., Morris, P.E., Richler, J.J., 2012. Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *J. Exp. Psychol. Gen.* 141, 2–18. <https://doi.org/10.1037/a0024338>
- Gaebel, W., 2021. Auf dem Weg zur ICD-11: On the way to ICD-11. *Z. Für Kinder-Jugendpsychiatrie Psychother.* 49, 413–415. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000836>
- Gallagher, K.E., Funaro, M.C., Woods, S.W., 2022. Prescription Stimulants and the Risk of Psychosis: A Systematic Review of Observational Studies. *J. Clin. Psychopharmacol.* 42, 308–314. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001552>
- Galland, B.C., Tripp, E.G., Taylor, B.J., 2010. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *J. Sleep Res.* 19, 366–373. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00795.x>
- Gallo, E.F., Posner, J., 2016. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry* 3, 555–567. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00096-1)
- Gates, J.A., Kang, E., Lerner, M.D., 2017. Efficacy of group social skills interventions for youth with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 52, 164–181. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.01.006>
- Gau, S.S.-F., Chang, J.P.-C., 2013. Maternal parenting styles and mother–child relationship among adolescents with and without persistent attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res. Dev. Disabil.* 34, 1581–1594. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.02.002>
- Gawrilow, C., 2016. *Lehrbuch ADHS: Modelle, Ursachen, Diagnose, Therapie: mit 16 Abbildungen, 10 Tabellen und 47 Vertiefungsfragen, 2., aktualisierte Auflage.* ed, UTB Psychologie, Pädagogik. Ernst Reinhardt Verlag, München Basel., 24-26
- Gawrilow, C., Petermann, F., Schuchardt, K., 2013. ADHS im Vorschulalter. *Kindh. Entwickl.* 22, 189–192. <https://doi.org/10.1026/0942-5403/a000116>
- Gazerani, P., 2020. Migraine and Diet. *Nutrients* 12, E1658. <https://doi.org/10.3390/nu12061658>
- Gillies, D., Sinn, J.K., Lad, S.S., Leach, M.J., Ross, M.J., 2012. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007986. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007986.pub2>
- Gizer, I.R., Ficks, C., Waldman, I.D., 2009. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 126, 51–90. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0694-x>

- Gnanavel, S., Sharma, P., Kaushal, P., Hussain, S., 2019. Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature. *World J. Clin. Cases* 7, 2420–2426. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i17.2420>
- Goldman, L.S., Genel, M., Bezman, R.J., Slanetz, P.J., 1998. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 279, 1100–1107. <https://doi.org/10.1001/jama.279.14.1100>
- Goyette, G.H., Connors, C.K., Petti, T.A., Curtis, L.E., 1978. Effects of artificial colors on hyperkinetic children: a double-blind challenge study [proceedings]. *Psychopharmacol. Bull.* 14, 39–40.
- Granero, R., Pardo-Garrido, A., Carpio-Toro, I.L., Ramírez-Coronel, A.A., Martínez-Suárez, P.C., Reivan-Ortiz, G.G., 2021. The Role of Iron and Zinc in the Treatment of ADHD among Children and Adolescents: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients* 13, 4059. <https://doi.org/10.3390/nu13114059>
- Greenhouse, S.W., Geisser, S., 1959. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika* 24, 95–112. <https://doi.org/10.1007/BF02289823>
- Groetch, M., Venter, C., Skypala, I., Vlieg-Boerstra, B., Grimshaw, K., Durban, R., Cassin, A., Henry, M., Kliewer, K., Kabbash, L., Atkins, D., Nowak-Węgrzyn, A., Holbreich, M., Chehade, M., Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, 2017. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 5, 312–324.e29. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.026>
- Groß, S., Figge, C., Matthies, S., Philipsen, A., 2015. ADHS im Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt* 86, 1171–1180. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4328-3>
- Guandalini, S., Polanco, I., 2015. Nonceliac Gluten Sensitivity or Wheat Intolerance Syndrome? *J. Pediatr.* 166, 805–811. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.039>
- Hafer, H., 1998. Die heimliche Droge Nahrungsmittelphosphat - Ursache für Verhaltensstörungen, Schulversagen und Jugendkriminalität. 3rd ed. Kriminalistik Verlag.
- Häge, A., Hohmann, S., Millenet, S., Banaschewski, T., 2020. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter: Aktueller Forschungsstand. *Nervenarzt* 91, 599–603. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00904-1>
- Hall, K., 1976. Allergy of the nervous system: a review. *Ann. Allergy* 36, 49–64.
- Händel, M.N., Rohde, J.F., Rimestad, M.L., Bandak, E., Birkefoss, K., Tendal, B., Lemcke, S., Callesen, H.E., 2021. Efficacy and Safety of Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients* 13, 1226. <https://doi.org/10.3390/nu13041226>
- Harley, J.P., Ray, R.S., Tomasi, L., Eichman, P.L., Matthews, C.G., Chun, R., Cleeland, C.S., Traisman, E., 1978. Hyperkinesis and food additives: testing the Feingold hypothesis. *Pediatrics* 61, 818–828.
- Heilskov Rytter, M.J., Andersen, L.B.B., Houmann, T., Bilenberg, N., Hvolby, A., Mølgaard, C., Michaelsen, K.F., Lauritzen, L., 2015. Diet in the treatment of ADHD in children—A systematic review of the literature. *Nord. J. Psychiatry*

- 69, 1–18. <https://doi.org/10.3109/08039488.2014.921933>
- Hiedl, Stephan, 2004. Duodenale VIP-Rezeptoren in der Dünndarmmukosa bei Kindern mit nahrungsmittelinduziertem hyperkinetischen Syndrom. Ludwig-Maximilians-Universität München. <https://doi.org/10.5282/EDOC.2089>
- Hindiye, N.A., Zhang, N., Farrar, M., Banerjee, P., Lombard, L., Aurora, S.K., 2020. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache* 60, 1300–1316. <https://doi.org/10.1111/head.13836>
- Hoffer, A., 1975. Nutrition and schizophrenia. *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.* 21, 78–82.
- Hoffmann, H., 1845. *Der Struwwelpeter oder Lustige Geschichten und drollige Bilder: Originalfassung von 1845, Nach der Urfassung aus dem Jahr 1845.* ed, *Der Struwwelpeter.* Esslinger, Stuttgart.
- Hoffmann, W., Weber, L., König, U., Becker, K., Kamp-Becker, I., 2016. The role of the CBCL in the assessment of autism spectrum disorders: An evaluation of symptom profiles and screening characteristics. *Res. Autism Spectr. Disord.* 27, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2016.04.002>
- Holz, N.E., Boecker, R., Baumeister, S., Hohm, E., Zohsel, K., Buchmann, A.F., Blomeyer, D., Jennen-Steinmetz, C., Hohmann, S., Wolf, I., Plichta, M.M., Meyer-Lindenberg, A., Banaschewski, T., Brandeis, D., Laucht, M., 2014. Effect of Prenatal Exposure to Tobacco Smoke on Inhibitory Control: Neuroimaging Results From a 25-Year Prospective Study. *JAMA Psychiatry* 71, 786. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.343>
- Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>
- Hsiao, E.Y., McBride, S.W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E.R., McCue, T., Codelli, J.A., Chow, J., Reisman, S.E., Petrosino, J.F., Patterson, P.H., Mazmanian, S.K., 2013. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* 155, 1451–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
- Hurt, E.A., Arnold, L.E., Lofthouse, N., 2011. Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: current research support and recommendations for practitioners. *Curr. Psychiatry Rep.* 13, 323–332. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0217-z>
- Huss, M., Hölling, H., Kurth, B.-M., Schlack, R., 2008. How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgment of health care professionals: results of the German health and examination survey (KiGGS). *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 17 Suppl 1, 52–58. <https://doi.org/10.1007/s00787-008-1006-z>
- Hyman, S.L., Stewart, P.A., Foley, J., Cain, U., Peck, R., Morris, D.D., Wang, H., Smith, T., 2016. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 205–220. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2564-9>
- Imeraj, L., Antrop, I., Sonuga-Barke, E., Deboutte, D., Deschepper, E., Bal, S., Roeyers, H., 2013. The impact of instructional context on classroom on-task behavior: A matched comparison of children with ADHD and non-ADHD classmates. *J. Sch. Psychol.* 51, 487–498. <https://doi.org/10.1016/j.jsp.2013.05.004>
- Jackson, J., Eaton, W., Cascella, N., Fasano, A., Warfel, D., Feldman, S., Richardson,

- C., Vyas, G., Linthicum, J., Santora, D., Warren, K.R., Carpenter, W.T., Kelly, D.L., 2012. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr. Res.* 140, 262–263. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.011>
- Jadrešin, O., Mišak, Z., Sanja, K., Sonicki, Z., Žižić, V., 2008. Compliance With Gluten-free Diet in Children With Coeliac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 47, 344–348. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31816f856b>
- Janssen, T.W.P., Bink, M., Weeda, W.D., Geladé, K., van Mourik, R., Maras, A., Oosterlaan, J., 2017. Learning curves of theta/beta neurofeedback in children with ADHD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 26, 573–582. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0920-8>
- Jauhar, S., Nour, M.M., Veronese, M., Rogdaki, M., Bonoldi, I., Azis, M., Turkheimer, F., McGuire, P., Young, A.H., Howes, O.D., 2017. A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 74, 1206–1213. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2943>
- Jensen, C.M., Steinhausen, H.-C., 2015. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.* 7, 27–38. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0142-1>
- Jensen, P.S., Hinshaw, S.P., Kraemer, H.C., Lenora, N., Newcorn, J.H., Abikoff, H.B., March, J.S., Arnold, L.E., Cantwell, D.P., Conners, C.K., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., Hechtman, L., Hoza, B., Pelham, W.E., Severe, J.B., Swanson, J.M., Wells, K.C., Wigal, T., Vitiello, B., 2001. ADHD Comorbidity Findings From the MTA Study: Comparing Comorbid Subgroups. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 147–158. <https://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00009>
- Kamimura-Nishimura, K., Froehlich, T., Chirdkiatgumchai, V., Adams, R., Fredstrom, B., Manning, P., 2017. Autism spectrum disorders and their treatment with psychotropic medications in a nationally representative outpatient sample: 1994–2009. *Ann. Epidemiol.* 27, 448–453.e1. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.06.001>
- Kaplan, B.J., McNicol, J., Conte, R.A., Moghadam, H.K., 1989. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 83, 7–17.
- Kasius, M.C., Ferdinand, R.F., van den Berg, H., Verhulst, F.C., 1997. Associations between different diagnostic approaches for child and adolescent psychopathology. *J. Child Psychol. Psychiatry* 38, 625–632. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01689.x>
- Kelly, J.R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P.J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A.E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J.F., Dinan, T.G., 2016. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J. Psychiatr. Res.* 82, 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Khan, S., Khan, R.A., 2017. Chronic Stress Leads to Anxiety and Depression 4.
- Kimura, I., Inoue, D., Maeda, T., Hara, T., Ichimura, A., Miyauchi, S., Kobayashi, M., Hirasawa, A., Tsujimoto, G., 2011. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 8030–8035. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016088108>
- Knivsberg, A.M., Reichelt, K.L., Høien, T., Nødland, M., 2002. A Randomised,

- Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndromes. *Nutr. Neurosci.* 5, 251–261. <https://doi.org/10.1080/10284150290028945>
- Körner, U., Schareina, A., 2010. Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten in Diagnostik, Therapie und Beratung. Haug, Stuttgart.
- Kortekaas-Rijlaarsdam, A.F., Luman, M., Sonuga-Barke, E., Oosterlaan, J., 2019. Does methylphenidate improve academic performance? A systematic review and meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 28, 155–164. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1106-3>
- Kramer, F., Pollnow, H., 1932. Über eine hyperkinetische Erkrankung im Kindesalter. pp. 1–20. *Eur. Neurol.* 82, 1–20. <https://doi.org/10.1159/000164073>
- Kreppner, J.M., Rutter, M., Beckett, C., Castle, J., Colvert, E., Groothues, C., Hawkins, A., O'Connor, T.G., Stevens, S., Sonuga-Barke, E.J.S., 2007. Normality and impairment following profound early institutional deprivation: A longitudinal follow-up into early adolescence. *Dev. Psychol.* 43, 931–946. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.43.4.93>
- Lachance, L.R., McKenzie, K., 2014. Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 152, 521–527. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.12.001>
- Laezer, K.L., Tischer, I., Gaertner, B., Leuzinger-Bohleber, M., 2021. Psychoanalytische Behandlungen ohne Medikation und verhaltenstherapeutische Behandlungen mit und ohne Medikation von Kindern mit der Diagnose ADHS und/oder Störung des Sozialverhaltens. *Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiatr.* 70, 499–519. <https://doi.org/10.13109/prkk.2021.70.6.499>
- Lahey, B.B., D'Onofrio, B.M., Waldman, I.D., 2009. Using epidemiologic methods to test hypotheses regarding causal influences on child and adolescent mental disorders. *J. Child Psychol. Psychiatry* 50, 53–62. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01980.x>
- Lambez, B., Harwood-Gross, A., Golubic, E.Z., Rassevsky, Y., 2020. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 120, 40–55. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.007>
- Landau, Z., Pinhas-Hamiel, O., 2019. Attention Deficit/Hyperactivity, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 19, 46. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1174-x>
- Lange, K.W., Reichl, S., Lange, K.M., Tucha, L., Tucha, O., 2010. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten. Deficit Hyperact. Disord.* 2, 241–255. <https://doi.org/10.1007/s12402-010-0045-8>
- Lassale, C., Batty, G.D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., Akbaraly, T., 2019. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol. Psychiatry* 24, 965–986. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0237-8>
- Laucht, M., H. Schmidt, M., 2004. Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft: Risikofaktor für eine ADHS des Kindes? *Z. Für Kinder- Jugendpsychiatrie Psychother.* 32, 177–185. <https://doi.org/10.1024/1422-4917.32.3.177>
- Leccioli, V., Oliveri, M., Romeo, M., Berretta, M., Rossi, P., 2017. A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients* 9, 1203. <https://doi.org/10.3390/nu9111203>
- Lee, J., Lee, S.I., 2021. Efficacy of Omega-3 and Korean Red Ginseng in Children with Subthreshold ADHD: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial.

- J. Atten. Disord. 25, 1977–1987. <https://doi.org/10.1177/1087054720951868>
- Leitzmann, C., Menne, A., 2018. Nahrungsmittelunverträglichkeiten, in: Stange, R., Leitzmann, C. (Eds.), Ernährung und Fasten als Therapie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 329–347. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-54475-4\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-662-54475-4_25)
- Lesch, K.-P., Selch, S., Renner, T.J., Jacob, C., Nguyen, T.T., Hahn, T., Romanos, M., Walitza, S., Shoichet, S., Dempfle, A., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., Romanos, J., Gross-Lesch, S., Zerlaut, H., Wultsch, T., Heinzl, S., Fassnacht, M., Fallgatter, A., Allolio, B., Schäfer, H., Warnke, A., Reif, A., Ropers, H.-H., Ullmann, R., 2011. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol. Psychiatry* 16, 491–503. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.29>
- Levinta, A., Mukovozov, I., Tsoutsoulas, C., 2018. Use of a Gluten-Free Diet in Schizophrenia: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 9, 824–832. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy056>
- Li, D., Sham, P.C., Owen, M.J., He, L., 2006. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum. Mol. Genet.* 15, 2276–2284. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl152>
- Libuda, L., Antel, J., Hebebrand, J., Föcker, M., 2017. Ernährung und psychische Erkrankungen: Schwerpunkt depressive Störungen. *Nervenarzt* 88, 87–101. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0262-2>
- Libutzki, B., Ludwig, S., May, M., Jacobsen, R.H., Reif, A., Hartman, C.A., 2019. Direct medical costs of ADHD and its comorbid conditions on basis of a claims data analysis. *Eur. Psychiatry* 58, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.01.019>
- Lieberman, J.A., Kane, J.M., Alvir, J., 1987. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 91, 415–433. <https://doi.org/10.1007/BF00216006>
- Liester, M.B., Liester, M.G., 2018. A Review of Psychiatric Disorders Associated with Celiac Disease. *Dual Diagn. Open Access* 03. <https://doi.org/10.21767/2472-5048.100035>
- Lim, N.R., Lohman, M.E., Lio, P.A., 2017. The Role of Elimination Diets in Atopic Dermatitis-A Comprehensive Review. *Pediatr. Dermatol.* 34, 516–527. <https://doi.org/10.1111/pde.13244>
- Lindfors, K., Ciacci, C., Kurppa, K., Lundin, K.E.A., Makharia, G.K., Mearin, M.L., Murray, J.A., Verdu, E.F., Kaukinen, K., 2019. Coeliac disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 5, 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>
- Linnert, K.M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T.B., Rodriguez, A., Kotimaa, A., Moilanen, I., Thomsen, P.H., Olsen, J., Jarvelin, M.-R., 2003. Maternal Lifestyle Factors in Pregnancy Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Behaviors: Review of the Current Evidence. *Am. J. Psychiatry* 160, 1028–1040. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1028>
- Ljungberg, T., Bondza, E., Lethin, C., 2020. Evidence of the Importance of Dietary Habits Regarding Depressive Symptoms and Depression. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 1616. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051616>
- Loe, I.M., Feldman, H.M., 2007. Academic and Educational Outcomes of Children With ADHD. *J. Pediatr. Psychol.* 32, 643–654. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl054>
- Lucas, M., Chocano-Bedoya, P., Shulze, M.B., Mirzaei, F., O'Reilly, É.J., Okereke, O.I., Hu, F.B., Willett, W.C., Ascherio, A., 2014. Inflammatory dietary pattern

- and risk of depression among women. *Brain. Behav. Immun.* 36, 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.09.014>
- Lucendo, A.J., Molina-Infante, J., 2020. Treatment of eosinophilic esophagitis with diets. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 66. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.19.02634-5>
- Ly, V., Bottelier, M., Hoekstra, P.J., Arias Vasquez, A., Buitelaar, J.K., Rommelse, N.N., 2017. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 26, 1067–1079. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0959-1>
- MacFabe, D.F., 2015. Enteric short-chain fatty acids: microbial messengers of metabolism, mitochondria, and mind: implications in autism spectrum disorders. *Microb. Ecol. Health Dis.* 26. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.28177>
- Magistro, M., 2020. Nahrungsmittelunverträglichkeiten – „wenn Essen krank macht“. *Allg. Up2date* 1, 51–70. <https://doi.org/10.1055/a-1162-1596>
- Marshall, P., 1989. Attention deficit disorder and allergy: A neurochemical model of the relation between the illnesses. *Psychol. Bull.* 106, 434–446. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.106.3.434>
- Martin, V.T., Vij, B., 2016. Diet and Headache: Part 1. *Headache* 56, 1543–1552. <https://doi.org/10.1111/head.12953>
- Mattejat, F., Remschmidt, H., 1998. Zur Erfassung der Lebensqualität bei psychisch gestörten Kindern und Jugendlichen—Eine Übersicht. [The assessment of the quality of life of children and adolescents with psychiatric disorders.]. *Z. Für Kinder- Jugendpsychiatrie Psychother.* 26, 183–196.
- Matthies, S., Sadohara-Bannwarth, C., Lehnhart, S., Schulte-Maeter, J., Philippen, A., 2018. The Impact of Depressive Symptoms and Traumatic Experiences on Quality of Life in Adults With ADHD. *J. Atten. Disord.* 22, 486–496. <https://doi.org/10.1177/1087054716654568>
- Mattila, M.-L., Hurtig, T., Haapsamo, H., Jussila, K., Kuusikko-Gauffin, S., Kielinen, M., Linna, S.-L., Ebeling, H., Bloigu, R., Joskitt, L., Pauls, D.L., Moilanen, I., 2010. Comorbid Psychiatric Disorders Associated with Asperger Syndrome/High-functioning Autism: A Community- and Clinic-based Study. *J. Autism Dev. Disord.* 40, 1080–1093. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-0958-2>
- McElhanon, B.O., McCracken, C., Karpen, S., Sharp, W.G., 2014. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 133, 872–883. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
- Mechler, K., Banaschewski, T., Hohmann, S., Häge, A., 2021. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol. Ther.* 107940. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107940>
- Meinzer, M.C., Lewinsohn, P.M., Pettit, J.W., Seeley, J.R., Gau, J.M., Chronis-Tuscano, A., Waxmonsky, J.G., 2013. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescence predicts onset of major depressive disorder through early adulthood. *Depress. Anxiety* 30, 546–553. <https://doi.org/10.1002/da.22082>
- Mick, E., Faraone, S.V., 2008. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 17, 261–284, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2007.11.011>
- Mikami, A.Y., Smit, S., Khalis, A., 2017. Social Skills Training and ADHD—What Works? *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 93. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0850-2>
- Millenet, S., Hohmann, S., Poustka, L., Petermann, F., Banaschewski, T., 2013. Risikofaktoren und frühe Vorläufersymptome der Aufmerksamkeitsdefizit-

- /Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Kindh. Entwickl.* 22, 201–208. <https://doi.org/10.1026/0942-5403/a000118>
- Millichap, J.G., Yee, M.M., 2012. The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 129, 330–337. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2199>
- Minter, M.R., Zhang, C., Leone, V., Ringus, D.L., Zhang, X., Oyler-Castrillo, P., Musch, M.W., Liao, F., Ward, J.F., Holtzman, D.M., Chang, E.B., Tanzi, R.E., Sisodia, S.S., 2016. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 6, 30028. <https://doi.org/10.1038/srep30028>
- Molendijk, M., Molero, P., Ortuño Sánchez-Pedreño, F., Van der Does, W., Angel Martínez-González, M., 2018. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J. Affect. Disord.* 226, 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.022>
- Molina, B.S.G., Hinshaw, S.P., Swanson, J.M., Arnold, L.E., Vitiello, B., Jensen, P.S., Epstein, J.N., Hoza, B., Hechtman, L., Abikoff, H.B., Elliott, G.R., Greenhill, L.L., Newcorn, J.H., Wells, K.C., Wigal, T., Gibbons, R.D., Hur, K., Houck, P.R., MTA Cooperative Group, 2009. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 48, 484–500. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e31819c23d0>
- Molina-Infante, J., Lucendo, A.J., 2018. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 142, 41–47. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.028>
- Moran, L.V., Ongur, D., Hsu, J., Castro, V.M., Perlis, R.H., Schneeweiss, S., 2019. Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *N. Engl. J. Med.* 380, 1128–1138. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813751>
- Mörkl, S., Wagner-Skacel, J., Lahousen, T., Lackner, S., Holasek, S.J., Bengesser, S.A., Painold, A., Holl, A.K., Reininghaus, E., 2020. The Role of Nutrition and the Gut-Brain Axis in Psychiatry: A Review of the Literature. *Neuropsychobiology* 79, 80–88. <https://doi.org/10.1159/000492834>
- Morris, S.B., 2008. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organ. Res. Methods* 11, 364–386. <https://doi.org/10.1177/1094428106291059>
- Morris, S.B., DeShon, R.P., 2002. Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. *Psychol. Methods* 7, 105–125. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.7.1.105>
- Motoyama, M., Yamada, H., Maebayashi, K., Yoshimura, C., Matsunaga, H., 2022. Efficacy of a gluten-restricted diet in treatment-resistant schizophrenia patients with immunological gluten sensitivity: A case report. *Schizophr. Res.* 241, 68–69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.01.015>
- MTA Cooperative Group, 1999. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 1073. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1073>
- Müller, C., 2008. Verhaltensveränderungen unter einer standardisierten Eliminationsdiät bei Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADS /ADHS): eine explorative Studie neue Akzente, 8–12.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2009. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults, National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. British Psychological Society (UK), Leicester (UK).
- NICE, n.d. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management.
- Nigg, J., Nikolas, M., Burt, S.A., 2010. Measured Gene-by-Environment Interaction in

- Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 49, 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.01.025>
- Nigg, J.T., 2006. *What causes ADHD? understanding what goes wrong and why.* Guilford Press, New York.
- Nigg, J.T., Holton, K., 2014. Restriction and Elimination Diets in ADHD Treatment. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 23, 937–953. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.05.010>
- Nigg, J.T., Lewis, K., Edinger, T., Falk, M., 2012. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 51, 86–97.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.10.015>
- Nøhr, M.K., Pedersen, M.H., Gille, A., Egerod, K.L., Engelstoft, M.S., Husted, A.S., Sichlau, R.M., Grunddal, K.V., Seier Poulsen, S., Han, S., Jones, R.M., Offermanns, S., Schwartz, T.W., 2013. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as Cosensors for Short-Chain Fatty Acids in Enteroendocrine Cells vs FFAR3 in Enteric Neurons and FFAR2 in Enteric Leukocytes. *Endocrinology* 154, 3552–3564. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1142>
- Noushad, S., Ahmed, S., Ansari, B., Mustafa, U.-H., Saleem, Y., Hazrat, H., 2021. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int. J. Health Sci.* 15, 46–59.
- O'Brien, R.G., Kaiser, M.K., 1985. MANOVA method for analyzing repeated measures designs: An extensive primer. *Psychol. Bull.* 97, 316–333. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.97.2.316>
- Odenwald, M.A., Turner, J.R., 2017. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 9–21. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.169>
- Oh, Y., Joung, Y.-S., Jang, B., Yoo, J.H., Song, J., Kim, J., Kim, K., Kim, S., Lee, J., Shin, H.-Y., Kwon, J.-Y., Kim, Y.-H., Jeong, B., 2018. Efficacy of Hippotherapy Versus Pharmacotherapy in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Clinical Trial. *J. Altern. Complement. Med.* 24, 463–471. <https://doi.org/10.1089/acm.2017.0358>
- Osland, S.T., Steeves, T.D., Pringsheim, T., 2018. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007990.pub3>
- Owens, J.A., 2009. A clinical overview of sleep and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry J. Acad. Can. Psychiatr. Infant Adolesc.* 18, 92–102.
- Owens, J.A., 2005. The ADHD and sleep conundrum: a review. *J. Dev. Behav. Pediatr. JDBP* 26, 312–322. <https://doi.org/10.1097/00004703-200508000-00011>
- Pan, P.-Y., Jonsson, U., Şahpazoğlu Çakmak, S.S., Häge, A., Hohmann, S., Nobel Norrman, H., Buitelaar, J.K., Banaschewski, T., Cortese, S., Coghill, D., Bölte, S., 2021. Headache in ADHD as comorbidity and a side effect of medications: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004141>
- Panksepp, J., 1979. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci.* 2, 174–177. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(79\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(79)90071-7)
- Pappas, D., 2006. ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation. *J. Psychoeduc. Assess.* 24, 172–178. <https://doi.org/10.1177/0734282905285792>

- Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., Isolauri, E., 2015. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr. Res.* 77, 823–828. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.51>
- Pauli-Pott, U., Dalir, S., Mingeback, T., Roller, A., Becker, K., 2013. Do different ADHD-related etiological risks involve specific neuropsychological pathways? An analysis of mediation processes by inhibitory control and delay aversion. *J. Child Psychol. Psychiatry* 54, 800–809. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12059>
- Pauli-Pott, U., Schloß, S., Becker, K., 2018. Maternal Responsiveness as a Predictor of Self-Regulation Development and Attention-Deficit/Hyperactivity Symptoms Across Preschool Ages. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 49, 42–52. <https://doi.org/10.1007/s10578-017-0726-z>
- Pelsser, L., Frankena, K., Toorman, J., Rodrigues Pereira, R., 2020. Retrospective Outcome Monitoring of ADHD and Nutrition (ROMAN): The Effectiveness of the Few-Foods Diet in General Practice. *Front. Psychiatry* 11, 96. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00096>
- Pelsser, L., Stobernack, T., Frankena, K., 2022. Physical Complaints Decrease after Following a Few-Foods Diet in Children with ADHD. *Nutrients* 14, 3036. <https://doi.org/10.3390/nu14153036>
- Pelsser, L.M., Frankena, K., Buitelaar, J.K., Rommelse, N.N., 2010. Effects of food on physical and sleep complaints in children with ADHD: a randomised controlled pilot study. *Eur. J. Pediatr.* 169, 1129–1138. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1196-5>
- Pelsser, L.M., Frankena, K., Toorman, J., Rodrigues Pereira, R., 2017. Diet and ADHD, Reviewing the Evidence: A Systematic Review of Meta-Analyses of Double-Blind Placebo-Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Diet Interventions on the Behavior of Children with ADHD. *PLOS ONE* 12, e0169277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169277>
- Pelsser, L.M., Frankena, K., Toorman, J., Savelkoul, H.F., Dubois, A.E., Pereira, R.R., Haagen, T.A., Rommelse, N.N., Buitelaar, J.K., 2011. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial 377, 10.
- Pelsser, L.M.J., Buitelaar, J.K., 2002. [Favourable effect of a standard elimination diet on the behavior of young children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a pilot study]. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 146, 2543–2547.
- Pelsser, L.M.J., Buitelaar, J.K., Savelkoul, H.F.J., 2009a. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: A hypothesis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 20, 107–112. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00749.x>
- Pelsser, L.M.J., Frankena, K., Toorman, J., Savelkoul, H.F.J., Pereira, R.R., Buitelaar, J.K., 2009b. A randomised controlled trial into the effects of food on ADHD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 18, 12–19. <https://doi.org/10.1007/s00787-008-0695-7>
- Pereira, G.A., da Silva, A., Hermsdorff, H.H.M., Moreira, A.P.B., de Aguiar, A.S., 2021. Association of dietary total antioxidant capacity with depression, anxiety, and sleep disorders: A systematic review of observational studies. *J. Clin. Transl. Res.* 7, 631–640.
- Petermann, F., 2014. Conners Skalen zu Aufmerksamkeit und Verhalten –3. *Z. Für Psychiatr. Psychol. Psychother.* 62, 73–75. <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000180>
- Philipsen, A., Döpfner, M., 2020. ADHS im Übergang in das Erwachsenenalter: Prävalenz, Symptomatik, Risiken und Versorgung. *Bundesgesundheitsblatt -*

- Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 63, 910–915.  
<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03175-y>
- Pliszka, S., AACAP Work Group on Quality Issues, 2007. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 46, 894–921. <https://doi.org/10.1097/chi.0b013e318054e724>
- Pliszka, S.R., Crismon, M.L., Hughes, C.W., Corners, C.K., Emslie, G.J., Jensen, P.S., McCRACKEN, J.T., Swanson, J.M., Lopez, M., 2006. The Texas Children's Medication Algorithm Project: Revision of the Algorithm for Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 45, 642–657. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000215326.51175.eb>
- Pliszka, S.R., McCracken, J.T., Maas, J.W., 1996. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 35, 264–272. <https://doi.org/10.1097/00004583-199603000-00006>
- Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C., Rohde, L.A., 2014a. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int. J. Epidemiol.* 43, 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Polanczyk, G.V., Willcutt, E.G., Salum, G.A., Kieling, C., Rohde, L.A., 2014b. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int. J. Epidemiol.* 43, 434–442. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt261>
- Popow, C., Ohmann, S., 2020. ADHS im Kindes- und Jugendalter. Update 2020. *Pädiatr. Pädologie* 55, 1–22. <https://doi.org/10.1007/s00608-020-00789-y>
- Posner, J., Polanczyk, G.V., Sonuga-Barke, E., 2020. Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet* 395, 450–462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
- Prasad, V., Brogan, E., Mulvaney, C., Grainge, M., Stanton, W., Sayal, K., 2013. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 22, 203–216. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0346-x>
- Pringsheim, T., Hirsch, L., Gardner, D., Gorman, D.A., 2015. The Pharmacological Management of Oppositional Behaviour, Conduct Problems, and Aggression in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder, and Conduct Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Part 1: Psychostimulants, Alpha-2 Agonists, and Atomoxetine. *Can. J. Psychiatry* 60, 42–51. <https://doi.org/10.1177/070674371506000202>
- Rahimlou, M., Morshedzadeh, N., Karimi, S., Jafarirad, S., 2018. Association between dietary glycemic index and glycemic load with depression: a systematic review. *Eur. J. Nutr.* 57, 2333–2340. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1710-5>
- Rapp, D.J., 1978. Does diet affect hyperactivity? *J. Learn. Disabil.* 11, 383–389. <https://doi.org/10.1177/002221947801100611>
- Rapport, M.D., Orban, S.A., Kofler, M.J., Friedman, L.M., 2013. Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clin. Psychol. Rev.* 33, 1237–1252. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.08.005>
- Regnart, J., Truter, I., Meyer, A., 2017. Critical exploration of co-occurring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, mood disorder and Substance Use Disorder.

- Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 17, 275–282.  
<https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1351878>
- Reichow, B., Volkmar, F.R., Bloch, M.H., 2013. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Treatment of the Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children with Pervasive Developmental Disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 43, 2435–2441.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-013-1793-z>
- Remschmidt, H., Walter, R., 1990. Psychische Auffälligkeiten bei Schulkindern (Psychological problems of schoolchildren).
- Richardson, M., Moore, D.A., Gwernan-Jones, R., Thompson-Coon, J., Ukoumunne, O., Rogers, M., Whear, R., Newlove-Delgado, T.V., Logan, S., Morris, C., Taylor, E., Cooper, P., Stein, K., Garside, R., Ford, T.J., 2015. Non-pharmacological interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) delivered in school settings: systematic reviews of quantitative and qualitative research. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 19, 1–470.  
<https://doi.org/10.3310/hta19450>
- Robert Koch-Institut, 2018. ADHS bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends.  
<https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2018-078>
- Robert Koch-Institut, 2017. 12-Monats-Prävalenz von Allergien in Deutschland.  
<https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-011.2>
- Röhrig, B., Prel, J.-B. du, Wachtlin, D., Kwiecien, R., Blettner, M., 2010. Sample Size Calculation in Clinical Trials. *Dtsch. Ärztebl. Int.*  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0552>
- Rösler, M., Römer, K., 2014. ADHS mit Persistenz im Erwachsenenalter – Symptomatik und Therapie. *Lege Artis - Mag. Zur Ärztl. Weiterbildung* 4, 162–167. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383439>
- Ross, R.G., 2006. Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 163, 1149–1152.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.7.1149>
- Rutter, M.L., Kreppner, J.M., O'Connor, T.G., 2001. Specificity and heterogeneity in children's responses to profound institutional privation. *Br. J. Psychiatry* 179, 97–103. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.2.97>
- Sadeh, A., Pergamin, L., Bar-Haim, Y., 2006. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med. Rev.* 10, 381–398. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.004>
- Safer, D.J., 2018. Is ADHD Really Increasing in Youth? *J. Atten. Disord.* 22, 107–115.  
<https://doi.org/10.1177/1087054715586571>
- Sarris, J., Logan, A.C., Akbaraly, T.N., Amminger, G.P., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M.P., Hibbeln, J., Matsuoka, Y., Mischoulon, D., Mizoue, T., Nanri, A., Nishi, D., Ramsey, D., Rucklidge, J.J., Sanchez-Villegas, A., Scholey, A., Su, K.-P., Jacka, F.N., 2015. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2, 271–274. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00051-0)
- Scheffler, R.M., Hinshaw, S.P., Modrek, S., Levine, P., 2007. The Global Market For ADHD Medications. *Health Aff. (Millwood)* 26, 450–457.  
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.26.2.450>
- Schiffer, W.K., Volkow, N.D., Fowler, J.S., Alexoff, D.L., Logan, J., Dewey, S.L., 2006. Therapeutic doses of amphetamine or methylphenidate differentially increase synaptic and extracellular dopamine. *Synap. N. Y. N* 59, 243–251.  
<https://doi.org/10.1002/syn.20235>

- Schmeck, K., Poustka, F., Döpfner, M., Plück, J., Berner, W., Lehmkuhl, G., Fegert, J.M., Lenz, K., Huss, M., Lehmkuhl, U., 2001. Discriminant validity of the Child Behaviour Checklist CBCL-4/18 in German samples. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 10, 240–247. <https://doi.org/10.1007/s007870170013>
- Schmidt, M.H., Micks, P., Lay, B., Eisert, H.-G., Fojkar, R., Fritz-Sigmund, D., Marcus, A., Musaeus, B., 1997. Does oligoantigenic diet influence hyperactive/conduct-disordered children? a controlled trial. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 6, 88–95. <https://doi.org/10.1007/BF00566671>
- Schnoll, R., Burshteyn, D., Cea-Aravena, J., 2003. Nutrition in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Neglected but Important Aspect. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 28, 63–75. <https://doi.org/10.1023/A:1022321017467>
- Schreiber, S., Nikolaus, S., Rosenstiel, P., 2014. Mikrobiom und Ernährung: Therapie der Zukunft für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen? *Internist* 55, 889–897. <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3443-0>
- Schulte-Körne, G., Deimel, W., Gutenbrunner, C., Hennighausen, K., Blank, R., Rieger, C., Remschmidt, H., 1996. [Effect of an oligo-antigen diet on the behavior of hyperkinetic children]. *Z. Kinder. Jugendpsychiatr. Psychother.* 24, 176–183.
- Sciberras, E., Mulraney, M., Silva, D., Coghill, D., 2017. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. *Curr. Psychiatry Rep.* 19, 1. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0753-2>
- Searight, H.R., Robertson, K., Smith, T., Perkins, S., Searight, B.K., 2012. Complementary and Alternative Therapies for Pediatric Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Descriptive Review. *ISRN Psychiatry* 2012, 1–8. <https://doi.org/10.5402/2012/804127>
- Sedky, K., Bennett, D.S., Carvalho, K.S., 2014. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: a meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 18, 349–356. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2013.12.003>
- Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N., 2005. Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 1263–1272. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.019>
- Severance, E.G., Gressitt, K.L., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Khushalani, S., Leweke, F.M., Dickerson, F.B., Yolken, R.H., 2013. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 148, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.018>
- Shalev, L., Tsal, Y., Mevorach, C., 2007. Computerized progressive attentional training (CPAT) program: effective direct intervention for children with ADHD. *Child Neuropsychol. J. Norm. Abnorm. Dev. Child. Adolesc.* 13, 382–388. <https://doi.org/10.1080/09297040600770787>
- Shannon, W.R., 1922. NEUROPATHIC MANIFESTATIONS IN INFANTS AND CHILDREN AS A RESULT OF ANAPHYLACTIC REACTION TO FOODS CONTAINED IN THEIR DIETARY. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 24, 89. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1922.04120070092008>
- Shapiro, S.S., Wilk, M.B., 1965. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika* 52, 591. <https://doi.org/10.2307/2333709>
- Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F.X., Rapoport, J., 2006. Longitudinal Mapping of Cortical Thickness and Clinical Outcome in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 540.

- <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.540>
- Shih, H.-H., Shang, C.-Y., Gau, S.S.-F., 2019. Comparative Efficacy of Methylphenidate and Atomoxetine on Emotional and Behavioral Problems in Youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 29, 9–19. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0076>
- Sibley, M.H., Arnold, L.E., Swanson, J.M., Hechtman, L.T., Kennedy, T.M., Owens, E., Molina, B.S.G., Jensen, P.S., Hinshaw, S.P., Roy, A., Chronis-Tuscano, A., Newcorn, J.H., Rohde, L.A., for the MTA Cooperative Group, 2021. Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD. *Am. J. Psychiatry* appi.ajp.2021.2. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21010032>
- Singh, I., 2008. Beyond polemics: science and ethics of ADHD. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 957–964. <https://doi.org/10.1038/nrn2514>
- Sinn, N., 2008. Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr. Rev.* 66, 558–568. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00107.x>
- Smith, T., Iadarola, S., 2015. Evidence Base Update for Autism Spectrum Disorder. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 44, 897–922. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1077448>
- Smith, T.F., 2010. Meta-analysis of the heterogeneity in association of DRD4 7-repeat allele and AD/HD: Stronger association with AD/HD combined type. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31090>
- Sonuga-Barke, E.J.S., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., Stevenson, J., Danckaerts, M., van der Oord, S., Döpfner, M., Dittmann, R.W., Simonoff, E., Zuddas, A., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D., Hollis, C., Konofal, E., Lecendreux, M., Wong, I.C.K., Sergeant, J., European ADHD Guidelines Group, 2013. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am. J. Psychiatry* 170, 275–289. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070991>
- Sonuga-Barke, E.J.S., Coghill, D., 2014. The foundations of next generation attention-deficit/hyperactivity disorder neuropsychology: building on progress during the last 30 years. *J. Child Psychol. Psychiatry* 55, e1-5. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12360>
- Sorini, C., Cosorich, I., Lo Conte, M., De Giorgi, L., Facciotti, F., Lucianò, R., Rocchi, M., Ferrarese, R., Sanvito, F., Canducci, F., Falcone, M., 2019. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 116, 15140–15149. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814558116>
- Stahl, S.M., Muntner, N., 2021. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications, Fifth edition. ed, Medicine. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom New York Melbourne New Delhi Singapore. <https://doi.org/10.1017/9781108975292>
- Stergiakouli, E., Hamshere, M., Holmans, P., Langley, K., Zaharieva, I., deCODE Genetics, Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup, Hawi, Z., Kent, L., Gill, M., Williams, N., Owen, M.J., O'Donovan, M., Thapar, A., 2012. Investigating the Contribution of Common Genetic Variants to the Risk and Pathogenesis of ADHD. *Am. J. Psychiatry* 169, 186–194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11040551>
- Stevens, L.J., Kuczek, T., Burgess, J.R., Hurt, E., Arnold, L.E., 2011. Dietary

- sensitivities and ADHD symptoms: thirty-five years of research. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 50, 279–293. <https://doi.org/10.1177/0009922810384728>
- Stevenson, J., Buitelaar, J., Cortese, S., Ferrin, M., Konofal, E., Lecendreux, M., Simonoff, E., Wong, I.C.K., Sonuga-Barke, E., the European ADHD Guidelines Group, 2014. Research Review: The role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder - an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *J. Child Psychol. Psychiatry* 55, 416–427. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12215>
- Stevenson, J., Sonuga-Barke, E., McCann, D., Grimshaw, K., Parker, K.M., Rose-Zerilli, M.J., Holloway, J.W., Warner, J.O., 2010. The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *Am. J. Psychiatry* 167, 1108–1115. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101529>
- Stigler, S., 2008. Fisher and the 5% Level. *CHANCE* 21, 12–12. <https://doi.org/10.1080/09332480.2008.10722926>
- Still, G.F., 1902. The Goulstonian Lectures ON SOME ABNORMAL PSYCHICAL CONDITIONS IN CHILDREN. *The Lancet* 159, 1008–1013. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)74984-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)74984-7)
- Stolla, A., 1987. Hyperkinetisches Syndrom im Kindesalter - aus der Sicht der Diätassistentin. 1987 558–559.
- Storebø, O.J., Pedersen, N., Ramstad, E., Kielsholm, M.L., Nielsen, S.S., Krogh, H.B., Moreira-Maia, C.R., Magnusson, F.L., Holmskov, M., Gerner, T., Skoog, M., Rosendal, S., Groth, C., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., Håkonsen, S.J., Aagaard, L., Simonsen, E., Gluud, C., 2018. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>
- Strandwitz, P., 2018. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 1693, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>
- Strohl, M.P., 2011. Bradley's Benzedrine studies on children with behavioral disorders. *Yale J. Biol. Med.* 84, 27–33.
- Sturman, N., Deckx, L., van Driel, M.L., 2017. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011144.pub2>
- Tan, B.W.Z., Pooley, J.A., Speelman, C.P., 2016. A Meta-Analytic Review of the Efficacy of Physical Exercise Interventions on Cognition in Individuals with Autism Spectrum Disorder and ADHD. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 3126–3143. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2854-x>
- Tanaka, T., Matsuda, T., Hayes, L.N., Yang, S., Rodriguez, K., Severance, E.G., Yolken, R.H., Sawa, A., Eaton, W.W., 2017. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci. Res.* 115, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>
- Taylor, E., Sonuga-Barke, E., 2008. Disorders of attention and activity, in: *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. Wiley-Blackwell, Oxford, pp. 521–542.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., Langley, K., 2013. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J. Child Psychol. Psychiatry* 54, 3–16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x>
- Thapar, A., Rutter, M., 2009. Do prenatal risk factors cause psychiatric disorder? Be wary of causal claims. *Br. J. Psychiatry* 195, 100–101. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.062828>

- The BELLA study group, Döpfner, M., Hautmann, C., Görtz-Dorten, A., Klasen, F., Ravens-Sieberer, U., 2015. Long-term course of ADHD symptoms from childhood to early adulthood in a community sample. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24, 665–673. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0634-8>
- Trivedi, M.S., Shah, J.S., Al-Mughairy, S., Hodgson, N.W., Simms, B., Trooskens, G.A., Van Criekinge, W., Deth, R.C., 2014. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J. Nutr. Biochem.* 25, 1011–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.004>
- Uhde, M., Ajamian, M., Caio, G., De Giorgio, R., Indart, A., Green, P.H., Verna, E.C., Volta, U., Alaedini, A., 2016. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut* 65, 1930–1937. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>
- Upton, N., 2022. Developing our understanding of nutrition in depression. *Br. J. Nutr.* 127, 1010–1017. <https://doi.org/10.1017/S0007114521001744>
- Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E., Seidman, L.J., 2007. Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psychiatry* 61, 1361–1369. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.011>
- Vasileva, M., Graf, R.K., Reinelt, T., Petermann, U., Petermann, F., 2021. Research review: A meta-analysis of the international prevalence and comorbidity of mental disorders in children between 1 and 7 years. *J. Child Psychol. Psychiatry* 62, 372–381. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13261>
- Vázquez, J.C., Martin de la Torre, O., López Palomé, J., Redolar-Ripoll, D., 2022. Effects of Caffeine Consumption on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Treatment: A Systematic Review of Animal Studies. *Nutrients* 14, 739. <https://doi.org/10.3390/nu14040739>
- Vinit, C., Dieme, A., Courbage, S., Dehaine, C., Dufeu, C.M., Jacquemot, S., Lajus, M., Montigny, L., Payen, E., Yang, D.D., Dupont, C., 2019. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* 26, 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.005>
- Vinogradov, S., Fisher, M., de Villiers-Sidani, E., 2012. Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 37, 43–76. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.251>
- Wang, L.-J., Yang, C.-Y., Chou, W.-J., Lee, M.-J., Chou, M.-C., Kuo, H.-C., Yeh, Y.-M., Lee, S.-Y., Huang, L.-H., Li, S.-C., 2020. Gut microbiota and dietary patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 29, 287–297. <https://doi.org/10.1007/s00787-019-01352-2>
- Wang, S.-M., Han, C., Lee, S.-J., Jun, T.-Y., Patkar, A.A., Masand, P.S., Pae, C.-U., 2017. Modafinil for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 84, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.034>
- Wells, 1989. Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *Am. J. Psychiatry* 146, 1440–1446. <https://doi.org/10.1176/ajp.146.11.1440>
- Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A.-M., Reichelt, K.L., Parlar, S., Jacobsen, J., Seim, A., Pedersen, L., Schondel, M., Shattock, P., 2010. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr. Neurosci.* 13, 87–100. <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763922>

- Wilcoxon, F., 1945. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biom. Bull.* 1, 80. <https://doi.org/10.2307/3001968>
- Williams, N.M., Franke, B., Mick, E., Anney, R.J.L., Freitag, C.M., Gill, M., Thapar, A., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Holmans, P., Kent, L., Middleton, F., Zhang-James, Y., Liu, L., Meyer, J., Nguyen, T.T., Romanos, J., Romanos, M., Seitz, C., Renner, T.J., Walitza, S., Warnke, A., Palmason, H., Buitelaar, J., Rommelse, N., Vasquez, A.A., Hawi, Z., Langley, K., Sergeant, J., Steinhausen, H.-C., Roeyers, H., Biederman, J., Zaharieva, I., Hakonarson, H., Elia, J., Lionel, A.C., Crosbie, J., Marshall, C.R., Schachar, R., Scherer, S.W., Todorov, A., Smalley, S.L., Loo, S., Nelson, S., Shtir, C., Asherson, P., Reif, A., Lesch, K.-P., Faraone, S.V., 2012. Genome-Wide Analysis of Copy Number Variants in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Role of Rare Variants and Duplications at 15q13.3. *Am. J. Psychiatry* 169, 195–204. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11060822>
- Williams, N.M., Zaharieva, I., Martin, A., Langley, K., Mantripragada, K., Fossdal, R., Stefansson, H., Stefansson, K., Magnusson, P., Gudmundsson, O.O., Gustafsson, O., Holmans, P., Owen, M.J., O'Donovan, M., Thapar, A., 2010. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *The Lancet* 376, 1401–1408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61109-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61109-9)
- World Federation of ADHD, 2019. The World Federation of ADHD guide, Stand 05.07.2022
- World Health Organization, 1993. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Stand 13.06.2022
- Worm, M., Reese, I., Ballmer-Weber, B., Beyer, K., Brockow, K., Claßen, M., Fischer, P.J., Hamelmann, E., Jappe, U., Kleine, J., Klimek, L., Koletzko, B., Lange, L., Lau, S., Lepp, U., Mahler, V., Nemat, K., Raithel, M., Saloga, J., Schäfer, C., Schnadt, S., Schreiber, J., Szépfalusi, Z., Treudler, R., Wagenmann, M., Werfel, T., Zuberbier, T., 2021. Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien 55.
- Xu, G., Liu, B., Yang, W., Snetselaar, L.G., Chen, M., Bao, W., Strathearn, L., 2022. Association of Food Allergy, Respiratory Allergy, and Skin Allergy with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder among Children. *Nutrients* 14, 474. <https://doi.org/10.3390/nu14030474>
- Yorgidis, E., 2021. Oligoantigene Diät bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung – Überprüfung der individuellen Unverträglichkeiten in Bezug auf die Ernährung vor Diätbeginn. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.
- Yorgidis, E., Beiner, L., Blazynski, N., Schneider-Momm, K., Clement, H.-W., Rauh, R., Schulz, E., Clement, C., Fleischhaker, C., 2021. Individual Behavioral Reactions in the Context of Food Sensitivities in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder before and after an Oligoantigenic Diet. *Nutrients* 13, 2598. <https://doi.org/10.3390/nu13082598>
- Yoshimasu, K., Barbaresi, W.J., Colligan, R.C., Voigt, R.G., Killian, J.M., Weaver, A.L., Katusic, S.K., 2018. Adults With Persistent ADHD: Gender and Psychiatric Comorbidities—A Population-Based Longitudinal Study. *J. Atten. Disord.* 22, 535–546. <https://doi.org/10.1177/1087054716676342>
- Zopf, Y., Baenkler, H.-W., Silbermann, A., Hahn, E., Eckhart, G., Raithel, M., 2009. Differenzialdiagnose von Nahrungsmittelunverträglichkeiten. *Deutsche Ärztblatt* 359–70. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0359>
- Zwi, M., Jones, H., Thorgaard, C., York, A., Dennis, J.A., 2011. Parent training

interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. Cochrane Database Syst. Rev. CD003018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003018.pub3>

## 8. Publikationen

XXXVII. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP) 2022 (Magdeburg), Posterbeitrag: Karius C., Brozat L.-M., Walz G., Beiner L., Yorgidis E., Clement C., Clement H.-W., Rauh R., Schneider-Momm K., Fleischhaker C. (2022): ADHS und Oligoantigene Diät – Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Follow-up.

## **9. Curriculum Vitae**

Diese Seite enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

Gemäß § 8 Absatz 2 Nr. 9 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät für den Dr.med. / Dr. med. dent. Vom 08.12.2020

1. Bei der eingereichten Dissertation mit dem Titel „Oligoantigene Diät bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung – Analyse des Verhaltens und körperlicher Auffälligkeiten anhand der Child Behavior Checklist/4-18“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Dissertation oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.
6. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Clarissa Karius

---

München, 08.03.2023

Clarissa Karius

## **11. Erklärung zum Eigenanteil**

An der Studie haben folgende Personen mitgewirkt:

- Konzipierung: Prof. Dr. Eberhard Schulz, Prof. Dr. Christian Fleischhaker, Prof. Dr. Hans-Willi Clement, Dr. Christina Clement, Dr. Katja Schneider-Momm, Nicola Blazynski, Laura Overdick
- Rekrutierung, Patientenuntersuchungen und – interviews: Dr. Katja Schneider-Momm, Laura Overdick, Nicola Blazynski
- Betreuung: Prof. Dr. Hans-Willi Clement, Prof. Dr. Christian Fleischhaker
- Verfassung der Dissertation: Clarissa Karius

## 12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen ganz besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen:

- Herrn Prof. Dr. Clement für die Bereitstellung meines Dissertationsthemas, die fachliche Unterstützung, zahlreiche Anregungen, konstruktives Feedback, einzigartige Betreuung und das Übernehmen der Erstkorrektur.
- Herrn Prof. Dr. Fleischhaker für die Möglichkeit der Erstellung meiner Dissertation in der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, und Psychosomatik im Kindes- und Jugendalter des Universitätsklinikums Freiburg im Rahmen der Studie „Oligoantigene Diät bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS“.
- Herrn Prof. Dr. Riemann für die Übernahme der Zweitkorrektur.
- Herrn Dr. Reinhold Rauh für die stets schnelle und hilfsbereite Unterstützung zu meinen statistischen Fragen.
- Herrn Rudolf Heger und Herrn Dr. Edwin Groot für die Hilfe bei allen IT- Fragen.
- Lisei-Marie Brozat für den fachlichen Austausch und die schöne gemeinsame Zeit während der Erstellung der Dissertation.
- Meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund für die tolle Unterstützung und Motivation während meines Studiums und der Dissertation.