

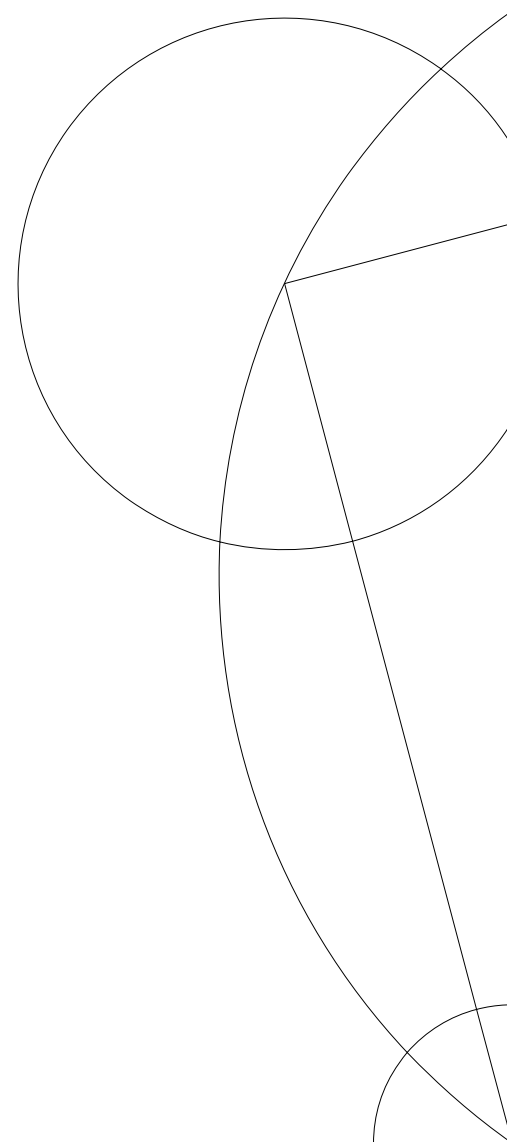


Kostens betydning i behandlingen af ADHD hos børn

En systematisk gennemgang af litteraturen

**Louise Beltoft Borup Andersen
Maren Johanne Heilskov Rytter
Tine Houmann
Niels Bilenberg
Allan Hvolby
Lotte Lauritzen
Christian Mølgaard
Kim Fleischer Michaelsen**

**Institut for Human Ernæring
April 2012**



Indholdsfortegnelse

1 FORORD	4
2 RESUMÉ	5
3 SUMMARY	9
4 INDLEDNING	13
4.1 Hvorfor en rapport om kost og ADHD?	13
4.2 Hvad er ADHD?.....	13
4.2.1 Diagnostik	13
4.2.2 Tidligere betegnelser for ADHD.....	14
4.2.3 Andre samtidige vanskeligheder (komorbiditet).....	15
4.2.4 Forekomst	15
4.2.5 Forløb.....	15
4.2.6 Årsager.....	15
4.2.7 Udredning og behandling.....	15
4.2.8 Nonfarmakologisk behandling	16
4.3 Hvad spiser børn med ADHD?	16
5 HVORDAN LAVER MAN KOSTUNDERSØGELSER?	18
6 HVORDAN MÅLER MAN ADHD-SYMTOMER?	24
7 METODE	26
7.1 Udvælgelse af undersøgelser	26
7.1.1 Protokol.....	26
7.1.2 Litteratursøgning.....	26
7.1.3 Inklusions- og eksklusionskriterier for studierne	26
7.2 Resultat.....	27
7.3 Databearbejdning	28
8 GENNEMGANG AF STUDIER	29
8.1 Kost, der kan udløse eller forværre ADHD-symptomer	29
8.1.1 Farvestoffer og andre tilsætningsstoffer.....	30
8.1.2 Eliminationsdiæter	38
8.2 Kosttilskud, der kan reducere ADHD-symptomer	50
8.2.1 Essentielle Fedtsyrer	50
8.2.2 Aminosyrer	59
8.2.3 Zink.....	62
8.2.4 Jern.....	65
8.2.5 Magnesium.....	68

8.2.6	Vitaminer	69
8.2.7	Andet.....	72
9	SAMMENFATTENDE KONKLUSION	73
9.1	Er der kostinterventioner, der kan bruges i ADHD-behandlingen?	73
9.2	Er der interventioner, som bør frarådes?.....	74
9.3	Hvilke interventioner bør undersøges nærmere?	74
10	ORDLISTE OG FORKORTELSER	76
11	LITTERATURLISTE.....	80
12	BILAG	96
Bilag A	Diagnosekriterier	96
Bilag B	Protokol for litteraturgennemgangen.....	98

1 Forord

Der har de sidste år været stigende interesse for kostens mulige påvirkning af ADHD-symptomer. Socialministeriet har efterspurgt et overblik over den videnskabelige forskning i, hvorvidt kost kan være en del af behandlingen af ADHD hos børn.

Opgaven blev tildelt børneernæringsgruppen på Institut for Human Ernæring på Københavns Universitet, som tidligere har arbejdet med kostens betydning for udvikling og adfærd hos børn.

Rapporten er udarbejdet af forskere på Institut for Human Ernæring (IHE) i tæt samarbejde med børne- og ungdomspsykiatere med speciel ekspertise i forskning og behandling af ADHD hos børn.

Medlemmer af arbejdsgruppen var

Louise Beltoft Borup Andersen, PhD-studerende på IHE
Maren Johanne Heilskov Rytter, PhD-studerende på IHE

der stod for den systematiske litteraturgennemgang og skrev det første udkast til rapporten,

Tine Houmann, overlæge, studielektor på Børne- og ungdomspsykiatrisk Center, Glostrup
Niels Bilenberg, professor, PhD, BUP-Odense Psykiatri, Region Syddanmark, SDU
Allan Hvolby, afdelingslæge, PhD, forskningskoordinator, Børne- og ungdomspsykiatrisk afd., Esbjerg

der er børne- og ungdomspsykiatere, bidrog med ekspertise om ADHD og skrev udvalgte baggrundsafsnit om ADHD og forskningsdesign,

Christian Mølgaard, lektor på IHE
Lotte Lauritzen, lektor på IHE
Kim Fleischer Michaelsen, professor på IHE

der bidrog med ernæringsfaglig ekspertise.

Rapporten har været til kommentering hos Per Hove Thomsen, professor, overlæge, dr.med. Børne- og Ungdomspsykiatrisk Regionscenter Risskov, Århus Universitetshospital, og Kerstin von Plessen, professor, overlæge, PhD. Børne- og ungdomspsykiatrisk center Bispebjerg, Københavns Universitet, som vi takker for værdifulde kommentarer.

Rapporten er skrevet i et sprog, der også kan læses af ikke-fagfolk.

D. 29/3 2012
Kim Fleischer Michaelsen

2 Resumé

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) er en tilstand karakteriseret ved uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet. Symptomerne starter allerede i den tidlige barndom og kan give problemer hele livet. Årsagerne til ADHD er formentlig en kombination arvelige og miljømæssige faktorer, og symptomerne kommer til udtryk i varieret grad hos de enkelte patienter. Det er en af de hyppigste psykiatriske tilstande i barnealderen, og det anslås, at 3-5 % af alle børn opfylder kriterierne for ADHD. Langt fra alle er dog i behandling. Den mest velundersøgte behandling til børn med ADHD er centralstimulerende medicin. Imidlertid har 20-30 % af børnene ingen effekt af medicinsk behandling, og hos nogle er den forbundet med bivirkninger. Af denne grund er mange forældre og behandlere interesserede i, om kostændringer kan anvendes til at reducere symptomerne hos børn med ADHD.

I nærværende rapport beskrives resultatet af en systematisk søgning, udvælgelse og gennemgang af videnskabelig litteratur, som beskæftiger sig med kost som behandling af børn med ADHD. Der er foretaget en bred litteratursøgning på bl.a. PubMed og Web of Science. Ud fra søgningen er udvalgt studier, som beskriver resultatet af en ændring i kosten som behandling af børn med ADHD. Af et samlet søgeresultat på 593 artikler blev der identificeret 67 relevante artikler.

Kostændringer kan principielt ske på to måder: Enten ved at man undgår elementer i kosten, der forværrer ADHD-symptomerne, eller ved at indtage mere af kostelementer, der forbedrer ADHD-symptomerne. På baggrund heraf er gennemgangen af denne litteratur opdelt i to: En del beskæftiger sig med kost, der er mistænkt for at forværre ADHD-symptomerne, og er baseret på 28 studier. En anden del beskæftiger sig med kost, der menes at kunne forbedre ADHD-symptomerne, og er baseret på 39 studier. Flere af de foreslåede kostændringer er kun undersøgt i få studier, og mange af studierne havde kun begrænset antal deltagere. Desuden har mange af studierne væsentlige metodemæssige problemer, som diskuteres og inddrages i konklusionen.

Kost, der kan udløse eller forværre ADHD-symptomer

Studier vedrørende kostelementer, der muligvis kan forværre ADHD-symptomer, koncentrerer sig om farvestoffer, eliminationsdiæter, som kun tillader få fødevarer, samt sukker og kunstige sødemidler.

Farvestoffer

Effekten af farvestoffer på børn med ADHD eller tilsvarende diagnoser er dårligt undersøgt i små og gamle undersøgelser. Undersøgelserne kan opdeles i en gruppe, der undersøger effekten af at *undgå* farvestoffer (diætforsøg), og en gruppe, der undersøger effekten af at *udsætte* børn med ADHD for farvestoffer (reintroduktionsforsøg). Fire diætforsøg fandt alle, at en mindre gruppe børn oplevede en lille reduktion i deres ADHD-symptomer, når de fulgte en diæt uden kunstige farvestoffer og uden fødevarer med såkaldte naturlige salicylater. Ud af 11 reintroduktionsforsøg fandt 7 undersøgelser en lille forværring i børnenes ADHD-symptomer, når de fik farvestoffer. Der synes at være nogle børn, der reagerer på farvestoffer, mens andre ikke gør. Yngre børn synes mere følsomme end ældre. Studierne er gamle, har få deltagere og andre metodemæssige problemer. Derfor kan man ikke ud fra de eksisterende studier konkludere noget sikkert om effekten af farvestoffer specifikt hos børn med ADHD.

Til gengæld er der gennemført to større og metodemæssigt stærkere studier af farvestoffers effekt på et bredt udsnit af børn, hvoraf hovedparten ikke havde ADHD. Disse fandt begge, at nogle af børnene ændrede adfærd, når de blev udsat for farvestoffer, men at denne reaktion ikke var afhængig af, om børnene havde ADHD eller ej. Det er uvist, hvilke farvestoffer der kan være ansvarlige for en mulig effekt, da man ofte har undersøgt en

blanding af forskellige farvestoffer. Mekanismen bag farvestoffers påvirkning af adfærd er ukendt.

Eliminationsdiæter

Eliminationsdiæt er en metode, som anvendes til at identificere børn, hvis adfærd påvirkes af faktorer i kosten. Man sætter i en periode barnet på en meget restriktiv diæt bestående af få fødevarer, og herefter introduceres forsøgsvis én fødevare ad gangen, mens man observerer, om det får barnet til at ændre adfærd. Metoden er besværlig og langvarig og bør kun gennemføres med støtte fra professionelle med kendskab til ernæring og ADHD. I alle de publicerede studier oplevede nogle af børnene en udtalt bedring i deres ADHD-symptomer ved at følge diæten på kort sigt. Der er ingen studier af diætens effekt på længere sigt eller af deres ernæringsmæssige lødighed. Denne behandling synes lovende, men på grund af metodemæssige problemer ved undersøgelserne, og da diæten er indgribende i børnenes liv, bør effekten af diæterne undersøges bedre, inden de eventuelt kan tilbydes som behandling til børn med ADHD. Ligeledes bør det undersøges om det er særlige subgrupper af patienter med ADHD der har gavn af eliminationsdiæt.

Sukker og sødestoffer

Mange forældre kæder sukker sammen med hyperaktivitet. Den videnskabelige litteratur tyder dog ikke på, at sukker i kosten forværrer ADHD-symptomer hos børn med ADHD. Denne konklusion bygger dog på få studier med visse metodemæssige problemer. To studier undersøgte endvidere effekten af sødemidlet aspartam og finder ikke, at det forværrer ADHD-symptomerne.

Kost, der kan reducere ADHD-symptomer

Der er flere forslag til elementer i kosten, der kan reducere ADHD-symptomer. Dem, som er undersøgt, er især essentielle fedtsyrer, udvalgte aminosyrer, mineraler og vitaminer.

Essentielle fedtsyrer – herunder fiskeolie

Essentielle fedtsyrer er nødvendige for at opretholde kroppens funktioner, og da man ikke selv kan danne dem, skal de tilføres via kosten. Der er to slags essentielle fedtsyrer, n-6 og n-3 fedtsyrer. Især de langkædede n-3 fedtsyrer, som oftest kommer fra fisk eller fiskeolie, menes at have en effekt på hjernen og dermed muligvis ADHD-symptomerne. Nogle af disse fedtsyrer påvirker signalstoffer i hjernen, som kædes sammen med ADHD-symptomer. Man har fundet, at børn med ADHD har lavt niveau af langkædede n-3 fedtsyrer i blodet sammenlignet med raske børn. En række studier har derfor undersøgt, om tilskud af fiskeolie kan bedre ADHD-symptomerne. Resultaterne af disse studier er flertydige. En række af studierne finder kun effekt på nogle af ADHD-symptomerne, andre kun hos nogle af børnene. De blandede resultater kan måske skyldes, at de fleste studier har anvendt ret lave doser og en forholdsvis kort behandlingstid.

Der er kun lavet ganske få studier med andre essentielle fedtsyrer, herunder n-6 fedtsyrer, og de viser ingen klar effekt på ADHD-symptomer.

Aminosyrer

Aminosyrer er byggestenene for proteiner og er dermed nødvendige for alle processer i kroppen. En del andre stoffer, fx nogle af hjernens signalstoffer, er dannet ud fra aminosyrer. Det aminosyrelignende stof carnitin har også betydning for koncentrationen af signalstoffer i hjernen. Man har derfor interesseret sig for, om man ved at give tilskud af disse aminosyrer kunne reducere ADHD-symptomerne. De udførte studier finder dog ingen overbevisende effekt på ADHD-symptomerne.

Zink

Zink er et mineral fra kosten, som er nødvendigt for talrige processer i kroppen, herunder i hjernen. Zinkmangel hos dyr og mennesker kan give problemer med opmærksomhed og koncentration. Man har i nogle studier fundet, at børn med ADHD har lavere niveau af zink i blodet end raske børn, og at der er sammenhæng mellem zinkniveauet og sværhedsgraden af ADHD. Der er gennemført tre studier, hvor man forsøger at behandle ADHD med zinktilskud. To studier fra Mellemøsten viser en effekt af zink alene og i kombination med methylphenidat. Et studie fra USA finder ingen effekt. Man kan ikke ud fra disse tre studier konkludere noget sikkert om, hvorvidt zinktilskud har en plads i behandlingen af ADHD.

Jern

Jernmangel er verdens mest udbredte mangel på ét enkelt næringsstof og er forbundet med kognitive problemer hos børn. Nogle studier har fundet lavere jerndepoter hos børn med ADHD end hos raske børn og en sammenhæng mellem jernstatus og sværhedsgrad af ADHD-symptomer. Der er derfor rejst en hypotese om, at jernmangel kan være underliggende årsag til nogle tilfælde af ADHD. Der er beskrevet enkelte behandlingsforsøg med jerntilskud til få børn med ADHD. Et mindre kontrolleret studie viser tendens til færre symptomer, men ingen signifikant effekt. Det er ud fra den eksisterende litteratur ikke muligt at be- eller afkræfte, om jerntilskud kan have en plads i behandlingen af ADHD hos børn.

Magnesium

Det er foreslået, at børn med ADHD kan have magnesiummangel. Der er kun offentliggjort to studier, der undersøger effekten af magnesiumtilskud til børn med ADHD. Begge studier finder en effekt af behandlingen, men de er begge små og metodisk mangelfulde. Den videnskabelige litteratur er derfor ikke tilstrækkelig til at afgøre, om magnesiumtilskud kan have en plads i behandlingen af ADHD.

Vitaminer

Vitaminer er nødvendige for kroppens funktioner, herunder hjernens funktion. Udtalt vitaminmangel giver ofte symptomer fra nervesystemet, og lettere grader af vitaminmangel gennem længere tid har formentlig en betydning for den kognitive udvikling hos børn. Vitamintilskud er forsøgt som behandling af ADHD, dels i normale doser, dels i såkaldte megadoser, der er mange gange større end normalt anbefalet. Den tilgængelige litteratur synes hverken at finde effekt af vitamintilskud i almindelige doser eller megadoser på ADHD-symptomer. Et studie finder tegn på, at megadoser af B-vitamin kan være skadelige for leveren.

Konklusion - anbefalinger

Ud fra den tilgængelige videnskabelige litteratur er især eliminationsdiæter og tilskud med fiskeolie lovende muligheder for at reducere ADHD-symptomer hos børn via kosten. Da børn med ADHD ikke er ens, er det oplagt, at kostændring formentlig kun virker på en gruppe af børn med ADHD. Der er dog forskellige problemer forbundet med begge behandlinger, som gør, at de bør undersøges bedre, inden de kan anbefales som led i ADHD-behandlingen.

Problemet med eliminationsdiæt er først og fremmest, at det er meget indgribende i familiens og barnets hverdag. Processen er langvarig: Fra en eliminationsdiæt påbegyndes og fortsætter over i reintroduktionsforsøg med fødevarer mistænkt for at give ADHD-symptomer, til en færdig diæt er defineret, er der ofte gået omkring ét år. Der er ingen studier, som beskriver effekten af diæten over længere tid end få uger eller beskriver effekten af den færdige diæt, efter man har identificeret de fødevarer, som barnet reagerer på. Børn bør ikke sættes på eliminationsdiæt uden støtte fra professionelle med kendskab til ernæring og ADHD, da diæten potentielt kan være ernæringsmæssigt underlødigt. Derfor anbefales det at iværksætte studier, som kan undersøge effekten af eliminationsdiæt over

længere tid for at afklare, om den kan have en plads i behandlingen af nogle børn med ADHD.

Fiskeolier er en behandling, som uden større besvær eller bivirkninger kan forsøges, og allerede bliver forsøgt, af børn med ADHD. Problemet omkring fiskeolier er, at de hidtil gennemførte studier ikke viser entydigt positiv effekt på børnenes ADHD-symptomer. Dette kan skyldes, at der i studierne er anvendt for små doser og for kort behandlingstid. For at afgøre, om behandlingen har en relevant effekt, bør der gennemføres et studie med tilstrækkelig mange børn, som får en tilstrækkelig stor dosis i tilstrækkelig lang tid.

Kan blot én af disse behandlinger vise sig at være effektiv på længere sigt, kan det betyde bedre behandlingsmuligheder for nogle børn med ADHD.

3 Summary

ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder) is a condition characterised by inattention, hyperactivity and impulsivity. The symptoms appear in early childhood and problems may persist throughout life. ADHD is one of the most frequent psychiatric conditions in childhood and 3-5 % of children are estimated to meet the criteria of ADHD. However, only some of these are diagnosed and in treatment. The standard treatment to children with ADHD is medical, with central stimulating drugs. However, 20-30 % of the children with ADHD do not benefit from medical treatment and a number of children experience side effects. For this reason, parents and health professionals have shown interest in other possible strategies for managing children with ADHD. One suggestion is that dietary changes may reduce the symptoms in children with ADHD.

This report is based on the result of a systematic search, selection and review of the scientific literature regarding the usefulness of diet in the treatment of children with ADHD. A broad search of literature in the databases PubMed, Web of Science, the Cochrane Library and PsycInfo have been carried out. The selected studies describe the effect of a diet or a nutrition supplementation intervention to children with ADHD. From a search result of 593 articles, 67 articles were identified as relevant in relation to the inclusion criteria.

The studies fall in two groups: One including 28 studies investigating food that may *aggravate* the ADHD-symptoms. The other group including 39 studies investigating food supplements that may *reduce* the ADHD-symptoms. More of the proposed interventions are only investigated in a few studies with relatively few participants. These limitations as well as other methodological issues will be taken into account in the conclusion.

Food suspected to aggravate ADHD-symptoms

Studies investigating diets which may increase ADHD-symptoms are focused on possible behavioural reactions to food colours, sugar and artificial sweeteners, as well as reactions to other food items, which are identified using the so-called "few foods diets".

Food colours

The effect of food colours on children with ADHD and equivalent diagnoses have been investigated in a number of studies in the 1970s and 1980s, most of which included a relatively low number of participants. The studies can be divided into studies investigating the effect of *avoiding* food colours (diet studies) and studies investigating the effect of *exposing* children with ADHD with food colours (provocation studies). Given the age of the studies, the low number of participants and other methodological limitations it is difficult to reach a certain conclusion regarding the effect of food colours specifically on children with ADHD. However, four diet studies all found a small, not always significant, reduction in ADHD-symptoms rated by either parents or teachers in some children when they were put on a diet without artificial food colours and without food containing natural salicylates. Seven provocation studies out of 11 found a small deterioration in the ADHD-symptoms when the children were given food colours, while the other four studies did not find any effect. A general impression seems to be, that some children react to food colours while others do not. Pre-school children seem to be more likely to react than older children.

As opposed to the rather blurred picture regarding the effect of food colours specifically on children with ADHD, two more recent studies with a larger number of participants have been carried out investigating the effect of food colours on a mixed group of children, most of them not having ADHD. Both of them found that the behaviour of some of the children changed when they were given food colours. The reaction did not depend on whether the child had a diagnosis of ADHD or not. It is uncertain which food colours may be responsible for the effect on behaviour, as the studies often use a mixture of food colours. The mechanism of the possible effect is unknown.

Few food diets

"Few food diets" is a method used to identify children whose behaviour is affected by dietary factors. The child is put on a very restricted diet, only including a few food items, in a limited time period. If this causes improvement in symptoms, the child is considered "food sensitive", and food items are introduced one at the time while observing for changes in behaviour. The method is time consuming and difficult and should only be applied with support from professionals in nutrition and ADHD. In all of the published studies about this method, some children experienced a considerable reduction in ADHD-symptoms when following the "few food diet" for a limited period of time. No one studied the effect of the diet in the long run or the nutritional value of the diet. Based on this, "few food diet" seems like a promising treatment of children with ADHD. However, the studies had some methodological problems and the diet is very invasive and burdensome to the children and their parents. For these reasons, the effect of the "few food diet", especially for a longer period of time, should be studied better before deciding if the diets may be useful in the treatment of children with ADHD.

Sugar and artificial sweetener

Parents often claim that intake of sugar increase hyperactivity in children. The scientific literature does not support the assumption that sugar increase ADHD-symptoms in children with ADHD. However, this conclusion is based on few and methodological weak studies. Two studies furthermore have investigated if the artificial food sweetener, aspartame had any effect on the symptoms of ADHD, but did not find any.

Food that may reduce ADHD-symptoms

Essential fatty acids, some amino acids, minerals and vitamins are the components of the diet that have been subject to most research for their potential ability to reduce ADHD-symptoms.

Essential fatty acids -e.g. in fish oil

Essential fatty acids are necessary for the human body. Since they cannot be synthesized by the human body, they should be provided in the diet. There are two kinds of essential fatty acids, n-6 and n-3 fatty acids. Especially the long chain n-3 fatty acids, usually provided in fish and fish oil, seem to affect the function of the brain and thereby possibly symptoms of ADHD. Some of the fatty acids have an influence on transmitters in the brain, assumed to play a role in the symptoms of ADHD. Studies have found lower levels of long chain n-3 fatty acids in the blood of children with ADHD compared to children without ADHD. The effect of fish oil supplementation to children with ADHD has been investigated in a number of studies with equivocal results. A number of studies only found a positive effect on some of the ADHD-symptoms and some studies only found an effect in a subgroup of children. The ambiguous results might be caused by low doses and relative short supplementation periods in many of the studies.

Only few studies have investigated the effect of supplementation with other essential fatty acids than those from fish oil, like the n-6 fatty acids. They did not find any convincing effect on the ADHD-symptoms.

Amino acids

Amino acids are essential for every process in the body. Proteins and some transmitters in the brain are made from amino acids. The amino acid-like carnitine is also important for the concentration of certain transmitters in the brain. However, studies investigating the effect of amino acid and carnitine supplementation in children with ADHD do not show any convincing reduction in ADHD-symptoms.

Zinc

Zinc is an essential mineral in the diet and takes part in numerous processes in the body including the brain. Zinc deficiency in animals and humans has been associated with problems in attention and concentration. Studies have found lower levels of zinc in the blood of children with ADHD compared to healthy children and an association between zinc status and the severity of ADHD-symptoms. Three studies have been carried out with zinc supplementation in children with ADHD. Two studies from the Middle East found a positive effect of zinc supplementation on symptoms of ADHD alone and in combination with methylphenidate. One study carried out in USA found no effect of zinc. Based on this, it is not possible to draw a firm conclusion about the effect of zinc on the ADHD-symptoms.

Iron

Iron deficiency is the most widespread deficiency of a single nutrient in the world and iron deficiency is linked to cognitive problems in children. Lower iron stores have been reported in children with ADHD compared with healthy children and an association between iron status and the severity of ADHD-symptoms has been found. Based on this, it is hypothesised that some cases of ADHD may be caused by iron deficiency. Few studies have investigated the effect of iron supplementation in children with ADHD. One small controlled study showed a non-significant improvement in symptoms of ADHD after iron supplementation. This literature is not sufficient to conclude whether iron supplementation has an effect on children with ADHD.

Magnesium

Supplementation with magnesium has been suggested as treatment of ADHD. Only two studies of supplementation with magnesium have been published. Both of them saw a positive effect of magnesium at ADHD-symptoms but the studies had few participants and rather severe methodological problems. The scientific literature is therefore insufficient to judge the usefulness of magnesium supplementation in the treatment of children with ADHD.

Vitamins

Vitamins are essential for many processes in the body including function of the brain. Severe vitamin deficiency affects the nerve system and low grade vitamin deficiency during a long period can probably affect cognitive development of children. Studies have investigated the effect of vitamin supplement to children with ADHD, either in normal doses or in "mega doses". The available literature does not find any effect of vitamin supplements on ADHD-symptoms, neither in normal doses or in mega doses. One study found that mega doses of B vitamins may cause transient liver damage.

Conclusion - Recommendations

Based on the present literature, "few food diets" and fish oil supplementation seem like the most promising dietary interventions to children with ADHD. Nevertheless both treatments have drawbacks suggesting that they should be investigated more thoroughly before they may be recommended as part of the treatment of ADHD.

The major problem with "few food diet" is the fact, that the diet is very invasive and burdensome to children and their families. The whole process may take around a year, from the "few food diet", over provocation trails with food items suspected to aggravate ADHD-symptoms until a final diet. No studies describe the effect of the few food diet for more than a couple of weeks, neither do any studies describe the effect of the final diet after identification of food that changed the behaviour of the child. Children should not be put on a "few food diet" without support from professionals with knowledge of nutrition and ADHD, as the diet can get nutritionally inadequate. New studies should particularly address the effect of a "few food diet" in the long run.

Supplementation with fish oil is already used by some families in the treatment of ADHD and its use does not involve much difficulty or risk of side effects. However the available studies show an ambiguous effect on the ADHD-symptoms in children. This may be explained by low doses used in the studies, and relative short duration of supplementation. A new study with a sufficiently large dose, a sufficient number of participants and sufficiently long duration of supplementation should be carried out to determine if fish oil has a relevant effect on ADHD-symptoms.

Can just one of these dietary interventions show up to be effective in treating ADHD in the long run it can mean better treatment options for some children with ADHD.

4 Indledning

4.1 Hvorfor en rapport om kost og ADHD?

ADHD er en af de hyppigste psykiatriske diagnoser hos børn i Danmark (1), og de sidste 10 år er der sket en betydelig stigning i antallet af børn, der behandles med ADHD-medicin (2). Samtidig har der længe været interesse for, om kosten kunne inddrages i behandling af ADHD hos børn. Det begyndte i 1970'erne, hvor flere artikler fra USA undersøgte effekten af specielle diæter uden kunstige farvestoffer og andre bestemte fødevarer, mens andre har undersøgt tilskud af fiskeolier eller andre næringsstoffer. I februar 2011 offentliggjorde det ansete tidsskrift *The Lancet* (3) et studie, som viste, at en stor del af de børn, der blev sat på en såkaldt eliminationsdiæt, fik færre ADHD-symptomer. I forlængelse heraf har mange forældre, læger og behandlingssteder udvist fornyet interesse for, om kost kunne inddrages i behandlingen af ADHD – enten som supplement til eller som erstatning for medicinsk behandling.

Denne interesse har også givet anledning til denne rapport. Der eksisterer en omfattende videnskabelig litteratur om effekten af kost til børn med ADHD – men da den omfatter mange forskellige kostkomponenter og mulige mekanismer, og da mange af studierne er af tvivlsom videnskabelig kvalitet, er der behov for en samlet systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur inden for dette område.

4.2 Hvad er ADHD?

- *Mennesker* med ADHD har vanskeligt ved at koncentrere sig, og deres opmærksomhed afledes let af lyde, synsindtryk eller noget, personen kommer til at tænke på. De er glemsomme og har svært ved at passe daglige opgaver som skolegang, arbejde eller husligt arbejde. De har ofte et højt motorisk tempo, har svært ved at sidde stille og taler meget. De er utålmodige og impulsive, afbryder andre og handler uden at tænke sig om.
- For at vanskelighederne kan diagnosticeres som ADHD, må de være så svære, at de medfører store problemer med at klare dagligdagen og være unormale i forhold til personens alder.
- Symptomerne starter allerede i den tidlige barndom og kan give problemer hele livet.
- Kernesymptomerne for ADHD er:
 - Opmærksomhedsforstyrrelse
 - Hyperaktivitet
 - Impulsivitet

4.2.1 Diagnostik

For at give diagnosen ADHD skal symptomer på opmærksomhedsvanskeligheder, hyperaktivitet og impulsivitet (*bilag A*) være opstået i førskole-alderen, og de skal senere være til stede både hjemme, i skolen eller institutionen og ved fritidsaktiviteter. De skal desuden hæmme barnets eller den unges daglige funktion væsentligt. Vanskelighederne må ikke udelukkende skyldes andre tilstande som angst og depression, gennemgribende udviklingsforstyrrelse (autisme spektrum-tilstande) eller skizofreni.

Der anvendes to forskellige diagnosesystemer:

- DSM-systemet: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. Dette system anvendes i bl.a. USA og over hele verden i forbindelse med forskning, hvorfor de fleste videnskabelige artikler anvender dette diagnosesystem. DSM-systemet er revideret flere gange, og der benyttes romertal til at angive, hvilken udgave der er tale om. Den seneste udgave er således DSM-IV.

- ICD-systemet: International Classification of Diseases. Dette system er udviklet af WHO og benyttes bl.a. i Danmark. Det er revideret flere gange. Der benyttes tal til at angive, hvilken udgave der er tale om. Den seneste udgave hedder ICD-10.

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) er den amerikanske DSM diagnose (4) for en psykisk forstyrrelse, karakteriseret ved opmærksomhedsvanskeligheder, hyperaktivitet og impulsivitet. Betegnelsen ADHD benyttes over hele verden til at karakterisere disse vanskeligheder, således også i daglig tale i Danmark. Den amerikanske DSM-IV klassifikation af ADHD opdeles i tre undergrupper:

- **ADHD kombineret type**
- **ADHD overvejende uopmærksom type (også kaldet ADD)**
- **ADHD overvejende hyperaktiv/impulsiv type**

Inden for ICD-10 diagnosesystemet (5), som benyttes i Danmark, kaldes vanskelighederne **Hyperkinetiske Forstyrrelser** (forstyrrelser præget af et øget motorisk tempo og let afledelighed). Der kan benyttes følgende diagnoser til at beskrive forstyrrelsen afhængig af, om der fx ud over kernesymptomerne er adfærdsforstyrrelse (dvs. gentaget og vedvarende trodsig, provokerende, ulydig, evt. aggressiv adfærd), eller om der udelukkende er tale om vanskeligheder med opmærksomhedsfunktionen:

- **Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed**
- **Hyperkinetisk adfærdsforstyrrelse (når der samtidig er adfærdsforstyrrelse)**
- **Hyperkinetisk forstyrrelse, anden**
- **Hyperkinetisk forstyrrelse, uspecificeret**

Endvidere benyttes følgende diagnose ved opmærksomhedsforstyrrelse *uden* hyperaktivitet:

- **Andre adfærdsmæssige og emotionelle forstyrrelser i barndom og ungdom**

Der er kun begrænsede forskelle mellem de to klassifikationssystemer. Diagnosen ADHD kombineret type (DSM-IV) svarer stort set til diagnosen Forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed (ICD-10), ligesom ADD dækkes af det, vi i Danmark kalder Opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet, og klassificeres som "andre adfærds og emotionelle forstyrrelser i barndom og ungdom"

4.2.2 Tidligere betegnelser for ADHD

Allerede i 1902 beskrev en engelsk læge patienter med symptomer, der ligner det, vi i dag kalder ADHD. Siden 1960'erne har man inden for det amerikanske DSM-diagnosesystem haft diagnoser, der beskrev disse vanskeligheder. I 1960'erne blev vanskelighederne ofte betegnet Minimal Brain Damage (MBD), senere ændret til Dysfunction. I anden udgave af DSM (DSM-II, 1968) kaldtes vanskelighederne Hyperkinetic Reaction of Childhood. I DSM-III, der udkom i 1980, hed diagnosen Attention Deficit Disorder +/- Hyperactivity (ADD-H). I 1987 ændredes diagnosen med revisionen af DSM-III til Attention Deficit Hyperactivity Disorder (AD/HD, senere ADHD). Diagnosen blev ajourført med DSM-IV, der udkom i 1994, og efterfølgende igen med revisionen af DSM-IV (DSM-IV-R 2000).

ICD-9 (WHO 1977) betegnede ligeledes forstyrrelsen Attention Deficit Disorder with/without Hyperactivity samt Hyperkinetic Conduct Disorder ved samtidig adfærdsforstyrrelse. Diagnosen blev justeret i 1992 med udgivelsen af ICD-10 til de diagnoser, der er beskrevet ovenfor under Hyperkinetiske forstyrrelser.

Betegnelsen DAMP (Dysfunction of Attention, Motor function and Perception) (6) var et begreb, der blev introduceret af den svenske børne- og ungdomspsykiater Christoffer Gillberg, til at betegne børn og unge, der havde problemer med opmærksomhedsregulering, motorik og bearbejdning af stimuli. Det har aldrig været en egentlig diagnose, og i dag er man gået bort fra at bruge dette begreb, der bedst kan sammenlignes med en tilstand, hvor ADHD og umoden, klodset motorik optræder samtidig. Ligeledes har "hyperaktivitet" aldrig været en diagnosebetegnelse, men blot en symptombeskrivelse.

4.2.3 Andre samtidige vanskeligheder (komorbiditet)

ADHD er ofte sammenfaldende med andre vanskeligheder (komorbiditet). Op til 80 % af patienter med ADHD har mindst én anden samtidig psykiatrisk lidelse, og ca. 60 % har mindst to samtidige psykiatriske lidelser. Hyppigst er der tale om tilstande som adfærdsforstyrrelse, søvnforstyrrelse, angst, tics, tvangstanker og handlinger, forstyrrelser af stemningsleje og misbrug.

4.2.4 Forekomst

ADHD har en forekomst på 3-5 % blandt skolebørn ifølge DSM-IV, hvilket er beskrevet i studier fra stort set hele verden (4). Få studier har undersøgt hyppigheden af hyperkinetiske forstyrrelser, som angives til 1-2 % (1). ADHD-diagnosen stilles hyppigere hos drenge. I studier af børn og unge, der er henvist til undersøgelse og behandling for ADHD, finder man en fordeling mellem drenge og piger på 4:1-6:1, mens man i befolkningsundersøgelser finder en kønsfordeling på 1:1-3:1. Årsagen til, at ADHD sjældnere diagnosticeres hos piger, skyldes formentlig blandt andet, at piger med ADHD oftere primært har opmærksomheds-vanskeligheder og i mindre grad samtidig har adfærdsforstyrrelse (1;7-9).

4.2.5 Forløb

ADHD er i de fleste tilfælde en kronisk lidelse, hvor kernesymptomerne opmærksomhedsforstyrrelse, hyperaktivitet og impulsivitet ændrer sig i løbet af opvæksten. Voksne med ADHD er i mindre grad præget af hyperaktivitet, men har fortsat store vanskeligheder med opmærksomhed og andre funktioner såsom arbejdshukommelse, organisering, planlægning, overblik og initiativ ved løsning af daglige arbejdsopgaver. De er fortsat præget af impulsivitet samt indre rastløshed og anspændthed. Også i ungdoms- og voksenårene er der en høj hyppighed af andre samtidige psykiatriske lidelser, misbrug og kriminalitet. ADHD er således forbundet med sociale vanskeligheder i forhold til uddannelse, job, familie og partnere og har store samfundsmæssige udgifter.

4.2.6 Årsager

Der er en høj grad af arvelighed forbundet med ADHD. Talrige studier har fundet, at genetiske faktorer er den vigtigste årsag til ADHD. Det gælder både familie-, adoptions- og tvillingestudier (1;10;11). Som ved de fleste andre psykiatriske lidelser er der formentlig tale om et samspil mellem gener og miljø, og meget tyder på at børn med ADHD udgør en forskelligartet gruppe, både med hensyn til hvad der forårsager deres problemer, og hvordan de kommer til udtryk. Man har fx fundet, at for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, rygning under graviditeten og fødselskomplikationer øger risikoen for ADHD. Ligeledes har sociale belastninger som fx stress og konflikter i familien, psykisk sygdom hos forældrene og vanskeligheder i forælder-barn forholdet betydning for, hvordan en person med ADHD klarer sig i dagligdagen og formentlig også for, hvor tydeligt ADHD-symptomerne kommer til udtryk hos personen.

4.2.7 Udredning og behandling

Patienter med moderate til svære symptomer på ADHD skal i Danmark henvises til specialafdeling eller praktiserende speciallæge i børne- og ungdomspsykiatri med henblik på nærmere afklaring af deres symptomer og iværksættelse af behandling (1).

Danske og udenlandske retningslinier og referenceprogrammer (1;12;13) anbefaler, at børn og unge over 6 år med ADHD i moderat til svær grad behandles med en kombination af medicinsk og psykosocial behandling. Til før-skolebørn anbefaler man primært psykosocial behandling. Ved den medicinske behandling gives centralstimulerende medicin i form af methylphenidat (Ritalin) eller dexamfetamin, eller der behandles med ikke-centralstimulerende medicin i form af fx atomoxetin. Ved medicinsk behandling opnås effekt

hos ca. 70-80 % af børn og unge med ADHD. Psykosocial behandling kan bestå af undervisning om forstyrrelsen, og hvordan man bedst kan leve med den, specialpædagogik i skole eller daginstitution og adfærdsorienteret behandling, fx forældretræning eller adfærdsterapi.

Der er bivirkninger ved den medicinske behandling. De hyppigste bivirkninger er appetitnedsættelse, mavepine, hovedpine, nedsat vækst (formentlig pga. nedsat kalorieindtag som følge af appetitnedsættelsen), øgning af puls og blodtryk. Endvidere er konsekvenserne af at behandle med medicin gennem længere tid ikke fuldstændig belyst.

4.2.8 Nonfarmakologisk behandling

På grund af bekymring for at behandle børn og unge med psykofarmaka, bivirkningerne af behandlingen, vanskelighederne ved at behandle børn under 6 år samt manglende effekt af den medikamentelle behandling hos ca. 20-30 % af patienterne er der et ønske hos behandlere, patienter og pårørende om at kunne tilbyde eller supplere med non-farmakologisk behandling. Dette kan fx være adfærdsorienteret behandling, motion, bio-feedback og kostændringer. Flere enkeltstudier af kostændringer ved ADHD har vist lovende resultater, hvilket beskrives uddybende i nærværende rapport.

4.3 Hvad spiser børn med ADHD?

Hvis kostændringer kan reducere symptomerne ved ADHD, kan det enten skyldes, at børn med ADHD som udgangspunkt spiser anderledes end andre børn, eller at de har andre behov for næringsstoffer. Derfor er det relevant at undersøge, hvorvidt børn med ADHD generelt spiser anderledes end andre børn.

Et studie har fundet, at australske teenagere, som indtog meget fedt, raffineret sukker, natrium og mindre fiber, folinsyre og essentielle fedtsyrer, oftere havde ADHD (14). Tilsvarende fandt et norsk studie øget hyperaktivitet ved øget indtag af sukkerholdige drikkevarer (15). I et canadisk studie har man fundet, at børn med ADHD havde et lavere indtag af kød sammenlignet med en aldersmatchet gruppe raske børn, men at der ikke var nogen forskel i deres indtag af energi eller protein, fedt og kulhydrat. Samme studie fandt, at indtaget af zink og kobber var lavere i gruppen med ADHD end det anbefalede daglige behov (16). Tilsvarende fandt et australsk studie, at børn med ADHD havde et lavere indtag af fisk, kød og æg sammenlignet med raske børn (17). Omvendt fandt et studie fra Taiwan, at der ikke var nogen forskel i kostsammensætningen hos børn med og uden ADHD (18).

Ud fra disse studier er det dog umuligt at afgøre, om den fundne sammenhæng skyldes, at dårlig kost fører til ADHD, eller omvendt om børnene måske spiser dårligt, fordi de har ADHD. Nogle studier har beskrevet, at der er en tendens til, at børn med ADHD oftere har en dårlig socioøkonomisk baggrund (19). Da det er velbeskrevet, at børn fra lavere socioøkonomiske kår i gennemsnit får mere usund kost end dem med en bedre socioøkonomisk baggrund (20), kan dette måske være en medvirkende årsag til, at man i nogle tilfælde finder, at børn med ADHD får en mere underlødige kost.

Et væsentligt problem i forhold til ADHD og kost er, at den medicinske behandling, som tidligere nævnt, kan forårsage nedsat appetit og dermed risiko for vægttab. Hvis barnet oplever nedsat appetit, vil man som behandler ofte råde familien til at være opmærksom på, at barnet blot får nok kalorier, såfremt den medicinske behandling er effektiv og i øvrigt tåles. En del af disse børn vil derfor få en kost, der mere er baseret på, hvad de har lyst til at spise, end hvad man anbefaler i forhold til sund kost. Dermed er der risiko for, at kosten bliver mere ensidig og måske kommer til at indeholde færre vitaminer og mineraler end anbefalet.

Der er kun få studier, der har beskrevet kostsammensætning hos børn med ADHD i detaljer. Det er derfor ikke muligt at konkludere generelt, om børn med ADHD får en kost, der er anderledes og evt. mere underlødige end raske børn.

5 Hvordan laver man kostundersøgelser?

Resumé:

- Sammenhængen mellem kost og sygdom undersøges enten ved at observere folk eller ved, at forskere i en periode bestemmer, hvad de skal spise. Sidstnævnte kaldes intervention og er den stærkeste metode.
- Et interventionsforsøg styrkes, hvis man sammenligner interventionsgruppen, der får den virksomme kost, med en kontrolgruppe, der får en uvirksom kost.
- Fordelingen af forsøgsdeltagere i interventionsgruppen eller kontrolgruppen bør være tilfældig for at fastslå, at den forskel, man ser mellem grupperne, skyldes kostforskellen og ikke evt. forskelle i anden livsstil.
- Det styrker forsøget, hvis interventionskosten og kontrolkosten ikke kan skelnes fra hinanden, så en tilsyneladende effekt ikke skyldes forudindtaget opfattelse af kostens virkning.
- Overordnet set er der to typer interventionsdesign: parallelstudier eller overkrydsningsforsøg. Sidstnævnte har den fordel, at man kan se bort fra evt. individuelle variationer i sygdomsforekomsten.

Kostråd er baseret på observerede sammenhænge mellem kost og helbred samt viden om, hvordan man opnår optimal sundhed og undgår eller lindrer sygdomme. Der er dog stor forskel på, hvor velunderbyggede de forskellige kostråd er af egentlig videnskabelige studier. I det følgende skitseres nogle af de vigtigste videnskabelige metoder og begreber, som man benytter i forskning omkring kost og helbred og dermed også i forhold til ADHD. I *Boks 1* defineres nogle af de centrale begreber, men en længere ordliste findes i afsnit 10.

- **Evidens:** Forskningsbaseret bevisførelse, fx for effekten af en behandling.
- **Intervention:** Indgriben i undersøgelsesdeltagernes normale kost med indtag af en bestemt kosttype.
- **Randomisering:** Tilfældig udvælgelse af deltagere til forskellige behandlingstyper, fx via lodtrækning.
- **Placebo:** Uvirksom behandling, der udseende- og smagsmæssigt ikke kan skelnes fra den aktive behandling.
- **Blinding:** Procedure, der beskriver, at behandlingstypen er ukendt for deltagerne i en undersøgelse.
- **Overkrydsning:** Studiedesign, hvor alle forsøgspersoner modtager skiftevis den aktive og den inaktive behandling, men uden at kende rækkefølgen.
- **Metaanalyse:** Samlet, systematisk statistisk bearbejdning af flere videnskabelige undersøgelser om samme emne.
- **Signifikant:** Statistisk påviselig forskel, som er så stor, at der er under 5 % sandsynlighed for, at det skyldes tilfældig variation.

Boks 1 Definitioner på forskningsbegreber

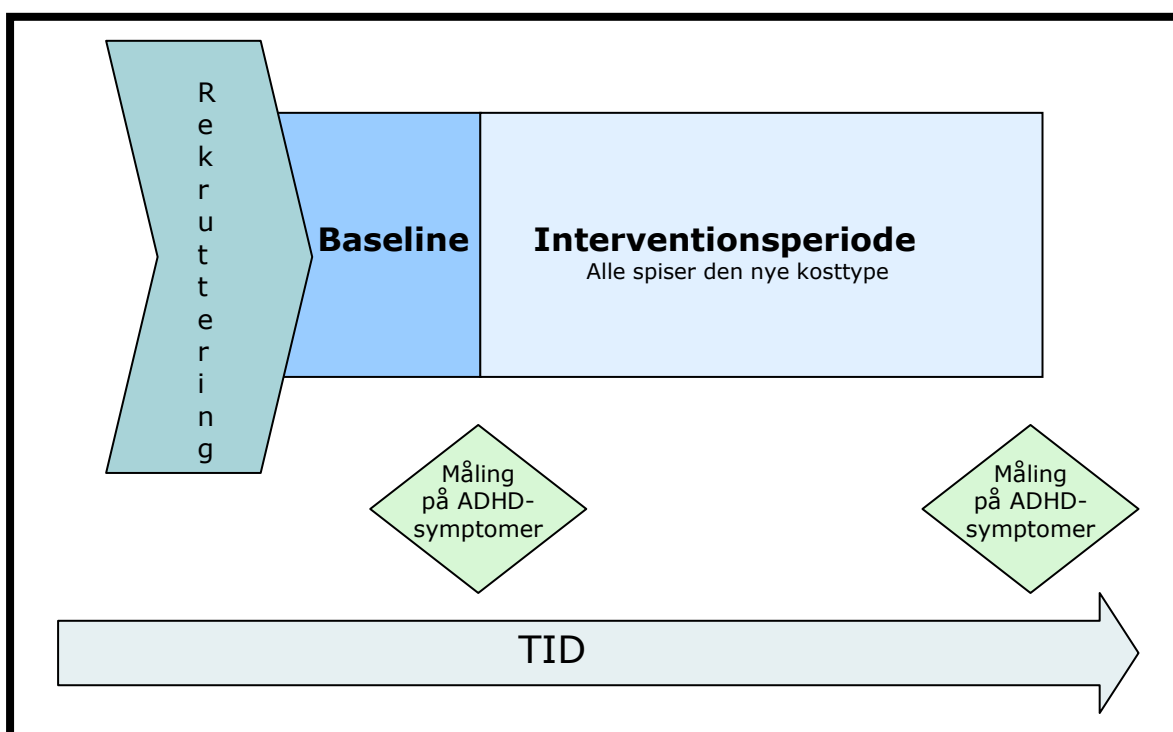
Inden for kostforskning bruger man forskellige typer undersøgelser til at belyse kostens effekter. I et **observationelt studie** kan man vælge at registrere, hvad fx en gruppe børn med ADHD spiser og eventuelt sammenligne dette med en gruppe raske børns kostvaner (**referencegruppe**). Det er også muligt at observere, hvad en population af raske børn spiser og derefter følge dem og se, hvem der udvikler ADHD over tid. Sådanne studier kan give en idé om, hvorvidt der er væsentlige forskelle i kostvaner mellem børn med og uden ADHD. Denne type undersøgelser kan imidlertid ikke afgøre, om den specifikke kost er *årsag* til ADHD-symptomerne (21). Observationelle studier kan derimod bruges til at opstille hypoteser, fx om, hvilke kostændringer der kunne have en effekt på ADHD-symptomerne. For at undersøge en sådan hypotese skal man give nogle forsøgsdeltagere en specifik kost

under kontrollerede forhold. Når man griber ind i, hvad folk spiser eller ikke spiser, kaldes det **interventionstudie**.

I denne rapport fokuseres på interventionsstudier, som beskriver behandling af ADHD ved hjælp af kostændringer. Samtidig skal rapporten give et helhedsindtryk af den videnskabelige evidens inden for kostforskning i forhold til ADHD, og derfor inddrager vi i nogen grad også observationelle studier og dyrestudier.

Interventionsstudier er bedst til at afsløre årsagssammenhænge mellem, hvad man spiser og en given sygdom (21). To typer interventionsstudier, der refereres til i rapporten, er ukontrollerede studier og kontrollerede studier. I de kontrollerede studier kan man sammenligne de to behandlinger enten i et parallelt design (hvor behandlingerne gives til to forskellige grupper af personer) eller ved overkrydsning. De kontrollerede studier kan desuden være enten ublindede eller blindede (placebo-kontrollerede).

Ukontrollerede studier er den simpleste form for interventionsstudie. Her giver man den samme kosttype eller kosttilskud til alle forsøgspersoner, og typisk ved alle, hvad de får. Man undersøger effekten af behandlingen ved at måle børnenes symptomer ved start, hvor deltagerne lever og spiser, som de plejer (**baseline**), og efter interventionen og vurderer derefter, om der sker en ændring over tid (*figur 1*).

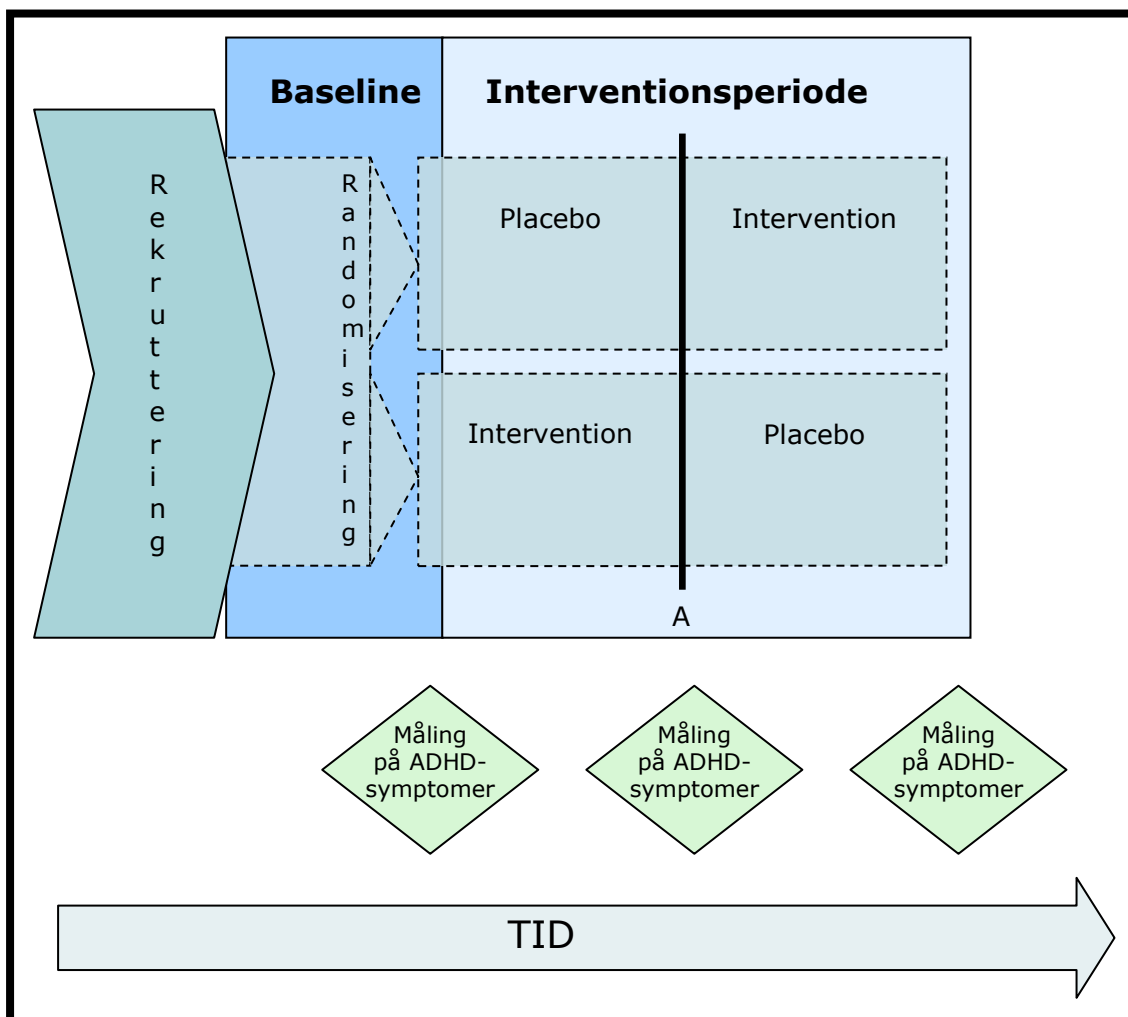


Figur 1 Opbygning af ukontrolleret studie

Ukontrollerede studier er den interventionsform, der kræver færrest ressourcer, men de har den ulempe, at der er risiko for at finde en effekt, som ikke skyldes behandlingen. En forskel i ADHD-symptomer før og efter interventionen kan tolkes som om, interventionen har haft en effekt. Men den kan også skyldes, at børnenes symptomer *reduceres af sig selv* over tid, og at behandlingen i realiteten ingen virkning har haft. Det kan også skyldes den øgede opmærksomhed på barnet, eller at forældrene har en meget stærk tro på, at en given behandling har effekt. Når deres barn får den behandling, som de selv eller forældrene tror virker, kan man opleve, at der sker en bedring, selvom selve behandlingen er virkningsløs. Det kaldes en **placebo-effekt** (22).

Kontrollerede studier kan benyttes, når man vil mindske risikoen for at fejltolke ændringer over tid som en effekt af behandlingen. I et kontrolleret forsøg deles deltagerne op i to grupper, som så sammenlignes: Den ene gruppe (**interventionsgruppen**) får den forventede aktive kosttype, og den anden gruppe (**kontrolgruppen**) får ikke nogen aktiv behandling. I nogle tilfælde, fx hvis der sammenlignes med sædvanlig praksis (altså ingen behandling), ved deltagerne, om de får aktiv behandling eller ej – i så fald kaldes det et **åbent studie**.

Når deltagerne skal deles op i interventionsgruppe og kontrolgruppe, stræber man ofte efter at dele deltagerne tilfældigt (**randomiseret**). Hvis deltagerne ikke deles tilfældigt, kan man være så uheldig, at alle deltagere med en særlig karakteristisk som eksempelvis sværere ADHD-symptomer eller kostentusiastiske forældre kommer i den ene gruppe. Det giver en risiko for, at forskelle i ADHD-symptomer fejlagtigt tillægges kostinterventionen (21).

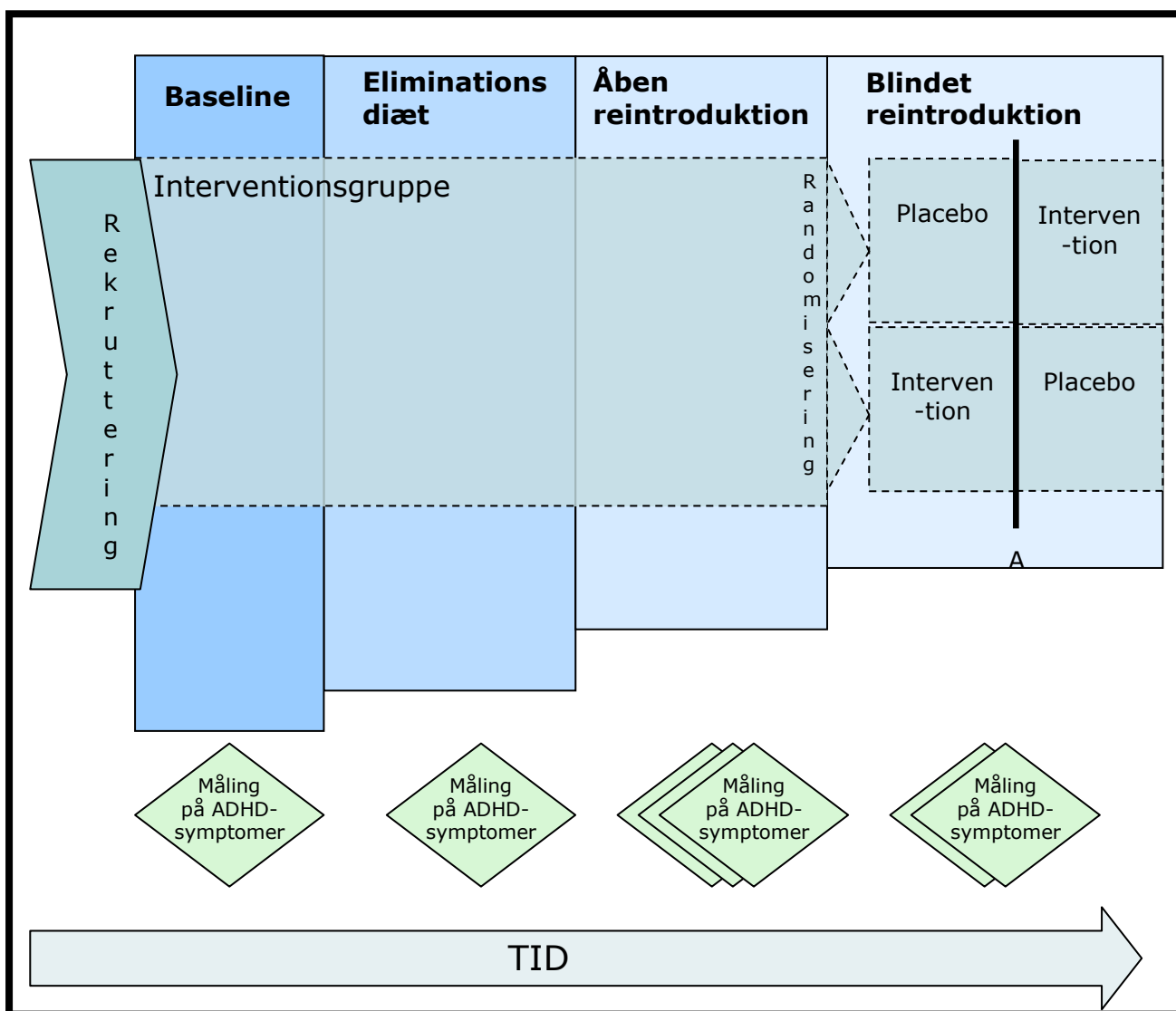


Figur 2 Opbygning af kontrolleret studie. Boksene efter bogstavet A illustrerer studier med overkrydsning.

For at sikre, at den effekt, man ser, ikke skyldes en placebo-effekt, skal man give kontrolgruppen en blindet **placebo** (figur 2). Ideelt set er placebo en uvirksom behandling, som udseende- og smagsmæssigt ikke kan kendes fra den aktive kosttype, men som ikke indeholder de formodede aktive kostkomponenter. Både den aktive kosttype og placeboen kan være en særlig diæt eller en kapsel, der indeholder specifikke næringsstoffer. På denne måde er deltagerne **blindede** for, hvilken behandling de får. Ideelt set bør hverken børnene, forældrene eller personerne, som vurderer barnet, eller dem, der laver den statistiske databehandling, vide, hvornår barnet har fået den aktive behandling – man

snakker i så fald om **dobbelt- eller tripel-blind** (22). Selvom blinding foretrækkes, er det ikke altid muligt at blinde, fx hvis det drejer sig om meget indgribende diæter (21).

I nogle tilfælde vælger man, at de deltagere, der starter på den aktive kosttype, senere skifter over til placebo og omvendt. Det kaldes **overkrydsning**. Generelt sikrer en sådan procedure, at man kan se bort fra individuelle forskelle i respons – fx om barnets ADHD-symptomer er kostfølsomme eller ej – da barnet i den givne situation kommer til at fungere som sin egen kontrol, når man sammenligner deres respons i den ene periode med responset i den anden. Endvidere kan formålet med et sådant design også være at undersøge, om man kan genfinde en effekt af den aktive kosttype i begge grupper.



Figur 3. Eksempel på opbygning af flerfasestudier. Boksene efter bogstavet A illustrerer studier med overkrydsning.

Nogle af de studier, vi præsenterer i rapporten, består af flere faser og er en kombination af de ovenstående studiedesignstyper (figur 3). Mange af eliminationsstudierne har et sådant design. Her er den første fase typisk **eliminationsfasen**, hvor deltagerne ændrer deres kost mere eller mindre drastisk (ofte for at undgå/eliminere en række madvarer eller kun spise nogle ganske få madvarer). Herefter følger en ofte **åben reintroduktionsfase**, hvor de madvarer, som i den forrige fase blev elimineret, reintroduceres – typisk én efter én. Herved får man en idé om, hvilke madvarer det kunne være interessant at undersøge nærmere. I en række af studierne i denne rapport frasorteres deltagere, der ikke

responderer på eliminationsdiæten. Denne frasortering sker typisk efter den åbne reintroduktion. Flere af studierne laver efterfølgende nærmere undersøgelser i en **blindet reintroduktionsfase**, hvor deltagerne spiser den/de madvarer, som de i den foregående fase har reageret på eller en lignende placebo. Man undersøger, om deltagerne reagerer på samme måde igen for derigennem at udelukke, at en evt. reaktion var en placebo-effekt.

Alle interventionsstudier er opbygget omkring spørgsmålet: Er der forskel mellem forskellige grupper af deltagere? Og kan den forskel, man finder, være opstået ved et tilfælde? Man laver derfor en række statistiske beregninger, som forsøger at afgøre, om forskellen er så stor, at det er usandsynligt, at den er opstået ved et tilfælde. Er forskellen stor, dvs. sandsynligheden lille nok ($<5\%$), kaldes den **signifikant**.

Det skal i den forbindelse nævnes, at man ved disse beregninger godtager, at der er en vis sandsynlighed for, at der reelt er en forskel, selvom man ikke finder den. Typisk vil man ved design af sit studie tillade, at der er op til 20 % sandsynlighed for, at man ikke finder en forskel, som faktisk eksisterer, og i mange tilfælde vil denne risiko reelt være større. Man snakker om studiets **power**, og denne kan øges ved at øge antallet af forsøgspersoner (23). Det skal endvidere understreges, at statistisk signifikans ikke nødvendigvis er lig med, at den forskel, man har fundet, også er så stor, at den har en reel klinisk betydning for barnet.

Dette er typisk de væsentligste risici for fejlfortolkning af resultaterne fra et studie. Nedenfor oplistes nogle flere, som vi vender tilbage til igennem rapporten.

- Det er en svaghed ved et studie at have mange **effektmål** - altså mange forskellige måder at måle ændring i ADHD-symptomerne på (se *udddybning i afsnit 6*). Jo flere effektmål, desto større er risikoen for, at ét af dem vil vise en signifikant forskel ved en tilfældighed. Dette er et hyppigt problem i studierne i denne rapport. En måde at undgå dette problem på er på forhånd at definere, hvad studiets **primære effektmål** er. Hvis man analyserer andre effektmål, bør resultaterne kun bruges til at skabe nye hypoteser om mulige sammenhænge; ikke til at påvise disse (24).
- Studier, der viser en effekt, bliver oftere sendt til videnskabelige tidsskrifter til offentliggørelse og har lettere ved at blive antaget end studier, der ikke har kunnet vise nogen effekt. Dette fænomen kaldes **publikationsbias** (21). Man kan derfor få det indtryk, at behandlingen overvejende er effektiv, selvom det i stedet skyldes, at resultaterne af de negative studier ikke er offentliggjort.
- Dette fænomen kan i nogen grad hænge sammen med eksistensen af **interessekonflikter**. Det er dokumenteret, at undersøgelser, der er finansieret af fx medicinalindustrien, oftere viser en positiv effekt af behandlingen end studier, der er finansieret af uafhængige kilder (25).

Alt afhængig af, hvordan en undersøgelse er sat op, så taler man om et stærkt eller svagt design, få eller mange svagheder i forhold til, at resultaterne kan bidrage med viden om en eventuel kausal/årsagsvirkningsmæssig sammenhæng mellem ADHD og kost. Placebo-kontrollerede dobbeltblindede interventioner af en vis størrelse betragtes som det stærkeste studiedesign. Endnu stærkere er det, hvis der er lavet flere sådanne studier, og man anvender resultaterne af disse studier i en samlet beregning af behandlingseffekten - en såkaldt **metaanalyse**.

Ordet evidens dækker over omfanget af det videnskabelige belæg for, at der fx er bestemte kosttyper, som kan påvirke ADHD-symptomerne (21). Hvis man konkluderer, at **"der er evidens for en effekt"**, kan man overveje at indføre denne kost i behandlingen, vel at mærke hvis effekten står mål med bivirkninger, besvær og omkostninger. Omvendt kan man finde, at **"der ingen evidens er for effekt"**, men man kan aldrig bevise, at der ikke er en effekt, da man ikke kan udelukke, at en ikke signifikant forskel skyldes de omstændigheder, man har foretaget sine undersøgelser under.

I denne rapport kommenteres kvaliteten af de forskellige studier i forhold til ovenstående overvejelser om design.

6 Hvordan måler man ADHD-symptomer?

ADHD er en diagnose, der er baseret på oplysninger om barnets adfærd og funktion i flere situationer, observeret af forskellige personer (26). Symptomerne måles med såkaldte **psykometriske redskaber**. Man anvender forskellige typer psykometriske redskaber til indhentning af oplysninger om symptomers tilstedeværelse og eventuel forandring over tid.

Der er udviklet spørgeskemaer og interviews, som be- eller afkræfter tilstedeværelsen af symptomer, og som herefter samler informationen til en diagnose. Resultater fra spørgeskemaer kan som udgangspunkt ikke stå alene, når man stiller en diagnose. Man kan bruge spørgeskemaer sammen med en bred børnepsykiatrisk samtale og undersøgelse, hvorefter man stiller en **klinisk diagnose** baseret på en kombination af spørgeskemaer, helhedsindtryk, eventuelt andre mulige forklaringer på barnets symptomer, fysisk sygdom og samlet psykosocial belastning. I nogle studier er børnenes diagnose alene sandsynliggjort på baggrund af forældrenes svar på et spørgeskema. En sådan "diagnose" er nødvendigvis behæftet med en betydelig usikkerhed. I andre studier er børnene identificeret ved, at man med et spørgeskema har screenet en større gruppe børn, eksempelvis på flere skoler, og herefter har be- eller afkræftet diagnosen ved en børnepsykiatrisk undersøgelse. Diagnosen ADHD kan i denne typer studier have høj kvalitet, men ofte vil børn fundet ved denne metode have mildere ADHD-symptomer end de børn, der fx er rekrutteret blandt henviste til en børnepsykiatrisk klinik.

Desuden findes der en række **spørgeskemaer og vurderingsskalaer**, som måler sværhedsgraden af symptomer, og hvor meget hverdagen er påvirket af symptomerne (funktionshæmning). Ved måling af sværhedsgrad af uopmærksomhed, impulsivitet og hyperaktivitet anvendes ofte spørgeskemaer til fx forældre eller lærere. Svarene scores efter forskellige pointsystemer, fx 0-1-2 point for, at symptomet er: *ikke til stede, nogle gange til stede* eller *ofte til stede*. De enkelte point lægges sammen, og man beregner det totale antal point med en spændvidde på eksempelvis 0-40 point. I de fleste spørgeskemaer beregnes også en subscore som summen af spørgsmål, der kun vedrører én type symptomer som fx uopmærksomhed.

Man kan opdele de psykometriske bedømmelsesskalaer i de generelle og de specifikke. De generelle skalaer vedrører alle problemområder og giver et antal point for barnets samlede følelsesmæssige og adfærdsmæssige vanskeligheder. En af de mest anvendte skalaer til denne brede vurdering er *Child Behavior Checklist* (CBCL) (27;28). Til specifik måling af ADHD-kernesymptomer findes en række bedømmelsesskalaer. Det drejer sig blandt andet om *Conners skalaer*. Der forekommer i de refererede studier i denne rapport en række videreudviklinger af *Conners skalaer*; korte og lange versioner og til henholdsvis forældre- og lærerbedømmelse (29). Et andet hyppigt anvendt spørgeskema er *ADHD Rating Scale-IV* (ADHD-RS) (30;31), som ligeledes findes i en forældre- og en lærerudgave. Fælles for de fleste skalaer er, at der udregnes en total ADHD-score med eller uden inklusion af adfærdsforstyrrelsessymptomer, og desuden subscores for uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet.

I nogle studier anvendes mindre kendte bedømmelsesskalaer, subjektivt "klinisk skøn" eller observationsskalaer (hvor meget barnet forlader sin plads i klasseværelset eller lignende). Om disse mindre kendte skalaer og skøn kan bruges med tilstrækkelig sikkerhed til at vurdere ændringer i ADHD-symptomer er usikkert.

En anden måde at måle forandring på er den såkaldte *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) (32). Her er der tale om en skala, som rates af forældre eller læge i forbindelse med kontrol af behandlingen. Denne målemetode fordrer blinding af den, som rater, men hvis dette er sikret, er det et effektmål af høj kvalitet.

Nogle af de refererede studier anvender en række **psykologiske test**. En bestemt form for test, *Continuous Performance Test (CPT)* (33), måler testpersonens opmærksomhedsfunktion og impulsivitet i en computeropgave. Ved denne test har man ikke problemet med blinding, men der er alligevel rapporteret usikker kvalitet ved den type test til monitorering af behandling. Testresultaterne vil kun blive omtalt meget begrænset i de beskrivelser og tabeller, der vedrører de medtagne studier i rapporten. Hovedvægten vil blive lagt på bedømmelsesskalaer baseret på spørgeskemaer.

I enkelte studier er der anvendt **accelerometer** – en håndleds- eller fodledsbåret bevægelsessensor, som måler forsøgspersonens aktivitet, ligesom en skridttæller gør. Den aflæses i en computer og beregner en værdi for personens aktivitetsniveau, fx før og efter indtagelse af farvestoffer.

7 Metode

7.1 Udvælgelse af undersøgelser

Målet med denne litteraturgennemgang har været at kortlægge den videnskabelige litteratur om, hvorvidt kostinterventioner kan reducere kernesymptomerne hos børn med ADHD. Med kostintervention menes, at kosten ændres enten ved at give noget ekstra gavnligt, der reducerer ADHD-symptomerne eller at fjerne noget skadeligt i kosten, der forværrer ADHD-symptomerne. Gennemgangen er baseret på en systematisk udvælgelse af videnskabelige artikler, der beskriver effekten af at behandle børn med ADHD ved hjælp af kostændringer eller kosttilskud. Der er altså fokuseret på kosten som en måde at behandle børn, som allerede har ADHD – og ikke på, hvilken kost der eventuelt kunne forebygge udviklingen af ADHD.

For overblikkets skyld grupperes undersøgelserne i en række emner relateret til de undersøgte kostfaktorer. Inden for hvert emne gennemgås de studier, der undersøgte effekten af intervention med den pågældende kostkomponent på børn med ADHD, og styrker og svagheder ved undersøgelserne vurderes. De mulige virkningsmekanismer bag behandlingseffekten vil også blive beskrevet. Desuden er der suppleret med enkelte observationelle studier, der har vist en sammenhæng mellem den givne kostfaktor og ADHD.

7.1.1 Protokol

Inden litteratursøgningen blev der udarbejdet en protokol, der beskrev formålet med litteraturgennemgangen, søgestrategi, in- og eksklusionskriterier for studier samt metode til gennemgang af studierne. Den fulde protokol er vedlagt som *bilag B*, mens metoden er beskrevet kort nedenfor.

7.1.2 Litteratursøgning

I oktober 2011 blev der gennemført en systematisk søgning på PubMed, Web of Science, PsykINFO og The Cochrane Library med en kombination af relevante søgeord inden for kost og ADHD. Den komplette søgeprofil er vedlagt som *bilag B*.

7.1.3 Inklusions- og eksklusionskriterier for studierne

Typer af studier

Ved udvælgelsen af studier til litteraturgennemgangen medtog vi interventionsstudier, kontrollerede eller ukontrollerede, blinde eller ublindede. De randomiserede, blinde placebo-kontrollerede studier tillægges dog størst vægt.

Deltagere

Alle studier på børn (0-18 år) med ADHD-symptomer er medtaget. Vi har dog lagt størst vægt på studier af børn, der er lægeligt diagnosticerede vha. validerede kriterier som ICD-10 eller DSM-IV, men især mange af de ældre studier inkluderer børn, der er diagnosticeret efter datidens diagnoseklassifikationer. Så der er fx medtaget studier med diagnosen "hyperactive reaction" eller "minimal brain dysfunction". Disse studier er medtaget i det omfang, deres diagnose skønnes at være rimeligt ækvivalent med ADHD (*uddybet i afsnit 4.2.2*). Børnene kan være inkluderet i studierne på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet.

Der har ikke været nogen begrænsning mht. studier, hvor børnene også har andre diagnoser (komorbiditet), men der er lagt vægt på, at børnenes primære diagnose skal

være ADHD. Der medtages både studier, hvor deltagerne er medicineret sideløbende med kostinterventionen og studier, hvor de ikke får anden behandling end kostintervention.

Der er ikke medtaget studier af effekten af kostinterventioner over for ADHD-lignende symptomer hos børn med en anden primær psykiatrisk lidelse (fx autisme) eller studier af kostinterventioner på raske børns adfærd, ej heller studier af voksne med ADHD.

Typen af interventioner

Der inkluderes kun interventionsstudier, som har undersøgt effekten af en kostændring eller et kosttilskud. Der er dog også inkluderet studier, der intervenserer med mere end én kostfaktor ad gangen, fx zink + essentielle fedtsyrer.

Pesticider og tungmetallers effekt på ADHD er ikke medtaget i denne rapport, selvom disse komponenter kan tilføres gennem kosten. Dette skyldes, at det meste af denne påvirkning formentlig sker i fostertilværelsen, hvilket gør det vanskeligt eller umuligt at lave specifikke interventioner over for børn, der allerede har ADHD.

En mulig effekt af plante- og naturmedicin samt homøopatisk medicin er heller ikke medtaget, da vi betragter sådanne mere som en farmakologisk end en ernæringsmæssig intervention. Grænsen kan dog være flydende.

Sammenhængen mellem ADHD og fedme er ikke undersøgt i denne rapport, selvom fedme kan siges at være kostrelateret. Der er foreslået en sammenhæng, og at sammenhængen skyldes, at ADHD forårsager fedme og ikke omvendt. Således vil man ikke kunne forvente at reducere ADHD-symptomer ved et vægttab.

Effektmål

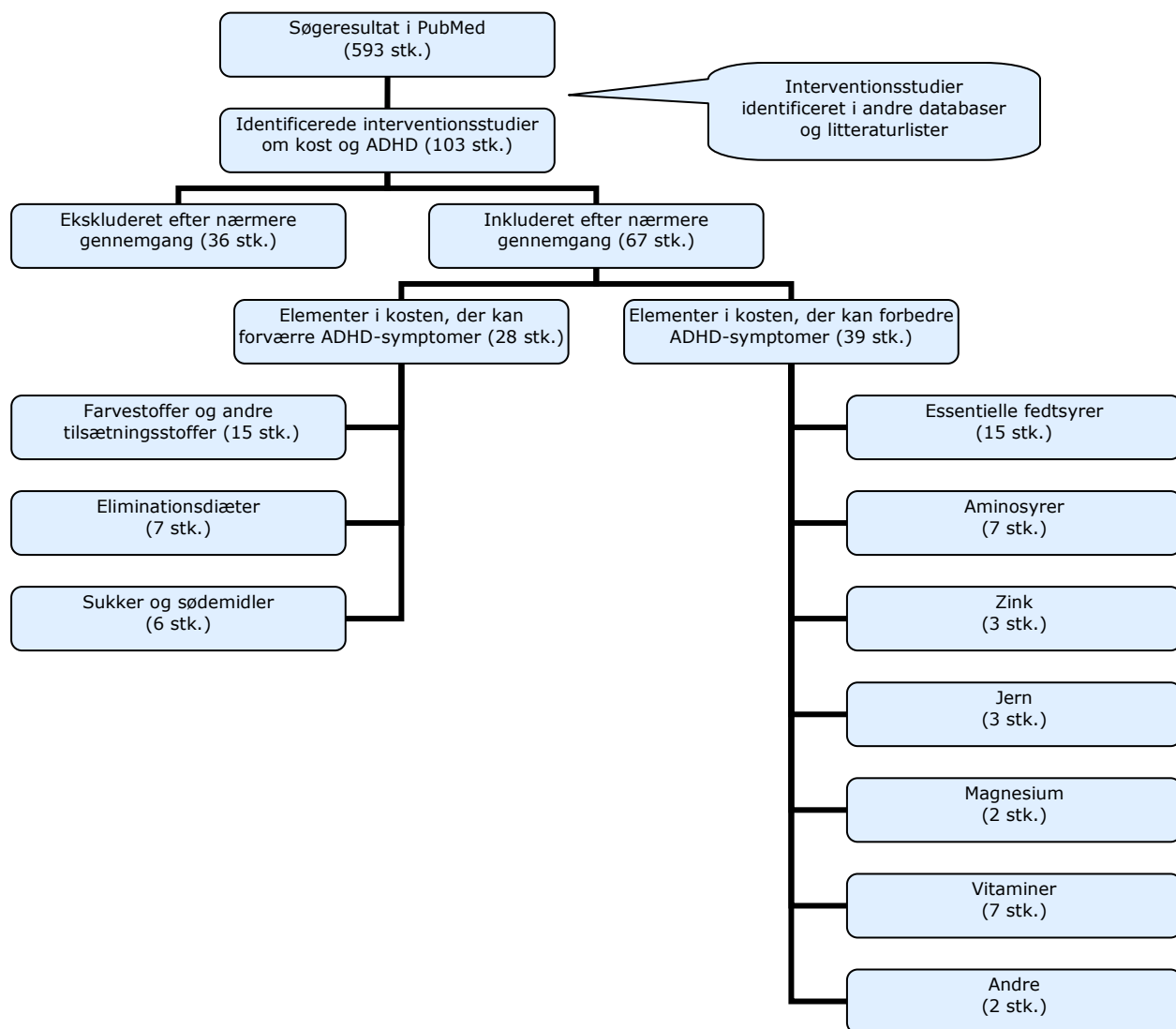
Målet har været at udvælge studier, der rapporterer et primært effektmål i forbedring af ADHD-kernesymptomerne: uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet. I praksis har de fleste studier rapporteret en række effektmål og ikke angivet, hvad der var det primære mål. Størst vægt har vi tillagt de studier, der måler dette ved en alment anerkendt og valideret psykometrisk test, fx Continuous Performance Test eller symptomvurderingsskala som fx Conners skala eller ADHD Rating Scale. Dog er der også medtaget studier, som anvender deres egne symptomskalaer med forbehold for, at disse resultater er vanskeligere at tolke. I afsnit 6 gennemgås mere generelt forskellige metoder til opgørelse af ADHD-symptomerne.

Studier, som udelukkende rapporterer andre effektmål end ADHD-kernesymptomer, fx søvnproblemer og sengevædning, er ikke medtaget.

7.2 Resultat

I PubMed gav søgningen 593 artikler. Herefter gennemførtes en tilsvarende søgning på samme søgeord i databaserne Web of Science og PsycINFO. Yderligere studier blev fundet ved gennemlæsning af litteraturlisterne i andre litteraturgennemgange og i inkluderede artikler. Søgningerne blev gennemført og resultatet gennemgået af to forskellige personer uafhængigt af hinanden.

Ud fra titler og abstracts blev 103 interventionsstudier identificeret. Af disse artikler opfyldte 67 inklusionskriterierne. Hyppigste årsager til eksklusion var, at deltagerne ikke var diagnosticeret med ADHD eller andre tilsvarende diagnoser. Samtidig ekskluderedes en del studier, fordi de ikke målte effekten af kostændringen på ADHD-kernesymptomerne. I figur 4 ses en oversigt over udvælgelsen af interventionsstudier til denne rapport.



Figur 4 Oversigt over artikler, der indgår i litteraturgennemgangen

7.3 Databearbejdning

Da studierne er så forskellige med hensyn til deltagere, intervention og effektmål, har det ikke været muligt at lave statistiske beregninger, der sammenholder resultaterne fra de forskellige studier i form af en metaanalyse. I stedet er studierne beskrevet med deres metoder, resultater, styrker og svagheder, som den samlede konklusion er baseret på.

8 Gennemgang af studier

I dette afsnit gennemgås de forskellige kostændringer, der har været undersøgt for at påvirke ADHD-symptomerne. En kostændring kan enten bestå i at undgå visse kostkomponenter eller ved at tilføje ekstra kostkomponenter. Derfor er denne gennemgang delt i to: Først gennemgås "kostkomponenter, der kan tænkes at udløse eller forværre ADHD-symptomer", derefter gennemgås "kosttilskud, der kan tænkes at reducere ADHD-symptomer".

8.1 Kost, der kan udløse eller forværre ADHD-symptomer

Siden 1970'erne har der eksisteret forskellige teorier om, at børns ADHD-symptomer kan udløses eller forværres af faktorer i kosten. Der er langt fra enighed om, hvilke specifikke elementer i kosten der giver symptomerne, eller hvilke mekanismer der ligger bag. Man har interesseret sig for tilsætningsstoffer, især farvestoffer, salicylatholdige fødevarer, fødevarer, der er kendt for at udløse allergiske symptomer, og sukker. De seneste ti år har man flere steder anvendt såkaldte eliminationsdiæter eller "few foods"-diæter til at identificere "kostoverfølsomme" børn, hvor børnene i en periode har fået en kost med meget få fødeemner.

I det følgende gennemgås studier, der har undersøgt, om ADHD-symptomer kan reduceres ved at undlade bestemte elementer i kosten. Undersøgelserne er delt i tre afsnit. *Et afsnit* om tilsætningsstoffer, der beskriver undersøgelser af effekten af at *undgå* tilsætningsstoffer (diætforsøg), og undersøgelser af virkningen af at *indtage* tilsætningsstoffer (blindet reintroduktionsstudier). De fleste af undersøgelserne beskæftiger sig med farvestoffer, men enkelte undersøger en blanding af farvestoffer og konserveringsstoffer. *Et andet afsnit* om "few foods diets" (også kaldet eliminationsdiæter eller oligo-antigene diæter), hvor man sætter børn med ADHD på kost med få fødeemner, da man mener, at deres ADHD kan være udløst af specifikke fødevarer. Herunder en diskussion af, om der kan være en sammenhæng mellem ADHD og allergiske sygdomme. *Samt et sidste afsnit* om sukker og sødemidler, hvor nogle undersøgelser beskriver effekten af at undgå og andre effekten af at indtage sukker og sødemidler.

Med denne opdeling samles studierne i grupper for at skabe overblik, men der er betydelige overlap. For eksempel er den diæt, som undgår farvestoffer og tilsætningsstoffer i kosten (K-P-diæt), i virkeligheden også en slags eliminationsdiæt, men vi har valgt at beskrive den i afsnittet om farvestoffer, da farvestoffer er det vigtigste element, der udelukkes på denne diæt. Ligeledes kan man argumentere for, at undersøgelser af virkningen af kunstige sødemidler kunne beskrives i forbindelse med tilsætningsstoffer – men det er fundet mest logisk at beskrive dem i sammenhæng med sukker, da mange undersøgelser beskriver effekten af sukker i forhold til et sødemiddel.

8.1.1 Farvestoffer og andre tilsætningsstoffer

Resumé

- Effekten af farvestoffer på børn med ADHD eller tilsvarende diagnoser er kun dårligt undersøgt i mindre og ældre studier.
- Undersøgelserne deler sig i en gruppe, der undersøger effekten af at *undgå* farvestoffer (diætforsøg), og en gruppe, der undersøger effekten af at *udsætte* børn med ADHD for farvestoffer (reintroduktions-forsøg).
- Fire diætforsøg fandt alle, at en mindre gruppe børn oplevede nogen bedring i deres adfærd, når de fulgte en diæt uden kunstige farvestoffer og uden fødevarer med naturlige salicylater.
- Ud af 11 reintroduktionsforsøg fandt 7-8 studier en lille effekt på børnenes adfærd, når de blev udsat for farvestoffer.
- Der synes at være en mindre gruppe børn, der reagerede på farvestoffer, mens andre ikke gjorde. Yngre børn syntes mere følsomme end ældre.
- Undersøgelsesalder, et lille deltagerantal og andre metodemæssige problemer gør, at man ikke ud fra de eksisterende studier kan konkludere noget sikkert om effekten af farvestoffer hos børn med ADHD.
- Det er uvist, hvilke farvestoffer der evt. kunne være ansvarlige for en mulig effekt, da man ofte har undersøgt en blanding af forskellige farvestoffer, nogle gange sammen med konserveringsmidlet natriumbenzoat.
- Endvidere er mekanismen bag den mulige effekt ukendt.

Hvad er tilsætningsstoffer

Tilsætningsstoffer er stoffer, som ikke har nogen ernæringsmæssig værdi i sig selv, men som tilsættes maden, fx for at forbedre dens udseende, smag, konsistens eller holdbarhed. Brugen af tilsætningsstoffer er reguleret med en såkaldt "positivliste" over stoffer, det er tilladt at bruge. Princippet bag dette er, at tilsætningsstoffer kun må benyttes, når det er vist, at de ikke er farlige at indtage i de anvendte doser. Metoden, man anvender til at undersøge dette, er oftest dyreforsøg, hvor man udsætter fx mus eller rotter for stofferne i forskellige doser og undersøger forekomsten af kræft, fosterskader og andre alvorlige bivirkninger. Stofferne bliver dog ikke rutinemæssigt undersøgt for mulig effekt på adfærd (34). De tilsætningsstoffer, der har været størst interesse for i forbindelse med ADHD og adfærd, har været de såkaldte "azo-farvestoffer" samt enkelte konserveringsstoffer, bl.a. natriumbenzoat (35).

Hvorfor interesse for farvestoffer i forbindelse med ADHD?

Teorien om, at tilsætningsstoffer i mad, især kunstige farvestoffer, skulle kunne give ændret adfærd, blev første gang præsenteret i starten af 1970'erne (36). Man havde observeret, at patienter med allergi over for acetylsalicylsyre nogle gange også reagerede allergisk på kunstige farvestoffer. Acetylsalicylsyre er det virksomme stof i bl.a. hovedpinepiller som fx Magnyl, men lignende stoffer findes naturligt i en række fødevarer, fx appelsiner, druer, mandler og tomater. På baggrund heraf blev der udviklet en diæt (K-P-diæt), som udelukkede både kunstige farvestoffer og fødevarer med naturligt forekommende salicylater. Ved et tilfælde blev det bemærket, at enkelte patienter, der fulgte K-P-diæten, ud over at få reduceret deres allergisymptomer også oplevede bedring i deres psykiske problemer. Dette ansporede allergilægen Benjamin Feingold til at forsøge diæten til børn med "minimal brain dysfunction" eller "hyperaktivitet". Hans første indtryk var, at den medførte en betydelig forbedring hos 30-50 % af disse børn (28;29). Man forsøgte at give børn med hyperaktivitet enten acetylsalicylsyre eller placebo og fandt, at de blev mere hyperaktive af acetylsalicylsyre end af placebo (37). I årene efter blev der gennemført en række forsøg med farvestoffers påvirkning af børns adfærd, og nogle af disse har også forsøgt at klarlægge mekanismen bag den mulige reaktion.

Oprindeligt blev effekten kædet sammen med allergi over for salicylater, selvom de færreste af de børn, som oplevede adfærdsændringer af farvestoffer, havde allergi i normal forstand (36). To nyere studier fandt, at det ikke havde betydning for børns reaktioner på farvestoffer, om de havde tendens til allergi, eller om de i forvejen var hyperaktive (38;39), men noget tydede på, at de børn, der reagerede kraftigst på tilsætningsstofferne, havde en medfødt tendens til langsom nedbrydning af histamin (40). Histamin er et stof, der blandt andet er involveret i allergiske reaktioner. Dette tyder på, at histamin kan spille en rolle, uden at der nødvendigvis er tale om en allergisk reaktion.

De adfærdsmæssige reaktioner på farvestoffer er også tolket som farmakologiske effekter af stofferne på hjernen (41). I dyreforsøg har man fundet, at mus og rotter reagerede med øget aktivitetsniveau efter at have fået stofferne (42;43), og laboratorieforsøg med nervevæv viser, at farvestofferne påvirker effekten af signalstoffer i hjernen (44). For denne mekanisme taler også, at man i nogle forsøg på børn så symptomer ca. en time efter indtagelsen, og at effekten aftog efter 2-3 timer (45). Nogle forfattere bemærker desuden, at farvestoffernes virkning måske ikke primært er hyperaktivitet, men mere irritabilitet (46;47) eller uspecifikt ubehag, som især hos mindre børn kan give sig til udtryk ved øget aktivitetsniveau (48;49).

Effekt af farvestoffer på ADHD-symptomer

I det følgende gennemgås studier, der har undersøgt effekten af tilsætningsstoffer (primært kunstige farvestoffer) på ADHD-symptomerne hos børn med ADHD. Der er tale om 15 undersøgelser, såvel *diætforsøg* som *blindede reintroduktionsforsøg*, som alle er publiceret i 1970'erne og 1980'erne.

Diætforsøg uden farvestoffer

Den oprindelige K-P-diæt, som blev anbefalet til børn med hyperaktivitet, udelukkede både naturlige salicylater og tilsætningsstoffer. Der blev senere udviklet en "modificeret K-P-diæt", som kun udelukkede visse tilsætningsstoffer, især kunstige farvestoffer (50). Der er også udviklet andre variationer over K-P-diæten, som foruden farvestoffer udelukker fødeemner som chokolade, koffein og sukker (51). Det vigtigste fællestræk for de følgende diætforsøg er, at de undersøger diæter, der udelukker kunstige farvestoffer.

Der blev fundet i alt syv sådanne diætforsøg. Tre af disse er åbne forsøg uden en kontrolgruppe, hvor børn sættes på diæt, og effekten af diæten angives som den bedring, der sker i forhold til barnets symptomer inden diæten (45;52;53). Alle tre studier fandt, at dele af børnene oplevede bedring på diæt. Resultaterne skal dog tages med forbehold, da der ikke var nogen kontrolgruppe, så bedringen kan skyldes mange andre forhold end kosten, ikke mindst fordi nogle af studierne kun medtog børn, hvis forældre på forhånd mente, at barnet havde gavn af diæt. Se i øvrigt *afsnit 5*.

Fire studier undersøgte effekten af K-P-diæter uden kunstige farvestoffer og naturlige salicylater ved dobbeltblindede overkrydsningsforsøg (*tabel 1*). Det vil sige, at børnene deltes ved lodtrækning i en gruppe, som fik K-P-diæt, og en gruppe, som fik kontroldiæt. Efter en periode byttede de rundt, så børnene nu spiste den modsatte diæt og på den måde kunne fungere som deres egne kontrollanter. I flere af studierne havde familierne fået at vide, at man ville undersøge forskellige diæters virkning på hyperaktivitet og ikke, at der var tale om en aktiv diæt og en kontroldiæt. Forfatterne nævner dog selv, at studierne måske ikke var fuldstændigt blindede, da nogle forældre kan have læst nok om K-P-diæten til at genkende den.

I alle studier valgte man en K-P-diætperiode på 3-4 uger og en tilsvarende periode med placebo-diæt. I to af studierne (51;54) blev maden leveret hjemme hos familierne i forsøgsperioden. I de to andre (55;56) fik forældrene instruktioner i, hvordan de skulle følge diæten, og ved placebo-diæten fik de tilsvarende instruktioner i andre ting, de skulle

undgå.

Alle fire studier finder tendens til færre symptomer hos nogle af børnene på K-P-diæt i forhold til, når de fik kontroldiæt. Effekten er for gruppen som helhed ikke stor og ikke altid signifikant. Hos Harley (54) og Eich (56) er effekten kun signifikant for forældrenes vurderinger, ikke for lærernes. Hos Connors (55) er effekten kun signifikant for lærernes vurderinger, ikke for forældrenes.

Blindede reintroduktionsstudier med farvestoffer

Der blev i alt fundet 11 undersøgelser, hvor man undersøgte effekten af at give børn med ADHD kunstige farvestoffer ved blindet reintroduktion. Alle 11 studier er udført som overkrydsningsforsøg, dvs. at børnene, som i øvrigt fulgte en diæt uden farvestoffer, hver dag i en periode fik en fødevarer (ofte en kage), som nogle dage indeholdt kunstige farvestoffer, andre dage ikke. Hverken barnet eller forældrene vidste, hvornår de fik hvad, og på den måde kunne man sammenligne børnenes ADHD-symptomer på dage med og uden farvestoffer. I *tabel 2* ses en oversigt over disse.

Syv af de 11 forsøg fandt en effekt af farvestofferne på nogle af forsøgsdeltagerne (45;52;57-61), mens fire ikke fandt nogen tydelig effekt (62-65). Der er dog forskellige problemer ved undersøgelserne:

Deltagerantal

Der er relativt få deltagere i alle studierne. Det største studie havde 46 børn og det mindste kun ét. Som beskrevet i *afsnit 5* er små studier generelt dårligere til at påvise en effekt, specielt hvis effekten er lille, eller det kun er få børn, der reagerer.

Rekruttering

I nogle undersøgelser er deltagerne fundet gennem patientforeninger med interesse for kost. Man kan formode, at de udgør en anderledes gruppe børn end flertallet af børn med ADHD.

Diagnose

Med enkelte undtagelser er undersøgelserne over 30 år gamle, og de metoder, der er benyttet til at diagnosticere deltagerne, er meget forskellige. Børnene er således ikke diagnosticeret med ADHD, men med "hyperkinesis" eller "hyperactivity" eller "attention deficit disorder". Det er derfor usikkert, om den diagnose, børnene har, er den samme som det, man i dag forstår ved ADHD.

Dosis og typer af farvestoffer

Undersøgelserne bruger forskellige typer af farvestoffer: Nogle bruger en blanding af forskellige farvestoffer, andre bruger kun stoffet tartrazine. De bruger også forskellige doser, hvilket afspejler uenighed om, hvad der er et realistisk indtag for et barn. For eksempel benytter to studier 1,2 mg tartrazine (59;60), mens der i to nyere undersøgelser (46;66), som ikke er udført på børn diagnosticeret med ADHD og derfor ikke er med i vores oversigt, anvendtes 150 mg tartrazine. Forfatterne vurderer, at dette er et højt, men realistisk indtag for børn. Hvis det er rigtigt, kan de øvrige studier have overset en effekt ved at bruge for lave doser.

Valg af placebo

Ved de blindede reintroduktioner anvender næsten alle studierne chokoladecake som placebo. Efterfølgende forsøg med de såkaldte "few foods"-diæter har fundet, at der er børn, som tilsyneladende reagerer med adfærdændringer på kakao, hvede og mælkeprodukter (67-69). Det kan give fortolkningsproblemer for de blindede reintroduktionsstudier, idet nogle børn kan have reageret på kagerne i sig selv uafhængigt af, om de indeholdt farvestoffer. Sådanne reaktioner kan måske have sløret effekten af farvestof.

Måling af effekt

Flere af undersøgelserne finder kun en effekt af farvestofferne, når forældrene vurderer adfærd, men ikke når lærerne gør det. Der er flere mulige forklaringer på dette: Forskellene kan være så små, at kun forældrene bemærker dem. Det er også muligt, at diæten primært påvirker noget andet end den adfærd, der er relevant i klasseværelset. Flere studier har foreslået, at farvestoffers effekt fortrinsvis kan være irritabilitet og humørsyge (70), hvilket måske mest opleves i den nære kontakt med forældrene. Dette er ikke ADHD-kernesymptomer, men hos især mindre børn er det muligt, at det giver sig til udtryk i forøget aktivitetsniveau. En tredje mulig forklaring er, at ikke alle lærere har udfyldt alle vurderingsskemaerne i mange studier pga. ferie, vikarer osv. (54), og at det derfor giver et materiale, der er for småt til at finde en signifikant forskel.

Konklusion i andre litteraturgennemgange

Der er gennemført 3 metaanalyser, som har gennemgået samtidens litteratur om farvestoffers effekt på ADHD-symptomer. En i 1983 (71), som konkluderede, at effekten var usikker og formentlig for lille til at have praktisk betydning. En i 2004, som konkluderede, at farvestoffer havde en lille, men signifikant effekt hos visse børn (72), og én i januar 2012, som ligeledes konkluderede, at farvestoffer havde en effekt på nogle børn (73). Tendensen er således, at jo senere metaanalyserne er lavet, og jo flere studier de medtager, desto mere sikkert synes de at konkludere, at der er en effekt. Der er dog nogle oplagte metodemæssige problemer i at lægge resultater fra så forskellige studier sammen, hvilket disse metaanalyser gør, og i modsætning til vores gennemgang har de også medtaget studier på børn, der ikke har ADHD.

Farvestoffer og børn, som ikke har ADHD

Selvom denne rapport koncentrerer sig om farvestoffers effekt hos børn med ADHD, er det alligevel væsentligt at nævne to undersøgelser, som har undersøgt effekten af farvestoffer på børn, som ikke nødvendigvis havde ADHD (38;39). Årsagen til dette er, at undersøgelserne er større, og at deres resultater dermed er stærkere end de mindre studier, som kun inkluderer børn med ADHD. Undersøgelserne er lavet på børn i to forskellige aldersgrupper, hvor børnene blev givet enten placebo eller en blanding af farvestoffer og konserveringsstoffet natriumbenzoat. Begge undersøgelser tydede på, at stofferne kunne fremkalde hyperaktive symptomer hos nogle af børnene.

Disse studier siger selvsagt ikke noget om, hvordan farvestoffer virker på børn med ADHD. Der var dog også børn med "hyperaktivitet" blandt børnene i undersøgelserne, og disse børn havde hverken større eller mindre sandsynlighed for at reagere på farvestofferne end andre børn.

Konklusion

De fremlagte studier kan ikke sikkert afgøre, hvilken betydning farvestoffer har for symptomerne hos børn med ADHD diagnosticeret efter nutidige principper. Hvis man dog – med forbehold for de nævnte usikkerheder – alligevel skal forsøge sig med en forsigtig konklusion, må det være, at der formentlig kan være en lille effekt hos nogle børn på linje med, hvad den seneste metaanalyse konkluderer.

De fire kontrollerede diætforsøg, alle af ældre dato, finder, at nogle af deltagerne udviste færre ADHD-symptomer på en diæt uden kunstige farvestoffer og naturlige salicylater. Effekten er for hele gruppen i gennemsnit ikke særlig stor og måske på grænsen til at være praktisk relevant. Et studie tyder desuden på, at flertallet af de familier, der oplever en bedring, efter nogen tid ikke synes, at bedringen står mål med det ekstra arbejde, der ligger i at følge en diæt (56).

Endvidere fandt 7-8 af de 11 blindede reintroduktionsstudier en tendens til, at nogle børns ADHD-symptomer forværredes, når de blev udsat for kunstige farvestoffer. Det synes at være gennemgående, at der kun er nogle børn, der reagerer på farvestoffer, mens andre børn slet ikke reagerer. Nogle studier finder, at det er yngre børn, der reagerer kraftigst

(45;52).

Studierne af et bredt udsnit af børn med og uden ADHD tyder på, at børnenes ADHD-diagnose ikke er afgørende for, om farvestoffer påvirker børnenes adfærd. På den anden side er det måske især relevant for børn med ADHD at undgå faktorer med negativ effekt på adfærden (38;39). Offentliggørelsen af disse brede undersøgelser medførte en EU-beslutning om, at fødevarer med seks bestemte azo-farvestoffer skal mærkes med "Kan have negativ indvirkning på børns aktivitet og koncentrationsevne". Stofferne er dog fortsat tilladt at bruge, og man skal stadig ikke undersøge tilsætningsstoffers effekt på adfærd for at få dem tilladt (35).

Tabel 1 Oversigt over studier, der undersøger diæter uden farvestoffer og naturlige salicylater

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Kaplan 1989 (51) USA	24 børn 3,3-6 år	ADD-H (a, c)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie	Diæt uden kunstige farve- & konserveringsstoffer, MSG, chokolade, koffein, begrænset sukker og evt. uden mælkeprodukter i 4 uger eller placebo i 3 uger. Udlevering af al mad	Connors iflg. forældre og pædagoger. Andre test.	Signifikant bedring på diæt ift. placebo iflg. forældre. Tendens til bedring iflg. pædagoger, men ikke signifikant.	Pædagogvurderinger mangelfuldt udfyldt.
Eich 1979 (56) USA	16 børn Alder ikke angivet	MBD (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie	K-P-diæt eller placebo-diæt i 1 måned hver.	Connors iflg. forældre og lærere. Andre test.	Signifikant bedring på K-P-diæt ift. placebo iflg. forældre, men ikke iflg. lærer og test.	Stort frafald. Kun ét barn følger diæten efter ½ år - trods effekt!
Harley 1978 (54) USA	46 børn 6-12år	Hyperkinetic reaction of childhood (a, b)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie	K-P-diæt eller placebo-diæt i 3 uger hver. Udlevering af al mad	Connors iflg. forældre og lærere. Continuous Performance Test (CPT) og andre test	Bedring iflg. forældre, men ikke iflg. lærer og test Tydeligst effekt på de yngste børn.	Lærervurdering ikke udført i de yngste børn. Ikke signifikantstetning.
Connors 1976 (55) USA	15 børn 6-12år	Hyperkinetic reaction of childhood (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie	K-P-diæt eller placebo-diæt i 1 måned hver.	Connors iflg. forældre og lærere. Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)	Signifikant bedring på K-P-diæt ift. placebo iflg. lærer og tendens til bedring forældrene. Tydeligere effekt på de yngste børn.	Stor placebo-effekt af kontroldiæten.

*Inkluderet på baggrund af a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

Tabel 2 Oversigt over blindede reintroduktionsstudier med farvestoffer

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Underwood 1989 (60) USA	2 børn 6 og 12 år	Hyperaktiv (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie	Tartrazine (1,2 mg) i kager	Klasseobservation	Signifikant forskel på dage +/- farvestof hos det yngste barn.	Kun to deltagere Medregner diætbrud i blindet reintroduktion Ikke standardiserede ADHD-mål Lille dosis

Adams 1981 (62) USA	18 børn, 4-11 år	Hyperaktiv (d)	Randomiseret dobbelblindet overkryds- ningsstudie	Blandede farvestoffer (26 mg) i kager	Andre test	Ingen signifikant forskel på dage +/- farvestof. Testresultater ikke givet Tendens til forværring + farvestof i 9 af 14 test	Undersøgt >3 timer efter indtagelsen – effekten kan være klinget af
Spring 1981 (65) USA	6 børn, 8-13 år	Hyperaktiv (d)	Randomiseret dobbelblindet overkryds- ningsstudie	Blandede farvestoffer (26 mg) i kager	Til lejligheden udviklet vurderingsskala og CGI- I	Ingen signifikant forskel på dage +/- farvestof. 2 børn viste tegn på effekt, men ingen effekt ved gentagelse i den ene	Få deltagere. Større børn. Hyppige diætbrud.
Conners 1980 (63) USA	9 børn, 5-10 år	Hyper-kinetic reaction of childhood (a)	Randomiseret dobbelblindet overkryds- ningsstudie	Blandede farvestoffer (15 mg) i kager	Til lejligheden udviklet vurderingsskala Andre test Accelerometer	Ingen signifikant forskel på dage +/- farvestof.	Få deltagere og ingen forældrevurdering. Lav dosis (iflg. forfatter). Ikke test af adfærd i dagligdag.
Williams 1978 (61) England	28 børn, 5-12 år	Hyperaktiv (a)	Randomiseret dobbelblindet overkryds- ningsstudie	Blanding af farvestoffer (ukendt dosis) i kager + medicin el. placebo	Conners iflg. forældre og lærer	Farvestoffer forværrede ADHD-symptomer lidt - uafhængigt af medicin	7 af 28 børn efter- følgende tolket som fejldiagnosticeret
Levy 1978 (52) Australien	22 børn, 4-8 år	Hyperaktiv (a)	Randomiseret dobbelblindet overkrydsnings- studie	Tartrazine (2 mg) i kager	Conners iflg. forældre og lærer CPT og andre test	Ingen signifikant forskel på dage +/-farvestof. Forværring hos de yngste børn iflg. forældre	Lille dosis af farvestoffer
Goyette 1978 (45) USA	<u>Del 1:</u> 16 børn 7-11 år <u>Del 2:</u> 8 børn 3-8 år	Hyperaktiv (d)	Randomiseret dobbelblindet overkrydsnings- studie	Blandede farvestoffer i kager Doser og stoffer ikke beskrevet	Conners iflg. forældre og lærer Anden test	<u>Del 1:</u> Ingen forskel. 3 af 16 børn reagerede <u>Del 2:</u> Effekt på yngre børn, når deres symp- tomer registreres i 3 timer efter indtagelse	Uklart, hvor børnene er fundet
Harley 1978 (54) USA	9 børn Ca. 9 år	Hyperaktiv (a el. b)	Randomiseret dobbelblindet overkrydsnings- studie	Blandede farvestoffer (26 mg) i kage el. chokolade	Conners iflg. forældre og lærere Klasseobservation Andre test	Ingen signifikant forskel på dage +/- farvestof. Tydelig forskel hos ét barn.	Fortsættelse af forsøg på samme gruppe (Se tabel x side xx)
Levy 1978 Australien	8 børn Ukendt alder	Hyperaktiv (a)	Randomiseret dobbelblindet overkrydsnings- studie	Tartrazine (4 mg) i kager	Conners iflg. forældre og CGI-I	Tendens til værre symp- tomer med farvestoffer, men ikke signifikant	Få deltagere Lille dosis
Rose 1978 (59) USA	2 børn 8 år	Hyperaktiv (a)	Randomiseret dobbelblindet overkrydsnings- studie	Tartrazine (1,2 mg) i kager	Klasseobservationer	Forværring på dage med farvestoffer i begge børn	Ikke standard ADHD- mål Kun to deltagere Lille dosis
Mattes 1978 (58) USA	1 barn, 10 år	Hyperaktiv (a)	Dobbelblindet overkrydsnings- studie	Blanding af farvestoffer (ukendt dosis) i kager	Conners iflg. forældre og lærere	Forværring på dage med farvestoffer iflg. forældre (mor gættede 9/10), men ikke iflg. lærer.	Studie af enkelt barn

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

8.1.2 Eliminationsdiæter

Resumé

- Eliminationsdiæter er en metode, som anvendes til at identificere børn, hvis adfærd påvirkes af faktorer i kosten.
- Det foregår ved, at man i en periode sætter barnet på en ekstremt restriktiv diæt bestående af få fødevarer og herefter introducerer én fødevarer ad gangen, mens man observerer, om det får barnet til at ændre adfærd.
- Metoden er besværlig og langvarig og bør kun gennemføres med støtte fra professionelle med kendskab til ernæring.
- Effekten er undersøgt i 7 undersøgelser, der inkluderede mellem 26 og 100 børn.
- Alle disse undersøgelser fandt, at nogle børn oplevede betydelig bedring i deres ADHD-symptomer ved at følge diæten på kort sigt.
- Der er ingen studier af diætens effekt på længere sigt eller af deres ernæringsmæssige lødighed.
- På grund af forskellige metodemæssige problemer ved undersøgelserne, og da diæten er indgribende og stigmatiserende, bør effekten af diæterne undersøges bedre.

Hvad er eliminationsdiæter?

Som praktisk konsekvens af, at der ikke findes nogen entydig hypotese om, hvad børn med ADHD ikke kan tåle, ej heller hvorfor, har man forsøgt sig med såkaldte eliminationsdiæter, også kaldet "oligo-antigene diæter" eller "few foods diets".

Metoden ligner den, som kan anvendes til at identificere fødevarerallergier: Barnet bliver gennem nogle uger sat på en ekstremt restriktiv diæt, hvor det kun må spise ganske få fødeemner. Hvis barnets symptomer reduceres i denne periode, antager man, at barnets ADHD er kostfølsom, hvilket vil sige, at dets symptomer delvis skyldes reaktioner på noget i kosten. I så fald vil man forsøgsvis introducere fødevarer én efter én og observere, om det udløser reaktioner og på den måde finde ud af, hvad barnet ikke kan tåle (74). Diæten er altså ikke ment som en *behandling*, men snarere som en slags *diagnostisk metode* til at udpege børn, som reagerer på noget i kosten.

Eliminationsdiæt er anvendt i to design. I det ene design benyttes en *negativliste*, så man udelukker fødevarer, der er kendt for at udløse overfølsomhedsreaktioner såsom mælkeprodukter, hvede, soja, majs, gær, citrusfrugter, æg, chokolade og peanuts samt kunstige farvestoffer og konserveringsmidler. Dette design bruges i to undersøgelser (69;75). I det andet design har man en begrænset *positivliste* over tilladte fødevarer. Den kan bestå af to slags kød: kalkun og lam, to slags kulhydrater: ris og kartofler, to slags grøntsager: kål og gulerødder og to slags frugt: æble og banan. Hertil olie, salt, vand og æblejuice (3;67;68;74;76).

I alle undersøgelserne, med undtagelse af det dobbeltblindede forsøg af Schmidt fra 1997 (76), blev enkelte ekstra fødevarer tilladt, individuelt tilpasset barnet og familiens præferencer. Hvis barnet ikke havde fået det bedre efter to uger, blev diæten indskrænket yderligere. Hvis der fortsat ikke var bedring, blev det konkluderet, at barnet ikke havde effekt af diæt.

Hvorfor interesse for eliminationsdiæter i forbindelse med ADHD?

Der er ikke nogen velunderbygget teori om, hvorfor symptomerne hos børn med ADHD skulle blive værre af bestemte fødevarer. At man har forsøgt det, udspringer af, at nogle forældre har oplevet en forværring hos deres barn, når det spiste bestemte ting (50). Der er foreslået mulige mekanismer, som kan forklare, at nogle fødevarer skulle forværre ADHD-symptomer, men de er spekulative.

Mest oplagt er det måske at undersøge, om effekten kunne være udtryk for en slags allergi. Et systematisk review undersøgels fra 2010 tyder på, at børn med ADHD har flere allergiske sygdomme (fx eksem, høfeber, astma) end andre børn, men finder, at sammenhængen primært gælder eksem (77). Den fundne sammenhæng kan måske skyldes, at ADHD-symptomerne forveksles med "the allergy irritability syndrome" (78), hvor allergiske symptomer (kløe, vejrtrækningsbesvær) kan give ubehag og dårlig søvn, som hos nogle børn viser sig som uro og koncentrationsbesvær. Sammenhængen er dog langt fra entydig: Studierne af eliminationsdiæter finder modstridende resultater med hensyn til, om de børn, der reagerer, har allergi eller ej, og de fleste forfattere konkluderer, at fænomenet ikke kan forklares ved allergi i klassisk forstand. Det er derfor foreslået, at ADHD hos nogle kunne være en overfølsomhedssygdom i sig selv (79;80), som ikke skyldes en normal allergisk mekanisme, men en anden type reaktion, ligesom cøliaki, der er en form for glutenoverfølsomhed. Mindre studier har fundet overrepræsentation af både cøliakiantistoffer hos ADHD-patienter (81) og af ADHD-symptomer blandt cøliakipatienter samt bedring af disse på glutenfri diæt (82), men sammenhængen er langt fra udtalt nok til at kunne forklare det antal børn, der tilsyneladende bedres på eliminationsdiæt. I forlængelse heraf er det foreslået, at antistoffer mod fødevarer i børnenes blod af typen som kaldes "IgG-antistoffer" kan forudsige, hvilke fødevarer der øger ADHD-symptomerne (83). Et stort studie synes dog med nogen sikkerhed at fastslå, at dette ikke er tilfældet (3).

En anden mekanisme, der er foreslået, er, at nogle proteiner i kosten har morfinlignende egenskaber. Dette er især rejst som en hypotese blandt børn med autisme, som man mener, kan have en mere utæt tarm, der lader hele ufordøjede proteiner med morfinlignende virkning komme ind i blodbanen (84;85). Denne teori er kontroversiel og handler som udgangspunkt om børn med autisme og ikke ADHD. Efter at et delvis dansk studie i 2010 forsøgte at behandle autistiske børn ud fra denne teori med mælke- og glutenfri diæt, er teorien dog også blevet nævnt i forhold til børn med ADHD. Studiet viste nemlig fortrinsvis effekt på de autistiske børns ADHD-symptomer. Da disse børn ikke havde ADHD, er det dog usikkert, hvad det betyder. Der er ikke fundet nogen studier, som undersøger denne strategi ved behandling af børn med ADHD.

En tredje mulig mekanisme er påvirkning af tarmfloraen (86;87). Man er blevet opmærksom på, at signaler fra tarmen kan påvirke hjernen, og at sammensætningen af bakterier i tarmen måske kan være afgørende (88). Det er derfor foreslået, at nogle af de adfærdsmæssige effekter, man har observeret ved kostinterventioner, kan skyldes effekt på tarmfloraen (89). Der er ikke fundet studier af betydningen af tarmfloraen hos børn med ADHD.

Sammenfattende må det konkluderes, at vi er langt fra at forstå, hvorfor nogle fødevarer måske kan forværre ADHD-symptomerne.

Effekt af eliminationsdiæter på ADHD-symptomer

Der blev fundet ni undersøgelser, som beskæftigede sig med restriktive eliminationsdiæter til at identificere kostfølsomme børn med ADHD. Af disse blev to ekskluderet (90;91), fordi de omhandlede diætens virkning på søvnproblemer, psykosomatiske symptomer og sengevædning.

Fire undersøgelser er ukontrollerede studier, hvor børnene sættes på diæt, og deres symptomer før og efter diæt sammenlignes. I alle disse studier er der beskrevet blindet reintroduktion efter diæten, hvor man har givet børnene fødevarer, man mistænker for at kunne ændre deres adfærd (67-69;75). To undersøgelser, begge af Pelsser og medarbejdere, havde en åben kontrolgruppe, som ikke fik diæt, men vejledning i sund kost (3;74). En undersøgelse af Schmidt og medarbejdere var et dobbeltblindet kontrolleret forsøg, hvor hverken barnet eller forældrene vidste, hvornår barnet var på diæt (76).

Med en enkelt undtagelse er disse undersøgelser alle publiceret mellem 1985 og 2011 og er således generelt nyere end studierne af andre diæter. Hvor "Feingold diæten" (uden farvestoffer) fortrinsvis er undersøgt i USA og Australien, kommer eliminationsstudierne oftere fra Europa. I undersøgelserne indgik mellem 26 og 100 børn, hvilket gør resultaterne mere pålidelige end undersøgelserne af farvestoffer, som havde færre deltagere. I *tabel 3* og *4* ses en beskrivelse af studierne med kontrolgruppe og uden kontrolgruppe og resultatet af blindede reintroduktionsforsøg.

Effekt i ukontrollerede forsøg

I studierne uden kontrolgruppe oplevede en betydelig del af børnene bedring på diæt. Dette må tolkes med forbehold, idet det er ukontrollerede studier, hvor symptomerne før diæten sammenlignes med symptomerne efter. En del af effekten kan skyldes, at der sker noget andet, end der plejer, at strukturen i familien ændres som følge af diætinterventionen, eller simpelthen at barnets tilstand bedres spontant over tid (67-69;75).

Effekt i de blindede reintroduktionsstudier

Tre af de ukontrollerede forsøg beskriver efterfølgende forløbet af dobbeltblindet reintroduktion. Her fik deltagerne enten en fødevarer, man havde fundet, at de reagerede på ved en åben reintroduktion, eller placebo. Fødevareren blev hvis muligt givet som kapsler eller var gemt i fx suppe eller juice. Mellem 68 % og 79 % af børnene reagerede tydeligt med forværring i ADHD-symptomer, når de blev udsat for den mistænkte fødevarer i forhold til placebo.

Disse tre blindede reintroduktionsstudier har to væsentlige pointer: *For det første* sandsynliggør de, at fænomenet er reelt: Der findes nogle børn med ADHD, som ret konsekvent synes at få forværrede ADHD-symptomer, når de udsættes for bestemte fødevarer, og dette kan reproduceres ved blindede forsøg. *For det andet* viser det, at en del af dem, der tilsyneladende får det bedre på diæt og reagerer ved efterfølgende åben reintroduktion, ikke nødvendigvis reagerer på en efterfølgende blindet reintroduktion.

Effekt i kontrollerede forsøg

Alle tre kontrollerede forsøg viste en tydelig bedring på mellem 25 % og 73 % af børnene, som fik eliminationsdiæt, mens børnene i kontrolgruppen ikke oplevede væsentlig bedring. Nedenfor beskrives alle tre studier mere detaljeret.

I det dobbeltblindede kontrollerede forsøg af Schmidt og medarbejdere i 1997 blev 49 børn, som var nydiagnosticeret med ADHD og/eller adfærdsforstyrrelse, randomiseret til enten eliminationsdiæt eller en diæt baseret på normale fødevarer i 9 dage, hvorefter de i 9 dage fik det modsatte. Børnene var indlagt under forsøget og fik al deres mad fra hospitalets køkken. Maden blev tilberedt, så man ikke kunne kende forskel på de to diæter. Børnene havde signifikant færre symptomer, når de fik eliminationsdiæt, end når de fik den normale mad. Forskellene var signifikante ved alle de tre metoder, der blev anvendt til at vurdere effekten af interventionen. Effekten var ikke stor for børnene i gennemsnit, men dækkede over, at 25 % af børnene oplevede en betydelig forbedring af eliminationsdiæten.

Efter kostforsøget gennemgik alle børnene et behandlingsforsøg med methylphenidat (Ritalin). 44 % af børnene forbedrede deres symptomer på medicin, hvilket var betydeligt mere end de 25 %, der fik det bedre på diæt, men for dem, der responderede, var ændringen i ADHD-symptomer lige så stor ved diæt som ved medicin. Det blev bemærket, at 3 af de 49 børn i studiet kun fik forbedrede symptomer af diæt, ikke af medicin. Styrken ved dette studie er, at det inkluderede uselekterede, nydiagnosticerede børn med ADHD på en almindelig børnepsykiatrisk afdeling. At det foregår under indlæggelse er både en styrke og en svaghed. En styrke, fordi forholdene og kosten kan kontrolleres bedre, og fordi det er muligt at gennemføre objektive

observationer. En svaghed, fordi det ikke er sikkert, at resultaterne kan overføres fra forsøgssituationen til hverdagslivet, og fordi der ikke er nogen forældrevurderinger med, som ellers er det, man ofte bruger, når man vurderer interventioner til ADHD. Det skal også bemærkes, at der var færre, der havde gavn af medicin, end man normalt forventer blandt børn med ADHD. Dette kan måske forklares ved, at en del af børnene ikke havde ADHD, men adfærdsforstyrrelse.

I studiet af Pelsser og medarbejdere fra 2009 (74) blev 27 børn med ADHD ved lodtrækning udvalgt til enten at få eliminationsdiæt i 5 uger eller til at komme på en venteliste. Ifølge forældrene fik 11 ud af 15 børn i interventionsgruppen det bedre, mens der ikke var bedring hos nogen af børnene i kontrolgruppen. Bedring blev i dette studie defineret som 50 % reduktion i barnets symptomer i forhold til før-diæten. Ikke alle lærevurderingerne var udfyldt, men de viste samme tendens. En del af børnene i interventionsgruppen opfyldte ikke længere kriterierne for ADHD efter forsøgets afslutning. Der blev ikke beskrevet nogen efterfølgende blindet reintroduktion, hvor det blev afgjort, præcis hvad det var, børnene reagerede på.

Samme forskningsgruppe gennemførte i 2011 det hidtil største studie på området (3). Her blev 100 børn ved lodtrækning udvalgt til at få enten 5 ugers eliminationsdiæt eller til at få instruktioner i sund kost. I gruppen, som fik eliminationsdiæt, oplevede 32 af 50 børn bedring svarende til mindst 40 % reduktion i symptomer målt med Connors skala, både når deres forældre og når deres lærere vurderede dem. Ingen i kontrolgruppen oplevede signifikant ændring af instruktionen i sund kost. Efterfølgende blev der gennemført åben reintroduktion med tre forskellige fødevarer til hvert barn, en uge ad gangen. Fødevarerne var udvalgt, så halvdelen af børnene fik fødevarer, som de havde IgG-antistoffer i blodet mod, og halvdelen fik fødevarer, de ikke havde IgG-antistoffer mod. Omkring en tredjedel af reintroduktionerne udløste tilbagefald, præcis lige mange med "høj-IgG-fødevarer" som med "lav-IgG-fødevarer". Man havde bevidst fravalgt fødevarer, som barnet havde IgE-antistoffer mod, som ofte ses ved almindelig fødemiddelallergi. Det er ikke beskrevet, hvilke fødevarer der hyppigst udløste forværring i symptomer.

Studierne har forskellige metodemæssige problemer:

Rekruttering

Børnene er, bortset fra et enkelt studie (76), rekrutteret blandt familier, som formentlig er interesseret i kost.

Diagnose

Et studie inkluderede både børn, som havde adfærdsforstyrrelse og/eller ADHD (76), men det var dog kun to af studiets 49 børn, som ikke havde ADHD. I et studie (68) havde børnene enten hyperkinetisk syndrom eller hyperaktivitet som en fremtrædende egenskab ved en adfærdsforstyrrelse. I to studier var det tilsyneladende en læge med speciale i allergi, der afgjorde, om børnene kunne deltage (men nogle af børnene havde fået en ADHD-lignende diagnose fra en anden læge) (69;75). I Pelssers to undersøgelser var børnene diagnosticeret af en "erfaren børnelæge" (3;74).

Manglende blinding

I alle studier bortset fra ét var børnene og forældrene klar over, hvornår der blev givet diæt (92). I disse undersøgelser må man forvente, at en del af den observerede effekt skyldes placebo-effekt. Da diæten er meget restriktiv, må man desuden formode, at det kræver megen struktur og regelmæssighed at overholde den. Man ved, at struktur og regelmæssighed har gavnlig betydning for børn med ADHD og således kan påvirke udfaldet. Dog viste de fire studier, som omfattede en blindet del, også en effekt (67;68;75;76), og her kan effekten altså ikke alene tilskrives placebo-effekt.

I studierne argumenteres for, at man ikke kan blinde familierne, når man sætter dem på en individuelt skræddersyet diæt, hvor man tilføjer og fjerner fødeemner efter barnets symptomer (3). Andre store studier, som har haft betydning for behandlingen af ADHD, har heller ikke været blindet, fordi man også her lagde vægt på at tilrettelægge behandlingen individuelt. Dette gælder for eksempel MTA-studiet (et studie af kombinationen af medicinsk og adfærdsbehandling) (93).

Frasortering

Flere af studierne har en betydelig indbygget frasortering, således at kun en lille andel af dem, der prøver diæten, ender med at gennemføre dobbeltblindet reintroduktion: For eksempel i Carters undersøgelse, hvor 84 børn startede på eliminationsdiæt (67). Heraf gennemførte 78 børn diæten i 3-4 uger. Af disse fik 59 børn det bedre. Da disse efterfølgende blev udsat for åbne reintroduktion var der 47 som reagerede på nogle af de fødevarer der blev givet. Kun 19 af børnene deltog i det dobbeltblindede placebo-kontrollerede reintroduktionsforsøg, og af dem var der 14 der havde en tydelig reaktion, der bekræftede fundet ved den åbne reintroduktion. Dette illustrerer, at selv i et forskningsprojekt med opmærksomhed på at fastholde patienterne i forsøget er det kun et mindretal, som ender med at gennemføre udredningsforsøgene og have en afklaret diæt, der kan reducere deres symptomer. Spørgsmålet er i den forbindelse, hvad der sker med de øvrige deltagere? Fortsætter de med en diæt? Og hvor velunderbygget er den?

Varighed

Alle undersøgelserne er gennemført over relativt kort tid. Det længste studie er på 9 uger (3). Det er uvist, hvor meget effekten klinger af efter den første tid på diæten. Som beskrevet er eliminationsdiæt ikke tænkt som *behandling*, men som en *metode* til at identificere børn, hvis adfærd påvirkes af faktorer i kosten. Den egentlige behandling er den diæt, barnet skal følge, når man har fundet ud af, hvilke fødevarer der er skyld i reaktionerne. Der er ingen studier, der beskriver dette, hverken hvor restriktiv den endelige diæt er, eller hvor godt den fungerer som *behandling*.

To studier undersøgte, hvor mange af de inkluderede børn der fortsatte på diæten efter studiets afslutning: Rapp fandt ved en opfølgingsundersøgelse efter 18 måneder, at 12 af de oprindelige 24 børn fortsat fulgte en modificeret diæt, hvoraf 7 angav vedvarende udtalt bedring i forhold til udgangspunktet (69). Egger fandt, at 75 % af de oprindeligt inkluderede fortsat fulgte en modificeret diæt efter en uspecificeret opfølgingsperiode (68), men ingen af de to angav, hvordan deres symptomer var.

Konklusion i andre litteraturgennemgange

Flere tidligere litteraturgennemgange har undersøgt litteraturen om eliminationsdiæters effekt på ADHD (50;73). Senest har Nigg og medarbejdere gennemført en metaanalyse af blindede studier af eliminationsdiæter, hvor de dog også har medtaget studier, der undersøgte effekten af diæter uden farvestoffer. De konkluderer, at eliminationsdiæter har en signifikant effekt på symptomerne hos nogle børn med ADHD, og at effekten er betydelig nok til at være relevant i dagligdagen (73).

Konklusion

Sammenfattende fandt alle 7 publicerede studier en tydelig effekt på ADHD-symptomer hos nogle af de børn, der blev sat på eliminationsdiæt. De tre studier, hvor dobbeltblindet reintroduktion blev gennemført, og det dobbeltblindede diætestudie sandsynliggør, at effekten af eliminationsdiæt er reel: Der findes børn, hos hvem ADHD-symptomer med sandsynlighed kan tilskrives indtagelsen af bestemte fødevarer. Det er bemærkelsesværdigt, at en del børn i Pelssers studie, som havde svære symptomer inden studiet, tilsyneladende opførte sig som raske børn, efter de var startet på diæt, både når forældrene og lærerne vurderede dem (3). Det er også interessant, at nogle børn i Schmidts dobbeltblindede diætforsøg tilsyneladende ikke responderede på

medicinsk behandling, men kun på diæt (76). Trods metodemæssige begrænsninger må undersøgelser med så positive resultater give anledning til eftertanke. Imidlertid er en restriktiv diæt til børn ikke uproblematisk, og det har betydning, hvis man overvejer at bruge det som del af en behandling.

Ingen af studierne angiver, hvad børnene synes om at følge diæten. Det er velkendt, at andre patienter, der følger en diæt ved andre kroniske sygdomme, kan opleve det som belastende, stigmatiserende og besværligt i sociale sammenhænge. Af samme grund er diætbrud et hyppigt problem (94;95). Formentlig er børn med ADHD ikke anderledes på dette område (68). Dertil kommer, at en usuperviseret eliminationsdiæt, som følges i længere tid, risikerer at være ernæringsmæssigt underlødigt. Af disse årsager understreges det, at hvis man forsøger at behandle et barn med ADHD med eliminationsdiæt og efterfølgende reintroduktion, bør det foregå under kyndig rådgivning fra sundhedspersonale og diætister (74;91). Dermed kan disse diæter blive ganske ressourcekrævende. I et sundhedsvæsen, og for den sags skyld i familier med begrænsede midler, skal man prioritere sine kræfter. At fokusere på diæt og reintroduktioner kan tænkes at fjerne fokus fra andre tiltag, som kunne hjælpe barnet i skolen, i hjemmet og blandt dets kammerater.

Hele processen, fra eliminationsdiæt over reintroduktion til en færdig diæt, tager meget lang tid, ofte omkring et år (3). De dobbeltblindede reintroduktioner illustrerer, at man ikke nødvendigvis kan regne med resultatet af åbne reintroduktioner, og ideelt bør reaktioner bekræftes med dobbeltblindede reintroduktioner. Dette vil gøre processen endnu længere. Man kan tvivle på, hvor mange familier der "hænger på" så længe.

Disse uafklarede områder gør, at man må afvente yderligere studier for at afgøre, om effekten står mål med indsatsen, før man kan anbefale eliminationsdiæter til børn med ADHD. Spørgsmål, der skal besvares, er blandt andet:

- Hvordan er effekten af eliminationsdiæter på almindelige patienter med ADHD, hvis familier ikke i forvejen er specielt interesseret i kost?
- Hvad synes børnene om diæten? Vil de spise den?
- Hvor mange gennemfører hele forsøget med eliminationsdiæt og efterfølgende reintroduktion?
- Hvor restriktiv er den "endelige" diæt? Hvor ernæringsmæssigt lodig?
- Hvor mange symptomer har de børn, der efter et års tid ender med at have en afklaret diæt?
- Hvordan kan behandlingen indpasses i det nuværende behandlingssystem? Hvor mange ressourcer kræver den fra behandlerne?
- Kan man på forhånd sandsynliggøre, hvilke børn der vil have gavn af diæten?
- Er der fødevarer, børnene med større sandsynlighed reagerer på end andre, så den praktiske gennemførelse kunne blive lettere?
- Kan vi nærme os en biologisk forståelse af "fødevarerefølsom" ADHD?

Tabel 3 Eliminationsstudier uden kontrolgruppe

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Boris 1994 (75) USA	26 børn 3-11 år	ADHD (a)	Ukontrolleret diæt-forsøg, herefter randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsforsøg	Diæt i 2 uger -> Åben reintroduktion -> Blindet reintroduktion	Conners iflg. forældre	Bedring med diæt hos 73 % Signifikant færre symptomer ved mistænkte fødevarer end placebo.	Diagnose stillet af allergilæge
Carter 1993 (67) England	78 børn 3-12 år	ADHD (a)	Ukontrolleret diæt-forsøg, herefter randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsforsøg	Diæt i 3 uger -> Åben reintroduktion -> Blindet reintroduktion	Conners iflg. forældre Psykologvurdering Andre test	Bedring med diæt hos 76 % Signifikant flere symptomer ved mistænkte fødevarer end placebo iflg. forældre, psykolog og test	Stor frasortering: 78 starter, 19 gennemfører blindet reintroduktionsforsøg, 14 reagerer på dobbeltblindet reintroduktion.
Egger 1985 (68) England	76 børn 2-15 år	Hyperkinetisk syndrom eller hyperaktivitet med adfærdsforstyrrelse (a)	Ukontrolleret diæt-forsøg, herefter randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsforsøg	Diæt i 3 uger -> Åben reintroduktion -> Blindet reintroduktion	Conners iflg. forældre Psykologvurdering Accelerometer Andre test	Bedring med diæt hos 82 % Signifikant færre symptomer ved mistænkte fødevarer iflg. forældre, psykolog og test, men ikke accelerometermåling	Stor frasortering: 76 starter, 22 reagerer på dobbeltblindet reintroduktion.
Rapp 1978 (69) USA	24 børn 5-16 år	Hyperaktive (a)	Ukontrolleret diæt-forsøg.	Diæt i 1 uge. -> Åben reintroduktion	Generel forældrevurdering	Bedring med diæt hos 50 % af børnene	Uspecificeret effektmål.

Tabel 4 Eliminationsstudier med kontrolgruppe

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Pelsser 2011 (3) Holland /Belgien	100 børn 4-8 år	ADHD (a)	Ikke-blindet, randomiseret, kontrolleret forsøg	Eliminationsdiæt eller instruktion i sund kost i 5 uger	Conners iflg. forældre og lærer ADHD Rating Scale (ADHD-RS).	Signifikant færre symptomer på eliminationsdiæt iflg. forældre og lærer Bedring hos 64 % af børnene.	Stort studie – men ublindet. Definerer bedring til 40 % reduktion. Angiver ikke effekt på længere sigt eller den endelige restriktionsdiæt.
Pelsser 2009 (74) Holland	27 børn 3-8 år	ADHD (a)	Ikke-blindet, randomiseret, kontrolleret forsøg	Eliminationsdiæt eller venteliste i 5 uger	Conners iflg. forældre og lærer ADHD-RS	Signifikant færre symptomer på eliminationsdiæt Bedring hos 73 %	Definerer bedring til 50 % reduktion.
Schmidt 1997 (76) Tyskland	49 børn 6-12 år	ADHD og/eller adfærdsforstyrrelse (a) (få uden ADHD)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie under indlæggelse.	Eliminationsdiæt eller placebo-diæt hver i 9 dage.	Conners iflg. observatør.	Signifikant færre symptomer på eliminationsdiæt Bedring hos 25 %	Blindet og overkrydset Ikke alle har ADHD. Få (44 %) bedres af methylphenidat.

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

8.1.3 Sukker og Sødemidler

Resumé

- Mange forældre kæder sukker sammen med hyperaktivitet.
- En række videnskabelige studier især fra 1980'erne har undersøgt sammenhængen mellem sukker og ADHD-kernesymptomerne.
- Sukker i kosten lader ikke til at forværre ADHD-symptomer hos børn med ADHD.
- Konklusionen bygger på få og mindre stærke studier.
- To studier undersøger effekten af sødemidlet aspartam, men finder ingen effekt på ADHD-symptomerne.

Hvad er sukker?

Sukker er en fællesbetegnelse for en type af kulhydrater. I daglig tale bruges ordet "sukker" oftest om kulhydratet sukrose. Sukker kan indtages via fødevarer med naturligt indhold af sukker, fx frugt og mælk, men størstedelen fås i form af tilsat sukker fra især slik, kage, sodavand og saftvand (96). Sukker bidrager kun med energi og ikke med næringsstoffer, som vitaminer og mineraler gør. Et højt sukkerindtag giver derfor risiko for en ensidig og mangelfuld kost med et højere energiindhold, end vi har brug for. Mange fødevarereproducenter laver derfor "sukkerfri" alternativer til deres produkter. For at opnå den samme søde smag tilsættes kunstige sødemidler, der kun i mindre grad eller slet ikke kan udnyttes af kroppen til energi. Eksempler på kunstige sødemidler er aspartam og sakkarin.

Hvorfor interesse for sukker i forbindelse med ADHD?

Mange forældre oplever, at deres børn bliver mere "hurtigkørende", når de får sukker. Spørgsmålet er, om det skyldes sukkeret eller de omstændigheder, der ofte er til stede, når de spiser det (børnefødselsdage, højtid osv.). Dette er særligt relevant for børn med ADHD, idet børn med ADHD ofte har svært ved ustrukturerede aktiviteter og med store grupper og fester (97). Hyperaktivitet er det ADHD-kernesymptom, der oftest har været kædet sammen med sukkerindtag.

Der er to fremherskende teorier om, hvordan sukkerindtag kan hænge sammen med adfærdændringer, dels teorier om ustabil blodsukker, dels egentlig "overfølsomhed" over for sukker (98). Teorier om ustabil blodsukker baserer sig på, at blodsukkeret stiger umiddelbart efter indtag af sukker. Herefter reagerer bugspytkirtlen ved at udskille insulin, som får blodsukkeret til at falde kort tid efter. Det bratte fald skulle give psykiske reaktioner, bl.a. i form af irritabilitet og hyperaktivitet (99;100). Teorier om overfølsomhed over for sukker er baseret på enkeltstående beskrivelser af patienter, som reagerer voldsomt på sukkerindtag med hovedpine, irritabilitet og alment ubehag (101;102), uden at mekanismen er nærmere kendt.

Desuden er der for nylig fremsat en ny hypotese baseret på dyreforsøg. Udgangspunktet er, at sukker kan opfattes som et misbrugsstof, der giver forandringer i hjernen. Hypotesen lyder, at langvarigt og højt indtag af sukker kan give ADHD-lignende symptomer, idet det sløver hjernens naturlige belønningssystem (103).

Flere undersøgelser kunne tyde på, at der er en sammenhæng mellem et højt sukkerindtag og ADHD-lignende symptomer hos børn (14;15;104), men spørgsmålet er, om der er tale om et omvendt årsagsforhold: At de spiser sukker, fordi de er hyperaktive og impulsive, og ikke at de er hyperaktive, fordi de spiser sukker. Samtidig har man i et studie iagttaget, at mødre, der tror, deres børn spiser sukker, opfatter dem som mere hyperaktive og opfører sig mere kontrollerende og kritisk over for dem (105). Det er et vigtigt argument for, at forældre og lærere ikke bør vide, om barnet har fået sukker eller ej, før de vurderer barnets adfærd.

Det kunstige sødemiddel aspartam er i mange undersøgelser af sukker benyttet som placebo. I starten af 1980'erne begyndte man dog at få en mistanke om, at aspartam i sig selv kunne ændre børnenes adfærd (106).

Nedenfor gennemgås studier, der søger at svare på spørgsmålene:

- Får børn med ADHD forværring i deres symptomer, når de får sukker?
- Får børn med ADHD forværring i deres symptomer, når de får aspartam?

Effekt af sukker på ADHD-symptomer

Der blev i alt fundet fem undersøgelser, der ser på, om sukker påvirker ADHD-symptomerne, heraf et ukontrolleret studie (*tabel 5*) (69) og fire placebo-kontrollerede studier (*tabel 6*) (101;102;107;108). Én af disse fem undersøgelser samt en sjette undersøgelse (*tabel 7*) har forsøgt at afklare, om sødemidlet aspartam i sig selv påvirker ADHD-symptomerne (108;109).

De fem undersøgelser af sukker har 16-50 deltagere mellem 5 og 17 år. Alle deltagerne havde en diagnose, der kan sammenlignes med ADHD på det tidspunkt, undersøgelserne blev udført (ADD-H, hyperkinetisk forstyrrelse eller hyperaktivitet). Undersøgelserne er designet som randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede overkrydsningsstudier. I fire af undersøgelserne serverede de sukker eller placebo opløst i en drik (101;102;107;108) og mængden af sukker i drikken lå på 35-75 g. Deltagerne indtog sukker- eller placebo-drikken i 1-2 dage hver. Faste eller ej før sukkerindtaget syntes ikke til at ændre på resultatet (102). I studiet af Rapp benyttedes en anden tilgang (69). Deltagerne undgår en række madvarer i en uge, hvorefter der bliver introduceret én ny sukkerholdig madvare hver dag. Hvis barnet reagerer med ændret adfærd på sukker, gentages denne reintroduktion flere gange for at bekræfte resultatet. Undersøgelsen kan derfor betegnes som et åbent studie uden blindet placebo.

Kun ét af de fire blindede studier fandt en effekt (108). De benyttede imidlertid en computertest til at vurdere kostens effekt på barnet, hvilket menes at være mindre egnet end ADHD-symptomvurderingsskalaerne. De tre andre studier viste ingen effekt af sukker. Det åbne studie af Rapp finder, at 7 ud af 21 deltagere blev hyperaktive ved reintroduktion af sukker. Men da studiet ikke er blindet, kan forældrene, der vurderer børnenes adfærd, være påvirket af deres forventning om, at sukker har en effekt som beskrevet ovenfor (105).

Disse resultater skal dog af flere årsager betragtes med nogle forbehold:

For det første har alle undersøgelserne desværre få deltagere. Jo mindre forskel i effektmålet man kan forvente, desto større gruppe af børn skal der til for at dokumentere denne forskel. Derfor er der en risiko for, at små studier overser en eventuel ændring i ADHD-symptomerne. Den største undersøgelse (101) af dem, vi har gennemgået, med 50 børn, finder imidlertid ingen effekt af sukker.

For det andet målte de i alle studierne ændringer i ADHD-symptomer inden for nogle få timer efter indtagelsen af sukker (102;107;108). Undersøgelserne fokuserer således på kortvarige effekter af en akut sukkerbelastning. Ifølge to af de ovennævnte foreslåede mekanismer vil man formode at effekten kommer til udtryk relativt hurtigt efter et måltid, men den sidste og nyeste afhængighedshypotese foreslår, at effekt af sukker først ses efter et langvarigt sukkerindtag og det er altså ikke undersøgt i disse studier.

Tidligere litteraturgennemgange har bemærket, at de anvendte mængder sukker er lavere, end hvad et barn normalt spiser (110). Danske børn anslås at spise ca. 40 g sukker om dagen (96), og ud fra dette virker de doser, der anvendes i studierne, passende. Hvorvidt danske børn med ADHD generelt spiser mere sukker end andre danske børn, er uvist.

Endelig er undersøgelserne af sukker af ældre dato, hvor effektmål og ADHD-diagnosekravene var anderledes end i dag. Deltagerne kan derfor være forskellige fra de børn, der diagnosticeres med ADHD i dag. Og dermed kan det være, at resultaterne ikke umiddelbart kan overføres.

Sukker og børn, der ikke har ADHD

En række andre undersøgelser (98;111;112), hvor undergrupper af deltagerne har ADHD, har heller ikke fundet effekt af sukker på ADHD-symptomerne, ligesom man heller ikke har kunnet finde videnskabeligt belæg for, at sukker giver hyperaktivitet hos raske børn (113).

Effekt af aspartam på ADHD-symptomer

Tre af de omtalte sukkerundersøgelser benytter aspartam som placebo (102;107;108). Pga. mistanken om, at aspartam kunne have effekt i sig selv på ADHD-symptomerne, undersøgte Shaywitz og medarbejdere effekten af aspartam (109) i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret overkrydsningsstudie. Børnene fik ca. 1295 mg aspartam pr. dag over 2 uger og placebo i 2 uger. Man fandt ingen effekt af aspartam, som i denne undersøgelse blev anvendt i en dosis, der svarer til grænseværdien for et acceptable daglige indtag i Danmark (114). Wender & Solanto (108) valgte at benytte to former for placebo (aspartam og sakkarin) for ikke at overse en eventuel effekt af aspartam på ADHD-symptomerne. De fandt heller ingen effekt af aspartam på ADHD-symptomerne. Begge disse undersøgelser tyder altså på, at aspartam kan benyttes som uvirksom placebo.

Konklusion

Den foreliggende litteratur giver ikke grundlag for at fraråde sukker til børn med ADHD for at reducere deres ADHD-symptomer. Men der er hos børn generelt andre vigtige ernæringsmæssige grunde til at begrænse sukkerindtaget.

Table 5 Oversigt over åbne ukontrollerede undersøgelser af sukker

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Rapp 1978 (69) USA	24 børn, 5-16 år	Hyperaktiv (a)	Ukontrolleret studie og åben reintroduktion.	En uges eliminations-diæt uden sukker. Herefter reintroduceres fødevarerne enkeltvis.	Anden vurderingsskala iflg. forældre.	7 af 21 børn blev hyperaktive ved reintroduktion af sukker.	Uspecificeret effektmål. Ingen blindet reintroduktion.

Table 6 Oversigt over kontrollerede undersøgelser med sukker

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Wender 1991(108) USA	17 børn, 5-7 år	ADD-H (b)	Randomiseret delvis blindet overkrydsningsstudie	Sukkerholdig drik (35 g) eller placebo (drik med sakkarin eller aspartam)	Continuous Performance Test (CPT)	Signifikant øget impulsivitet efter sukkerindtag. Ingen signifikant forskel på de to slags placebo.	Delvis blindet
Milich 1986(107) USA	16 børn 6-9 år	ADD-H (a, b)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie	Sukkerholdig drik (ca. 50 mg) eller placebo (drik med aspartam)	Anden vurderingsskala iflg. lærere og støtteperson. Andre test.	Ingen signifikant forskel mellem sukker og placebo.	Kun drenge
Wolraich 1985(102) USA	16 børn i hver del 7-12 år	Hyperaktiv (a, b)	To randomiserede dobbeltblindede overkrydsningsstudier	Sukkerholdig drik (ca. 61 mg**) eller placebo (drik med aspartam)	Anden vurderingsskala iflg. observatør. CPT og andre test. Accelerometer.	Ingen signifikant forskel mellem sukker og placebo, uanset faste eller ej.	Kun drenge
Gross 1984(101) USA	50 børn 5-7 år	Hyperkinetisk syndrom (d)	Randomiseret blindet overkrydsningsstudie	Sukkerholdig drik (75 g) eller placebo (drik med sakkarin)	Bedring/forværring iflg. forældre.	Ingen signifikant forskel mellem sukker og placebo.	Alle forældre betragtede deres barn som sukkerfølsomt før forsøget. Uspecificeret effektmål.

Table 7 Oversigt over undersøgelser af sødemidler

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Shaywitz 1994(109) USA	15 børn, 5-13 år	ADD-H (d)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie.	Aspartam (ca. 1295 mg**) eller placebo (cellulose) i 2 uger.	Connors og anden vurderingsskala iflg. forældre og lærere. Andre test.	Ingen signifikant forskel mellem aspartam og placebo.	Alle har ADD-H undtagen én, som ikke beskrevet.

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

** Dosis beregnet efter vægt, enten baseret på angivet gennemsnitsvægt, eller på estimeret gennemsnitsvægt på 30 kg.

8.2 Kosttilskud, der kan reducere ADHD-symptomer

Det er velkendt, især fra områder af verden med fattigdom, at mangel på næringsstoffer kan føre til dårligere kognitiv udvikling. Af denne grund har man interesseret sig for, om børn med ADHD kunne mangle visse næringsstoffer, enten fordi de indtager mindre end raske børn, eller fordi deres omsætning heraf er anderledes. I forlængelse heraf har man undersøgt, om tilskud med visse næringsstoffer kunne reducere børns ADHD-symptomer. Der er flere forskellige næringsstoffer, som har været i søgelyset: Essentielle fedtsyrer, aminosyrer, mineraler som zink, jern og magnesium og forskellige vitaminer.

8.2.1 Essentielle Fedtsyrer

Resumé

- Essentielle fedtsyrer er nødvendige for at opretholde kroppens funktioner. Vi kan dog ikke selv danne dem, hvorfor de skal tilføres via kosten.
- Der er to familier af essentielle fedtsyrer, n-6 og n-3 fedtsyrer.
- Der er kun lavet få studier med n-6 fedtsyrer, og de viser ingen klar effekt på ADHD-symptomer.
- n-3 fedtsyren DHA findes primært i fiskeolie og påvirker specifikke signalstoffer i hjernen, som er kædet sammen med ADHD-symptomer.
- Børn med ADHD har lavere niveau af DHA i blodet end raske børn.
- Der er gennemført en række studier, der undersøger, om tilskud med fiskeolie reducerer ADHD-symptomerne.
- Resultaterne af disse studier er meget forskelligartede, og selvom nogle viser lovende effekter, er der ikke vist en klar positiv effekt af fiskeolietilskud.
- En væsentlig begrænsning ved studierne af fiskeolie er, at de oftest benytter meget lave doser og relativ kort behandlingstid.

Hvad er essentielle fedtsyrer?

Fedt i vores kost tilfører ud over energi de såkaldte essentielle fedtsyrer, som kroppen ikke selv kan danne. Der er to familier af essentielle fedtsyrer: n-3 og n-6 (eller omega-3 og -6). I dette afsnit benyttes de engelske forkortelser for fedtsyrerne, da det også er dem, man støder på i mange danske sammenhænge. På figur 5 ses de vigtigste flerumættede n-3 og n-6 fedtsyrer. Pilene mellem de forskellige fedtsyrer illustrerer, at fedtsyrerne linolsyre (LA) og alfa-linolensyre (ALA) i kroppen kan omdannes til de mere lang-kædede typer (115). Dokosahexaensyre (DHA) er formodentlig primæransvarlig for de nødvendige funktioner af n-3 fedtsyrer i kroppen. Videreomdannelsen af ALA er dog relativt ineffektiv, hvorfor det kan være nødvendigt at tilføre DHA direkte med kosten (116;117).

Essentielle fedtsyrer familier	n-3:	ALA → EPA → DHA
	n-6:	LA → GLA → AA

Figur 5. De væsentligste essentielle fedtsyrer i de to familier og deres indbyrdes omdannelse. ALA=alfa-linolensyre, EPA=eikosapentaensyre, DHA=dokosahexaensyre, LA=linolsyre, GLA=gamma-linolen syre, AA=arakidonsyre

Essentielle fedtsyrer spiller flere væsentlige roller i vores krop. n-6 fedtsyren primært i huden og som udgangspunkt for dannelse af visse lokalhormoner, mens n-3 fedtsyren DHA menes at spille en væsentlig rolle for hjernens udvikling og nervecellernes struktur og funktion. DHA har

bl.a. betydning for nervecellernes overlevelse, celledeling og påvirker tilsyneladende også kommunikationen mellem nervecellerne (118).

Ifølge de officielle danske anbefalinger bør indtaget af flerumættede fedtsyrer udgøre 5-10 energiprocent, hvoraf én energiprocent bør være n-3 fedtsyrer (115). Indtaget hos danske børn ligger i gennemsnit lidt under de 5 energiprocent (96). DHA og EPA findes især i fisk eller som fiskeolie-kosttilskud, mens planteolier (som valnødde-, soja- og rapsolie) er gode kilder til LA og ALA.

Der er ofte en interesse for forholdet mellem n-3 og n-6 fedtsyrer i kosten. Dette skyldes, at omdannelsen af ALA og LA til de øvrige essentielle fedtsyrer konkurrerer om samme omdannelsesenzym. Det kan derfor forskyde balancen mellem mængden af EPA og DHA i forhold til AA, hvis der indtages store mængder n-6 fedtsyrer og kun begrænsede n-3 fedtsyrer.

Det er typisk svært at bestemme det præcise indtag af n-3 fedtsyrer ved almindelig registrering af kosten. Det kan heller ikke lade sig gøre at måle ændringer i mængden af DHA og andre essentielle fedtsyrer i hjernen på levende mennesker. Ofte måler man derfor indholdet af essentielle fedtsyrer i blodet som markør for indtaget og som en tilnærmelse for hjernens indhold, idet man antager, at det, der er i blodet, afspejler tilførslen til hjernen (119).

Hvorfor interesse for essentielle fedtsyrer i forhold til ADHD?

Essentielle fedtsyrer og ADHD blev første gang kædet sammen i 1981 (120). Det er hovedsagligt DHA, og til dels EPA i fiskeolie, der har været interesse for i forhold til behandling af ADHD-symptomer. Der er særligt to grunde til, at interessen er faldet på disse n-3 fedtsyrer.

Først og fremmest har DHA vist sig at have betydning for hjernens funktion. Forsøg med rotter har vist, at både n-3 fedtsyremangel og fiskeolietilskud påvirker signalstofferne serotonin og dopamin (108-110). Især dopamin menes at spille en central rolle for udviklingen af ADHD-symptomer hos mennesker. Pga. DHAs indflydelse på disse nervesignaler har man opstillet den hypotese, at DHA-mangel kan skabe ubalance i hjernens signaler, som kommer til udtryk som manglende evne til at fokusere hos børn med ADHD (121).

For det andet har man i en række undersøgelser observeret, at børn med ADHD havde lavere koncentration af DHA i blodet sammenlignet med raske børn (18;122-124). En undersøgelse har også vist, at de børn med ADHD, som havde lavest DHA-niveau i blodet, havde de mest udtalte ADHD-symptomer (123). Der er endvidere målt afvigende blodniveauer af andre essentielle fedtsyrer hos børn med ADHD i forhold til raske børn og et ændret forhold mellem n-3 og n-6 fedtsyrer (18;122-124). Det lave DHA og den skæve ratio synes ikke at kunne forklares af et lavere indtag af essentielle fedtsyrer hos børn med ADHD sammenlignet med raske børn (122). Man har derfor overvejet, om børn med ADHD kunne have en anderledes omsætning af n-3 fedtsyrer end raske børn (122;125;126).

Effekt af essentielle fedtsyrer på ADHD-symptomer

Der blev i alt fundet 15 undersøgelser (127-141), der forsøger at besvare det overordnede spørgsmål: Får børn med ADHD et fald i ADHD-symptomer, hvis de indtager et kosttilskud med essentielle fedtsyrer? Studierne er udført fra 1980'erne og frem, langt de fleste i perioden 2000-2011.

Fælles for studierne er, at de alle er opbygget på den måde, at en gruppe børn med ADHD, hovedsageligt i alderen 6-13 år, får kosttilskud med essentielle fedtsyrer, oftest i form af fiskeoliekapsler. De fleste af studierne måler effekten på alle tre ADHD-kernesymptomer og bruger oftest Connors vurderingsskala til lærer og/eller forældre. Det er relativt nye studier med en forholdsvis ensartet diagnosticering af ADHD. De væsentligste forskelle er, at der gives

forskellige slags essentielle fedtsyrer i studierne, og en del af studierne er ukontrollerede interventioner. Men en overvejende del anvender en kontrolgruppe.

De fleste undersøgelser har fokuseret på n-3 fedtsyrerne DHA og EPA i fiskeolie. To af disse undersøgelser er ukontrollerede interventioner (*tabel 10*), mens de resterende er randomiserede, blandede interventioner med en kontrolgruppe, som får placebo (*tabel 11*). Fire af disse fiskeoliestudier har samtidig givet tilskud med n-6 fedtsyrer (typisk gamma-linolensyre (GLA)) (131;133;137;139). Tre undersøgelser har udelukkende set på effekten af andre essentielle fedtsyrer, primært LA og ALA. Heraf er der ét ukontrolleret studie (*tabel 8*), mens de to andre er kontrollerede studier (*tabel 9*).

Tilskud med planteolier

Der er beskrevet ét ukontrolleret studie (134), hvor deltagerne får et tilskud med ALA. I dette studie fandt man en bedring i ADHD-symptomerne efter intervention sammenlignet med symptomerne før interventionens start. Denne forskel blev dog ikke bekræftet i studiet af Raz og medarbejdere fra 2009 (142), som er det eneste blandede studie, der har givet tilskud med ALA. Dette tyder på, at den effekt, der blev fundet i det ublindede studie, kan skyldes en placebo-effekt eller spontane ændringer over tid. Dog bør man være opmærksom på, at Raz og medarbejdere benytter en væsentligt lavere dosis ALA, som måske er for lav til at give effekt.

Der er kun lavet ét lille studie (127), hvor der alene er givet tilskud med n-6 fedtsyrer (LA, GLA). Dette studie af Arnold og medarbejdere fra 1989 viste ingen overordnet effekt på ADHD-symptomerne, men dog en mulig effekt på hyperaktivitet. Det bør her bemærkes, at børns kost, specielt i USA, hvor studiet blev udført, ofte er meget rig på n-6 fedtsyrer. Et relativt lille ekstra tilskud af n-6 fedtsyrer kan derfor ikke forventes at have nogen markant effekt.

Tilskud med fiskeolie indeholdende DHA og EPA

Der er to ukontrollerede interventioner, der giver et tilskud med fiskeolie (129;131;138) og begge finder en positiv effekt af tilskuddet på ADHD-symptomerne. De ukontrollerede undersøgelser har dog som tidligere nævnt en risiko for at finde en forskel, der enten skyldes spontane ændringer over tid eller en såkaldt placebo-effekt.

Effekten af fiskeolie på ADHD-symptomerne ser mere broget ud i de 10 kontrollerede studier. Ingen af disse studier rapporterer en klar forskel mellem interventions- og placebo-gruppen, når man ser overordnet på ADHD-vurderingsskalaerne. Dog finder fire af de ti studier (130;135;137;143) en mulig effekt på én eller flere underskalaer, mens Vaisman og medarbejdere (140) alene finder ændring i ADHD-symptomerne vha. test. Hvilke underskalaer, der findes effekt på, lader til at variere. Fire af de ti studier (128;133;135;137) afslutter desuden med en åben del, hvor alle deltagerne får fiskeolie. Sinn & Bryan er de eneste, der kan påvise en fortsat bedring i interventionsgruppen i den åbne del (137).

Der er nogle faktorer, man bør være opmærksom på, når man vurderer de kontrollerede fiskeoliestudier.

Valg af placebo

I mange af de studier, der giver fiskeolie, anvender man en eller anden form for planteolie som placebo (128;130;132;133;137;139;140). Fedtsyresammensætningen i planteolier er forskellig, men indeholder ofte en betydelig mængde af n-6 fedtsyren LA. Dette kan synes lidt mærkeligt i betragtning af, at der også er studier, der har anvendt LA-rige olier som en mulig aktiv behandling (jf. tidligere afsnit). Da disse studier typisk ikke har vist nogen gavnlige effekt, og da der ofte er tale om relativt små mængder LA sammenlignet med det typiske indtag i den danske befolkning (som ligger på ca. 7 g), vurderes det, at planteolier er anvendelige som placebo. Anvendelsen af sådanne olier har den fordel, at man kan undersøge, om en eventuel

effekt af fiskeolie specifikt kan tilskrives de langkædede n-3 fedtsyrer og ikke flerumættede fedtsyrer som sådan.

Samtidigt tilskud af forskellige næringsstoffer

Nogle af studierne giver fiskeolie sammen med andre typer af tilskud, typisk sammen med forskellige n-6 fedtsyrer, GLA og AA (133;137;139). Ydermere giver bl.a. Sinn og medarbejdere (131;137) fedtsyrer sammen med fx vitaminer og mineraler ud fra en hypotese om, at kostkomponenterne samarbejder, og man måske opnår en øget effekt ved at tilføje flere ting samtidig. De finder dog ikke nogen effekt af dobbelttilskuddet sammenlignet med fedtsyretilskud alene.

Mange analyser

I mange af undersøgelseerne har man undersøgt forskelle mellem interventions- og placebo-gruppen på hver enkelt underskala i de anvendte vurderingsskalaer. Samtidig har flere af studierne delt deltagerne op i undergrupper, som så igen analyseres på alle skalaer og underskalaer. Det indebærer en væsentlig risiko for, at man finder en forskel, som kun er et resultat af statistisk tilfældighed og ikke reelle, relevante forskelle (*afsnit 5*).

Deltagerantal

Antal forsøgspersoner varierer betydeligt i studierne - fra 37 (138) til 200 børn med ADHD (135). Et lavt deltagerantal øger som beskrevet risikoen for at overse en forskel. Der er tre fiskeoliestudier (130;135;137;140) med over 100 deltagere som alle finder en positiv effekt af fiskeolie på dele af deres vurderingsskalaer, men ingen overordnet effekt på ADHD-symptomerne.

Dosis og interventionslængde

Dosis af fiskeolie og dermed EPA og DHA varierer mellem studierne; DHA-dosis varierer fra 2,7 til 514 mg/d (130;138) og EPA fra 80 til ca. 730 mg/d (131;138), og det samlede n-3 fedtsyretilskud varierer mellem 120 mg/d og ca. 1 g/d. I nogle tilfælde er mængderne så små, at det er utænkeligt, at det kan have en positiv effekt på ADHD-symptomerne. Det er dog ikke konsistent sådan, at de undersøgelser, der har anvendt de laveste doser, ikke giver effekt, mens studier med høje doser gør. Desværre har ingen af studierne sammenlignet forskellige doser. I andre grene af fiskeolieforskningen anvender man typisk daglige doser på 1-3 g n-3 fedtsyrer for at opnå effekt fx på blodtryk (144). Doser i den størrelsesorden er dog inden for ADHD-forskningen kun anvendt i Belanger og medarbejderen meget lille studie og i to af de små, åbne interventioner (128;129;138). Til sammenligning kan nævnes, at de officielle danske anbefalinger for et barn på 6-13 år¹ svarer til ca. 300 mg/d flerumættede n-3 fedtsyrer, herunder DHA og EPA.

Mange af studierne giver fiskeolie som indeholder både EPA og DHA samtidig i varierende forhold. Når begge n-3 fedtsyrer gives sammen, kan det være vanskeligt at afgøre, om det er én af fedtsyrerne, der er årsag til en eventuel gavnlig effekt. Kun i ét tilfælde (141) gives DHA alene, og ligeledes gives EPA i ét tilfælde stort set alene (130). Af disse to studier finder kun Gustafsson og medarbejdere, som giver EPA alene, en effekt, men man kan ikke heraf udlede, at det kun er EPA, der har en effekt. To andre studier giver lige så høje doser af EPA (103;137), og heraf finder kun det ene en effekt. Ydermere er det DHA, der er mest af i hjernen, og derfor menes den at være den mest sandsynlige mediator af effekten.

Hvis DHA har effekt på ADHD-symptomer via inkorporering i hjernen, må man forvente, at det tager en vis tid, før de gavnlige effekter opstår. De randomiserede interventionsstudier varer mellem 8 og 16 uger - og op til 30 uger, hvis man medtager de åbne opfølgingsperioder. Der

¹ Groft estimat ud fra Nordiske Næringsstof anbefalinger ved antagelserne: Gennemsnit mellem køn, moderat aktivitetsniveau, 6-13 år og gennemsnitsvægt på 30 kg.

kunne være en tendens til, at det er de studier, der varer 15-16 uger, der hyppigere viser en positiv effekt (130;135;137).

På denne baggrund ville det derfor være ønskeligt at se et længerevarende studie, som anvender en højere dosis EPA og DHA, før man entydigt kan konkludere, om fiskeolie har en effekt på ADHD.

Hvad finder andre litteraturgennemgange om effekt af essentielle fedtsyrer?

Én metaanalyse fra 2011 har vurderet effekten af tilskud med n-3 fedtsyrer til børn med ADHD (145). Her benytttes næsten samme inklusionskriterier for studier som i denne rapport. Dog medtager de også studier, hvor deltagerne har ADHD-lignende symptomer, men ikke en egentlig diagnose. Der konkluderes i metaanalysen:

- At n-3 fedtsyrer formodentlig har en lille positiv effekt på ADHD-symptomerne.
- Ingen effekt af placebo i sig selv uanset valg af placebo.
- Effekten lod til at være størst, når dosis af EPA var størst, men uafhængig af DHA dosis.
- Der er ingen sammenhæng mellem interventionslængde og effekt af tilskuddet.
- Deltagerantallet i et studie bør være minimum 330 børn, hvis man med sikkerhed vil bestemme den forholdsvis lille effekt, n-3 fedtsyretilskud giver.

En række andre artikler opsummerer desuden den videnskabelige litteratur på området mere eller mindre systematisk (125;142;146-149). Her er der enighed om, at det er biologisk plausibelt, at især DHA kan reducere ADHD-symptomerne, men at interventionsstudier har vist blandede resultater. Samtidig anbefales mere forskning for at kunne be- eller afkræfte fiskeolies rolle i behandlingen af ADHD-symptomerne.

Konklusion

Samlet set er der ikke megen forskning, der tyder på en reduktion i ADHD-symptomerne ved planteolietilskud med n-6 fedtsyrer eller med n-3 fedtsyren ALA. De studier, der er udført, viser ingen overbevisende effekt, men der er kun lavet få studier, som har anvendt ret lave doser.

Det er biologisk set mere plausibelt, at fiskeolie kan give en bedring i ADHD-symptomerne. Men trods flere relativt store studier er det svært at finde afgørende belæg for, at fiskeolie skulle reducere symptomerne ved ADHD. Det er muligt, at fiskeolie kan have en specifik effekt på nogle børn med ADHD og på visse ADHD-symptomer. Det er stadig uvist, om DHA eller EPA er den aktive komponent i fiskeolie trods det, at den nye metaanalyse fra 2011 konkluderer, at høje doser EPA oftere giver en positiv effekt. Det skal bemærkes, at høje doser EPA blev givet i studier, der oftest samtidig var større og bedre designet.

En mulig forklaring på de tvetydige resultater kunne være, at alle undersøgelserne, undtagen et par små åbne studier, har benyttet lavere doser end det, der officielt anbefales til raske børn i Danmark. Samtidig kunne de studier, der er udført, tyde på, at der skal en længerevarende intervention til for at give signifikant effekt. Ingen af de gennemførte studier har haft et deltagerantal på 330 børn i alt, hvilket den nyeste metaanalyse (145) anslår, der skal til.

Spørgsmål, der bør besvares, hvis der planlægges fremtidige studier:

- Hvilken del af fiskeolien (EPA og/eller DHA) giver effekt?
- Hvad er den rette dosis?
- Hvad er den optimale behandlingslængde?
- Har fiskeolie evt. kun effekt på visse ADHD-symptomer, fx uopmærksomhed?
- Er det kun en undergruppe af ADHD-børn, der kan have gavn af fiskeolie? - Og hvordan identificerer man denne gruppe?
- Hvor stor en reduktion i ADHD-symptomerne kan man forvente?

Tabel 8 Ukontrollerede studier med planteolier

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Joshi 2006(134) Indien	30 børn, Gennem- snit 8 år	ADHD (a, b)	Ukontrolleret studie.	ALA (400 mg) i 12 uger.	ADHD Rating Scale iflg. forældre.	Signifikant bedring i ADHD-symptomer	Ingen frafald. Sammenligner symptomer før og efter intervention.

Tabel 9 Kontrollerede studier med planteolier

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Raz 2009(136) Israel	63 børn, 7-13 år	ADHD (a)	Stratificeret randomiseret dobbeltblindet parallelstudie.	Blanding af ALA (120 mg) + LA (480 mg) + mineralisk olie eller placebo (vitamin C) i 7 uger.	Connors og anden vurderingsskala iflg. forældre og lærer. Continuous Performance Test.	Ingen overordnet effekt (=ingen signifikant forskel mellem planteolie og placebo). Ingen sammenhæng mellem ADHD-symptomer og essentiel fedtsyremangel.	Ufuldstændig blinding.
Arnold 1989(127) USA	18 drenge 6-12 år	ADHD (a, b)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsnings-studie med 2 interventioner.	Blanding af LA (2800 mg) + GLA (320 mg) eller placebo (paraffin) i 4 uger. Intervention-2: D-amfetamin (10-15 mg) eller placebo.	Connors iflg. forældre og lærere.	Ingen overordnet effekt. Signifikant bedring på subskala (hyperaktivitet) iflg. lærere.	

Tabel 10 Ukontrollerede studier med fiskeolie

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentar
Germano 2007(129) Italien	31 børn, Gennem- snit 8,4 år	ADHD (a)	Ukontrolleret studie.	Blanding af DHA (ca. 850 mg**) + EPA (ca. 1700 mg) i 8 uger	Connors og anden vurderingsskala iflg. forældre	Signifikant bedring i hyperaktivitet og uopmærksomhed iflg. forældre	Stort frafald (39%). Sammenligner symptomer før og efter intervention.

Sorgi 2007(138) Japan	9 børn, 8-16 år	ADHD (Kombineret + uopmærk- som type) (a)	Ukontrolleret studie.	Blanding af DHA (5,4 g) + EPA (10,8 g) i 4 uger Derefter 4 uger med individuel justeret dosis efter AA/EPA i blod.	Connors + anden hhv. iflg. forældre og psykiater. Clinical Global Improvement.	Signifikant bedring i alle ADHD-symptomer iflg. forældre og psykiater	Få deltagere, intet frafald. Sammenligner symptomer før og efter intervention. Høj dosis.
---------------------------------	--------------------	--	--------------------------	--	--	---	--

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

** Dosis beregnet efter vægt, enten baseret på angivet gennemsnitsvægt, eller på estimeret gennemsnitsvægt på 30 kg.

Tabel 11 Kontrollerede studier med fiskeolie

Forfatter	Antal, alder	Diagnose *	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Manor 2011(135) Israel	200 børn, 6-13 år	ADHD (a, b)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Blanding af DHA (40 mg) + EPA (80 mg) eller placebo (cellulose) i 15 uger. Derefter får alle DHA og EPA i 15 uger.	Connors iflg. forældre og lærere	Ingen overordnet effekt. Signifikant bedring i 1 af 8 subskalaer (rastløshed/-impulsivitet) iflg. forældre, men ingen bedring iflg. lærere. Bedring i 6 af 16 subskalaer iflg. lærere og forældre hos børn med flest symptomer. Ukontrolleret del: Bedring på nogle subskalaer i tidligere placebo-gruppe.	Definerer ikke på forhånd, at de vil undersøge undergrupper. Laver mange analyser uden at korrigere herfor Effekt i ukontrolleret del kan skyldes placebo-effekt. Lav fiskeolie dosis.
Gustafsson 2010(130) Sverige	109 børn 7-12 år	ADHD Kombineret type (a, b)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Blanding af DHA (2,7 mg) + EPA (500 mg) eller placebo (rapsolie) i 15 uger.	Connors iflg. forældre og lærere	Ingen overordnet effekt. Bedring i 1 af 3 subskalaer (uopmærksomhed / kognitive problemer) iflg. lærere. Bedring hos børn med både ADHD og adfærdsforstyrrelse iflg. lærere	Definerer primært effektmål. Definerer ikke på forhånd, at de vil undersøge undergrupper. Meget lav dosis af DHA.
Johnson 2009(133) Sverige	75 børn, 8-18 år	ADHD (Kombineret/ uopmærksom) (b)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Blanding af DHA (174 mg) + EPA (558 mg) + GLA (60 mg) eller placebo (olivenolie) i 12 uger. Derefter får alle DHA, EPA og GLA i 12 uger ekstra.	ADHD rating scale (ADHD-RS) iflg. forældre, Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)	Bedring i CGI-I, men ikke på ADHD-RS. >25 % bedring hos 26 % af børnene, mod kun 7 % i placebo-gruppen. Ukontrolleret del: Ingen forskel mellem grupperne, men 47 % af alle oplevede >25 % bedring efter 24 uger.	Definerer primært effektmål Definerer klinisk relevant forskel (>25 % bedring). Effekt størst i 13-18 årige. Ingen bedring i børn med samtidig ODD (modsat Gustafsons resultat fra 2010). Intervenerer også med GLA.
Belanger 2009(128) Canada	37 børn, 6-11 år	ADHD (a, b)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Blanding af DHA (ca. 300 mg) + EPA (ca. 730 mg)** eller placebo (solsikkeolie) i 8 uger. Derefter får alle DHA og EPA i 8 uger ekstra.	Connors & anden vurderingsskala iflg. forældre og lærere. Continuous Performance Test (CPT) og anden test.	Ingen overordnet effekt, men bedring i ADHD-symptomer i begge grupper. Ukontrolleret del: Ingen yderligere bedring ved fortsat DHA+EPA. Bedring i 1 af 14 subskalaer i tidligere placebo-gruppe.	Bedring i begge grupper kan skyldes placebo-effekt. Ingen sammenhæng mellem ADHD-adfærd og niveauet af essentielle fedtsyrer i blodet.

Vaisman 2008(140) Israel	83 børn, 8-13 år	ADHD (a,b)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Chokoladepålæg med DHA (125 mg) + EPA (125 mg) eller placebo (rapsolie) i 12 uger.	Connors iflg. forældre CPT	Ingen overordnet effekt. Bedring i CPT.	Forholdsvis stort frafald (28 %).
Sinn 2007(137) Australien	167 børn, 7-12 år	ADHD (b)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Blanding af DHA (174 mg) + EPA (558 mg) + GLA (60 mg) +/-vitaminmineraltablet eller placebo (palmeolie) i 15 uger. Derefter får alle DHA, EPA og GLA + vitamin- mineraltablet i 15 uger.	Connors iflg. forældre og lærere.	Ingen overordnet effekt. Bedring i 9 af 14 subskalaer iflg. forældre, men ingen bedring iflg. lærer. Ukontrolleret del: Bedring i begge grupper på nogle subskalaer. Ingen effekt af vitamin- mineraltablet.	Stort frafald (36 %) og mest blandt dem med flest symptomer (resultater vist for dem, der blev i studiet). Opgiver ikke, hvor mange der har ADHD-diagnose. Effekt i ukontrolleret del kan skyldes placebo-effekt. Måler ikke DHA/EPA i blod. Giver også GLA.
Hirayama 2004(132) Japan	40 børn, 6-12 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Sojamælk og brød tilsat DHA (514 mg) + EPA (100 mg) eller placebo (olivenolie) i 8 uger.	Anden vurderingsskala iflg. forældre og lærere. CPT og andre test.	Ingen overordnet effekt. Bedring i CPT i placebo- i forhold til fiskeolie-gruppe og i anden test ved sammenligning før og efter intervention.	Ingen frafald. Krævet at effekt skal være ens iflg. lærer og forældre, før de accepteres. Delanalyse uden børn, som kun er under mistanke for ADHD, giver ingen ændring i resultater
Stevens 2003(139) USA	50 børn, 6-13 år	ADHD (a) + essentiell fedtsyre- mangel.	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Blanding af DHA (480 mg) + EPA (80 mg) + AA (40 mg) + GLA (96 mg) eller placebo (olivenolie) i 16 uger.	Anden vurderingsskala iflg. forældre og lærere. CPT og andre test.	Ingen overordnet effekt. Bedring i 2 af 10 subskalaer (adfærd) iflg. forældre og (opmærksomhed) iflg. lærer. Bedring i 1 af 7 testparametre. Bedring i ADHD-symptomer ved højeste EPA- og DHA- niveau i blodet.	Definerer primært effekt mål. ADHD-diagnose er givet af egen behandler og ikke tjekket i studiet. Stort frafald (34 %). Intervenerer også med AA + GLA.
Harding 2003(131) USA	20 børn, 7-12 år	AD/HD (a)	Åbent ikke randomiseret kontrolleret studie.	Kostsupplement med bl.a. DHA (120 mg) + EPA (180 mg) + GLA (45 mg) eller Ritalin. Interventionslængde ikke angivet	CPT	Ingen forskel mellem kost- og medicingruppe. Bedring i både kost- og medicingruppe ved sammenligning før og efter interventionen.	Ikke blindet og børn delt i grupper efter forældrevalg. Svært at evaluere effekt, da der bruges et kosttilskud med 55 forskellige stoffer Lavt deltagerantal.
Voigt 2001(141) USA	63 børn, 6-12 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie.	DHA (345 mg) eller placebo i 16 uger. Placebo ej beskrevet	Connors og anden vurderingsskala iflg. forældre. CPT og anden test.	Ingen overordnet effekt.	Deltagerne var medicineret, så der er risiko for at medicinvirkning slører evt. kosteffekt. DHA stiger 2,6 gange i blodet under intervention.

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

** Dosis beregnet efter vægt, enten baseret på angivet gennemsnitsvægt, eller på estimeret gennemsnitsvægt på 30 kg

8.2.2 Aminosyrer

Resumé

- Aminosyrer er byggestenene for proteiner og dermed nødvendige for alle processer i kroppen.
- En del af hjernens signalstoffer er dannet ud fra aminosyrer.
- Man har interesseret sig for, om man ved at give tilskud af disse aminosyrer kunne øge koncentrationen af hjernens signalstoffer.
- Sødemedlet aspartam indeholder store mængder af aminosyren fenylalanin, som har været mistænkt for at kunne forværre hyperaktivitet.
- Tilskud af enkelte aminosyrer er undersøgt i fire studier med højst 15 børn i hver, mens carnitintilskud er undersøgt i 3 studier med op til 112 deltagere.
- Disse studier finder ingen overbevisende effekt af aminosyrer på ADHD-symptomer.
- Studier med carnitintilskud viser modstridende resultater.

Hvad er aminosyrer?

Aminosyrer er de byggesten, kroppens og kostens proteiner er opbygget af. En del aminosyrer kan kroppen selv danne, andre skal tilføres med kosten og kaldes derfor *essentielle* aminosyrer.

Carnitin er et stof, som er dannet ud fra to aminosyrer og er derfor også beskrevet i dette afsnit. Carnitin fungerer som transportør af lange fedtsyrer og er nødvendig for, at nogle af de essentielle fedtsyrer kan sætte sig fast i cellers membraner. Kroppen producerer selv carnitin, og det findes også i en række madvarer, især fra dyr. Det er usikkert, om raske mennesker selv kan danne carnitin nok, eller om det er nødvendigt at få tilført carnitin via kosten (150).

Hvorfor interesse for aminosyrer i forbindelse med ADHD?

Aminosyrer er nødvendige for at danne proteiner og dermed nødvendige for alle processer i kroppen. Desuden er en række af hjernens signalstoffer dannet ud fra aminosyrer. Eksempelvis er både noradrenalin og dopamin dannet ud fra aminosyren tyrosin, som kan komme fra kosten eller dannes ud fra en anden aminosyre, fenylalanin(151). Signalstoffet serotonin er dannet ud fra aminosyren tryptofan (152).

Signalstofferne dopamin og noradrenalin menes at være involveret i symptomerne ved ADHD (153). Centralstimulerende medicin virker endvidere ved at påvirke omsætningen af disse stoffer (154). På baggrund heraf har det været nærliggende at overveje, om man kunne reducere ADHD-symptomer ved at give en stor mængde af forstadierne til disse signalstoffer. Som støtte for denne hypotese har et mindre studie fundet, at børn med ADHD havde lavere niveauer af disse aminosyrer i blodet end raske børn (155). Man har desuden fundet, at børn med ADHD, som fik en behandling, der fremkaldte lavt niveau af tryptofan i blodet, opførte sig mere aggressivt i en psykologisk test (152).

En anden - for så vidt modsat rettet - hypotese er, at højt indtag af fenylalanin kunne forværre symptomerne ved ADHD. Sødemedlet aspartam er bl.a. opbygget af fenylalanin (156). Børn med stofskiftesygdommen fenylketonuri skal følge en diæt næsten uden fenylalanin. Man har observeret, at disse børn blev hyperaktive og uopmærksomme, når de brød deres diæt og spiste fødevarer med fenylalanin(157). På baggrund heraf har man overvejet, om også børn med ADHD kunne få en forværring af deres symptomer, når de blev belastet med fenylalanin.

Carnitin spiller en rolle i omsætningen af essentielle fedtsyrer og visse signalstoffer i hjernen. Tilskud af carnitin har vist reduktion af ADHD-symptomer hos børn med arvelig

udviklingshæmning (fragilt X syndrom) (158;159). Der er ikke fundet undersøgelser, hvor man har målt, om børn med ADHD har lavere carnitinniveau end andre børn.

Effekt af aminosyrer på ADHD-symptomer

Der blev fundet syv studier, som undersøgte effekten af tilskud med aminosyrer til børn med ADHD. Det ene er også beskrevet i afsnittet om sukker og sødestoffer (109). Alle studierne er placebo-kontrollerede studier med eller uden overkrydsning. Studierne omfatter forskellige interventioner. To undersøgte effekten af tyrosin, et undersøgte tryptofan, to undersøgte fenylalanin (tabel 12) og tre undersøgte carnitin (tabel 13).

Tilskud af tyrosin

Tyrosin blev givet til 14 børn i et overkrydsningsforsøg af Nemzer og medarbejdere (160), hvor det blev sammenlignet med tryptofan, amfetamin og placebo. De fandt ingen effekt af Tyrosin. Det blev også givet til 7 børn i studiet af Eisenberg og medarbejdere (151), hvor der heller ikke blev fundet nogen bedring i ADHD-symptomerne ved tyrosintilskud sammenlignet med placebo.

Tilskud af tryptofan

I studiet af Nemzer og medarbejdere (160) blev tryptofan fundet at give signifikant bedring i symptomer ifølge forældrenes vurderinger, men ikke ifølge lærernes. Effekten var en del mindre end centralstimulerende medicin, som også blev undersøgt i samme forsøg. Forfatterne diskuterer selv, om den observerede effekt kunne skyldes et tilfælde.

Tilskud af fenylalanin

Dette er undersøgt i to studier: Dels et, hvor der gives fenylalanin, og dels et, hvor der gives sødemidlet aspartam, som indeholder fenylalanin. I det første studie af Zametkin og medarbejdere (156) ønsker de at undersøge, om fenylalanin kan *reducere* symptomerne ved ADHD. Det andet er lavet ud fra bekymring om, at aspartam kunne *forværre* symptomerne (109). Ingen af studierne finder nogen signifikant effekt af tilskuddet. Begge finder dog en tendens til, at børnene, som får tilskuddet, har færre symptomer ifølge deres forældre, men tilskriver selv dette en tilfældighed.

Tilskud af carnitin

Der er lavet 3 undersøgelser (161-163), hvor børn med ADHD får tilskud af carnitin i en mængde, der omtrent svarer til 10 gange et dagligt indtag gennem kosten (164). Ét mindre studie finder en effekt på ADHD-symptomer, mens de to andre, større studier ikke finder nogen effekt. Et af studierne antyder dog, at børn med ADHD af den uopmærksomme type kan have gavn af carnitintilskud.

Konklusion

De fleste studier er for små til at be- eller afkræfte, om det undersøgte aminosyretilskud har en effekt på børn med ADHD. De fleste mindre studier finder ingen signifikant effekt af tilskud af enkelte aminosyrer i forhold til placebo, men da der er tale om meget små studier, kan man ikke udelukke en lille effekt, som kan blive overset. Et studie finder en lille positiv effekt af tryptofantilskud ud fra forældrenes vurdering. Om disse fund er tilfældige eller udtryk for en lille reel effekt må afvente større studier.

Forsøg med tilskud af carnitin viser modstridende resultater, så ét mindre studie finder effekt, og to større ikke gør.

Tabel 12 Oversigt over studier af aminosyretilskud til børn med ADHD

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Shaywitz 1994 (109) USA	15 børn 5-13 år	ADD (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsnings-studie.	Aspartam (300 mg) og placebo i hver 2 uger.	Conners og andre vurderingsskalaer iflg. lærere og forældre. Andre test.	Ingen overordnet effekt. Tendens til færre symptomer ved aspartam.	Få deltagere.
Eisenberg 1988(151) USA	7 børn 8-14 år	ADD-H (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsnings-studie.	Tyrosin (3 g**) og placebo i hver 1 uge.	Conners iflg. forældre og lærere. Anden test.	Ingen overordnet effekt. Tendens til færrest symptomer ved tyrosin.	Lille studie.
Zametkin 1987(156) USA	11 børn 6-12 år	ADD-H (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsnings-studie.	Fenylalanin (300-600 mg**) og placebo i hver 2 uger.	Conners iflg. forældre. Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), Continuous Performance Test.	Ingen overordnet effekt.	Få deltagere. Hypotese om, at fenylalanin både kan bedre og forværre ADHD-symptomer!
Nemzer 1986(160) USA	14 børn 7-12 år	ADD (a og b)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsnings-studie.	Tyrosin (4,2 g**) og Tryptofan (3 g**) og D-amfetamin og placebo i hver 1 uge.	Conners iflg. forældre og lærere + andre vurderingsskalaer. Andre test.	Ingen signifikant forskel på tyrosin og placebo. Bedring på tryptofan iflg. forældre, ikke iflg. lærere.	Få deltagere. Effekten af tryptofan iflg. forældre kan være et tilfælde.

Tabel 13 Oversigt over studier af carnitintilskud til børn med ADHD

Forfatter	Antal, børn	Diagnose *	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Abbasi 2011(161) Iran	40 børn, 7-13 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Acetyl-L-carnitin (1-3 g) eller placebo i 6 uger.	ADHD Rating Scale iflg. forældre og lærere.	Ingen overordnet effekt. Ofte bivirkninger af methylphenidat sammen med placebo.	Giver samtidig methylphenidat (traditionel ADHD-medicin)
Arnold 2007(162) USA	112 børn, 5-12 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Milkshake med acetyl-L-carnitin (1-3 g) eller placebo i 16 uger.	Conners iflg. forældre og lærere. CGI-I.	Ingen overordnet effekt. Bedret opmærksomhed i børn med ADHD / uopmærksom type.	Effekt på subgruppe kan være et tilfælde.
Van Oudheusden 2002(163) Holland	26 børn, 6-13 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsnings-studie	L-carnitin (3 g**) og placebo i 3x8 uger: carnitin-placebo-carnitin eller placebo-carnitin-placebo.	Conners og andre vurderings-skalaer iflg. lærere.	Bedring iflg. forældre- og lærer.	Bedring defineret som >30 % bedring. Få deltagere. Kun drenge.

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

** Dosis beregnet efter vægt, enten baseret på angivet gennemsnitsvægt, eller på estimeret gennemsnitsvægt på 30 kg.

8.2.3 Zink

Resumé

- Zink er et mineral fra kosten, som er nødvendigt for talrige processer i kroppen, herunder i hjernen.
- Zinkmangel hos dyr og mennesker kan give problemer med opmærksomhed og koncentration.
- Man har i nogle studier fundet, at børn med ADHD har lavere niveau af zink i blodet end raske børn, og at der var sammenhæng mellem zinkniveauet og sværhedsgraden af ADHD.
- Der er tre studier, hvor man forsøger at behandle ADHD med zinktilskud. To viser en effekt af zink alene og i kombination med methylphenidat. Et finder ingen effekt.
- Man kan ikke ud fra disse tre studier konkludere noget sikkert om, hvorvidt zinktilskud har en plads i behandlingen af ADHD.

Hvad er zink?

Zink er et mineral, som man får fra kosten. Det findes især i animalske produkter. Zinkmangel er udbredt i store dele af verden og giver især problemer med dårlig vækst, hudproblemer og påvirket immunfunktion, men kan også medføre ændret adfærd (165). Zink er nødvendigt for mange forskellige funktioner i hjernen. Zink indgår blandt andet i dannelsen og funktionen af signalstoffer i hjernen og er nødvendigt for omsætning af essentielle fedtsyrer (166). Ved zinkmangel ses hos både dyr og mennesker problemer med opmærksomhed og koncentration (167).

Hvorfor interesse for zink i forbindelse med ADHD?

Flere undersøgelser har fundet, at børn med ADHD havde lavere indhold af zink i blodet end raske børn (16;168;169), og der var sammenhæng mellem zinkniveau og sværhedsgrad af symptomer (168). Et enkelt studie antyder, at børns zinkindhold i blodet har betydning for effekten af såvel centralstimulerende medicin som essentielle fedtsyrer (170).

Det er også foreslået, at børn med ADHD kan have en anderledes omsætning af zink, så de lettere mister zink end raske børn og derfor har et større behov. Af den grund har man interesseret sig for, om mangel på zink kunne bidrage til udvikling af ADHD, og om zinktilskud kunne reducere symptomerne hos børn med ADHD.

Effekt af zink på ADHD-symptomer

Der blev fundet 3 undersøgelser, hvor man forsøgte at behandle børn med ADHD med zinktilskud. Alle 3 var dobbeltblindede placebo-kontrollerede studier. Et studie undersøgte effekten af zinktilskud som eneste behandling (171), et undersøgte effekten af zink i kombination med methylphenidat (172), og et undersøgte begge dele i to faser: Først zink som eneste behandling, herefter i kombination med methylphenidat (173).

Af de tre kontrollerede undersøgelser viste 2 studier fra Mellemøsten en effekt på ADHD-symptomer, mens et studie fra USA ikke viste nogen effekt. I *tabel 14* ses en oversigt over de tre studier.

I den første undersøgelse fra Tyrkiet blev 400 børn ved lodtrækning udvalgt til at få 150 mg zink-sulfat dagligt eller placebo i 12 uger (171). Blandt dem, der gennemførte, var der en signifikant bedring i ADHD-symptomer i gruppen, der fik zink i forhold til gruppen, der fik placebo. De børn, der som udgangspunkt havde lave værdier af både zink og fedtsyrer i blodet, var dem, der oplevede den største effekt af zinkbehandling. Studiets største problem er, at over halvdelen af børnene gik ud af studiet, og at det ikke klart er angivet, om

resultaterne er for alle de inkluderede eller for dem, der blev i studiet. Studiet anvendte desuden en meget høj dosis zink, mange gange større end normalt anbefalet (174).

I studiet fra Iran (172) blev 44 børn, ny-diagnosticerede med ADHD på en børnepsykiatrisk afdeling, ved lodtrækning udvalgt til at få enten 55 mg zink-sulfat alene eller sammen med methylphenidat (Ritalin). Efter 6 uger oplevede gruppen, der fik zink, signifikant bedring sammenholdt med dem, der fik placebo, både vurderet af deres forældre og deres lærere. En del i zinkgruppen oplevede dog bivirkninger i form af metalsmag i munden og kvalme. Der blev ikke målt zinkstatus.

I et forsøg fra USA (173) blev 52 børn med ADHD udvalgt til at få enten 15 mg zink eller placebo. Efter 8 uger fik begge grupper methylphenidat (Ritalin) i tillæg, og dosis blev justeret efter symptomer og bivirkninger. Der var ingen forskel i ADHD-symptomer mellem gruppen, der fik zink, og gruppen, der fik placebo, hverken alene eller sammen med methylphenidat. Halvvejs inde i forsøget førte en foreløbig analyse af resultaterne til, at man satte zinkdosis op til 30 mg zink-glycinat dagligt. Heller ikke dette gav forskel i ADHD-symptomer.

De tre undersøgelser var således forskellige, både hvad angår udvælgelse af patienter, dosis, zinkformulering, og hvorvidt børnene som udgangspunkt havde zinkmangel. Ingen af undersøgelserne beskriver effekten af at målrette behandlingen til børn med zinkmangel. At undersøgelserne fra Iran og Tyrkiet finder en effekt og ikke undersøgelsen fra USA kan måske forklares ved, at zinkmangel er mere udbredt i Mellemøsten end i USA.

Sagen kompliceres af, at der ikke er enighed om, hvordan man måler kroppens zinkindhold, og hvad der er grænsen for zinkmangel. Det niveau, man måler i blodet, bliver påvirket af flere faktorer, blandt andet betændelsestilstande og muligvis også fysisk og psykisk stress (170;175). Det, at man har målt lavt zinkindhold i blodet hos børn med ADHD, behøver altså ikke at betyde, at de har zinkmangel.

Konklusion

Da disse undersøgelser viser modstridende resultater, er de ikke tilstrækkelige til at afgøre, hvilken plads zinktilskud kan have i behandlingen af ADHD. Zinkmangel er formentlig ikke særlig udbredt i Danmark, men hvorvidt børn med ADHD er anderledes på dette punkt er uvist. Dette bør undersøges, inden yderligere studier af zinktilskud til børn med ADHD vil være relevante.

Tabel 14 Oversigt over kontrollerede studier af zinktilskud til børn med ADHD

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Arnold 2010 USA	52 børn 6-14 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Først zink-glycinat (15/30 mg) eller placebo i 8 uger alene + 5 uger sammen med methylphenidat.	Connors iflg. forældre og lærere og andre vurderingsskalaer. Continuous Performance Test og andre test.	Ingen signifikant forskul mellem zink- og placebo- gruppen.	Fordobler dosis under forsøget. Uændret zinkindhold i blodet af behandlingen
Akhdonzadeh 2004 Iran	44 børn 4-11 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Zink-sulfat (55 mg) eller placebo sammen med methylphenidat i 6 uger.	ADHD Rating Scale iflg. forældre og lærere.	Signifikant færre symptomer i zinkgruppen.	En del bivirkninger i zinkgruppen: metalsmag, kvalme, mavesmerter.
Bilici 2003 (171) Tyrkiet	400 børn 6-14 år	ADHD (c)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Zink-sulfat (150 mg) i 12 uger eller placebo.	Til lejligheden udviklet vurderingsskala og andre vurderingsskalaer.	Signifikant færre symptomer i zinkgruppen.	Mange (>50 %) falder fra – kun resultater fra dem, som blev i studiet. Meget høj dosis.

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

8.2.4 Jern

Resumé

- Jernmangel er formentlig verdens mest udbredte mangel på ét enkelt næringsstof.
- Jernmangel er forbundet med kognitive problemer hos både yngre og ældre børn, men årsagsforholdet er ikke helt klart.
- Nogle studier har fundet lavere jerndepoter hos børn med ADHD end hos raske børn og en sammenhæng mellem jernstatus og sværhedsgrad af symptomer.
- Der er formuleret en hypotese om, at jernmangel kan være underliggende årsag til nogle tilfælde af ADHD.
- Der er beskrevet flere åbne behandlingsforsøg, men kun ét mindre randomiseret studie af jernbehandling til børn med ADHD og jernmangel. Studiet har flere metodemæssige problemer og viser tendens til færre symptomer, men ingen sikker effekt.
- Det er ud fra den eksisterende litteratur ikke muligt at be- eller afkræfte, om jerntilskud kan have en plads i behandlingen af ADHD hos børn med eller uden jernmangel.

Hvad er jern?

Jern er et vigtigt mineral for mange processer i kroppen, herunder processer i hjernen. Jernmangel er vidt udbredt i hele verden og menes på globalt plan at være den hyppigste mangeltilstand på et enkelt næringsstof (176).

Den mest kendte følge af jernmangel er blodmangel (anæmi). I mange tilfælde sætter man lighedstegn mellem forekomsten af jernmangel og forekomsten af blodmangel, selvom blodmangel naturligvis også kan skyldes andre ting end jernmangel. Imidlertid findes jernmangel også i en mildere form, hvor kroppens jernreserver er lave, men ikke lave nok til at give blodmangel. En markør for dette er, hvis man har lavt niveau af proteinet ferritin i en blodprøve. Der er dog ikke helt enighed om, hvad definitionen på jernmangel er. WHO definerer ferritin < 12-15 ng/ml blod som udtømte jerndepoter (177). Forekomsten af jernmangel er højere hos børn med lav socioøkonomisk status. Der er ikke generel enighed om, hvorvidt og hvordan man skal behandle børn, som har jernmangel uden blodmangel (178).

Man har i flere undersøgelser fundet en sammenhæng mellem jernmangel og dårligere kognitiv udvikling (179). Imidlertid er det ikke sikkert, at det er jernmanglen, der er skyld i den dårlige udvikling, i og med at jernmangel er hyppigere blandt dårligt stillede børn, som også oftere har dårligere kognitiv udvikling af andre årsager. En undersøgelse, hvor man gav jerntilskud til teenagepiger med jernmangel og uden blodmangel, tydede dog på, at man derved kunne bedre nogle kognitive funktioner (180).

Hvorfor interesse for jern i forbindelse med ADHD?

Nogle studier har fundet, at børn med ADHD har lavere niveau af ferritin i blodet end raske børn som udtryk for jernmangel (95;181), ligesom nogle har fundet, at ferritinniveauet hos børn med ADHD var relateret til sværhedsgraden af ADHD-symptomer (182). Andre studier har dog ikke fundet denne sammenhæng (183). Man har ved hjernescanning fundet, at børn med ADHD havde lavere jernindhold i hjernen end raske børn (184).

På baggrund heraf er der formuleret en hypotese om, at jernmangel kunne være den underliggende årsag til nogle børns ADHD-symptomer. Det er også foreslået, at der kunne være en sammenhæng mellem ADHD-symptomer og "urolige ben", som også menes at være relateret til jernmangel (185). På den baggrund har nogle foreslået, at børn med ADHD, som også har tegn på jernmangel i form af lavt ferritin, kunne have gavn af jerntilskud.

Effekt af jern på ADHD-symptomer

Der blev fundet tre studier, som undersøgte effekten af jerntilskud på børn med ADHD. Et er en kasuistik (hvor ét barn behandles), et er et åbent behandlingsforsøg med 14 børn, og det sidste er et randomiseret kontrolleret forsøg. I *tabel 15* ses en oversigt over studierne.

I de to ukontrollerede studier (186-188) kan meget af den bedring, man observerer, skyldes den spontane bedring i tilstanden over tid, ligesom placebo-effekt kan spille en rolle. I det randomiserede forsøg (187) blev 23 børn med ADHD ved lodtrækning delt i to grupper, hvor den ene gruppe fik 80 mg jern dagligt i 12 uger, og den anden fik placebo. Børnene havde ikke blodmangel, men ferritin < 30 mg/kg. Der var tre gange så mange børn i gruppen, der fik jern, som i gruppen, der fik placebo, og derfor kun 5 børn i placebo-gruppen. Det svækker studiet og kan måske forklare, at der ikke var signifikant forskel på ADHD-symptomer. Fire af 17 børn i gruppen, der fik jern, oplevede dog bedring på "Global Clinical Impression-Improvement", mens ingen af de 5 børn i placebo-gruppen oplevede tilsvarende bedring.

Konklusion

Der er som udgangspunkt ikke enighed om, hvorvidt det er gavnligt med jerntilskud ved lave jerndepoter uden blodmangel. For børn med ADHD er det uvist, om jerntilskud reducerer deres ADHD-symptomer (178). Med kun ét lille randomiseret forsøg med jernbehandling af børn med ADHD kan man ikke afgøre, om jerntilskud kan have en plads i behandlingen af børn med ADHD.

Jernbehandling kan være forbundet med bivirkninger. Af disse grunde bør større og bedre studier undersøge effekten og bivirkningerne, inden man eventuelt kan anbefale jerntilskud til børn med ADHD.

Table 15 Oversigt over studier af jerntilskud til børn med ADHD

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Konofal 2008 Frankrig	23 børn 5-8 år	ADHD (a) Ingen blodmangel Ferritin <30 ng/ml	Randomiseret dobbelblindet parallelstudie.	Jern-sulfat (80 mg) eller placebo i 3 måneder.	Conners og ADHD Rating Scale iflg. forældre og lærer	Ingen overordnet effekt. Tendens til færrest symptomer i jern- gruppe og 24 % oplevede bedring på CGI, mod 0 % i placebogruppen.	Kun 5 i placebo- gruppen, da børnene er delt i forholdet 3:1. Svært at blinde jernbehandling.
Konofal 2005(187) Frankrig	1 barn 3 år	ADHD (a) Ingen blodmangel Ferritin 13 ng/ml	Behandlings- forsøg hos enkelt patient.	Jern-sulfat (80 mg) i 4 måneder.	Conners og ADHD Rating Scale iflg. forældre og lærer	Bedring i symptomer både iflg. lærer og forældre.	Kun ét meget ung barn – bedring kan skyldes almindelig udvikling.
Sever 1997(188) Israel	14 børn 7-11 år	ADHD (a) Ikke blodmangel Jernmangel uvis	Ukontrolleret studie.	Jern (150 mg**) i 1 måned.	Conners iflg. forældre og lærer	Signifikant bedring i symptomer iflg. forældre, ikke iflg. lærere.	Ukontrolleret studie.

Table 16 Oversigt over studier af magnesiumtilskud til børn med ADHD

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Mousain-Bosc 2006(195) Frankrig	40 børn Gennemsnit 6 år	ADHD (a)	Ukontrolleret studie	Blanding af magnesium (180 mg**) og vitamin B6 (18 mg) i 6 måneder.	Til lejligheden udviklet ADHD- symptomskala.	Signifikant bedring	I sådant forsøgsdesign kan effekten skyldes meget andet end magnesium-behandling. Ikke standardiseret ADHD- symptom skala.
Starobrath-Hermelin 1997(196) Polen	75 børn 7-12 år	ADHD (a)	Kontrolleret studie Uklart, om det er randomiseret og blindet eller valgt behandling.	Magnesium (200 mg) eller "stan- dardbehandling" kontrol i 6 mdr.	Conners iflg. forældre og lærer og andre vurderingsskalaer.	Signifikant færre symptomer målt ved Conners	Standardbehandlingen var diverse antipsykotisk og antidepressiv (ikke- centralstimulerende) medicin.

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

** Dosis beregnet efter vægt, enten baseret på angivet gennemsnitsvægt, eller på estimeret gennemsnitsvægt på 30 kg.

8.2.5 Magnesium

Resumé

- Det er foreslået, at børn med ADHD kan have magnesiummangel i form af lavt niveau af magnesium i cellerne.
- Der er kun offentliggjort to studier, der undersøger effekten af magnesiumtilskud til børn med ADHD: Et ukontrolleret behandlingsforsøg og et kontrolleret studie.
- Begge studier finder en effekt af behandlingen, men de er begge små og dårligt beskrevne.
- Der findes endnu ikke nok videnskabelig litteratur til at afgøre, om magnesiumtilskud kan have en plads i behandlingen af ADHD.

Hvad er magnesium?

Magnesium er et mineral, man får fra kosten. Mangeltilstande opstår typisk, hvis man i perioder spiser meget lidt eller har længerevarende diarré, men kan også ses ved arvelige tilstande, der påvirker optagelsen eller udskillelsen af magnesium (189). Magnesiummangel fører ofte til lavt niveau af tilgængeligt kalk i blodet, hvorfor symptomerne ligner det, man ser ved kalkmangel: Træthed, rysten, øget spontan muskelaktivitet, svimmelhed og i svære tilfælde kramper og hjerterytmeforstyrrelser. Der er også beskrevet psykiatriske symptomer i forbindelse med magnesiummangel (190;191).

Hvorfor interesse for magnesium i forbindelse med ADHD?

Der er rejst en hypotese om, at børn med ADHD kan lide af mangel på magnesium i cellerne på trods af, at deres niveau i blodet er normalt. Dette fænomen er beskrevet i andre sammenhænge (192). Det er ved mindre studier fundet, at børn med ADHD havde lavere niveau af magnesium i deres røde blodlegemer end referenceværdier (193;194) og raske børn (195).

Effekt af magnesium på ADHD-symptomer

Der blev fundet to studier, som beskrev effekten af magnesiumtilskud til børn med ADHD. Det ene var et ukontrolleret studie, mens det andet var et kontrolleret studie (*tabel 16*).

Det åbne studie viste en effekt på ADHD-symptomer efter 6 måneders magnesiumtilskud. Da der ikke var nogen kontrolgruppe, kan dette skyldes mange andre faktorer end magnesiumbehandlingen (195).

Det kontrollerede forsøg fandt, at børn med ADHD, som blev behandlet med magnesium, var mindre hyperaktive end børn, som fik standardbehandling. Det er uklart, om børnene var randomiseret til den ene eller anden behandling, eller om de selv havde haft indflydelse på, hvilken behandling de fik. Et andet problem ved dette studie er, at den standardbehandling, kontrolgruppen fik, ikke var det, som normalt anbefales til ADHD, men forskellige slags beroligende, antipsykotisk og antidepressiv medicin. En del af den tilsyneladende effekt kan således forklares ved, at kontrolgruppen ikke fik optimal behandling (196).

Konklusion

Disse to studier er ikke tilstrækkelige til at afgøre, om magnesiumtilskud kan have en plads i behandlingen af børn med ADHD.

8.2.6 Vitaminer

Resumé

- Vitaminer er nødvendige for kroppens funktioner, herunder hjernens funktion.
- Udtalt vitaminmangel giver ofte symptomer fra nervesystemet, og lettere grader af vitaminmangel gennem længere tid har formentlig en betydning for den kognitive udvikling hos børn, især i udviklingslande.
- Vitamintilskud er forsøgt som behandling af ADHD, dels i normale doser, dels i "megadoser".
- Den tilgængelige litteratur synes hverken at finde effekt på ADHD-symptomer af vitamintilskud i almindelige doser eller høje doser.
- Et studie finder tegn på, at megadoser af B-vitamin kan være skadelige for leveren.
- Det er ikke undersøgt, om vitamintilskud kunne have en effekt hos børn med særligt dårlige kostvaner.

Hvad er Vitaminer?

Vitaminer er organiske forbindelser, som er nødvendige for kroppens funktioner, og som kroppen ikke selv kan danne i tilstrækkelige mængder. Derfor må de tilføres med kosten. For de fleste vitaminer findes veldefinerede sygdomstilstande, som skyldes mangel på ét specifikt vitamin, fx skørbug ved C-vitaminmangel.

For hvert vitamin har man defineret en Anbefalet Daglig Tilførsel (ADT) for henholdsvis voksne og børn mellem 1 og 10 år. Dette er den dosis, som er tilstrækkelig til at forhindre udvikling af mangeltilstande (197). Imidlertid kan man i nogle tilfælde anvende højere dosis end dette, enten med henblik på at behandle mangeltilstande eller ved sygdomme eller tilstande, hvor man ved, man har et større behov end ellers, fx folinsyre i graviditeten, D-vitamin ved osteoporose osv.

I visse former for alternativ behandling, såkaldt ortomolekylær behandling, benyttes vitamintilskud i doser, som er mange gange større en ADT, doser som ville være meget vanskelige at opnå gennem normal kost (198).

Hvorfor interesse for vitaminer i forbindelse med ADHD?

Vitaminer er nødvendige for nervesystemets struktur og funktion (199). Ved flere mangeltilstande ses symptomer fra nervesystemet (200). Hertil kommer, at lettere mangeltilstande hos børn gennem længere tid kan påvirke den kognitive funktion (201), hvilket formentlig er et væsentligt problem for mange børn, som lever i fattigdom, især i udviklingslande (202). Især B-vitaminer er nødvendige for dannelsen af hjernens signalstoffer (203) og også for omsætningen af fedtsyrer og mineraler (137), og man har derfor overvejet, om børn med ADHD kunne have gavn af vitamintilskud.

Effekt af vitaminer på ADHD-symptomer

Der blev fundet syv studier af vitamintilskud. Et omhandler vitamintilskud i doser tæt på ADT (131;137), mens seks studier beskriver effekten af vitamintilskud i megadoser (203-207). Studierne ses beskrevet i *tabel 17* og *18*. I nogle studier er der givet vitamintilskud sammen med andre kosttilskud, fx fiskeolier. Studier, hvor vitaminer er tilsat som konserveringsstof, fx vitamin E i fiskeolie, eller hvor de er anvendt som placebo (fx vitC-tabletter), er ikke medtaget.

Vitamintilskud i "normale" doser

Et studie undersøger effekten af vitamintilskud i doser nogenlunde svarende til danske anbefalinger for raske børn (208). Dette studie undersøger effekten af fiskeolie, enten med eller uden en multivitaminpille, og finder ingen yderligere effekt af vitaminpillen (137).

Vitamintilskud i megadoser

Seks studier undersøger dette.

En kasuistik af Hoffer beskriver bedring hos et enkelt barn efter tilskud af to slags B-vitaminer (207). Et ukontrolleret studie af Harding beskriver effekten af en "cocktail" af vitaminer, mineraler, fiskeolie, probiotika og aminosyrer (131). Behandlingen var fastlagt efter forældrenes ønske. Der var ingen kontrolgruppe, og det er uvist, om en eventuel effekt skyldes det ene eller andet indhold i kosttilskuddet.

Fire studier er kontrollerede overkrydsningsdesign, hvoraf to beskriver en mulig effekt og to ingen effekt. Disse beskrives herunder:

Colemann og medarbejdere, som beskrev en mulig effekt af vitamin B6 i megadosis, undersøgte børn med ADHD og lavere indhold af serotonin i blodet end normalt (203). Vitamin B6 bidrager til dannelsen af serotonin. Børnene viste tendens til bedring af deres symptomer, men forskellen var ikke signifikant (203). Brenner og medarbejdere (1982) finder også en mulig effekt af vitamintilskud i megadoser. Her gives tre forskellige B-vitaminer eller placebo. Der var lidt flere af børnene, der oplevede bedring på B-vitaminer sammenlignet med placebo (205). Der blev dog kun behandlet i tre dage med hver B-vitamin, hvilket næppe er nok til at rette op på en mangeltilstand. Der er ikke anvendt standardiserede mål for ADHD-symptomer og heller ikke nogen statistisk sammenligning mellem grupperne.

Studierne af henholdsvis Haslam (1984) og Arnold (1978) finder ikke effekt af vitamintilskud. De er metodemæssigt stærkere end studierne, der finder effekt. Det ene er en dobbeltblindet, randomiseret intervention (204), det andet er et dobbeltblindet overkrydsningsforsøg blandt børn, som ved et åbent behandlingsforsøg oplevede bedring på B-vitaminer i megadoser (206). Ud over at de overordnet ikke finder nogen bedring, finder det ene studie forværring for nogle symptomer blandt dem, der fik vitaminer (206). Det finder desuden, at næsten halvdelen af børnene fik tegn på forbigående leverskade under behandlingen (206).

Konklusion

Sammenfattende tyder den tilgængelige litteratur på, at almindelige multivitaminpiller ikke har nogen særlig effekt på ADHD-symptomer hos børn. Litteraturen er dog begrænset. Det er således ikke undersøgt, om børn med ADHD og særligt dårlige kostvaner kunne have gavn af et vitamintilskud.

Tilskud med megadoser af B-vitamin synes ikke at have en positiv effekt på ADHD-symptomerne i de mest velgennemførte studier.

På nuværende tidspunkt synes vitamintilskud, hverken i almindelige doser eller megadoser, at have nogen plads i behandlingen af børn med ADHD. Da et studie gav tegn på, at højdosis B-vitamin kan være leverskadeligt, bør man fraråde den behandling uden for kontrollerede studier.

Tabel 17 Forsøg med vitamintilskud i "megadoser"

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?***	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Brenner 1982(205) USA	100 børn 4-15 år	MBD (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie.	4x3 dage med hhv: VitB1 (0.4 g, 400xADT), vitB5 (0.22 g, 109xADT), vitB6 (0.3 g, 372xADT) og placebo	Almen bedring iflg. forældre.	Lidt flere oplevede bedring i de tre VitB-perioder end med placebo.	Meget kort behandling. Uklart effektmål. Ingen signifikantstest - forskelle kan blot være tilfældige.
Haslam 1984(206) Canada	41 børn 7-11 år	ADD (a og b)	Ukontrolleret i 3 mdr + randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie	2*6 uger med hhv: Vitaminblanding: B3 (0.25 g, 28xADT) + C (0.25 g, 6xADT) + B6 (50 mg, 62xADT) + B5 (0.1 g, 50xADT) og placebo.	Connors iflg. forældre og lærer Adfærsobservation i klasse	Åbne fase: Bedring hos 29 % (12 børn). Dobbeltblindet fase: Ingen effekt.	40 % af børnene fik tegn på forbigående leverskade af vitaminbehandlingen. 5 af de 12 børn med bedring ønskede ikke at fortsætte pga. mavesmerter og kvalme.
Arnold 1978(204) USA	31 børn 5-12 år	MBD (a og b)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie.	Vitaminblanding: B3 (2 g, 222xADT) + C (2 g, 50xADT) + B6 (0.2 g, 250xADT) + B5 (0.4 g, 200xADT) + Glutamat (1 g) eller placebo i 2 uger.	Connors iflg. forældre og lærer og anden vurderingsskala	Ingen overordnet effekt.	
Harding 2003(131) USA	20 børn 7-12 år	ADHD (a)	Ikke-randomiseret kontrolleret studie.	Blanding af flere vitaminer i høje doser, mineraler, fedt- & amino-syrer + probiotika eller Ritalin. Varighed ikke angivet	Continuous Performance Test	Bedring af test i begge grupper.	Forældrevalgt behandling. Dem, der valgte kosttilskud, havde færre symptomer. Ingen måling af ADHD-effekt Mange tilskud samtidig.
Coleman 1979(203) USA	6 børn 8-13 år	Hyperkinetic reaction of childhood (a)	Randomiseret dobbeltblindet overkrydsningsstudie.	2x3 uger med: VitB6 i stigende dosis (0.3-0.9 g***) og placebo.	Connors iflg. forældre og lærer	Ikke-signifikant tendens til færrest symptomer på vitB6	Børnene udvalgt på baggrund af lave blodplade serotonin. Ens effekt af vitB6 og methylphenidat
Hoffer 1972(207) Canada	1 barn 14 år	Hyperaktiv (a)	Behandlingsforsøg i enkelt patient	Blanding af: Vit B3 (3 g, 333xADT) + vit B6 (0.5 g, 625xADT) i 4 uger.	Almen bedring.	Signifikant bedring ved vitamintilskud.	Usikker diagnose og effektmål. Kun en enkelt patient.

Tabel 18 Vitamintilskud i ADT-doser

Forfatter	Antal, alder	Diagnose*	Design	Hvad gav de?	Hvad målte de med?	Hvad fandt de?	Kommentarer
Sinn 2007(137) Australien	167 børn 7-12 år	ADHD (a)	Randomiseret dobbeltblindet parallelstudie	Fiskeolie +/-multivitaminpille eller placebo i 15 uger.	Connors iflg. forældre og lærere.	Ingen overordnet effekt af vitaminpille	Præcise resultater for vitaminer ikke angivet. Effekten af fiskeolie i afs. 8.2.1

*Inkluderet på baggrund af: a=diagnose stillet ved klinisk undersøgelse, b=diagnose sandsynliggjort ved spørgeskema, c=screening af en ikke diagnosticeret population og efterfølgende klinisk undersøgelse for at finde nye tilfælde af ADHD, d=ikke angivet

** ADT: Anbefalet daglig tilførsel

*** Dosis beregnet efter vægt, enten baseret på angivet gennemsnitsvægt, eller på estimeret gennemsnitsvægt på 30 kg.

8.2.7 Andet

Foruden de nævnte kostkomponenter oplistet i afsnit 8.2.1-8.2.6 er et par andre kostkomponenter, kaffe og kulhydrat/frugt-grønsagstilskud, undersøgt i relation til ADHD hos børn i enkeltstående studier.

Kaffe med koffein har i et mindre og ældre studie (209) vist bedring af ADHD-symptomer i forhold til kaffe uden koffein hos "hyperaktive" børn. Dette synes plausibelt, idet koffein er et centralstimulerende stof, om end af en anden slags end de stoffer, man normalt behandler ADHD-symptomer hos børn med. Modsat finder et andet ældre studie (210) med børn med "minimal brain dysfunction", at de ingen effekt så af ren koffein. Hvorvidt effekten ville være til stede i veldiagnosticerede børn med ADHD i dag, og hvorvidt effekten er stor nok til at være praktisk relevant, kan ikke afgøres ud fra den nuværende litteratur.

Det ukontrollerede studie af Harvey og medarbejdere (211) rapporterer en bedring i ADHD-symptomer hos børn, der får kosttilskud med bestemte kulhydrater og frysetørrede grønsager. Kvaliteten af dette studie er dog tvivlsom.

Enkelte andre interventioner er undersøgt, fx ginkgo biloba, ginseng og pycnogenol, men disse er ikke taget med, da det ikke indgår i almindelig kost og derfor må betragtes mere som naturmedicinske behandlinger.

9 Sammenfattende konklusion

Arbejdsgruppen har i denne rapport gennemgået de videnskabelige studier, som har undersøgt effekten af kostændringer til børn med ADHD. Gruppen har dels set på studier om kostelementer, der måske kan *forværre* ADHD-symptomerne, herunder farvestoffer, sukker, og visse fødevarer, og dels studier af kostelementer og kosttilskud, som er undersøgt med henblik på at *reducere* symptomerne ved ADHD, heriblandt fiskeolie, aminosyrer, mineraler og vitaminer. I denne konklusion peges der på, hvad der synes at virke, og hvad der bør undersøges nærmere.

Disse konklusioner skal selvfølgelig ses i lyset af den litteratur, gennemgangen bygger på. Der er i denne rapport anvendt en systematisk tilgang i udvælgelsen og fortolkning af studier. En begrænsning ved dette kan være, at udvælgelseskriterierne har frasorteret potentielt interessante studier. Et andet forbehold er, at det måske ikke er fyldestgørende kun at undersøge de enkelte kostelementer hver for sig, som mange af studierne har gjort. En tilsyneladende effekt af en fødevarer kan potentielt set skyldes, at indtagelsen af denne fødevarer ændrer indtagelsen af andre fødevarer. Et eksempel er, at sukker ofte indtages i produkter, hvor der også er farvestoffer. Tilsvarende vil en kost med mindre sukker give plads til, at man indtager flere fødevarer, som er rige på vigtige næringsstoffer såsom essentielle fedtsyrer, zink og jern. Det har også været foreslået, at virkningen af essentielle fedtsyrer afhænger af, om man har tilstrækkeligt zink i kroppen (170), og at farvestoffers mulige effekt på adfærd kunne ske ved at øge udskillelsen af zink (212).

Fælles for mange af de beskrevne kostinterventioner er imidlertid, at der kun er udført få studier med få deltagere. Det gør, at det ikke kan afvises, at behandlingen *kunne* have en effekt, også selvom de små studier ikke viser det.

9.1 Er der kostinterventioner, der kan bruges i ADHD-behandlingen?

Om man vil anbefale en behandling eller ej afhænger af, om der er videnskabeligt belæg for, at behandlingen virker. Men det afhænger også af mange andre ting: Har behandlingen farlige bivirkninger? Er effekten stor eller lille? Kort sagt: Står resultatet mål med indsatsen (213)? Man vil således kræve mindre sikker evidens for en behandling, der er ufarlig, let, billig og biologisk plausibel, end for én, der er risikabel, vanskelig, kostbar og uden en underliggende biologisk hypotese.

Fiskeolie er et eksempel på det første: Det er ufarligt, har ingen væsentlige bivirkninger og er billigt; og virker det ikke på ADHD, så er der belæg for, at det kan være gavnligt i andre sammenhænge. Det er formodentlig baggrunden for, at nogle ADHD-eksperter støtter fiskeolietilskud, selvom evidensen for, at det reducerer ADHD-symptomerne, ikke er stærk.

Ud fra samme argument virker det rimeligt at råde børn, der har ADHD, til at spise en almindelig sund og varieret kost. Selvom der ikke er videnskabeligt belæg for, at det reducerer barnets ADHD-symptomer, så er det godt for sundhed, udvikling og læring (113). Dertil kommer, at børn, som får medicin mod ADHD, kan have nedsat appetit og deraf følgende vækstproblemer, samtidig med at flere undersøgelser tyder på, at børn med ADHD oftere end andre børn får en underlødige kost (14;18). En sund kost med meget fisk er rig på essentielle fedtsyrer, vitaminer, mineraler og aminosyrer, der potentielt set kan reducere ADHD-symptomerne. En sund kost indeholder endvidere mindre sukker og færre farvestoffer. En sund kost kan formodentlig også forebygge de tendenser, man ser i USA, hvor personer med ADHD er i større risiko for at blive overvægtige (18;214).

Forskningsresultater har rejst begrundet mistanke om, at visse farvestoffer kan påvirke børns adfærd negativt. Farvestoffer påvirker formentlig kun nogle børn, og effekten er ikke begrænset til børn med ADHD. Farvestoffer medfører formodentlig ikke i sig selv ADHD. Fødevarer med bestemte farvestoffer har siden 2010 skullet bære en advarsel om, at de "kan

påvirke børns adfærd negativt”(35), hvilket gør det muligt at undgå disse farvestoffer.

I januar 2012 udkom der en litteraturgennemgang af kostinterventioner til børn med ADHD (215). Artiklen gennemgik en del af den litteratur, der også ligger til grund for denne rapport. Konklusionerne i artiklen er en pragmatisk anbefaling af, at motiverede forældre kan prøve eliminationsdiæter, at zink- og jerntilskud kan gives, hvis man har påvist mangeltilstande, og at fiskeolie kan være fint at prøve, hvis forældrene er interesserede. Denne arbejdsgruppes anbefalinger er mere konservative. Forskningen på området er ikke tilbundsående, og gruppen mener, at i hvert fald de behandlinger, som er behæftet med bivirkninger eller besvær for børnene, bør undersøges nærmere, inden de kan anbefales. Dette gælder for eliminationsdiæter og mineraltilskud i større doser end de normalt anbefalede. Desuden mener gruppen, at selvom det kan være rimeligt at forsøge sig med de behandlinger, som betragtes som uskadelige og nemme for familierne som fx fiskeolie, så bør det undersøges, om de faktisk virker, så familierne ikke spilder deres penge. Der er således behov for nye, store og længerevarende studier.

9.2 Er der interventioner, som bør frarådes?

Af de kostinterventioner, der er gennemgået i denne rapport, er der kun nogle få, som har rapporteret væsentlige bivirkninger. Undtagelser herfor er høje doser zink, som medførte, at en del børn fik ondt i maven (171;172) og tilskud af B-vitaminer i megadoser, som hos næsten halvdelen af børnene medførte tegn på forbigående leverskade (204). Af denne grund bør disse behandlinger ikke anvendes uden for kontrollerede studier.

Selvom studierne med eliminationsdiæt har givet de mest lovende resultater, bør man ikke anbefale familier at prøve det uden samtidig at tilbyde professionel vejledning, da en eliminationsdiæt uden vejledning kan blive ernæringsmæssigt underlødigt, hvis den holdes i længere tid. Dette er også anbefalingen fra forfatteren til to eliminationsdiæstudier (74;91).

9.3 Hvilke interventioner bør undersøges nærmere?

To kostinterventioner har udvist så lovende resultater, at de bør undersøges nærmere for at afklare, om de kan have en væsentlig plads i behandlingen af børn med ADHD. Det gælder eliminationsdiæter og fiskeolie. Tilskud af eksempelvis jern, zink og magnesium er også interessante at undersøge, men arbejdsgruppen finder ikke, at disse har så høj prioritet som eliminationsdiæter og fiskeolie.

Eliminationsdiæt er den kostintervention, der ud fra litteraturen synes at have størst og mest konsistent effekt, i hvert fald på kort sigt. Men denne behandling er som nævnt besværlig og potentielt skadelig, hvis den foregår uden professionel støtte. At anbefale det som del af behandlingen kræver derfor større sikkerhed for, at det har en effekt. Der er flere områder, der bør afklares ved fremtidige studier – fx: Hvor stor en del af den tilsyneladende effekt skyldes, at hverdagen bliver sat i system, da dette i sig selv kan reducere ADHD-symptomerne? Hvad er effekten af en diæt, der er udviklet på baggrund af eliminationsdiæt og reintroduktion som længerevarende *behandling*? Hvor restriktiv og ernæringsmæssigt lødigt er den diæt, børnene ender med at få, efter de har været gennem flere reintroduktioner i forbindelse med udredningen? Hvordan oplever børn og mindre kost-entusiastiske forældre diæten? Hvad karakteriserer de patienter med ADHD hvor eliminationsdiæt har effekt, fx i forhold til ADHD subtype, somatisk og psykiatrisk komorbiditet, etc. Hvor mange ressourcer kræver det fra behandlingssystemet at støtte og vejlede gennem udredningsfasen? Endvidere ville det være ønskeligt, om man fandt en biologisk plausibel forklaring på den tilsyneladende effekt.

Fiskeolie er allerede undersøgt i en del studier, men med blandede resultater. Dette skyldes måske, at der er anvendt for små doser, og at behandlingen har været for kortvarig. I betragtning af, at det er en behandling, som allerede benyttes af en del børn med ADHD, vil

det være fornuftigt at afklare, om tilskuddet har en effekt, eller om det er spild af penge. Et stort fremtidigt studie bør undersøge effekten af en tilstrækkelig høj dosis fiskeolie og om muligt flere forskellige doser for at afgøre, hvad der er optimalt og tilstrækkeligt. Det skal endvidere undersøges, om nogle børn med ADHD har bedre effekt end andre, og om de kan identificeres på forhånd. Der skal endvidere inkluderes et tilstrækkelig stort antal børn i studiet for med rimelig sikkerhed at kunne påvise en eventuel effekt. Antallet er estimeret til omkring 330 (145). Det bør ved udførelsen af studiet på forhånd defineres, hvad der er det primære effektmål, og det skal vurderes, om den effekt, man i givet fald finder, er stor nok til at være praktisk relevant.

Hvis disse interventioner – eller bare én af dem – viser sig at være effektive på længere sigt, kan det betyde bedre muligheder for behandling, i hvert fald for nogle børn med ADHD.

10 Ordliste og forkortelser

AA: arakidonsyre

Accelerometer: håndleds- eller fodledsbåret bevægelsessensor, som måler personens aktivitet, som en skridttæller.

Adfærdsforstyrrelse (conduct disorder): Adfærd karakteriseret ved gentagen og vedvarende trodsig, provokerende, ulydig, evt. aggressiv adfærd ifølge WHO ICD-10.

ADT: Anbefalet Daglig Tilførsel

ALA: Alfa-linolensyre, essentiel fedtsyre.

ADD: ADHD overvejende uopmærksom type.

ADD-H: Attention Deficit Disorder +/- Hyperactivity.

ADHD eller **AD/HD:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS): Skala som vurderer sværhedsgraden ADHD-symptomer

Aminosyre: Byggesten til proteiner, som indgår i stort set alle funktioner i kroppen. Desuden er en række af hjernes signalstoffer dannet ud fra aminosyrer.

Antistof: En gruppe af stoffer, som kroppens immunstof danner som forsvar mod smitte.

Anæmi: Blodmangel.

Aspartam: Kunstigt sødemiddel opbygget af 2 aminosyrer.

Autisme: En gennemgribende udviklingsforstyrrelse, som giver sig udslag i begrænset eller forstyrret udvikling af sprog og kommunikation samt af evnen til social interaktion og i begrænset, stereotyp og repetitiv adfærd.

Azo-farvestoffer: gruppe af syntetiske farvestoffer, der alle indeholder en bestemt kemisk forbindelse, den såkaldte "azo-gruppe".

Baseline: Startværdi for en given måling, før en intervention starter, hvor deltagerne lever og spiser, som de plejer.

Bias: Betyder skævhed og er fejl ved dataindsamlingen, som gør, at disse ikke er objektive.

Blindet reintroduktionsfase: Del af et længere studiedesign, hvor oftest én fødevarer, som man formoder, personen reagerer på, eller placebo gives til forsøgspersonen.

Blinding: Behandlingstypen er ukendt og uigennemskuelig for deltagerne i en undersøgelse.

Blodsukker: Mængden af sukker (glukose) i blodet.

Carnitin: Stof i kroppen, som transporterer lange fedtsyrer og affaldsstoffer.

CBCL: Child Behavior Checklist

CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement

Cellemembran: Cellers afgrænsning mod omgivelserne. Den regulerer passagen af stoffer ind og ud af cellen.

Centralstimulerende medicin: medicin, der virker ved at øge mængden af signalstoffer i hjernen fx dopamin.

Conners skalaer: Skala som vurderer sværhedsgraden ADHD-symptomer, baseret på enten forældrenes eller lærernes vurderinger.

CPT: Continuous Performance Test

Cøliaki: Kronisk tarmsygdom, hvor personen ikke kan tåle gluten fra korn. Ved indtag reagerer immunsystemet på gluten, som var det en "smittefare", hvilket skader tarmen.

DAMP: Dysfunction of Attention, Motor function and Perception, gammel nordisk betegnelse for ADHD, hvor ADHD og umoden, klodset motorik optræder samtidig.

DHA: Dokosahexaensyre, essentiel fedtsyre.

Diætforsøg: Forsøg hvor deltagerne spiser en særlig kost.

Dobbeltblindet: Når hverken forsøgspersonen eller undersøgeren ved, hvilken intervention der gives.

Dopamin: Signalstof i hjernen, som menes at være i underskud hos personer med ADHD.

DSM-IV systemet: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. De diagnosekriterier for psykiske sygdomme, som benyttes i dag i bl.a. USA og den meste forskning.

Biofeedback: Adfærdsterapeutisk træning baseret på at man måler hjernens elektriske aktivitet og udfra dette træner barnet til at ændret deb elektriske aktivitet

EFA: Essentielle fedtsyrer, typer af fedt, vi skal have fra kosten, da kroppen ikke selv kan danne dem.

Effektmål: De følger af en sygdom, som man måler på.

Eliminationsdiæt/Few Foods Diet/Oligo-antigene diæter: Kosttype, hvor man kun må spise få forskellige fødevarer.

Eliminationsfasen: Del af et længere studiedesign. Fjernelse af en række fødevarer i kosten i en begrænset periode.

Enzym: Protein, som fremmer bestemte kemiske processer i kroppen.

EPA: Eikosapentaensyre, essentiel fedtsyre.

Essentielle fedtsyrer: fedtsyrer der er nødvendige for at opretholde kroppens funktioner, men som mennesket ikke selv kan danne, hvorfor de skal tilføres via kosten.

Evidens: Forskningsbaseret bevisførelse for effekt af fx en behandlingsform.

Farmakologiske effekt: Effekt af et stof på processer i kroppen, ligesom et lægemiddel. Her i modsætning til for eksempel allergiske reaktioner.

Fenylalanine: Aminosyre.

Ferritin: Jernbindende protein, som dannes i jernholdige celler i knoglemarv, lever og milt. Koncentrationen i blodets serum afspejler kroppens jernreserver.

Few Foods Diet: Diæt til at identificere "kost-følsomme" børn med ADHD. Indeholder kun få forskellige fødevarer.

Fragile X syndrome: Medfødt udviklingshæmning.

Ginkgo biloba: Træ. Ekstrakt herfra menes at have en række sundhedseffekter.

Ginseng: Rod, der menes at have en række sundhedseffekter ved indtag.

GLA: Gamma-linolen syre, essentiel fedtsyre.

Histamin: stof, der dannes i kroppen og bl.a. er involveret i allergiske reaktioner

Homøopatisk medicin: Alternativ behandlingsform hvor man ofte anvender stoffer i meget små doser.

Hyperkinetiske forstyrrelser/syndrom: Ældre ADHD-lignende diagnose.

ICD-10 systemet: International Classification of Diseases. Diagnosekriterier for bl.a. ADHD, som benyttes bl.a. i Danmark i dag.

IgE-antistoffer: Gruppe af antistoffer, der er ansvarlige for de fleste allergiske reaktioner og er vigtige i bekæmpelsen af parasitter.

IgG-antistoffer: Den største gruppe af antistoffer, som indgår i bekæmpelse af infektioner, man har haft før.

Insulin: Et hormon, der dannes i betacellerne i de langerhanske øer i bugspytkirtlen. Insulin stimulerer vævenes optagelse og forbrænding af glukose, dannelsen af muskelglykogen m.m. Fremstilles vha. genteknologi og anvendes til behandling af diabetes mellitus (sukkersyge).

Intervention: Indgriben i undersøgelsesdeltagernes normale kost og livsførelse med krav om indtag af bestemt kosttype/behandling, modsat observation.

Interventionsgruppe: Gruppen, der får den forventede aktive kosttype i et interventionsstudie.

Interventionsstudier: Undersøgelse, hvor der gives en bestemt type behandling, fx en given kost. Generaliserbarheden af en effekt, der er fundet i en interventionsundersøgelse, forudsætter, at effekten er uafhængig af de restriktioner, som er blevet anvendt ved udvælgelsen af forsøgspersonerne, og at andre effekter er tilfældige ved forsøgspersonerne.

Jernreserver: Kroppens jerndepot, som kan anvendes til dannelse af bl.a. hæmoglobin.

Kasuistik: en offentliggjort beskrivelse af et enkelt sygdomstilfælde med skildring af fx usædvanlige symptomer eller behandling.

Kernesymptomer: Minimumssymptomer, som definerer et syndrom, modsat komorbiditet.

Klinisk diagnose: Diagnose baseret på en lægelig vurdering af symptomer og observeret adfærd.

Koffein: Naturligt forekommende stof i fx kaffe med opkvikkende virkning.

Kognitive funktioner: De af hjernens funktioner, som har med tænkning at gøre.

Kognitive problemer: Problemer, der omfatter tænkning i bred forstand, herunder intelligens, sansning, sprog, læring, iagttagelse, opfattelse, erkendelse m.m.

Kohortestudie: Observerende undersøgelse. I kohortestudier følges en gruppe personer, som karakteriseres ved tilstedeværelse eller fravær af forskellige påvirkninger, som formodes at kunne fremkalde en sygdom. Ofte er det en tilfældigt udvalgt stikprøve af en

befolkningsgruppe. Alle følges i en længere periode, hvor det registreres, hvem der udvikler den aktuelle sygdom, og om der er en statistisk sammenhæng mellem den formodede sygdomsårsag og den forebyggende aktivitet.

Komorbiditet: Tilstedeværelse af en eller flere vanskeligheder foruden en primær sygdom.

Kontrolgruppe/placebo-gruppe: Gruppe, der får uvirksom eller sammenlignelig kost i et interventionsstudie.

Kontrolleret studie: videnskabeligt studie, hvor der indgår en kontrolgruppe

K-P-diæt: Eliminationsdiæt, som udelukker både kunstige farvestoffer og fødevarer med naturligt forekommende salicylater.

LA: Linolsyre, essentiel fedtsyre.

Langkædede n-3 fedtsyrer: EPA og DHA.

Metaanalyse: Samlet, systematisk statistisk bearbejdning af flere videnskabelige undersøgelser om samme emne.

Methylphenidat/Ritalin: Centralstimulerende medicin til behandling af ADHD.

Mg: Milligram = en tusindedel af ét gram.

Minimal Brain Dysfunction: Ældre ADHD-lignende diagnose.

Motorisk: Bevægelse.

MTA-studiet: The Multimodal Treatment Study of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Et studie af kombinationen af medicinsk og adfærdsbehandling til børn med ADHD.

ng: Nanogram = en milliardtedel af ét gram.

n-3 fedtsyrer: en familie af flerumættede fedtsyrer som har det til fælles, at de har en dobbeltbinding på kulstofatom nummer tre fra kulbrinteenden.

n-6 fedtsyrer: en familie af flerumættede fedtsyrer som har det til fælles, at de har en dobbeltbinding på kulstofatom nummer seks fra kulbrinteenden.

Nonfarmakologisk: Ikke-medicinsk behandling.

Observationelt studie: Undersøgelse, hvor sammenhængen mellem en bestemt faktor, fx indtag af et givent næringsstof, og et helbredsfaenomen, fx en sygdom, undersøges, men hvor forskeren ikke har indvirket på forekomsten af den faktor, hvis virkning undersøges. Dette i modsætning til interventionsundersøgelse.

Oligo-antigen diæt: Diæt til at identificere "kost-følsomme" børn med ADHD. Indeholder kun få forskellige fødevarer

Opfølgingsfase: Deltagerne i et studie genfindes et stykke tid efter, at hovedundersøgelsen er slut for at se, hvordan det er gået dem.

Overkrydsning: Studiedesign, hvor alle forsøgspersoner modtager skiftevis den aktive og den inaktive behandling, men uden at kende rækkefølgen.

Parallelstudier Studiedesign, hvor forsøgspersonerne deles i to grupper, og modtager enten den aktive eller den inaktive behandling.

Percentil: Angives i procent. 95 % percentilen defineres som den observation, for hvilken det gælder, at 95 % af observationerne er mindre end observationen.

Placebo: Uvirksom behandling, der udseende- og smagsmæssigt ikke kan skelnes fra den aktive behandling.

Placebo-effekt: Kaldes den iagttagelse, at når patienter får visse stoffer og metoder, som beviseligt ikke har nogen medicinsk virkning, kan de alligevel føle sig bedre, eller fx forældre kan vurdere deres børn til at have det bedre.

Polyumættet fedtsyre: Fedtsyre med flere dobbeltbindinger i den kemiske struktur.

Primære effektmål: Den følge af en sygdom, som man i en undersøgelse har valgt at fokusere på.

PsycINFO: Database med videnskabelig psykologisk-, social-, adfærds- og sundhedslitteratur

Psykofarmaka: Fællesbetegnelse for medikamenter, der bruges i behandlingen og forebyggelsen af psykiske lidelser og forstyrrelser.

Psykometri/psykometrisk: Måling af mentale evner og færdigheder.

Psykosocial behandling: behandling fokuseret på psyke og sociale forhold. Kan bestå af undervisning om hvordan man bedst kan leve med en sygdom, specialpædagogik i skole eller daginstitution og forældretræning eller adfærdsterapi.

Psykosomatisk: Psykisk lidelse, som viser sig ved sygdomstegn i kroppen.

Publikationsbias: Skævvridning i offentliggørelse af forskningsresultater, hvor undersøgelser, som viser en effekt, oftere offentliggøres end undersøgelser, der ingen effekt finder.

PubMed: Database med videnskabelig biomedicinsk litteratur

Pycnogenol: Ekstrakt fra fyrretræsbark, der menes at have en række sundhedsegenskaber.

Randomisering: Tilfældig udvælgelse af deltagere til forskellige behandlingstyper, fx via lodtrækning, hvorved det bliver uforudsigeligt, hvilken gruppe den enkelte deltager ender i.

Ratio: Størrelsesforholdet mellem to ting. Dvs. det ene tal divideret med det andet tal.

Referencegruppe: Deltagergruppe i et interventionsstudie, som i inklusionskriterierne adskiller sig fra de øvrige deltagere ved fx at være rask frem for at have ADHD.

Referenceprogram: Systematisk beskrivelse af de elementer, som bør indgå i undersøgelse, behandling og pleje af en bestemt sygdom eller et kompleks af symptomer på grundlag af dokumenteret viden.

Referenceværdi: Beskriver variationen af en værdi hos raske personer.

Reintroduktionsfasen: Del af et længere studiedesign. Genindførelse af madvarer én efter én i barnets kost efter en eliminationsfase.

Reintroduktionsforsøg: Forsøg, hvor man efter at have fulgt en diæt der udelukkede et kostelement, undersøger effekten af at udsætte deltagerne for dette kostelement, fx farvestoffer.

Ritalin: Produktnavn for den centralstimulerende medicin methylphenidat

Sakkarin: Kunstigt sødestof tilsat i madvarer.

Salicylat: Gruppe af stoffer, som findes i medicinen Magnyl og naturligt i visse fødevarer.

Serotonin: Signalstof i hjernen, som menes at være i underskud hos personer med ADHD.

Signifikant: Statistisk påviselig forskel, som er så stor, at der er under 5 % sandsynlighed for, at det skyldes tilfældig variation.

Socioøkonomisk: Forhold baseret på økonomiske og sociale forhold, især beskæftigelsesstatus.

Stratificeret: Ved stratificering fordeles egenskaber som fx køn og alder ligeligt mellem grupper.

Sukrose: Almindeligt bordsukker.

The Cochrane Library: Cochrane-databasen (www.cochrane.org) indeholder bl.a. opdaterede, systematiske oversigter (metaanalyser) af randomiserede, kontrollerede forsøg og kliniske behandlingsresultater inden for sundhedsområdet. Oversigterne udarbejdes af Cochranes arbejdsgrupper.

Tilsætningsstoffer: Stoffer, som ikke har ernæringsmæssig værdi i sig selv, men som tilsættes maden for at forbedre udseende, smag, konsistens, holdbarhed eller lignende.

Tryptofan: Aminosyre.

Tværsnitsundersøgelser: Observerende undersøgelse. En sygdoms forekomst sammenlignes med udsættelsen for sygdomsårsag eller forebyggende aktivitet i en eller flere befolkningsgrupper.

Ukontrolleret studie: Studie uden en kontrolgruppe

Web of Science: Database med videnskabelig litteratur

Åben intervention: Alle forsøgspersoner får samme behandling, så alle ved, hvad de får. Man vurderer, om der er forskel mellem symptomer før og efter intervention.

Åbent studie: Studie, hvor deltagerne ved hvilken behandling de modtager.

Denne ordliste er delvis baseret på ordlister fra rapporter udgivet af Ernæringsrådet og Motions- og Ernæringsrådet.

11 Litteraturliste

Reference List

- (1) Thomsen PH, Rasmussen H, Isager T, Houmann T, Jeppesen P, Dyrborg J, et al. Referenceprogram for børn og unge med ADHD. Glostrup: Børne og Ungdomspsykiatrisk Selskab i Danmark; 2008.
- (2) Lægemedelstyrelsen. MEDSTAT.DK. 15-7-2011. 27-2-2012.
Ref Type: Online Source
- (3) Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Pereira RR, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011 Feb 5;377(9764):494-503.
- (4) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed. American Psychiatric Association; 1994.
- (5) World Health Organisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organisation; 1992.
- (6) Gillberg C, Rasmussen P. Perceptual, motor and attentional deficits in six-year-old children. Screening procedure in pre-school. *Acta Paediatr Scand* 1982 Jan;71(1):121-9.
- (7) Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):36-42.
- (8) Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord* 2002 Jan;5(3):143-54.
- (9) Kopp S, Kelly KB, Gillberg C. Girls with social and/or attention deficits: a descriptive study of 100 clinic attenders. *J Atten Disord* 2010 Sep;14(2):167-81.
- (10) Faraone SV. The scientific foundation for understanding attention-deficit/hyperactivity disorder as a valid psychiatric disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2005 Feb;14(1):1-10.
- (11) Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009 Jul;126(1):13-50.
- (12) Atkinson M, Hollis C. NICE guideline: attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010 Feb;95(1):24-7.
- (13) Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Jul;46(7):894-921.

- (14) Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD is associated with a "Western" dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord* 2011 Jul;15(5):403-11.
- (15) Lien L, Lien N, Heyerdahl S, Thoresen M, Bjertness E. Consumption of soft drinks and hyperactivity, mental distress, and conduct problems among adolescents in Oslo, Norway. *Am J Public Health* 2006 Oct;96(10):1815-20.
- (16) Kiddie JY, Weiss MD, Kitts DD, Levy-Milne R, Wasdell MB. Nutritional status of children with attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *Int J Pediatr* 2010;2010:767318.
- (17) Ng KH, Meyer BJ, Reece L, Sinn N. Dietary PUFA intakes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *Br J Nutr* 2009 Dec;102(11):1635-41.
- (18) Chen JR, Hsu SF, Hsu CD, Hwang LH, Yang SC. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem* 2004 Aug;15(8):467-72.
- (19) Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 2007;7:26.
- (20) Nelson M. Childhood nutrition and poverty. *Proc Nutr Soc* 2000 May;59(2):307-15.
- (21) Stender S, Astrup A, Dyerberg J. Principper for evidensbaserede næringstofs anbefalinger. In: Madsen MV, editor. *Menneskets ernæring*. 3 ed. København: Munksgaard Danmark; 2010. p. 235-44.
- (22) Gyldendal. Den store danske -Gyldendals åbne encyklopædi. [http://www.denstoredanske.dk/Krop, psyke og sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig_forskning/placeboeffekt](http://www.denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Sundhedsvidenskabelig_forskning/placeboeffekt) . 2012. 31-1-2012.

Ref Type: Online Source

- (23) Hennekens CH, Buring JE. Analysis of epidemiological studies: Evaluating the role of chance. Study design issues: Sample size and power. In: Mayrent SL, editor. *Epidemiology in medicine*. 1 ed. Lipponcott Williams & Wilkins; 1987.
- (24) Altman DG. Comparing groups-continuous data. In: CRC Press LLC, editor. *Practical statistics for medical research*. 8 ed. Boca Raton: Chapman & Hall; 1999. p. 179-228.
- (25) Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 2003 Aug 20;290(7):921-8.
- (26) Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric Theory*. 3 ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
- (27) Achenbach TMRLA. *Manual for ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families; 2001.

- (28) Bilenberg N. The Child Behavior Checklist (CBCL) and related material: standardization and validation in Danish population based and clinically based samples. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999;398:2-52.
- (29) Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 7:24-30.
- (30) DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos A, Reid R. *ADHD Rating Scale-IV*. New York: The Guilford Press; 1998.
- (31) Szomlajski N, Dyrborg J, Rasmussen H, Schumann T, Koch SV, Bilenberg N. Validity and clinical feasibility of the ADHD rating scale (ADHD-RS) A Danish Nationwide Multicenter Study. *Acta Paediatr* 2009 Feb;98(2):397-402.
- (32) Lloyd A, Hodgkins P, Sasane R, Akehurst R, Sonuga-Barke EJ, Fitzgerald P, et al. Estimation of utilities in attention-deficit hyperactivity disorder for economic evaluations. *Patient* 2011;4(4):247-57.
- (33) Greenberg LM, Waldman ID. Developmental normative data on the test of variables of attention (T.O.V.A.). *J Child Psychol Psychiatry* 1993 Sep;34(6):1019-30.
- (34) Fødevarestyrelsen. Tilsætningsstoffer.
http://www.foedevarestyrelsen.dk/Foedevarer/Tilsaetningsstoffer_og_teknologi/Tilsaetningsstoffer/Sider/forside.aspx . 31-8-2011. 2012.

Ref Type: Online Source

- (35) Fødevarestyrelsen. Azofarvestoffer.
http://www.foedevarestyrelsen.dk/Foedevarer/Tilsaetningsstoffer_og_teknologi/Tilsaetningsstoffer/Sider/Azofarvestoffer.aspx. 2012. 12-1-2012.

Ref Type: Online Source

- (36) Feingold BF. Behavioral disturbances linked to the ingestion of food additives. *Del Med J* 1977 Feb;49(2):89-94.
- (37) Fitzsimon M, Holborow P, Berry P, Latham S. Salicylate sensitivity in children reported to respond to salicylate exclusion. *Med J Aust* 1978 Dec 2;2(12):570-2.
- (38) Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child* 2004 Jun;89(6):506-11.
- (39) McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 Nov 3;370(9598):1560-7.
- (40) Stevenson J, Sonuga-Barke E, McCann D, Grimshaw K, Parker KM, Rose-Zerilli MJ, et al. The role of histamine degradation gene polymorphisms in moderating the effects of food additives on children's ADHD symptoms. *Am J Psychiatry* 2010 Sep;167(9):1108-15.

- (41) Mailman RB, Ferris RM, Tang FL, Vogel RA, Kilts CD, Lipton MA, et al. Erythrosine (Red No. 3) and its nonspecific biochemical actions: what relation to behavioral changes? *Science* 1980 Feb 1;207(4430):535-7.
- (42) Goldenring JR, Wool RS, Shaywitz BA, Batter DK, Cohen DJ, Young JG, et al. Effects of continuous gastric infusion of food dyes on developing rat pups. *Life Sci* 1980 Nov 17;27(20):1897-904.
- (43) Shaywitz BA, Goldenring JR, Wool RS. Effects of chronic administration of food colorings on activity levels and cognitive performance in developing rat pups treated with 6-hydroxydopamine. *Neurobehav Toxicol* 1979;1(1):41-7.
- (44) Lafferman JA, Silbergeld EK. Erythrosin B inhibits dopamine transport in rat caudate synaptosomes. *Science* 1979 Jul 27;205(4404):410-2.
- (45) Goyette GH, Connors CK, Petti TA, Curtis LE. Effects of artificial colors on hyperkinetic children: a double-blind challenge study [proceedings]. *Psychopharmacol Bull* 1978 Apr;14(2):39-40.
- (46) Rowe KS. Synthetic food colourings and 'hyperactivity': a double-blind crossover study. *Aust Paediatr J* 1988 Apr;24(2):143-7.
- (47) Rowe KS, Rowe KJ. Synthetic food coloring and behavior: a dose response effect in a double-blind, placebo-controlled, repeated-measures study. *J Pediatr* 1994 Nov;125(5 Pt 1):691-8.
- (48) Weiss B, Williams JH, Margen S, Abrams B, Caan B, Citron LJ, et al. Behavioral responses to artificial food colors. *Science* 1980 Mar 28;207(4438):1487-9.
- (49) Weiss B. Food additives as a source of behavioral disturbances in children. *Neurotoxicology* 1986;7(2):197-208.
- (50) Stevens LJ, Kuczek T, Burgess JR, Hurt E, Arnold LE. Dietary sensitivities and ADHD symptoms: thirty-five years of research. *Clin Pediatr (Phila)* 2011 Apr;50(4):279-93.
- (51) Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK. Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 1989 Jan;83(1):7-17.
- (52) Levy F, Dumbrell S, Hobbes G, Ryan M, Wilton N, Woodhill JM. Hyperkinesis and diet: a double-blind crossover trial with a tartrazine challenge. *Med J Aust* 1978 Jan 28;1(2):61-4.
- (53) Stine JJ. Symptom alleviation in the hyperactive child by dietary modification: a report of two cases. *Am J Orthopsychiatry* 1976 Oct;46(4):637-45.
- (54) Harley JP, Ray RS, Tomasi L, Eichman PL, Matthews CG, Chun R, et al. Hyperkinesis and food additives: testing the Feingold hypothesis. *Pediatrics* 1978 Jun;61(6):818-28.
- (55) Connors CK, Goyette CH, Southwick DA, Lees JM, Andrulonis PA. Food additives and hyperkinesis: a controlled double-blind experiment. *Pediatrics* 1976 Aug;58(2):154-66.

- (56) Eich WF, Thim EB, Crowder JE. Effect of the Feingold Kaiser Permanente diet in minimal brain dysfunction. *J Med Assoc State Ala* 1979 Oct;49(4):16-8, 20.
- (57) Levy F, Hobbes G. Hyperkinesis and diet: a replication study. *Am J Psychiatry* 1978 Dec;135(12):1559-60.
- (58) Mattes J, Gittelman-Klein R. A crossover study of artificial food colorings in a hyperkinetic child. *Am J Psychiatry* 1978 Aug;135(8):987-8.
- (59) Rose TL. The functional relationship between artificial food colors and hyperactivity. *J Appl Behav Anal* 1978;11(4):439-46.
- (60) Underwood SA SHJW. Salicylate consumption and hyperactive behaviour. *School Psychology International* 1989;10:69-77.
- (61) Williams JJ, Cram DM, Tausig FT, Webster E. Relative effects of drugs and diet on hyperactive behaviors: an experimental study. *Pediatrics* 1978 Jun;61(6):811-7.
- (62) Adams W. Lack of behavioral effects from Feingold diet violations. *Percept Mot Skills* 1981 Feb;52(1):307-13.
- (63) Conners CK, Goyette CH, Newman EB. Dose-time effect of artificial colors in hyperactive children. *J Learn Disabil* 1980 Nov;13(9):512-6.
- (64) Harley JP, Matthews CG, Eichman P. Synthetic food colors and hyperactivity in children: a double-blind challenge experiment. *Pediatrics* 1978 Dec;62(6):975-83.
- (65) Spring C VJBDSH. Case studies of effects of Artificial Food colors on Hyperactivity. *The journal of special education* 1981;15:361-72.
- (66) Swanson JM, Kinsbourne M. Food dyes impair performance of hyperactive children on a laboratory learning test. *Science* 1980 Mar 28;207(4438):1485-7.
- (67) Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R, Mantilla L, Strobel S, Graham PJ, et al. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Child* 1993 Nov;69(5):564-8.
- (68) Egger J, Carter CM, Graham PJ, Gumley D, Soothill JF. Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome. *Lancet* 1985 Mar 9;1(8428):540-5.
- (69) Rapp DJ. Does diet affect hyperactivity? *J Learn Disabil* 1978 Jun;11(6):383-9.
- (70) Mattes JA, Gittelman R. Effects of artificial food colorings in children with hyperactive symptoms. A critical review and results of a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1981 Jun;38(6):714-8.
- (71) Kavale KA, Forness SR. Hyperactivity and diet treatment: a meta-analysis of the Feingold hypothesis. *J Learn Disabil* 1983 Jun;16(6):324-30.

- (72) Schab DW, Trinh NH. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 2004 Dec;25(6):423-34.
- (73) Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. 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* 2012 Jan;51(1):86-97.
- (74) Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Pereira RR, Buitelaar JK. A randomised controlled trial into the effects of food on ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009 Jan;18(1):12-9.
- (75) Boris M, Mandel FS. Foods and additives are common causes of the attention deficit hyperactive disorder in children. *Ann Allergy* 1994 May;72(5):462-8.
- (76) Schmidt MH, Mocks P, Lay B, Eisert HG, Fojkar R, Fritz-Sigmund D, et al. Does oligoantigenic diet influence hyperactive/conduct-disordered children--a controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1997 Jun;6(2):88-95.
- (77) Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy* 2010 Dec;65(12):1506-24.
- (78) Romanos M, Buske-Kirschbaum A, Folster-Holst R, Gerlach M, Weidinger S, Schmitt J. Itches and scratches - is there a link between eczema, ADHD, sleep disruption and food hypersensitivity? *Allergy* 2011 Nov;66(11):1407-9.
- (79) Pelsser LM, Buitelaar JK, Savelkoul HF. ADHD as a (non) allergic hypersensitivity disorder: a hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Mar;20(2):107-12.
- (80) Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, de Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 Jun;90(6 Suppl 3):71-6.
- (81) Niederhofer H. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and celiac disease: a brief report. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13(3).
- (82) Niederhofer H, Pittschieler K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J Atten Disord* 2006 Nov;10(2):200-4.
- (83) Ritz BW, Lord RS. Case study: The effectiveness of a dietary supplement regimen in reducing IgG-mediated food sensitivity in ADHD. *Altern Ther Health Med* 2005 May;11(3):72-5.
- (84) Hunter LC, O'Hare A, Herron WJ, Fisher LA, Jones GE. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev Med Child Neurol* 2003 Feb;45(2):121-8.
- (85) Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutr Neurosci* 2003 Feb;6(1):19-28.
- (86) Iebba V, Aloï M, Civitelli F, Cucchiara S. Gut microbiota and pediatric disease. *Dig Dis* 2011;29(6):531-9.

- (87) Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr* 2009 Dec;21(6):794-800.
- (88) Neufeld KA, Foster JA. Effects of gut microbiota on the brain: implications for psychiatry. *J Psychiatry Neurosci* 2009 May;34(3):230-1.
- (89) Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Gordon JI, Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13(1):55-62.
- (90) Egger J, Carter CH, Soothill JF, Wilson J. Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 1992 May;31(5):302-7.
- (91) Pelsser LM, Frankena K, Buitelaar JK, Rommelse NN. Effects of food on physical and sleep complaints in children with ADHD: a randomised controlled pilot study. *Eur J Pediatr* 2010 Sep;169(9):1129-38.
- (92) Poulton AS, Babajanyan A, Nanan R. Restricted elimination diet for ADHD. *Lancet* 2011 May 7;377(9777):1567-8.
- (93) The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Dec;56(12):1073-86.
- (94) Henry ML, Atkins D, Fleischer D, Pan Z, Ruybal J, Furuta GT. Factors Contributing To Adherence To Dietary Treatment of Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Nov 14.
- (95) Jadresin O, Misak Z, Sanja K, Sonicki Z, Zizic V. Compliance with gluten-free diet in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 Sep;47(3):344-8.
- (96) Agnes NP, Fagt S, Groth MV, Christensen T, Biloft-Jensen A, Andersen NL, et al. Danskernes kostvaner 2003-2008 Hovedresultater. Søborg: DTU Fødevareinstituttet; 2010 Jan.
- (97) Kanarek R B. Does sucrose or aspartame cause hyperactivity in children? *Nutrition Reviews* 1994 May;52(5):173-5.
- (98) Wolraich ML, Lindgren SD, Stumbo PJ, Stegink LD, Appelbaum MI, Kiritsy MC. Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *N Engl J Med* 1994 Feb 3;330(5):301-7.
- (99) Dufty W. *Sugar Blues*. Time Warner International; 2002.
- (100) Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989 Mar;18(1):185-201.
- (101) Gross MD. Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics* 1984 Nov;74(5):876-8.
- (102) Wolraich M, Milich R, Stumbo P, Schultz F. Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *J Pediatr* 1985 Apr;106(4):675-82.

- (103) Johnson RJ, Gold MS, Johnson DR, Ishimoto T, Lanaspá MA, Zahniser NR, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: is it time to reappraise the role of sugar consumption? *Postgrad Med* 2011 Sep;123(5):39-49.
- (104) Prinz RJ, Riddle DB. Associations between nutrition and behavior in 5-year-old children. *Nutr Rev* 1986 May;44 Suppl:151-8.
- (105) Hoover DW, Milich R. Effects of sugar ingestion expectancies on mother-child interactions. *J Abnorm Child Psychol* 1994 Aug;22(4):501-15.
- (106) Bradstock MK, Serdula MK, Marks JS, Barnard RJ, Crane NT, Remington PL, et al. Evaluation of reactions to food additives: the aspartame experience. *Am J Clin Nutr* 1986 Mar;43(3):464-9.
- (107) Milich R, Pelham WE. Effects of Sugar Ingestion on the Classroom and Playgroup Behavior of Attention Deficit Disordered Boys. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1986;54(5):714-8.
- (108) Wender EH, Solanto MV. Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *Pediatrics* 1991 Nov;88(5):960-6.
- (109) Shaywitz BA, Sullivan CM, Anderson GM, Gillespie SM, Sullivan B, Shaywitz SE. Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics* 1994 Jan;93(1):70-5.
- (110) Rojas NL, Chan E. Old and new controversies in the alternative treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11(2):116-30.
- (111) Behar D. Sugar challenge testing with children considered behaviorally "sugar reactive". *Nutrition & Behavior* 1984;1(4):277-88.
- (112) Kaplan HK, Wamboldt FS, Barnhart M. Behavioral effects of dietary sucrose in disturbed children. *Am J Psychiatry* 1986 Jul;143(7):944-5.
- (113) Schack-Nielsen L, Mølgaard C, Underbjerg M, Mortensen EL, Michaelsen KF. Kostens betydning for læring og adfærd hos børn. En gennemgang af den videnskabelige litteratur. København: SL grafik; 2009 Jan.
- (114) European Food Safety Authority. Aspartame. <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/aspartame.htm> . 2012. 4-2-2012.
- Ref Type: Online Source
- (115) Alexander J, Andersen AA, Aro A, Becker W, Fogelholm M, Lyhne N, et al. Fat. In: Nordisk Ministerråd, editor. *Nordic Nutrition Recommendations 2004. Integrating nutrition and physical activity*. 4 ed. København: Norden; 2005. p. 157-72.
- (116) Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68(3):159-73.

- (117) Gibson RA, Makrides M. Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk: are they essential? *Adv Exp Med Biol* 2001;501:375-83.
- (118) Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001 Jan;40(1-2):1-94.
- (119) Ward GR, Huang YS, Bobik E, Xing HC, Mutsaers L, Auestad N, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acid levels in formulae influence deposition of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in brain and red blood cells of artificially reared neonatal rats. *J Nutr* 1998 Dec;128(12):2473-87.
- (120) Colquhoun I, Bunday S. A lack of essential fatty acids as a possible cause of hyperactivity in children. *Med Hypotheses* 1981 May;7(5):673-9.
- (121) Transler C, Mitchell S, Eilander A. Could Polyunsaturated Fatty Acids Deficiency Explain Some Dysfunctions Found in ADHD? *Hypotheses From Animal Research. J Atten Disord* 2011 May 12.
- (122) Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006 Oct;75(4-5):299-308.
- (123) Colter AL, Cutler C, Meckling KA. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr J* 2008;7:8.
- (124) Mitchell EA, Aman MG, Turbott SH, Manku M. Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clin Pediatr (Phila)* 1987 Aug;26(8):406-11.
- (125) Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr* 2000 Jan;71(1 Suppl):327S-30S.
- (126) Ross BM, McKenzie I, Glen I, Bennett CP. Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Neurosci* 2003 Oct;6(5):277-81.
- (127) Arnold LE, Kleykamp D, Votolato NA, Taylor WA, Kontras SB, Tobin K. Gamma-linolenic acid for attention-deficit hyperactivity disorder: placebo-controlled comparison to D-amphetamine. *Biol Psychiatry* 1989 Jan 15;25(2):222-8.
- (128) Belanger SA, Vanasse M, Spahis S, Sylvestre MP, Lippe S, L'heureux F, et al. Omega-3 fatty acid treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Paediatr Child Health* 2009 Feb;14(2):89-98.
- (129) Germano M, Meleleo D, Montorfano G, Adorni L, Negroni M, Berra B, et al. Plasma, red blood cells phospholipids and clinical evaluation after long chain omega-3 supplementation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nutr Neurosci* 2007 Feb;10(1-2):1-9.

- (130) Gustafsson PA, Birberg-Thornberg U, Duchon K, Landgren M, Malmberg K, Pelling H, et al. EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatr* 2010 Oct;99(10):1540-9.
- (131) Harding KL, Judah RD, Gant C. Outcome-based comparison of Ritalin versus food-supplement treated children with AD/HD. *Altern Med Rev* 2003 Aug;8(3):319-30.
- (132) Hirayama S, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *Eur J Clin Nutr* 2004 Mar;58(3):467-73.
- (133) Johnson M, Ostlund S, Fransson G, Kadesjo B, Gillberg C. Omega-3/omega-6 fatty acids for attention deficit hyperactivity disorder: a randomized placebo-controlled trial in children and adolescents. *J Atten Disord* 2009 Mar;12(5):394-401.
- (134) Joshi K, Lad S, Kale M, Patwardhan B, Mahadik SP, Patni B, et al. Supplementation with flax oil and vitamin C improves the outcome of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006 Jan;74(1):17-21.
- (135) Manor I, Magen A, Keidar D, Rosen S, Tasker H, Cohen T, et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty-acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: A double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *Eur Psychiatry* 2011 Jul 30.
- (136) Raz R, Carasso RL, Yehuda S. The influence of short-chain essential fatty acids on children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009 Apr;19(2):167-77.
- (137) Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr* 2007 Apr;28(2):82-91.
- (138) Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J* 2007;6:16.
- (139) Stevens L, Zhang W, Peck L, Kuczek T, Grevstad N, Mahon A, et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003 Oct;38(10):1007-21.
- (140) Vaisman N, Kaysar N, Zaruk-Adasha Y, Pelled D, Brichon G, Zwingelstein G, et al. Correlation between changes in blood fatty acid composition and visual sustained attention performance in children with inattention: effect of dietary n-3 fatty acids containing phospholipids. *Am J Clin Nutr* 2008 May;87(5):1170-80.
- (141) Voigt RG, Llorente AM, Jensen CL, Fraley JK, Berretta MC, Heird WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 2001 Aug;139(2):189-96.

- (142) Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009 Aug;51(8):580-92.
- (143) Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiol Behav* 1996 Apr;59(4-5):915-20.
- (144) Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J* 2011 Sep 26.
- (145) Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011 Oct;50(10):991-1000.
- (146) Chalon S. The role of fatty acids in the treatment of ADHD. *Neuropharmacology* 2009 Dec;57(7-8):636-9.
- (147) Richardson AJ, Puri BK. The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000 Jul;63(1-2):79-87.
- (148) Richardson AJ. Omega-3 fatty acids in ADHD and related neurodevelopmental disorders. *Int Rev Psychiatry* 2006 Apr;18(2):155-72.
- (149) Transler C, Eilander A, Mitchell S, van de Meer N. The impact of polyunsaturated fatty acids in reducing child attention deficit and hyperactivity disorders. *J Atten Disord* 2010 Nov;14(3):232-46.
- (150) Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME OJSMRA, editor. **Modern Nutrition in Health and Disease**. 9th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 505-12.
- (151) Eisenberg J, Asnis GM, van Praag HM, Vela RM. Effect of tyrosine on attention deficit disorder with hyperactivity. *J Clin Psychiatry* 1988 May;49(5):193-5.
- (152) Stadler C, Zepf FD, Demisch L, Schmitt M, Landgraf M, Poustka F. Influence of rapid tryptophan depletion on laboratory-provoked aggression in children with ADHD. *Neuropsychobiology* 2007;56(2-3):104-10.
- (153) Arnsten AF. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 8:7-12.
- (154) Arnsten AF. Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2006 Nov;31(11):2376-83.
- (155) Bornstein RA, Baker GB, Carroll A, King G, Wong JT, Douglass AB. Plasma amino acids in attention deficit disorder. *Psychiatry Res* 1990 Sep;33(3):301-6.
- (156) Zametkin AJ, Karoum F, Rapoport JL. Treatment of hyperactive children with D-phenylalanine. *Am J Psychiatry* 1987 Jun;144(6):792-4.
- (157) Wolff OH. Controlled observations of phenylketonuric children on and during withdrawal from low phenylalanine diet. *Arch Dis Child* 1968 Dec;43(232):745-6.

- (158) Torrioli MG, Vernacotola S, Mariotti P, Bianchi E, Calvani M, de GA, et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-acetylcarnitine for the treatment of hyperactive behavior in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999 Dec 3;87(4):366-8.
- (159) Torrioli MG, Vernacotola S, Peruzzi L, Tabolacci E, Mila M, Militerni R, et al. A double-blind, parallel, multicenter comparison of L-acetylcarnitine with placebo on the attention deficit hyperactivity disorder in fragile X syndrome boys. *Am J Med Genet A* 2008 Apr 1;146(7):803-12.
- (160) Nemzer ED, Arnold LE, Votolato NA, McConnell H. Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986 Jul;25(4):509-13.
- (161) Abbasi SH, Heidari S, Mohammadi MR, Tabrizi M, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. Acetyl-L-carnitine as an adjunctive therapy in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a placebo-controlled trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2011 Jun;42(3):367-75.
- (162) Arnold LE, Amato A, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, Ramadan Y, et al. Acetyl-L-carnitine (ALC) in attention-deficit/hyperactivity disorder: a multi-site, placebo-controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007 Dec;17(6):791-802.
- (163) Van Oudheusden LJ, Scholte HR. Efficacy of carnitine in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002 Jul;67(1):33-8.
- (164) Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition. *J Nutr* 1988 May;118(5):541-7.
- (165) King JC, Cousins RJ. Zinc. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 271-85.
- (166) Lepping P, Huber M. Role of zinc in the pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder: implications for research and treatment. *CNS Drugs* 2010 Sep;24(9):721-8.
- (167) Arnold LE, Disilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005 Aug;15(4):619-27.
- (168) Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, Disilvestro RA, Bozzolo DR, et al. Serum zinc correlates with parent- and teacher- rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005 Aug;15(4):628-36.
- (169) Toren P, Eldar S, Sela BA, Wolmer L, Weitz R, Inbar D, et al. Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1996 Dec 15;40(12):1308-10.
- (170) Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N. Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10(2):111-7.

- (171) Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S, Deger O, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 Jan;28(1):181-90.
- (172) Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial [ISRCTN64132371]. *BMC Psychiatry* 2004 Apr 8;4:9.
- (173) Arnold LE, Disilvestro RA, Bozzolo D, Bozzolo H, Crowl L, Fernandez S, et al. Zinc for attention-deficit/hyperactivity disorder: placebo-controlled double-blind pilot trial alone and combined with amphetamine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011 Feb;21(1):1-19.
- (174) Alexander J, Andersen AA, Aro A, Becker W, Fogelholm M, Lyhne N, et al. Zinc. In: Nordisk Ministerråd, editor. *Nordic Nutrition Recommendations 2004. Integrating nutrition and physical activity*. 4 ed. København: Norden; 2005. p. 379-87.
- (175) DiGirolamo AM, Ramirez-Zea M. Role of zinc in maternal and child mental health. *Am J Clin Nutr* 2009 Mar;89(3):940S-5S.
- (176) Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 2003 Dec;24(4 Suppl):S99-103.
- (177) WHO. *Assessing the iron status of populations*. Geneva: WHO, CDC; 2004.
- (178) Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010 Nov;126(5):1040-50.
- (179) McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr* 2007 Apr;85(4):931-45.
- (180) Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996 Oct 12;348(9033):992-6.
- (181) Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 Dec;158(12):1113-5.
- (182) Oner O, Alkar OY, Oner P. Relation of ferritin levels with symptom ratings and cognitive performance in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int* 2008 Feb;50(1):40-4.
- (183) Millichap JG, Yee MM, Davidson SI. Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2006 Mar;34(3):200-3.
- (184) Cortese S, Azoulay R, Castellanos FX, Chalard F, Lecendreux M, Chechin D, et al. Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot MRI study. *World J Biol Psychiatry* 2011 May 17.

- (185) Cortese S, Lecendreux M, Bernardina BD, Mouren MC, Sbarbati A, Konofal E. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Med Hypotheses* 2008;70(6):1128-32.
- (186) Hassink H, Galli S, Giugliano S, Giger E. Iron deficiency syndrome-an important differential diagnosis and a possible comorbid reason for an inefficient medical therapy in children with ADHD. *supplementum 164* 2008 Jun 20;138:s22.
- (187) Konofal E, Cortese S, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Effectiveness of iron supplementation in a young child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2005 Nov;116(5):e732-e734.
- (188) Sever Y, Ashkenazi A, Tyano S, Weizman A. Iron treatment in children with attention deficit hyperactivity disorder. A preliminary report. *Neuropsychobiology* 1997;35(4):178-80.
- (189) Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl* 1981;647:125-37.
- (190) Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology* 2012 Jan;62(1):304-12.
- (191) Whang R, Hampton EM, Whang DD. Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann Pharmacother* 1994 Feb;28(2):220-6.
- (192) Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res* 2011 Dec 1;24(4):163-80.
- (193) Kozielec T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res* 1997 Jun;10(2):143-8.
- (194) Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr* 2004 Oct;23(5):545S-8S.
- (195) Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. I. Attention deficit hyperactivity disorders. *Magnes Res* 2006 Mar;19(1):46-52.
- (196) Starobrat-Hermelin B, Kozielec T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res* 1997 Jun;10(2):149-56.
- (197) Retsinformation. Kosttilskudsbekendtgørelsen-Bekendt gørelse om kosttilskud. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=7822#B1> . 2012. 19-1-2012.
- Ref Type: Online Source
- (198) Menolascino FJ, Donaldson JY, Gallagher TF, Golden CJ, Wilson JE. Orthomolecular therapy: its history and applicability to psychiatric disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* 1988;18(3):133-50.

- (199) Kennedy DO, Haskell CF. Vitamins and cognition: what is the evidence? *Drugs* 2011 Oct 22;71(15):1957-71.
- (200) Lanska DJ. Chapter 30: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. *Handb Clin Neurol* 2010;95:445-76.
- (201) Fanjiang G, Kleinman RE. Nutrition and performance in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007 May;10(3):342-7.
- (202) Engle PL, Black MM, Behrman JR, Cabral de MM, Gertler PJ, Kapiriri L, et al. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 million children in the developing world. *Lancet* 2007 Jan 20;369(9557):229-42.
- (203) Coleman M, Steinberg G, Tippett J, Bhagavan HN, Coursin DB, Gross M, et al. A preliminary study of the effect of pyridoxine administration in a subgroup of hyperkinetic children: a double-blind crossover comparison with methylphenidate. *Biol Psychiatry* 1979 Oct;14(5):741-51.
- (204) Arnold LE, Christopher J, Huestis RD, Smeltzer DJ. Megavitamins for minimal brain dysfunction. A placebo-controlled study. *JAMA* 1978 Dec 8;240(24):2642-3.
- (205) Brenner A. The effects of megadoses of selected B complex vitamins on children with hyperkinesia: controlled studies with long-term follow-up. *J Learn Disabil* 1982 May;15(5):258-64.
- (206) Haslam RH, Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Pediatrics* 1984 Jul;74(1):103-11.
- (207) Hoffer A. Treatment of hyperkinetic children with nicotinamide and pyridoxine. *Can Med Assoc J* 1972 Jul 22;107(2):111-2.
- (208) Alexander J, Andersen AA, Aro A, Becker W, Fogelholm M, Lyhne N, et al. *Nordic Nutrition Recommendations 2004. Integrating nutrition and physical activity.* 4 ed. København: Norden; 2005.
- (209) Harvey DH, Marsh RW. The effects of de-caffeinated coffee versus whole coffee on hyperactive children. *Dev Med Child Neurol* 1978 Feb;20(1):81-6.
- (210) Huestis RD, Arnold LE, Smeltzer DJ. Caffeine versus methylphenidate and d-amphetamine in minimal brain dysfunction: a double-blind comparison. *Am J Psychiatry* 1975 Aug;132(8):868-70.
- (211) Dykman KD, Dykman RA. Effect of nutritional supplements on attentional-deficit hyperactivity disorder. *Integr Physiol Behav Sci* 1998 Jan;33(1):49-60.
- (212) Ward NSKZVeal. The influence of the Chemical Additive tartrazine on the Zinc status of hyperactive children-a double blind placebo controlled study. *J Nutr Med* 1990;(1):51-7.

- (213) Hurt EA, Arnold LE, Lofthouse N. Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: current research support and recommendations for practitioners. *Curr Psychiatry Rep* 2011 Oct;13(5):323-32.
- (214) Davis C. Attention-deficit/hyperactivity disorder: associations with overeating and obesity. *Curr Psychiatry Rep* 2010 Oct;12(5):389-95.
- (215) Millichap JG, Yee MM. The Diet Factor in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2012 Jan 9.
- (216) Christoffersen MN, Hammen I. ADHD-Indsatser. En forskningsoversigt. København: Det nationale forskningscenter for velfærd; 2011. Report No.: 11:14.
- (217) Winneke G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: Lessons from lead and polychlorinated biphenyls. *Journal of the Neurological Science* 2012;308(1-2):9-15.
- (218) Sinn N. Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr Rev* 2008 Oct;66(10):558-68.
- (219) Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975 May;75(5):797-803.
- (220) Kirby A, Woodward A, Jackson S, Wang Y, Crawford MA. Childrens' learning and behaviour and the association with cheek cell polyunsaturated fatty acid levels. *Res Dev Disabil* 2010 May;31(3):731-42.
- (221) Richardson AJ, Puri BK. A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 Feb;26(2):233-9.
- (222) Oner O, Oner P, Bozkurt OH, Odabas E, Keser N, Karadag H, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in attention deficit hyperactivity disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010 Aug;41(4):441-7.
- (223) Menegassi M, Mello ED, Guimaraes LR, Matte BC, Driemeier F, Pedroso GL, et al. Food intake and serum levels of iron in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2010 Jun;32(2):132-8.
- (224) Julvez J, Ribas-Fito N, Fornes M, Garcia-Esteban R, Torrent M, Sunyer J. Attention behaviour and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatr* 2007 Jun;96(6):842-7.
- (225) Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, Chemaly N, Desguerre I, Dulac O, et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia* 2011 Jul;52(7):e54-e57.

12 Bilag

Bilag A Diagnosekriterier

ICD-10: Kriterier for diagnosen ”Forstyrrelse af opmærksomhed og aktivitet”

En gruppe lidelser karakteriseret ved tidlig opståen (sædvanligvis inden for de første fem leveår), mangel på vedholdenhed i aktiviteter, som kræver udfoldelse af kognitive funktioner og tendens til at skifte fra den ene aktivitet til den anden uden at gøre noget færdigt, tillige med desorganiseret, excessiv og ustyrlig aktivitet. Adskillige andre abnormiteter kan optræde forbundet hermed. Hyperkinetiske børn mangler omtanke og er impulsive, tilbøjelige til at komme galt af sted eller i disciplinære vanskeligheder på grund af tankeløse brud på normer og regler snarere end ved forsætlig trods. I forholdet til voksne viser de ofte social uhæmmet adfærd med mangel på normal forsigtighed og tilbageholdenhed. De er upopulære blandt andre børn og bliver ofte isolerede. Kognitive forstyrrelser ses ofte, og specifikke motoriske og sproglige udviklingsforstyrrelser er uforholdsmæssigt hyppige. Sekundære komplikationer omfatter dyssocial adfærd og lav selvfølelse.

A. Opmærksomhedsforstyrrelse gennem mindst 6 måneder med tilstedeværelse af mindst 6 af følgende:

- kan ikke fæstne opmærksomheden ved detaljer, laver skødesløse fejl
- kan ikke fastholde opmærksomheden ved opgaver eller leg
- synes ikke at høre, hvad der bliver sagt
- kan ikke følge instrukser eller fuldføre opgaver
- kan ikke tilrettelægge arbejde eller aktiviteter
- undgår eller afskyr opgaver, som kræver vedholdende opmærksomhed
- mister blyanter, bøger, legetøj eller andre ting, som er nødvendige for at udføre opgaver og aktiviteter
- lader sig let distrahere af ydre stimuli
- er glemsom i forbindelse med dagligdagsaktiviteter

B. Hyperaktivitet gennem mindst 6 måneder med mindst 3 af følgende:

- uro i hænder eller fødder, sidder uroligt
- forlader sin plads i klassen eller ved bordet
- løber, klatrer, farer omkring på utilpasset måde
- støjende adfærd ved leg, har vanskeligt ved at være stille
- excessiv motorisk aktivitet, som ikke lader sig styre

C. Impulsivitet gennem mindst 6 måneder med mindst 1 af følgende:

- svarer, før spørgsmål er afsluttet
- kan ikke vente på, at det bliver deres tur
- afbryder eller maser sig på
- taler for meget, uden situationsfornemmelse

D. Begyndelsesalder før 7 år

E. Forstyrrelserne optræder i flere forskellige situationer, fx både i skolen og i hjemmet såvel som ved klinisk undersøgelse.

F. Forstyrrelserne forårsager betydelige vanskeligheder eller vanskeliggør sociale, skole- og beskæftigelsesmæssige funktioner

G. Skyldes ikke affektive lidelser (forandring af stemningsleje) eller angsttilstande og opfylder ikke kriterierne for gennemgribende udviklingsforstyrrelser (5)

Kriterier for diagnosen ADHD – DSM-VI:

A. Kriterierne, som er opført under *enten* **Opmærksomhedsforstyrrelse** eller **Hyperaktivitet/impulsivitet** skal være opfyldt.

Opmærksomhedsforstyrrelse

Mindst 6 af følgende symptomer på uopmærksomhed er forekommet i mindst 6 mdr. i en grad, der er utilpasset og i uoverensstemmelse med barnets udviklingsniveau.

- Er ofte uopmærksom over for detaljer eller laver sjuskefejl i skolearbejdet, arbejdslivet eller andre aktiviteter.
- Har ofte svært ved at fastholde opmærksomheden ved opgaver eller leg.
- Synes ofte ikke at høre efter ved direkte henvendt tale.
- Følger ofte ikke instruktioner til ende og gør ikke skolearbejde, hjemlige pligter eller arbejdsopgaver færdige (skyldes ikke trods eller manglende forståelse af instruktionen).
- Har ofte svært ved at organisere opgaver og aktiviteter.
- Undgår ofte, bryder sig ikke om, eller gør modstand mod at engagere sig i opgaver, som kræver vedvarende mental vedholdenhed (fx opgaver i skolen eller lektier).
- Mister eller forlægger ofte ting, der er nødvendige for opgaver eller aktiviteter (legetøj, bøger eller skriveredskaber)
- Distraheres let af ydre stimuli.
- Er ofte glemsom i daglige aktiviteter.

Hyperaktivitet/impulsivitet

Mindst 6 af følgende symptomer på hyperaktivitet/impulsivitet er forekommet i mindst 6 mdr. i en grad, der er utilpasset og i uoverensstemmelse med barnets udviklingsniveau.

Hyperaktivitet

- Har ofte svært ved at holde hænder og fødder i ro, snor og vrider sig rundt på stolen.
- Forlader ofte sin plads i klasselokalet eller i andre situationer, hvor det forventes, at man bliver siddende på sin plads.
- Kravler ofte op og løber omkring i situationer, hvor det er upassende (hos unge og voksne kan dette være begrænset til en subjektiv følelse af rastløshed).
- Har ofte svært ved at lege og engagere sig i fritidsaktiviteter på en stille og rolig måde.
- Er ofte "i gang hele tiden" eller virker som en, der er drevet af en motor.
- Er ofte meget snakkende

Impulsivitet

- Buser ofte ud med svar, før spørgsmålet er formuleret til ende.
- Har ofte svært ved at vente på sin tur.
- Afbryder ofte andre eller overskrider andres grænser (fx trænger sig på i andres samtale, leg eller spil).

B. Nogle af de symptomer på hyperaktivitet og uopmærksomhed, som har medført funktionsnedsættelse, har været til stede før 7-års alderen.

C. Funktionsnedsættelse forekommer i to eller flere sammenhænge (fx skole/arbejde og hjemme).

D. Der skal være klart bevis for klinisk signifikant funktionsnedsættelse socialt, uddannelsesmæssigt eller beskæftigelsesmæssigt.

E. Symptomerne optræder ikke som et udslag af en gennemgribende udviklingsforstyrrelse, skizofreni eller andre psykotiske forstyrrelser, og det skal udelukkes, at symptomerne på bedre måde kan forklares ud fra anden psykisk udviklingsforstyrrelse (fx angstforstyrrelser, affektive lidelser, dissociative forstyrrelser eller personlighedsforstyrrelser) (4).

Bilag B Protokol for litteraturgennemgangen

Forfattere til protokollen

Louise Beltoft Borup Andersen, cand.scient. i Human Ernæring, PhD-studerende, Institut for Human Ernæring

Maren Johanne Heilskov Rytter, læge, PhD-studerende, Institut for Human Ernæring

Vejledere

Kim Fleischer Michaelsen, professor, dr.med., Institut for Human Ernæring

Christian Mølgaard, lektor, læge, PhD, Institut for Human Ernæring

Tine Houmann, overlæge, studielektor, Børne- og ungdomspsykiatrisk Center, Glostrup, Københavns Universitet

Baggrund

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) er en adfærdsforstyrrelse karakteriseret ved uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet. Det er en af de hyppigste psykiatriske tilstande i barnealderen og langt den hyppigste indikation for behandling med psykofarmaka til børn. Det anslås, at ca. 3-5 % af børn opfylder kriterierne for ADHD ifølge diagnosekriterierne DSM-IV (4). Dette svarer til omkring ét barn i hver skoleklasse. Langt fra alle disse er dog i behandling.

Årsagen til, at nogle børn udvikler ADHD, er fortsat ukendt. Der er en stærk familiær tilbøjelighed til tilstanden, men selve den genetiske baggrund er endnu ikke fuldstændig kortlagt. Miljøfaktorer som moderens rygning under graviditeten, for tidlig fødsel, udsættelse for tungmetaller og pesticider samt psykosocial belastning har også været foreslået som udløsende årsager (1;216;217). Gennem tiden er der desuden fremsat forskellige bud på faktorer i børns kost, som kan udløse eller forværre ADHD-symptomer (218). Det er blevet foreslået, at ADHD måske ikke er én sygdom, men en samlet betegnelse for en karakteristisk adfærd hos børn, som kan forårsages af flere forskellige tilstande og påvirkninger (216).

Behandlingen af ADHD er i dag koncentreret om dels medicinsk behandling med enten centralstimulerende medicin eller ikke-centralstimulerende medicin og dels psykologisk behandling (fx adfærdsterapi og forældretræning) (1). Medicinsk behandling er hos mange børn effektiv til at forbedre koncentrationen, nedsætte aktivitetsniveauet og forbedre sociale færdigheder. Imidlertid er der omkring 20 % af børn med ADHD, der ikke responderer på medicinsk behandling, og en del (4-10 %) må ophøre med behandlingen på grund af bivirkninger (216). Derudover er langtidseffekterne af behandlingen ikke fuldstændig kendte, og der har blandt andet været rejst bekymring for, om behandlingen kan påvirke børns vækst og øge risikoen for kardio-vaskulær sygdom (1).

Af disse årsager har en del såvel behandlere som forældre søgt efter andre mulige behandlinger af ADHD, enten i stedet for eller i kombination med medicin. Mange forsøger at reducere barnets ADHD-symptomer ved at ændre kosten. Der er et stort alternativt marked for behandling af ADHD. Mange af disse behandlinger består i at undlade bestemte elementer i kosten eller at tage kosttilskud. Dette bygger på udsagn fra Tine Houmann, da der desværre ikke er blevet identificeret kilder, som kvantificerer udbredelsen. Det etablerede behandler-system har på nuværende tidspunkt ingen specifikke anbefalinger til særlige kostinterventioner til børn med ADHD, ud over at man hos de medicinerede børn er særligt opmærksomme på, at de vokser, som de skal (1).

Hypoteserne om, at kostfaktorer kan have en indflydelse på ADHD, er mange. Dem, der har været genstand for videnskabelige studier, deler sig hovedsagligt i to grupper:

- At ADHD-symptomerne ved nogle børn kan reduceres ved at undgå bestemte faktorer i kosten. Især har tilsætningsstoffer, naturlige salicylater, komælk og gluten samt sukker og sødestoffer været genstand for interesse (3;50;79;218;219). Foreslåede mekanismer er dels overfølsomhed, allergisk og ikke allergisk, dels direkte farmakologiske effekter.
- At ADHD-symptomerne hos nogle børn kan forbedres ved at indtage større mængder af bestemte stoffer via kosten. Der har især været interesse for essentielle fedtsyrer (146;218;220;221), carnitin (163) og mikronæringsstoffer som zink (167;172;222), jern (223), magnesium (189) og B-vitaminer (195;203;218). Foreslåede mekanismer er, at børnene kan have et utilstrækkeligt indtag, men det er også foreslået, at nogle børn med ADHD kan have en anderledes omsætning af stofferne.

Det er muligt, at disse faktorer hænger sammen. Fx er zink nødvendig for at danne langkædede fedtsyrer. Samtidig er prostaglandiner, som er dannet fra langkædede fedtsyrer, nødvendige for at optage zink fra tarmen. Der er også studier, der tyder på, at børn, der reagerer på tilsætningsstoffer, udskiller mere zink, når de udsættes for stofferne (167). Langkædede fedtsyrer spiller en rolle i immunsystemet og har også været foreslået at kunne påvirke allergiske reaktioner. Der er også studier, der tyder på, at langvarig amning kan beskytte mod udvikling af ADHD (224). Hvis dette er tilfældet, kan det både hænge sammen med påvirkning af immunsystemet og tilskuddet af langkædede fedtsyrer.

Desuden er der foreslået andre kostfaktorer, hvoraf nogle er så nye, at litteraturen om dem er begrænset. For eksempel er det observeret, at børn med både ADHD og epilepsi, som sættes i behandling med ketogen diæt for deres epilepsi, også forbedrer deres adfærd. Der er dog kun tale om enkeltstående beskrivelser, og ingen har forsøgt at behandle ADHD alene med ketogen diæt (225). Et andet lovende, men meget lidt beskrevet felt, er studiet af børns tarmflora, som muligvis kan være en vigtig brik i sammenhængen mellem kost og psykiske symptomer (89).

Formål med dette litteraturstudie

Målet med litteraturgennemgangen beskrevet i denne protokol er at kortlægge litteraturen om kostinterventioner til behandling af børn med ADHD og vurdere den tilgængelige evidens. Med evidens menes videnskabeligt bevis for effekt af behandlingsformen. Ved hver gruppe af kostfaktorer gives et kort oprids af den mulige mekanisme bag behandlingseffekten og observationelle studier, der antyder en sammenhæng mellem den givne kostfaktor og ADHD. Selve litteraturgennemgangen vil dog koncentrere sig om interventionsstudier, der undersøger effekten af en given kostintervention på børn med ADHD.

Metoder

Relevante studier til litteraturgennemgangen vil blive identificeret vha. en systematisk søgning på PubMed, Web of Science, PsycINFO og The Cochrane Library.

Kriterierne for at udvælge studierne er:

Type af studier

Kliniske interventionsstudier, kontrollerede eller ikke kontrollerede, blindede eller ikke blindede vil blive inkluderet i litteraturgennemgangen. Randomiserede, blindede studier tillægges størst vægt, men i mange tilfælde findes der kun ikke blindede eller endda ikke kontrollerede studier, hvorfor disse vil medtages med forbehold for de begrænsninger, de har.

Deltagere

Studier på børn (3-18 år) med ADHD-symptomer. Størst vægt tillægges studier af børn, der er lægeligt diagnosticerede vha. validerede kriterier som ICD-10 eller DSM-IV TR. Imidlertid er flere studier lavet på børn, som er rekrutteret på baggrund af forældrenes beskrivelse af

ADHD-lignende symptomer og/eller en eller anden form for spørgeskema eller psykologisk testning. Disse studier vil blive medtaget med relevant forbehold for deres begrænsninger. Vi har ikke nogen begrænsning på børnenes co-morbiditet (tillægsdiagnoser), men børnenes primære diagnose skal være ADHD.

Vi medtager ikke studier af effekten af kostinterventioner over for ADHD-lignende symptomer hos børn med en anden primær psykiatrisk lidelse (fx autisme) eller studier af kostinterventioner på raske børns adfærd. Vi vil heller ikke gennemgå studier af voksne med ADHD.

Typer af interventioner

Vi inkluderer alle kliniske studier, der undersøger effekten af en kostændring eller et kosttilskud på sværhedsgraden af ADHD-symptomer. Vi inkluderer også studier, der intervenserer med mere end én kostfaktor ad gangen, fx zink + essentielle fedtsyrer.

Vi har valgt ikke at beskæftige os med påvirkning af pesticider og tungmetaller, selvom denne sker gennem kosten. Dette skyldes, at det meste af denne påvirkning formentlig sker i fostertilværelsen (217), hvilket gør det vanskeligt eller umuligt at lave specifikke interventioner over for børn, der allerede har ADHD.

Vi har også valgt ikke at undersøge effekten af forskellige former for plante- og naturmedicin, da det efter vores opfattelse mere har karakter af en farmakologisk end en ernæringsmæssig intervention. Grænsen mellem disse er selvfølgelig af og til flydende.

Vi vil heller ikke undersøge sammenhængen mellem ADHD og fedme, selvom det er kostrelateret. Der er foreslået en sammenhæng, men det skal måske betragtes som en komorbiditet, og det foreslåede årsagsforhold er, at ADHD skulle give fedme og ikke omvendt. Altså skulle man ikke kunne reducere ADHD-symptomer ved et vægttab.

Effektmål

Studierne skal rapportere et primært effektmål i forbedring af ADHD-kernesymptomerne: uopmærksomhed, hyperaktivitet og impulsivitet, målt ved en anerkendt og valideret psykometrisk test eller rating skala som fx Conners test eller ADHD Rating Scale (1).

Sekundære effektmål, som ikke omhandler ADHD-symptomerne, men andre, fx indlæringsvanskeligheder, sociale færdigheder, IQ, velbefindende, depressive symptomer e.l. vil ikke blive rapporteret. Faldgruben ved mange af de inkluderede studier er, at de har mange forskellige effektmål, og at det ofte ikke er klart, hvilket der er det primære. Dette problem vil blive diskuteret.

Negative effekter/bivirkninger ved kostinterventionerne vil blive omtalt i de tilfælde, hvor de er nævnt i litteraturen.

Søgestrategi

I PubMed vil vi søge på indekserede søgeord (MESH-ord):

- 1: "Food" (mesh) OR "diet" (mesh) OR "diet therapy" (mesh) OR "nutrition disorders" (mesh)
- 2: "micronutrients" (mesh) OR "trace elements" (mesh) OR "zinc" (mesh) OR "Magnesium" (mesh) OR "magnesium deficiency" (mesh) OR "Iron" (mesh) OR "iron deficiency anemia" (mesh) OR "copper" (mesh) OR "calcium" (mesh) OR "Niacin" (mesh) OR "vitamin B 12" (mesh) OR "Dietary Supplements" (mesh) OR "vitamin D" (mesh) OR "deficiency" (mesh)
- 3: "Lipids" (mesh) OR "fatty acids, unsaturated" (mesh) OR "Fatty Acids, essential" (mesh) OR "Fish oils" (mesh) OR "fatty acids" (mesh) OR "carnitine" (mesh)
- 4: "Milk, Human" (mesh) OR "Breastfeeding" (Mesh)
- 5: "probiotics" (mesh) OR "candida" (mesh)

6: "Hypersensitivity" (mesh) OR "Allergy and Immunology" (mesh) OR "immunoglobulins" (mesh) , "salicylates" (mesh) OR "Milk" (mesh) OR "Glutens" (mesh) OR "Caseins" (mesh)

7: "food additives" (mesh) OR "flavoring agents" (mesh) OR "food preservatives" (mesh) OR "food coloring agents" (mesh) OR "Sweetening agents" (mesh)

8: "Dietary carbohydrates" (mesh)

9: "Amino acids" (mesh)

10: "Ketogenic diet" (mesh)

11: (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)

12: "Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorder" (mesh) OR "Hyperkinesis" (mesh) OR "Attention Deficit Disorders with Hyperreactivity" (mesh)

13: Search Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Danish, All Child: 0-18 years

14: #11 AND #12 AND #13

Der søges også i fritekst på:

15: Food* OR Diet* OR nutrition* OR malnutrition

16: zink* OR iron* OR magnesium* OR copper* OR Calcium* OR vitamin* OR micronutrient*

17: "fatty acids" OR EFA OR DHA OR omega-3 OR omega-6 OR carnitine

18: breastfeeding

19: Probiotic* OR candida OR microbiota OR yeast

20: hyperreactivity OR allergy OR salicylates OR Feingold OR "Kaiser Permanente diet" OR "KP diet" OR milk OR casein OR gluten OR "oligoantgenic diet" OR "oligoallergenic diet" OR "few foods diet" OR "elimination diet"

21: "food additive*" OR "food colour*" OR color* OR flavour* OR preservative*

22: sugar OR sucrose

23: "amino acid*"

24: "ketogenic diet"

25: (#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24)

26: ADHD OR hyperactivity OR inattention OR impulsivity OR "Attention Deficit Hyperactivity Disorder" OR "Minimal Brain Dysfunction"

27: Search Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Danish, All Child: 0-18 years

28: #25 AND #26 AND #27

For at få de artikler med, som endnu ikke er indekserede, søges igen:

28: Search Limits: published in the last 180 days

29: #25 AND #26 AND #28

Dvs. at vi både søger på indekserede artikler og via fritekstsøgning bl.a. for at fange artikler nyere end 180 dage, der ikke er indekseret. Vi inkluderer kun engelske og danske artikler, mens der ikke er sat nogen begrænsninger med hensyn til årstal.

På PsycINFO og Web of Science og Cochrane Library søges på samme søgeord tilpasset søgemulighederne i disse databaser.

Resultatet af søgningen vil blive gennemgået af to forskellige personer uafhængig af hinanden. Relevante studier vil, ud fra kriterier beskrevet ovenfor, blive udvalgt, og evt. uoverensstemmelser vil blive diskuteret mellem forfatterne og deres vejledere.

De udvalgte studiers litteraturlister vil blive gennemgået, og såfremt der findes studier, der opfylder kriterierne her, vil de blive fundet og inkluderet.

En oversigt over studierne identificeret i litteraturudvælgelsen vil blive opgjort i diagramform.

Dataindsamling og analyse

Resultaterne af studierne planlægges opgjort og diskuteret i fire hovedafsnit:

- 1: Effekten af forskellige eliminationsdiæter til børn med ADHD
- 2: Effekten af tilskud af forskellige fedtsyrer til børn med ADHD
- 3: Effekten af tilskud med forskellige mikronæringsstoffer til børn med ADHD
- 4: Øvrige ernæringsinterventioner til børn med ADHD

De inkluderede interventionsstudier forventes at blive opstillet i 4 datatabeller, én pr. hovedafsnit. Her vil studierne karakteristika beskrives under overskrifterne metode, kostintervention, deltagere, effektmål, effekt, bivirkninger, risiko for bias. Disse tabeller vil blive dannet af to personer uafhængig af hinanden. Uoverensstemmelser vil blive diskuteret mellem forfatterne og deres vejledere.

I hvert hovedafsnit vil vi kort opridse de hypoteser, man har om årsagsmekanismer og kort referere evt. observationelle studier, der antyder en sammenhæng.

Herefter vil vi diskutere styrker og svagheder ved de inkluderede studier. Vi vil også vurdere sammenligneligheden af de inkluderede studier.

Risikoen for afrapporteringsbias vil også blive vurderet.

Konklusion

I hvert hovedafsnit vil vi vurdere, om studierne giver anledning til at anbefale en ændret praksis for anbefalingerne af kost til børn med ADHD.

Vi vil desuden vurdere, om den beskrevne litteratur lægger op til yderligere studier, som kan afklare effekten af interventionerne bedre end i dag.

Dataanalysen vil ikke blive fulgt op af en statistisk syntese i form af metaanalyse, da vi i denne litteraturgennemgang behandler meget heterogene studier.

Finansiering

Det planlagte litteraturstudie er finansieret af Socialministeriet.