

## ИСКУСТВА И НОВИНИ ОД СВЕТОТ

НВ/ХН: МОЖНА ДИЈАГНОЗА  
И ТРЕТМАН

Карл РАЈХАЛТ<sup>1</sup>  
 НУДЛАНД М.<sup>2</sup>  
 ФУС К.<sup>2</sup>  
 КНИВСБЕРГ А. М.<sup>1</sup>

Оддел за педијатриско истражување,  
 Универзитет во Осло, Рикшоспиталет<sup>1</sup>  
 училиште Мадлавол, Ставангер<sup>2</sup>  
 Државен центар за читање, образование и  
 истражување, Универзитет во Ставангер,  
 Норвешка<sup>3</sup>

Примено 26-01-2009  
 Прифатено 17-03-2009  
 УДК: 159.922.7-056.4:159.018

**Резиме**

Целта на овој труд е да покаже дека е можна и веројатна поточна дијагноза и диететска интервенција при НВ/ХН (недостаток на внимание / хиперактивно нарушување). Клиничките симптоми засновани на дијагнозата којашто ние ја предлагаме може да биде придружена и со психолошки тестови. Генетската средина и интеракцијата со околината јасно се вклучени и објаснети преку фенилкетонурија како модел.

Метод: При истражувањето се разгледаа објавените трудови за протоколот на крвта, крвта во мозокот, интеракцијата и ефектите од интервенцијата при НВ/ХН и нашите теренски истражувања. Се продискутираа опциите за различните третмани.

Резултати: Се покажа дека протоколот на мозочната активност е можна и веројатна и диететската интервенција е корисна и сигурна отколку третманот со лекови. Се прикажува малото петгодишно следење на интервенцијата.

Адреса за кореспонденција:

Карл РАЈХАЛТ

Оддел за педијатриско истражување,  
 Универзитет во Осло, Рикшоспиталет,  
 N-0027 Осло, Норвешка.  
 Тел: +47 23 07 29 85.  
 e-mail: karlr@ulrik.uio.no

## world experience and current events

AD/HD: POSSIBLE DIAGNOSIS AND  
TREATMENT

Karl REICHELТ<sup>1</sup>  
 NÖDLAND M.<sup>2</sup>  
 FOSSE K.<sup>2</sup>  
 KNIVSBERG A.M.<sup>1</sup>

Dept of Pediatric Research,  
 Univ. of Oslo, Rikshospitalet<sup>1</sup>  
 Madlavoll school, Stavanger<sup>2</sup>  
 National Centr. for Reading Education  
 and Research, University of Stavanger,  
 Norway<sup>3</sup>

Received 26-01-2009

Accepted 17-03-2009

Review article

**Abstract**

The purpose of this paper is to show that a more exact diagnosis and dietary intervention in AD/HD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) is possible and probable. The clinical symptom based diagnosis we suggest may be supplemented with physiological tests. A genetic and environmental inter-action is clearly involved and explainable using phenylketonuria as a model.

Method: Examining peer reviewed published papers on gut to blood, blood to brain interaction and effect of interventions in AD/HD and our own studies in the field. The various treatment options are discussed.

Results: It can be shown that a gut to brain activity is possible and probable, and dietary intervention is useful and probably safer than drugs. Preliminary data on a small five year follow up of dietary intervention is shown.

Corresponding Address:

Karl Reichelt

Dept of Pediatric Research,  
 Univ. of Oslo, Rikshospitalet,  
 N-0027 Oslo, Norway.  
 Tel: +47 23 07 29 85.  
 e-mail: karlr@ulrik.uio.no

**Клучни зборови:** *НВ/ХН, пептиди, диета, однесување, адитиви, риталин.*

### **Вовед**

Медицинската дијагноза за НВ/ХН наголемо се засновува на клиничките знаци или на групата симптоми. Според ова честопати се вели дека на децата со аутизам може да им се даде дополнителна дијагноза за НВ/ХН. Ова е погрешно како резултат на хиперактивноста причинета од разликата во етиологијата. Заедничкиот именител при НВ/ХН е хипервозбуждавање на деловите кои се поврзани со ЦНС (Централниот нервен систем) и се назначени примерите. Децата со аутизам имаат профил на спротивно возбудување. Според ова тие покажуваат бавно адаптирање додека децата со НВ/ХН имаат брза адаптација. Според ова психолошките проблеми со вниманието се различни. Вообичаениот третман со лекови и различните интервенции во диетата се од особено значење. На крај ви ја презентираме нашата петгодишна интервенција во диетата проследена кај мала група пациенти со НВ/ХН. Можеме да заклучиме дека интервенцијата во диетата е најверојатно најбезбедна за разлика од третманот со лекови и соодветно на ова треба почесто да се применува. Препораките се прикажани во секој од поднасловите кои следат.

### **Генетика**

НВ/ХН има особено силна генетска предиспозиција (1-4). Сепак, за да се прикажат генетските грешки на ензимите или останатите метаболитички активни протеини, мора да бидат преоптоварени со субстанциите кои се производ на метаболизмот, приближно до недостаток на ензими. Пример за ова е нарушувањето на Følling (фенилкетонурија) каде што аминокиселината фенилаланин (Ф) не се разложува во црниот дроб. Постојано се зголемува нивото на токсини и се отвораат вторите патеки (како и кај браната во река којашто се прелева). Се третира преку задушвање на влезниот материјал (отстранување на Ф од исхраната) до таа мера што само доволни количини на Ф се внесуваат со цел да ги синтетизираат значајните трансмитери. Доколку е присутна и останата активност

**Key words:** *AD/HD, Peptides, Diet, Behaviour, Additives, Ritaline.*

### **Introduction**

Medical diagnosis of AD/HD is largely based on clinical signs or symptom clusters. It is therefore often stated that for instance autistic children can have an additional diagnosis of AD/HD. This is false and due to hyperactivity caused by difference in aetiology. The common denominator in AD/HD is hypo-arousal in the attention related parts of the CNS (Central Nervous System) and examples are quoted. Autistic children have opposite arousal profiles. Thus they show slow habituation while AD/HD kids show fast habituation. Attention problems are therefore physiologically different. The usual drug treatment and various dietary interventions are outlined. Finally we present our five year dietary intervention follow up of a small group of AD/HD patients. We conclude that dietary intervention is probably safer than drug treatment and should be tried more extensively.

The references are presented in each subtitle in the following.

### **Genetics**

AD/HD has a strong genetic disposition (1-4). However, to become manifest genetic defects of enzymes or other metabolically active proteins must be overloaded by metabolites proximal to the insufficient enzyme. An example of this is Følling's disorder (phenylketonuria) where the amino acid phenylalanine (F) is not broken down in the liver. It consequently increases to toxic levels, and also opens up secondary pathways (just like a dam in river when it overflows). It is treated by throttling the input (removing F from diet) to the extent that only sufficient amounts of F are ingested to synthesise important transmitters. If some rest activity of the critical enzyme is present co-

на критичниот ензим, зголемувањето на ко-факторот може да ја врати наназад целата активност (промена на  $K_m$  на ензимот *in vivo*)(5) и секако преку масовно дејствување. Последиците од ова значи дека генетската диспозиција би значела неизбежни хемиски промени и доколку недостатокниот ензим или протеин може да се најде, ќе се намали влијанието на претходните со што ќе се ублажат дел од проблемите.

### **Дијагноза**

НВ/ХН како и останатите медицински дијагнози, пред сè е заснован на симптомите, набљудуваниот феномен како што е споменат и опишан во DSM IV или ICD 10. Ова би значело дека групите на симптоми се земаат предвид при прикажувањето на болеста, но ова не е вообичаено и повеќето дијагнози имаат свои подгрупи со оглед на фактот што симптомите не кажуваат ништо за етиологијата.

Следат главните проблеми, како што се опишани во DSM IV според присуството кај поголемиот број на заболени деца: невнимание, хиперактивност и импулсивност. Една подгрупа покажува само невнимание, друга хиперактивност и импулсивност. Симптомите ја рефлектираат неспособноста да се завршат долготрајни задачи, неспособност за социјална интеграција како резултат на прекршувањето на правилата и уште повеќе како резултат на модел на однесување поттикнат од импулсивноста. Агресивни реакции на барањата на врсниците и возрасните се исто така вообичаени и со тоа децата лесно се фрустрираат.

### **Патопсихолошка дијагноза**

Основа во физиологијата е слабото спроведување на кожата на дланките на рацете, со брза адаптација и слаба реакција на сензорните дразби (ова е спротивно кај децата со аутизам) (6,7). Ова ја потврдува општата физиологија којашто покажува дека зголеменото задржување кај ЦНС (Централниот нервен систем) што ја причинува хиперактивноста и проблемите со вниманието (11-13). Според недостатокот на рецепторот на тироидниот хормон во ЦНС (13) би создале намалување на активирањето. Ова типично се

factor increase can restore some activity (change the  $K_m$  of the enzyme *in vivo*) (5) and also by mass-action.

The consequence of all this is that genetic disposition means unavoidably chemical changes, and if the insufficient enzyme or protein can be found, reducing the input from precursors should alleviate some of the problems.

### **Diagnosis**

AD/HD is, as many medical diagnoses, based mainly on symptoms, observed phenomena as listed and described in DSM IV or ICD 10. This means in short that clusters of symptoms are taken to represent a disease entity, but this is usually not so, and most diagnoses contain subgroups since symptoms do not tell anything about aetiology.

The following are the main problems, described in DSM IV, seen in the majority affected children: Inattention, Hyperactivity and Impulsivity. One subgroup shows only inattention, another hyperactivity and impulsivity. The symptoms are reflected in inability to complete long lasting tasks, inability to integrate socially due to breaking of rules and mores, and due to an impulse driven behaviour pattern. Aggressive reactions to peer demands and adults are also common, and the kids are easily frustrated.

### **Patho-physiologic diagnosis**

Central to the physiology is low skin conductance in the palms of the hands, with fast habituation and low responses to sensory inputs (this is the opposite of autistic children) (6, 7). This confirms the general physiology which shows that increased inhibitory tone in the CNS (Central nervous system) causes hyperactivity and attention problems (11-13). Thus thyroid hormone receptor deficiency in the CNS (13)

прикажува преку лекарствата против епилепсија кои што го зголемуваат ова инхибирање при дразнењето на соодветните делови на ЦНС и го причинува соодветното однесување.

Останатите измерени девијации во хемијата се предизвикани од присуството на зголеменото ниво на одредени пептиди (фрагменти од протеините) во урината кои се како резултат на диетата кај подгрупата (14). Еден од овие пептиди го зголемува преносот на серотинот во тромбоцитите и синапсите. Намалениот серотин во синаптичките пукнатини може да причини импулсивност и агресија (15) и да го зголеми серотинот во тромбоцитите. Исто така, зголемената мочна киселина ги влошува агресивните тенденции (16,17). Значењето на протеините од храната се прикажани преку промените на ЕЕГ кои се причинети од внесената храна којашто влијае врз однесувањето (18).

### **Третман**

#### **А. Лекови**

За да се намали инхибицијата на ЦНС, се користи централна стимулација особено на системот на допаминот со значаен смирувачки ефект (19-23). Ефектот врз способноста за учење е нејасен (24). Вообичаениот третман честопати се состои од амфитамин, риталин и останати различни шеми за тренинг. Сепак хемиските состојки имаат морфолошки ефект врз анатомијата на мозокот кај експериментите со животните (25-28) и долготрајни ефекти врз луѓето (29-32). Според ова е зачудувачки како невнимателно се користат овие состојки особено кога ефектите врз учењето се нејасни (24). Понатаму се известува за можната промена на хромозомите (прекршување) (30).

#### **Б. Интервенции во исхраната**

А: Со оглед на фактот што се зголеми присуството на пептидите во урината кои се резултат на исхраната, најчесто предизвикано од недоволното нормално прекинување (33,34), сосема е јасно намалувањето на овие пептиди. Исто така токсиколошката инхибиција на ензимите води кон инхибиција/неактивација од страна на факторите како

would cause decreased activation. This is typically demonstrated by antiepileptic drugs that increase this inhibition in arousal related parts of the CNS and causes acting out behaviour.

Other measured deviations in chemistry are the presence of increased levels of certain peptides (protein fragments) in urine of dietary origin in a sub group (14). One of these peptides increases serotonin uptake into platelets and synapses. Decreased serotonin in the synaptic cleft may cause impulsivity and aggression (15) and increased platelet serotonin. Also increased uric acid aggravates aggressive tendencies (16, 17). The importance of food proteins is further illustrated by EEG changes caused by ingested food shown to affect behaviour (18).

### **Treatment**

#### **A. Drugs:**

To counteract the CNS inhibition, central stimulation especially for the dopamine system is used with considerable tranquilising effect (19- 23). The effect of learning ability seems more doubtful (24). Usual treatment is often compounds like amphetamine, ritaline, and different behavioural training schemes. However, the chemical compounds all have morphological effects on brain anatomy in animal experiments (25-28) and long term effects in human objects (29-32). It is therefore amazing how uncritical these compounds are used especially when effects on learning are doubtful (24). Furthermore possible chromosome damage (breaks) has been reported (30).

#### **B: Dietary interventions:**

A: Since peptides of dietary origin are increased in urine, which is usually caused by insufficient normal break down (33, 34), decreasing the source of these peptides is reasonable. Also toxicological inhibition of enzymes leading to inhibition/inactivation by such factors as heavy metals would benefit by decreasing the pre-damage input. Removal of especially milk and

што се тешките метали, со што би имале корист од намалувањето на влезните податоци пред да настане штетата. Отстранувањето на млечните протеини, а особено на глутенот/глиадинот, се покажа како ефективно кај некои (35-41). Особено, вклучувањето на млечните протеини и треба да се нагласи дека поголемиот број на возрасни луѓе не пијат млеко, па така отстранувањето на млечните протеини не е штетно.

### **В. Додатоци во исхраната**

Отстранувањето на боите, салицилатите и бензоацидите кои се користат за зачувување на храната за првпат го предложи Феинголд. Тој сметаше дека е алергија којашто не е прикажана. Сепак, сите овие состојки ги инхибираат хидролитичките процеси како што е раскинувањето на протеините и пептидите и според тоа може да се искористат како конзерванси (за првпат ги користеа од пчелите за зачувување на медот). Ова секако би го компромитирал капацитетот за раскинување на пептидите и протеините доколку не е во доволни количини, и според ова нивното отстранување ќе го има истиот ефект (42-47).

### **Г. Останати фактори**

Во случаите каде што се вклучени тешките метали, живата (Hg) е скоро нераздвојно врзана за сулфхидрилните групи и се активира инхибицијата на ензимот како што се пептидазите. Детоксификацијата ќе помогне. Ова може да се направи преку зголемување на меѓуклеточниот глутатион преку N-acetyl-cystein. Зголемувањето на влезните податоци за потребното следење на минералите, витамините и незаситените масни киселини е исто така ефективно (48-51) со што се овозможува мембранско врзување на рецепторите и ензимите кои се стекнуваат со подобра форма.

### ***Како е ова физиолошки можно и реално?***

Пептидите кај животните се формираат во цревата на животните (52) и кај луѓето (53, 54). Протеините особено целите се преземаат (55) како пептиди (56). Иако протеините кои се внесени од страна на мајката

gluten/gliadin proteins has been shown effective in some (35-41). Especially milk proteins seem involved, and it should be stressed that most humans do not drink milk in adult years, so removal of milk proteins is definitely not harmful.

### **C: Food additives:**

Removal of colourings, salicylates and benzoic acid used for preserving food was first suggested by Feingold. He thought this was allergy, which has not been demonstrated. However, all these compounds inhibit hydrolytic processes such as protein and peptide break down, and can therefore be used as preservatives (as first used by bees to preserve honey). This would of course compromise protein and peptide break down capacity if already insufficient, and removal should therefore have some effect (42-47).

### **D. Other factors:**

In cases where heavy metals are involved, mercury (Hg) is almost irreversibly bound to SH (sulphydryl) groups and are involved in enzyme inhibition such as peptidases. Detoxification seems to help. This can be done by increasing intracellular Glutathione by N-acetyl-cystein. Increasing the input of needed trace minerals, vitamins and unsaturated fatty acid that allow membrane bound receptors and enzymes to gain better conformational shape, also seems effective (48-51).

### ***How is this physiologically possible and probable?***

Peptides are formed in the gut in animals (52) and in man (53, 54). Proteins also intact ones are taken up (55) as are peptides (56). Thus proteins ingested by mothers can be recovered

може да се вратат преку мајчиното млеко (57-60). Зголеменото внесување од внатрешноста се среќава кај животните кога релевантните пептидизи се инхибирани (61). Драматичен е примерот на отровот ботулиниум којшто е пептидизарен ензим и којшто може да се внесе од внатрешноста, да ја премине бариерата крв - мозок и да прекине една пептидна врска кај протеинот СНАП-25 од што може и да настапи смрт (62). Понатаму опиодните пептиди од случајот со млекото, ја поминуваат бариерата крв - мозок и има длабински ефекти врз животните (63,64) и кај човекот (65).

#### ***Да се спречи погрешната исхрана со диета***

Како дополнување користиме витамин Ц 250 мг, калциум 500 мг и мултивитамици (мулти) дневно. 1-3 пати неделно треба да се внесе N-acetyl-cystein со цел да се зголеми интраклеточниот глутатион (GSH) за врзување на тешките метали и има антиоксидативен ефект.

#### ***Прелиминарни податоци од 5-годишното следење на случајот за слободна интервенција кај НВ/ХН***

По анализата на урината за профилот на пептидите, децата со симптоми на НВ/ХН опишани според DSM IV се ставаат на слободна диета. Се следат повеќе од пет години за да се неутрализира кој било плацебо-ефект. На сликите 1 и 2 е прикажана петгодишната промена од почетокот на оцените во СВСЛ и намалувањето на пептидите во урината. Ова е во насока на очекуваното.

#### ***Заклучок***

Не постои причина да не се проба со диета за НВ/ХН. Поголемиот дел од човештвото не користи млеко по 16-годишна возраст и повеќето користат ориз отколку житарици. Диетата е без вистински опасности и покажува значително ветување во повеќето објавени и внимателно разгледани трудови. Дијагнозата би требало да ги вклучи TSH, T4 и T3 (13). Треба да се истражи дали е можна спроводливост и привикнување на кожата на пептидите од урината и IgA-антителата од протеините во храната измерени во серум (21).

Диетата и отстранувањето на одредени адитиви во храната е ефикасен и безбеден трет-

from mothers' milk (57-60). Increased uptake from the gut is also found in animals when the relevant peptidase is inhibited (61). A dramatic example is Botulinum toxin which is a peptidase enzyme that can be taken up from the gut, passes the blood-brain "barrier" and cuts one peptide bond in the protein SNAP-25, from which we may die (62). Furthermore peptides from casein in milk cross the blood-brain barrier and have profound effects in animals (63,64) and man (65).

#### ***To prevent malnutrition on diet***

In addition cod liver oil, we use Vitamin C 250 mg, Calcium 500 mg and Multivitamins (Multi) daily. 1-3 times weekly N-acetyl-Cystein should probably be supplied to increase intracellular glutathione (GSH) for heavy metal chelating and anti oxidative efficiency is useful.

#### ***Preliminary data from a 5 year follow up of casein free intervention in AD/HD***

After urine analysis of peptide profiles, kids with the characteristic symptoms of AD/HD, described in DSM IV, were put on a casein free diet. They have been followed for more than 5 years to counteract any placebo effects. In figures 1 and 2 the 5 year change from start in CBCL scores and peptide decrease in urine is shown. This is clearly in line with expectation.

#### ***Conclusion***

There is no reason not to try diet in AD/HD. The larger part of mankind does not use milk after the age of 6, and most live on rice rather than grains. Diet is without real dangers and shows great promise in most published and peer reviewed papers. The diagnosis should probably include TSH, T4 and T3 (13). If possible skin conductance and habituation, urine peptides and IgA antibodies to food proteins measured in serum should be investigated (21). Diet and removal of certain food additives is efficient and safe treatment of AD/HD. The diet must be strict. Alternatives are:

ман за НВ/ХН. Диетата мора да биде ригорозна. Алтернативите се:

А. целосни ензими внесени со исхраната ([www.kirkmanlabs.com](http://www.kirkmanlabs.com)) и

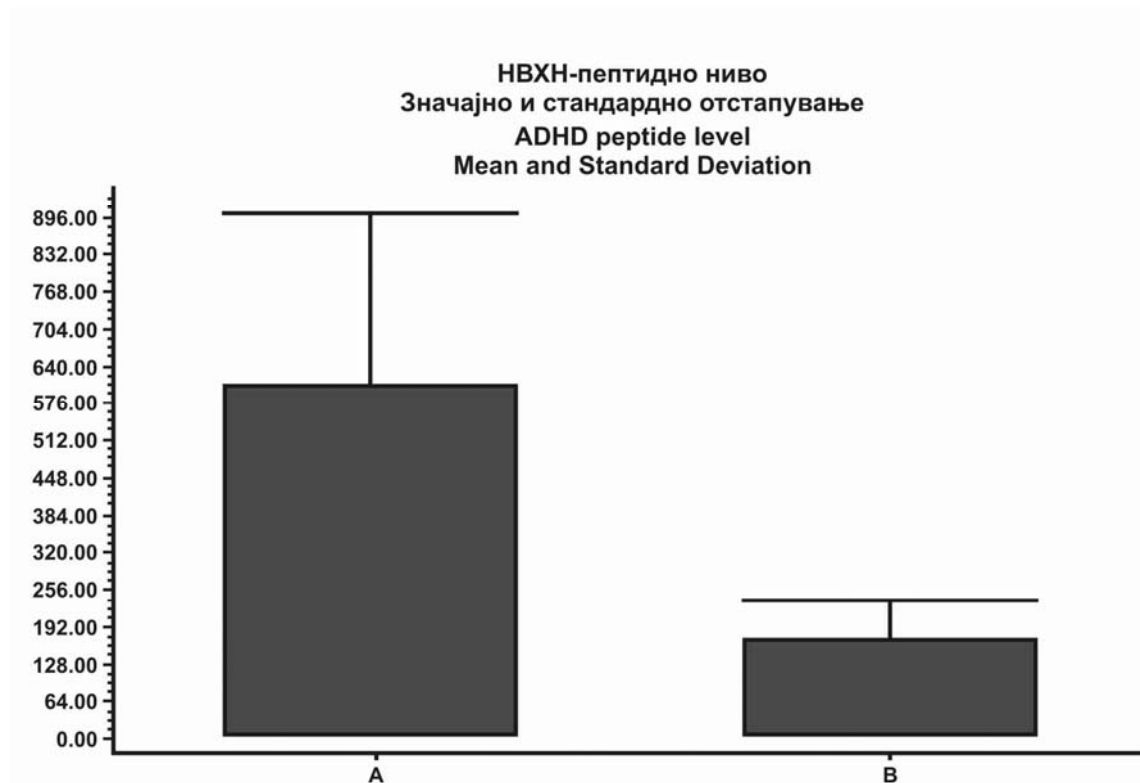
Б: Probiozyme од Neurozyme, Snåsa, но потребна е двојно слепа проба.

Доколку се појави невообичаен степен на присуство на антитела во Borelia Bugdorfi; треба да се одредат антистрептококните токсични антитела и епилепсијата, но вообичаениот притисок се заменува по диетата од околу 12 месеци или по интервенцијата со Литиум.

a: Enzyme complete taken with meals ([www.kirkmanlabs.com](http://www.kirkmanlabs.com)) or

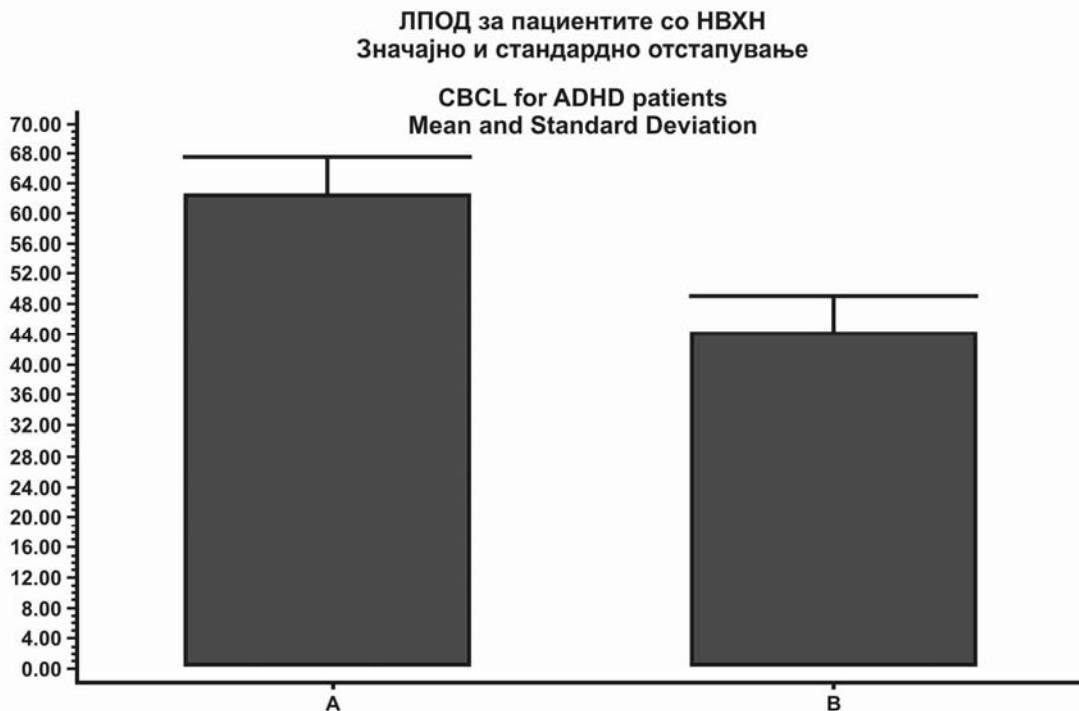
b: Probiozyme from Neurozyme, Snåsa, but are in need of testing double blind.

If unusual rage is present antibodies to Borelia Bugdorfi; anti-streptococcal toxin antibodies and epilepsy should be ruled out, but rage usually subsides after diet for about 12 weeks or after transient Lithium intervention.



**Слика 1.** Прелиминарни резултати кои се добиени по пет години од примената на диетата по отстранувањето на целиот пептиден материјал по измивањето со хипуричната киселина. Нивото на почетокот и она по пет години се разликуваат со  $p = 0.018$  и Wilcoxon-тестот на паровите е поврзан. А: пред почетокот на диетата. Б: по пет години. Средината е областа под кривината од 215 нм. измиена со хипуричната киселина.

**Fig. 1.** Preliminary result obtained after five years of diet on total peptide like material eluting after hippuric acid. Initial and 5 year levels are different with  $p = 0.018$  Wilcoxon paired test, two tailed. A: before start of diet. B: After five years. Ordinate is area under the 215nm curve, eluting after hippuric acid.



**Слика 2.** Листа за проверка на однесувањето на детето (ЛПОД) пред и по 5 години од диетата.  $P = 0.012$  и Wilcoxon-тестот на паровите е поврзан. А е почетната оцена и Б оцена по пет години. Средина се оцените за ЛПОД за децата без проблеми има средна вредност од 50 (SD 10).

**Fig. 2.** Child behavior check list (CBCL) before and after 5 years on diet.  $P = 0.012$ , two tailed Wilcoxon paired test. A is start score and B after 5 years. Ordinate is CBCL scores which for children without problems has a mean of 50 (SD 10).

#### Литература / References

1. Safer DJ. The familial factor at minimal brain dysfunction. Behavior Genet 1973; 3: 175-86.
2. Thayer A, Hervas A, McGuffen, PM. Childhood hyper-activity scores are highly heritable and show sibling amplification effects: Twin study evidence. Behavior Genet 1995; 25: 537-44.
3. Hechtman L. Genetic and neurobiological aspects of Attention Deficit Hyperactive Disorder: A review. J Psychiat Neurosci. 1994; 19: 193-201.
4. Zametkin AJ. Attention-deficit disorder: Born to be hyperactive? JAMA 1995; 273: 1871-1874
5. Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased  $K_m$ ): relevance to genetic disease and polymorphism Am J Clin Nutr 2002; 75: 616-653.
6. Kløve H, Hole K. The hyperkinetic syndrome. Criteria for diagnosis. In: Tritees RL, ed. Hyperactivity in Children. Etiology, Measurement and Treatment implications. Baltimore, Univ. Park Press 1979: 121-136.
7. Satterfield JH, Dawson ME. Electro-dermal correlates of hyperactivity in children. Psychophysiol. 1971; 8: 191-198.
8. Eysenck HJ. The structure of human personality. 3 rd edit, London, Methuen. 1970.
9. Werry J, Minde K, Guzman A, Weiss G, Dogan K, Hoy E. Studies on the hyperactive child.VII. Neuro-logical status compared with neurotic and normal children. Am J Orthopsychiat 1972; 42: 441-50.
10. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyper-activity of childhood onset. New Eng J Med 1990; 323: 1361-66.



11. Matochik JA, Liebenauer LL, King AC, Szynanski HV, Cohen RM, Zanetta AJ. Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyper-activity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiat* 1994; 151: 658-64.
12. Ernst M, Liebenauer LL, King AC, Fitzgerald GA, Cohen RM, Zanetta AJ. Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*. 1994; 33: 858-65.
13. Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, Vitello B, Matochik JA, Mixson AJ, Weintraub BD. Attention deficit -hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *New Eng J Med* 1993; 328: 997-1001.
14. Hole K, Lingjærde O, Mørkrid L, Bøler JB, Sælid G, Diderichsen J, Ruud E, Reichelt KL. Attention deficit disorder: A study of peptide-containing urinary complexes. *Develop Behavior Pediat* 1988; 9: 205-212.
15. Halperin JM, Sharam V, Siever LJ, Schwartz ST, Motier K, Wonnell G, Newcorn JA. Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with hyperactivity disorder. *American J Psychiat* 1994; 151: 243-244.
16. Borrera CM, Ruiz ZR, Dunlap WP. Uric acid a participating factor in the symptoms of hyperactivity. *Biol Psychiat* 1988; 24: 344-347.
17. Spitz RT, Hillbrand M, Foster HG. Uric acid levels and severity of aggression. *Psychol. Report*. 1976; 76:130.
18. Uhlig T, Merckenschlager A, Brandmaier R, Egger J.()Topographic mapping of brain electrical activity in children with food-induced attention deficit hyperkinetic disorder. *Eur J Pediatr*. 1997; 156: 557-561.
19. Pelham WE, Bender ME, Caddewell J, Booth S, Moorner SH. Methylphenidate and children with Attention Deficit Disorder. *Arch Gen Psychiat*. 1985; 42:948-952.
20. Rapport MD, Demey C, DuPaul GJ, Gardner MJ. Attention deficit Disorder and methyl-phenidate: Rates, clinical effectiveness, and response predictions in 76 children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1994; 33:882-893.
21. Lerer RJ, Lerer MP, Artner J. The effects of methyl-phenidate on the handwriting of children with minimal brain dysfunction. *Pediat Pharmacol Therapeut* 1977; 24: 344-347.
22. Elia J. Drug treatment of Hyperactive Children *Drugs*. 1993; 46: 863-871.
23. Epstein JN, Conners CK, Harvey AS et al (2006) Assaying medication effect in the MTA study using neuropsychological outcomes. *J Child Psychol Psychiat* 17: 446-456
24. Klein RG, Wender P. The role of methyl-phenidate in psychiatry. *Arch Gen Psychiat*. 1995; 52: 429-433.
25. Epstein JN, Conners CK, Harvey AS et al. Assaying medication effect in the MTA study using neuropsychological outcomes. *J Child Psychol Psychiat* 2006; 17: 446-456.
26. Williams MT, Brown RW, Vorhees C. Neonatal methamphetamine administration induces region-specific long-term neuronal morphological changes in the rat hippocampus, nucleus accumbens and parietal cortex. *Europ J Neuroscience* 2004; 19: 3165-3175.
27. Brandon CL, Marinelli M, White FJ. Adolescent exposure to methylphenidate alters the activity of rat midbrain neurones. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1338-1344.
28. Hejtz RD, Kolb B, Forsberg H. Can a therapeutic dose of amphetamine during preadolescence modify the pattern of synaptic organization in the brain ? *Eur J Neuroscience* 2003; 18: 3394-3399.
29. Carlezon WA, Mague SD, Andersen SL. Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1330-1337.
30. El-Zein RA, Abdel-Rahman SZ, Hay MJ, Lopez MS, Bondy ML, Morris DL, Legator MS. Cytogenetic effects in children treated with methylphenidate. *Cancer Letters* 2005; 230: 284-291.
31. Forsberg H, Fernel E, Waters S, Waters N and Tedroff J. Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Function* 2006; 2:40-47.

32. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk *New Eng J Med.* 2006; 354: 1445-1448.
33. Abassi Z, Golomb E, Keiser HR. Neutral endo-peptidase inhibition increases urinary excretion and plasma level of Endohtelin. *Metabolism* 1992; 41: 683-685.
34. Watanabe Y, Kojima-Kumatsu T, Iwaki-Egawa S, Fujimoto T. Increased excretion of proline-containing peptides in dipeptidyl peptidase IV-deficient rats. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1993; 81: 323-350.
35. Egger J, Carter CM, Graham PJ, Guley D, Soothill JF. Controlled trial of oligoantigenic treatment in the hyperkinetic syndrome. *The Lancet* 1985; 332 : 540-545.
36. Egger J, Stolla A, McEwen LM. Controlled trial of hyposensitisation with food-induced hyper-kinetic syndrome. *The Lancet* 1992; 339: 1150-1153.
37. Kaplan SJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK. Dietary replacement in preschool-aged hyper-active boys. *Pediatrics* 1989; 83: 7-17.
38. Carter CM, Urbanowicz M, Hemsley R, Mantilla L, Strobel S, Graham PJ and Taylor E. Effects of a few food diet in attention deficit disorder. *Arch Dis Child* 1993; 69: 564-568.
39. Schmidt MH, Möcks P, Lay B, Eisert H-G, Fritz-Sigmund D, Marcus A, Musaeus B. Does oligoantigenic diet influence hyperactive/conduct-disorder children-a controlled trial *Eur. J Child & Adolesc. Psychiatry* 1997; 6: 88-95.
40. Knivsberg AM, Nødland M, Reichelt KL and Fosse K. Dietary intervention for 15 children with hyperactivity. In *Autism, Perspectives and Progress*. Edit: Autism Research Unit, Univ Sunderland and Autism North Ltd 2000; pp 171-82 51.
41. Pelsler LMJ, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HFJ, Pereira RR, Buitelar JK. A randomized controlled trial into the effects of food on ADHD. *J Child Adolesc. Psychiat* . Published on line as yet 21april 2008.
42. Boris M, Mandel FS. Foods and Additions are common causes of the attention deficit hyperactivity disorder in children. *Annals Allergy*1994; 72: 462-467.
43. Connors LK, Goyette CH, Sothwick DA, Lees JM, Andrulonis PA. Food additives and Hyper-kinesia: A controlled double-blind Experiment. *Pediatrics* 1978; 58:154-166.
44. Weiss B, Williams JH, Margen S et al. Behavioral responses to artificial food colors. *Science* 1980; 207: 1487-1491
45. Swanson JM, Kinsbourne M. Food dyes impair performance of hyperactive children on a laboratory learning test. *Science* 1980; 207:1485-1487.
46. McCain D, Barrett A, Cooper A, Crumpier D, Dalen L, Grimshaw K, Kitchin E, Lek K, Porteous L, Prince E, Sonuga-Barke E, Warner JO, Stevenson J. 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; 310: 1560-1567.
47. Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gent C, Grundy J, Fitzgerald C, Stevenson J. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population of preschool children. *Arch Dis Child* 2005; 89: 506-511.
48. Walsh WJ, Glab LB, Haakenson NL. Reduced violent behaviour following biochemical therapy. *Physiology & Behaviour* 2004; 82: 835-839.
49. Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and their role in the treatment of impulsivity disorders. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty acids* 2004; 71: 211-216.
50. Gesch B, Hammond SM, Hampson SE, Eves A, Crowder MJ. (Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. *Brit J Psychiat* 2003; 141: 21-28.
51. Hamazaki HS, Hamazaki T, Terasawa K. Effect of docosahexanoic acid-containing food administration on symptoms of attention –deficit /hyperactivity disorder –a placebo double blind study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 467-474.

52. Gardner MLG. Absorption of intact proteins and peptides. In ed: Johnson LR. Physiology of the gastrointestinal tract. 3 rd edit. NY. Raven press, 1994: 1795-1820.
53. Svedberg J, DeHaas J, Leimanstoll G, Paul F, Teschemacher H. Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive materials in vitro digests of bovine milk and in small intestinal contents after bovine milk ingestion in adult humans. Peptides 1985; 6: 825-31.
54. Chabance B, Marteau P, Rambaud JC, Migliore-Samour D, Boynard M, Perotin P, Guillet R, Jolles P. Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk and yogurt. Biochimie 1998; 80: 155-165.
55. Husby S, Jensenius JC, Svehag SE. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Scand J Immunol 1985; 22: 83-92.
56. Gardner MLG, Steffens KJ. (Eds.) Absorption of orally administered enzymes. Springer Verlag, Berlin 1995.
57. Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary protein into human breast milk. Internat Arch Allerg Appl Immunol 1984; 75: 8-15.
58. Stuart CA, Twiselton R, Nicholas M, Hide DW. Passage of cow's milk protein in breast milk. Clin Allergy 1984; 14: 533-35.
58. Axelsson I, Jacobsson I, Lindberg T, Benediktsson B. Bovine beta-lactoglobulin in human milk. Acta Paed Scand 1986; 75: 702-707.
59. Troncone R, Scarcella A, Donatiello A, Cannataro P, Tarabusco A, Auricchio S. Passage of gliadin into human breast milk. Acta paed Scand 1987; 76: 453-56.
60. Mahe S, Tome D, Dumontier AM, Desjeux JF. Absorption of intact morphiceptin by diisopropylfluorophosphate-treated rabbit ileum Peptides 1989; 10:45-52.
61. Langer SZ. 25years since the discovery of presynaptic receptors; present knowledge and perspectives: TIPS 1997; 18: 95-99.
62. Sun Z, Cade R, Fregly MJ, Privette RM. Beta-casomorphin induces Fos-like immuno-reactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. Autism 1999; 3: 67-83.
63. Sun Z, Cade JR. A peptide found in schizophrenia and autism causes behavioural changes in rats. Autism 1999; 3: 85-95.
64. Lindstrøm LH, Nyberg F, Terenius E, Bauer K, Besev G, Gunne LM, Lyrenaas NS, Wildeck-Lund G, Lundberg B. CSF and plasma beta casomorphine like opioid peptides in post-partum psychosis, Am J Psychiat. 1984; 141: 1059-1066.