



**Einflussfaktoren in der
Schwangerschaft auf die Entstehung
von ADHS – eine Übersichtsarbeit**

Tag der Abgabe: 20.11.2023

Vorgelegt von: Salomon, Rebecca XXXXXXXXXX

Gutachterin / Gutachter:

[Prof. Dr. oec. troph., Birgit-Christiane, Zyriax] Erstprüfende

[M.Ed., Louisa, Kerschke] Zweitprüfende

Abstract

Hintergrund: Die Schwangerschaft ist eine transformative Phase im Leben der Frau*, die die Gesundheit der Mutter* und die Entwicklung des ungeborenen Kindes beeinflusst. Ein aktuelles Thema ist der Einfluss der Schwangerschaft auf die Entstehung von ADHS bei Kindern, einer weit verbreiteten neurologischen Störung. ADHS kann das Leben der Betroffenen in verschiedenen Aspekten beeinträchtigen. Genetische, neurobiologische und Umweltfaktoren spielen bei der Entstehung von ADHS eine Rolle. Dabei gewinnt die pränatale Umwelt während der Schwangerschaft an Bedeutung. In dieser Arbeit wurden die Einflussfaktoren Antibiotika, Paracetamol, Geburtsmodus, Oxytozin und Schwangerschaftsabstand näher untersucht. Die Identifikation dieser Faktoren kann dazu beitragen, Präventionsstrategien zur Reduzierung von ADHS bei Kindern zu entwickeln. Die Rolle der Hebamme als Schlüsselfigur in der pränatalen Betreuung wird betont, da sie eine umfassende Unterstützung bieten kann.

Methode: Die Literaturrecherche wurde in PubMed, Cinhal und Web of Science durchgeführt, wobei das Tool CAPS (1; 2) zur Beurteilung der Studienqualität verwendet wurde. Die Suche beschränkte sich auf deutsch- und englischsprachige Studien der letzten fünf Jahre. Von ursprünglich 4319 Studien wurden zehn ausgewählt.

Ergebnisse: Die Auswirkung von Antibiotika (3–5) ist widersprüchlich und unsicher aufgrund von Studienüberlappungen und Finanzierung. Paracetamol (6–8) könnte die Entstehung von ADHS begünstigen, besonders im dritten Trimester, doch die Qualität einiger Studien weist Mängel auf. Oxytocin zeigte keinen eindeutigen Zusammenhang mit ADHS (9). Ein Kaiserschnitt könnte das ADHS-Risiko erhöhen (10), die Gründe jedoch sind noch unklar. Zu kurze oder zu lange Schwangerschaftsabstände erhöhen das ADHS-Risiko (11), möglicherweise durch Nährstoffmangel, immunologische Störungen und Frühgeburten.

Schlussfolgerung: Insgesamt deuten die Untersuchungen auf potenzielle Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren und ADHS hin, jedoch sind weitere Forschungen notwendig, um die genauen Ursachen und Zusammenhänge zu klären.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| I Abbildungs- und Tabellenverzeichnis..... | 1 |
| II Abkürzungsverzeichnis | 14 |
| 1 Einleitung und Hintergrund..... | 15 |
| 2 Methodik | 17 |
| 2.1 Übersichtsarbeit | 17 |
| 2.2 Auswahl der Literatur..... | 17 |
| 3 Ergebnisse..... | 26 |
| 3.1 Antibiotika..... | 26 |
| 3.2 Paracetamol | 31 |
| 3.3 Geburtsmodus..... | 36 |
| 3.4 Oxytozin | 37 |
| 3.5 Schwangerschaftsabstand | 38 |
| 4 Diskussion | 39 |
| 4.1 Diskussion der Ergebnisse | 39 |
| 4.1.1 Antibiotika | 39 |
| 4.1.2 Paracetamol..... | 42 |
| 4.1.3 Geburtsmodus | 43 |
| 4.1.4 Oxytozin..... | 45 |
| 4.1.5 Schwangerschaftsabstand | 45 |
| 4.2 Diskussion der Methode | 46 |
| 5 Fazit..... | 47 |
| 6 Literaturverzeichnis..... | 49 |
| III Anhang | 1 |
| III.I CASP (2) Ai et al. (2021) (3)..... | 1 |
| III.II CASP (2) Otten et al. (2022) (4) | 4 |
| III.III CASP (2) Tao et al. (2022) (5)..... | 7 |
| III.IV CASP (2) Kim et al. (2020) (6) | 10 |
| III.V CASP (2) Ricci et al. (2023) (7)..... | 13 |

| | |
|--|----|
| III.VI CASP (2) Kwok et al. (2022) (8)..... | 16 |
| III.VII CASP (2) Lønfeldt et al. (2019) (9)..... | 19 |
| III.VIII CASP (2) Zhang et al. (2020) (10)..... | 22 |
| III.IX CASP (1) Cheslack-Postava et al. (2021) (11)..... | 25 |
| III.X CASP (2) Klugarová et al. (2019) (18)..... | 31 |
| IV Eidesstaatliche Erklärung..... | 34 |

I Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | Deutsch | Englisch |
|---------------------------|---|---|
| Popu- lation | Kind, Fötus, Fet, Embryo, Ungeborenes Kind/Baby, Baby, befruchtete Eizelle | child, fetus, foetus, unborn child/baby, fertilized egg |
| Inter- vention | Externe Einflüsse in der Schwangerschaft -äußerer, außerhalb, außen -Faktoren, Umstand, Aspekt, Komponente -Schwanger* | external influences during pregnancy -outer, outside, exterior, extraneous, foreign -factor, circumstance, aspect, component, influence -pregnan*, child birth/bearing |
| Out- come | Entwicklung von ADHS -Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, ASS, neurodivers -Ausbildung, Entstehung, Genese, Heranbildung, Herausbildung, Bildung, Entwicklung, Manifestation | development of ADHD -attention-deficite-hyperactivity-disorder, ADD, neurodivergent -formation, genesis, emergence, manifestation, shaping, constitution |

Tabelle 1 – Begriffsmatrix, eigene Darstellung; S.18-19

Beratung durch Hebamme gut möglich, ggf. widersprüchliche Erkenntnisse zu bisherigen Empfehlungen in der Schwangerschaft

Beratung durch Hebamme erfolgt zu diesen Themen ohnehin in der Schwangerschaft bzw. diese Einflüsse sollen ohnehin in der SWS vermieden werden, ggf. Sensibilisierung der Frauen* möglich

Präventive Beratung durch die Hebamme möglich, Einflüsse sollen in der Schwangerschaft ohnehin vermieden werden

Beratung durch die Hebamme (theoretisch) möglich, Einfluss ist (in der laufenden SWS) nicht unbedingt vermeidbar/veränderbar

Hebamme kann dazu nicht beraten, Einfluss kann von niemandem verändert werden

| Einflussfaktor | Anzahl Studien | Kategorie |
|--------------------------|----------------|-----------------------------------|
| Mehrere Einflussfaktoren | 29 | |
| Antidepressiva | 20 | Medikamente |
| Ernährung | 19 | Lebensstil |
| Rauchen | 17 | Suchterkrankung, Sensibilisierung |

| | | |
|--------------------------|----|---|
| | | möglich |
| PCM | 16 | Medikamente |
| Schadstoffe | 15 | Sensibilisierung möglich |
| Gewicht | 15 | Schwer veränderbar |
| Pestizide | 15 | Sensibilisierung möglich |
| Frühgeburt | 14 | Anderes wichtiger |
| GDM | 13 | Schwangerschaftserkrankungen |
| Schilddrüse | 10 | Erkrankungen |
| Luftverschmutzung | 10 | Schwer veränderbar |
| Entzündungen | 9 | Erkrankungen |
| Stress | 9 | Lebensstil, Sensibilisierung möglich |
| Substanzmittelmissbrauch | 11 | Suchterkrankung, Sensibilisierung möglich |
| Antibiotikum | 8 | Medikamente |
| Autoimmunerkrankungen | 8 | Nicht veränderbar |
| Alkohol | 8 | Suchterkrankung, Sensibilisierung möglich |
| Präeklampsie | 7 | Schwangerschaftserkrankung |
| Depressionen | 7 | Erkrankungen |
| Hypertonus | 7 | Schwangerschaftserkrankungen |
| Antiepileptika | 6 | Medikamente |
| Geburtsmodus | 6 | Sensibilisierung möglich |
| Vitamin D | 5 | Sensibilisierung möglich |
| Genetik | 5 | Nicht veränderbar |
| Alter | 5 | Sensibilisierung möglich |
| Beruhigungsmittel | 5 | Medikamente |
| PCOS | 5 | Erkrankungen |
| SGA | 4 | Nicht veränderbar |
| Analgetika | 4 | Medikamente |
| Schwermetalle | 4 | Sensibilisierung möglich |
| Infektionen | 4 | Erkrankungen |
| Folsäure | 3 | Sensibilisierung möglich |
| Oxytozin | 3 | Medikamente |
| Eisen | 2 | Sensibilisierung möglich |
| Asthma | 2 | Erkrankungen |
| Fluorid | 2 | Sensibilisierung möglich |

| | | |
|-----------------------------------|---|------------------------------|
| Korikosteriode späte Frühgeborene | 2 | Anderes wichtiger |
| Naturkatastrophen | 2 | Nicht veränderbar |
| ADHS-Medikamente | 2 | Medikamente |
| KiWu-Behandlung | 2 | Nicht veränderbar |
| Schlafstörungen | 2 | Erkrankung |
| Unfruchtbarkeit | 2 | Erkrankung |
| Hypothyreose | 2 | Erkrankungen |
| Jod | 2 | Sensibilisierung möglich |
| Spontanaborte | 1 | Nicht veränderbar |
| Vitamin B12 | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Fieber | 1 | Symptom einer Erkrankung |
| Down-Syndrom | 1 | Nicht veränderbar |
| DM Typ 2 | 1 | Nicht veränderbar |
| Schwangerschaftsabstand | 1 | Sensibilisierung möglich |
| NSAR | 1 | Medikamente |
| Schlaganfall Fetus | 1 | Nicht veränderbar |
| Impfungen | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Zahnfüllungen | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Hormonelle Verhütung | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Magnetfeldstrahlung | 1 | Schwer veränderbar |
| HERV | 1 | Erkrankungen |
| Triptane | 1 | Medikamente |
| Allergie | 1 | Erkrankungen |
| Angststörungen | 1 | Erkrankungen |
| Röteln | 1 | Erkrankungen |
| Cortisol | 1 | Medikamente |
| Umweltlärmbelastung | 1 | Schwer veränderbar |
| Hyperemesis | 1 | Schwangerschaftserkrankungen |
| Konservierungsmittel | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Z.n. Abtreibungsversuch | 1 | Nicht veränderbar |

Tabelle 2 – Literaturrechercheergebnisse nach Einflussfaktoren, eigene Darstellung; S. 19-21

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Ai et al. (2021) (3) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Fan et al. (2020) (12) | Cohort Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Hamad et al. (2020) (13) | Cohort Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Lavebratt et al. (2019) (14) | Population Based Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Leviton et al. (2018) (15) | Cohort Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Lin et al. (2023) (16) | Cohort Study | |
| Njotto et al. (2023) (17) | Cohort Study | |
| Otten et al. (2022) (4) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Tao et al. (2022) (5) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |

Tabelle 3 – Studien zum Einflussfaktor Antibiotika nach Studienarten, eigene Darstellung; S. 23

| Auto:innen | Studienart | Kommentare |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Klugarová et al. (2019) (18) | Systematic Review | nur Studien-Protokoll, keine Ergebnisse publiziert |
| Sucksdorff et al. (2018) (19) | Population Based Study | |
| Toijonen et al. (2022) (20) | Population Based Study | |
| Zhang et al. (2019) (10) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Zhang et al. (2021) (21) | Cohort Study | |

Tabelle 4 – Studien zum Einflussfaktor Geburtsmodus nach Studienarten, eigene Darstellung; S. 23

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Lønfeldt et al. (2019) (9) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Shinohara et al. (2023) (22) | Cohort Study | |

| | |
|------------------------------------|------------------------|
| Stokholm et al. (2021) (23) | Population Based Study |
| Stokholm et al. (2018) (24) | Cohort Study |

Tabelle 5 – Studien zum Einflussfaktor Oxytozin nach Studienarten, eigene Darstellung; S. 23-24

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|--|-------------------|-------------------|
| Cheslack-Postava et al. (2021) (11) | Cohort Study | Eingeschlossen |

Tabelle 6 – Studien zum Einflussfaktor Schwangerschaftsabstand nach Studienarten, eigene Darstellung; S. 24

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|--|--|--|
| Alemanly et al. (2021) (25) | Meta Analysis | |
| Anand et al. (2021) (26) | Cohort Study | |
| Bauer et al. (2018) (27) | Review | |
| Brennan & Arnsten (2008) (28) | Cohort Study | |
| Bührer et al. (2021) (29) | Review | |
| Damkier (2020) (30) | Bias Analysis | |
| Gou et al. (2019) (31) | Meta Analysis | Bei Kim et al. (2020) (6) und Kwok et al. (2022) (8) enthalten |
| Gustavson et al. (2021) (32) | Longitudinal Sibling Control Study | |
| Kim et al. (2020) (6) | Umbrella Review | Eingeschlossen |
| Liew et al. (2019) (33) | Review | |
| Masarwa et al. (2018) (34) | Systematic Review und Meta and Pooled Analysis | Bei Kwok et al. (2022) (8) enthalten → Einschluss von Kwok et al. (2022) (8) |
| Masarwa et al. (2020) (35) | Meta Analysis | |

| | | |
|--|-------------------------------------|----------------|
| Olstadt et al. (2023) (36) | Cohort Study | |
| Parker & Werler (2020) (37) | Review | |
| Ricci et al. (2023) (7) | Systematic review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Shuja et al. (2023) (38) | Review | |
| Snajder et al. (2022) (39) | Cohort Study | |
| Talge (2000) (40) | Review | |
| Tovo-Rodrigues et al. (2018) (41) | Cohort Study | |
| Wood (2020) (42) | Review | |
| Ji et al. (2020) (43) | Cohort Study | |

Tabelle 7 – Studien zum Einflussfaktor Paracetamol nach Studienarten, eigene Darstellung; S. 24-25

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|------------------------------------|-----------------------------|---|
| Hegvik et al. (2023) (44) | Cross National Cohort Study | |
| Hjorth et al. (2019) (45) | Systematic Review | Einziges Analgetikum, das die Entwicklung von ADHS begünstigt, ist PCM, Studien in Tabelle PCM relevanter |
| Kwok et al. (2020) (46) | Umbrella Review | |
| Kwok et al. (2022) (8) | Umbrella Review | Eingeschlossen |
| Lipińska et al. (2021) (47) | Cohort Study | |
| Ren et al. (2022) (48) | Cohort Study | |
| Trønnes et al. (2021) (49) | Cohort Study | |

Tabelle 8 – Studien zum Einflussfaktor Analgetika nach Studienarten, eigene Darstellung; S. 25

| | Ai et al. (2021) (3, S. 3058f) | Otten et al. (2022) (4, S. 5f) | Tao et al. (2022) (5, S. 5) |
|-------------------------------------|---|---|--|
| Fan et al. (2020) (12) | x | x | x |
| Hamad et al. (2020) (13) | x | x | x |
| Lavebratt et al. (2019) (14) | x | x | x |
| Leviton et al. (2018) (15) | x | | x |
| Aversa et al. (2021) (50) | | x | |
| Slykerman et al. (2017) (51) | | x | |
| Downey et al. (2015) (52) | | x | |
| Kenyon et al. (2008) (53) | | x | |
| Thompson et al. (2014) (54) | | x | |
| Lydholm et al. (2019) (55) | | x | |

Tabelle 9 – Studienüberschneidungen Antibiotika, eigene Darstellung; S. 26

| | Ai et al. (2021) (3) | Otten et al. (2022) (4) | Tao et al. (2022) (5) |
|---|--|---|---|
| Forschungsfrage | Pränatal und postnatal ADHS (3, S. 3055) | Pränatal und postnatal ADHS (4, S. 1) | Pränatal ADHS, ASS, ZP, Epilepsie (5, S. 1) |
| Zeitraum der Suche | Bis 1. Januar 2021 (3, S. 3055) | Bis Januar 2021 (4, S. 2) | 1. Januar 1950 – 31. Januar 2022 (5, S. 1) |
| Anzahl Studien für ADHS | 4 (3, S. 3058f) | 9 (4, S.5) | 4 (5, S. 5) |
| Veröffentlichungsjahre der Studien | Leviton et al. (2018) (15) Fan et al. (2020) (12) Lavebratt et al. (2019) (14) Hamad et al. (2020) (13) | Aversa et al. (2021) (50) Downey et al. (2015) (52) Fan et al. (2020) (12) Hamad et al. (2020) (13) Kenyon et al. (2008) (53) Lavebratt et al. (2019) (14) Slykerman et al. (2017) (51) Thompson et al. (2014) (54) Lydholm et al. (2019) (55) (4, S. 5) | Leviton et al. (2018) (15) Fan et al. (2020) (12) Lavebratt et al. (2019) (14) Hamad et al. (2020) (13) (5, S. 5) |
| Anzahl Teilnehmende | 1.282.891 (3, S. 3058f) | 2.504.822 (4, S. 5) | 1.282.891 (5, S. 5) |
| Studienarten | Kohortenstudien (3, S. 3058f) | Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien (4, S. 2) | prospektive Kohortenstudien retrospektive Kohortenstudien (5, S. 3) |
| Datenbanken | PubMed, Embase, | PubMed, Embase, | PubMed, Cochrane, |

| | | | |
|---------------------------------|---|--|--|
| | PsychINFO (3, S. 3056) | Scopus (4, S. 2) | Scopus, Google Scholar (5, S. 3) |
| Eintrag bei PROSPERO | Nein (3) | Ja (4, S. 2) | Ja (5, S. 2) |
| Bewertungs-Tool | NOS (3, S. 3056) | NOS (4, S. 4) | NOS (5, S. 3) |
| Odds Ratio/ Hazard Ratio | pOR 1,14 (CI 95% 1,10–1,18) (3, S. 3059) | aHR 1,23 (CI 95% 1,09-1,38) (4, S. 4) | OR 1,14 (CI 95% 1,13-1,15) (5, S. 7) |
| Heterogenität | I ² = 87% (3, S. 3060) | I ² = 92% (4, S. 4) | I ² = 0% (5, S. 7) |
| Störfaktoren | Einschluss von Frühchen-Daten Erfassung der Antibiotika-Exposition durch Fragebögen Berücksichtigung von Störfaktoren wie ASS unzureichend (3, S. 3061) | Einschluss von Frühchen-Daten (v.a. pp) ADHS-Diagnoseerfassung auch durch Elternfragebögen (4, S. 5) | Einschluss von Frühchen-Daten (5, S. 11) Keine Angaben zur Art, Dosis und Zeitpunkt der Antibiotika-Exposition in der Studie |
| Finanzierung | Xin Ya Fund (KX222) (3, S. 3061) | Keine Finanzierung angegeben (4, S. 9) | - National Natural Science Foundation of China - Science and Technology Bureau of Sichuan province - Research Fund of West China Second University Hospital (5, S. 10) |

Tabelle 10 – Merkmale der Übersichtsstudien zu Antibiotika, eigene Darstellung; S. 29-31

| | Kim et al. (2020) (6, S. 959ff) | Kwok et al. (2022) (8, S. 4) | Ricci et al. (2023) (7, S. 478) |
|---|--|-------------------------------------|--|
| Gou et al. (2019) (31) | x | x | |
| Bauer et al. (2018) (27) | | x | |
| Anand et al. (2021) (26) | | | x |
| Avella-Garcia et al. (2016) (56) | | | x |
| Baker et al. (2020) (57) | | | x |
| Chen et al. (2019) (58) | | | x |
| Ji et al. (2018) (59) | | | x |
| Ji et al. (2020) (43) | | | x |
| Liew et al. (2014) (60) | | | x |
| Liew et al. (2019) (33) | | | x |
| Stergiakoulli et al. (2016) (61) | | | x |
| Thompson et al. (2014) (54) | | | x |
| Ystrom et al. (2017) (62) | | | x |
| Hoover et al. (2015) (63) | | x | |
| Masarwa et al. (2018) (34) | | x | |
| Alemaný et al. (2021) (25) | | x | |

Tabelle 11 – Studienüberschneidungen Paracetamol, eigene Darstellung; S. 31

| | Kim et al. (2020) (6) | Kwok et al. (2022) (8) | Ricci et al. (2023) (7) |
|---|---|--|--|
| Forschungsfrage | Systematische Bewertung des Zusammenhangs zwischen potenziellen Risiko-/ Schutzfaktoren oder peripheren Biomarkern und ADHS (6, S. 955) | Einfluss von Schmerzmittel auf die Entstehung von ADHS beim Nachwuchs (8, S. 1) | Assoziation zwischen pränataler PCM-Exposition und neurologischer Entwicklung des Kindes (7, S. 473) |
| Zeitraum der Suche | Bis 31.10.2019 (6, S. 958) | Bis 30.5.2021 (8, S. 2) | Bis 18.8.2022 (7, S. 474) |
| Anzahl der Studien für ADHS | 1 (6, S. 959) | 5 (8, S. 4) | 12 (7, S. 478) |
| Veröffentlichungsjahre der Studien | Gou et al. (2019) (31) (6, S. 959) | Hoover et al. (2015) (63) Bauer et al. (2018) (27) Masarwa et al. (2018) (34) Gou et al. (2019) (31) Alemany et al. (2021) (25) (8, S. 4) | Anand et al. (2021) (26) Avella-Garcia et al. (2016) (56) Baker et al. (2020) (57) Chen et al. (2019) (58) Ji et al. (2018) (59) Ji et al. (2020) (43) Liew et al. (2014) (60) Liew et al. (2019) (33) Stergiakoulli et al. (2016) (61) Thompson et al. (2014) (54) Ystrom et al. (2017) (62) (7, S. 478) |
| Anzahl Teilnehmende | 244.940 (6, S. 959) | Keine vollständige Angabe (8, S. | Nicht angegeben (7) |

| | | | |
|-----------------------------|--|---|--|
| | | 4) | |
| Studienarten | Kohortenstudien (6, S. 959) | Systematic Reviews Meta-Analysen (8, S. 4) | prospektive Kohortenstudien Fall-Kontrollstudien (7, S. 477) |
| Datenbanken | PubMed einschließlich MEDLINE Embase Cochrane Database of Systematic Reviews (6, S. 956) | Embase, Global Health, PsycINFO, PsyARTICLES, PubMed, Cochrane Library (8, S. 2) | Medline, Embase, PsycINFO, Ebsco, Cinhal (7, S. 474) |
| Eintrag bei PROSPERO | Ja (6, S. 958) | Ja (8, S. 2) | Ja (7, S. 476) |
| Bewertungs-Tool | AMSTAR 2 (6, S. 958) | AMSTAR (8, S. 2) GRADE (8, S. 3) | SAQOROR (7, S. 476) |
| Relative Risk | RR 1,25 (CI 95% 1,17-1,34) Egger p-Wert = 0,42 (6, S. 959) | RR 1,08–1,34 (8, S. 1) | RR 1,61 (CI 95 % 1,21-2,13) (7, S. 480) |
| Heterogenität | $I^2 = 26\%$ (6, S. 959) | Keine zusammenfassende Angabe (8, S. 6) | Keine Angabe (7, S. 480) |
| Störfaktoren | Auch Selbstberichte wurden berücksichtigt (6, S. 964) | | Viele Studien basieren auf Selbstberichten Keine Berücksichtigung von elterlichem ADHS Fehlende Daten zu Dosis und Expositionszeitpunkt (7, S. 481f) |

| | | | |
|---------------------|--|--|--|
| Finanzierung | Keine Finanzierung angegeben (6, S. 967) | - Horizon 2020 der Europäischen Union im Rahmen der Marie-Sklodowska-Curie-Finanzhilfevereinbarung Nr. 813546 - Baily Thomas Charitable Fund Data Driven Innovation - Britisches Economic and Social Research Council (ES/W001519/1) (8, S. 7) | Keine Finanzierung angegeben (7, S. 483) |
|---------------------|--|--|--|

Tabelle 12 – Merkmale der Übersichtsstudien zu Paracetamol, eigene Darstellung; S. 33-35

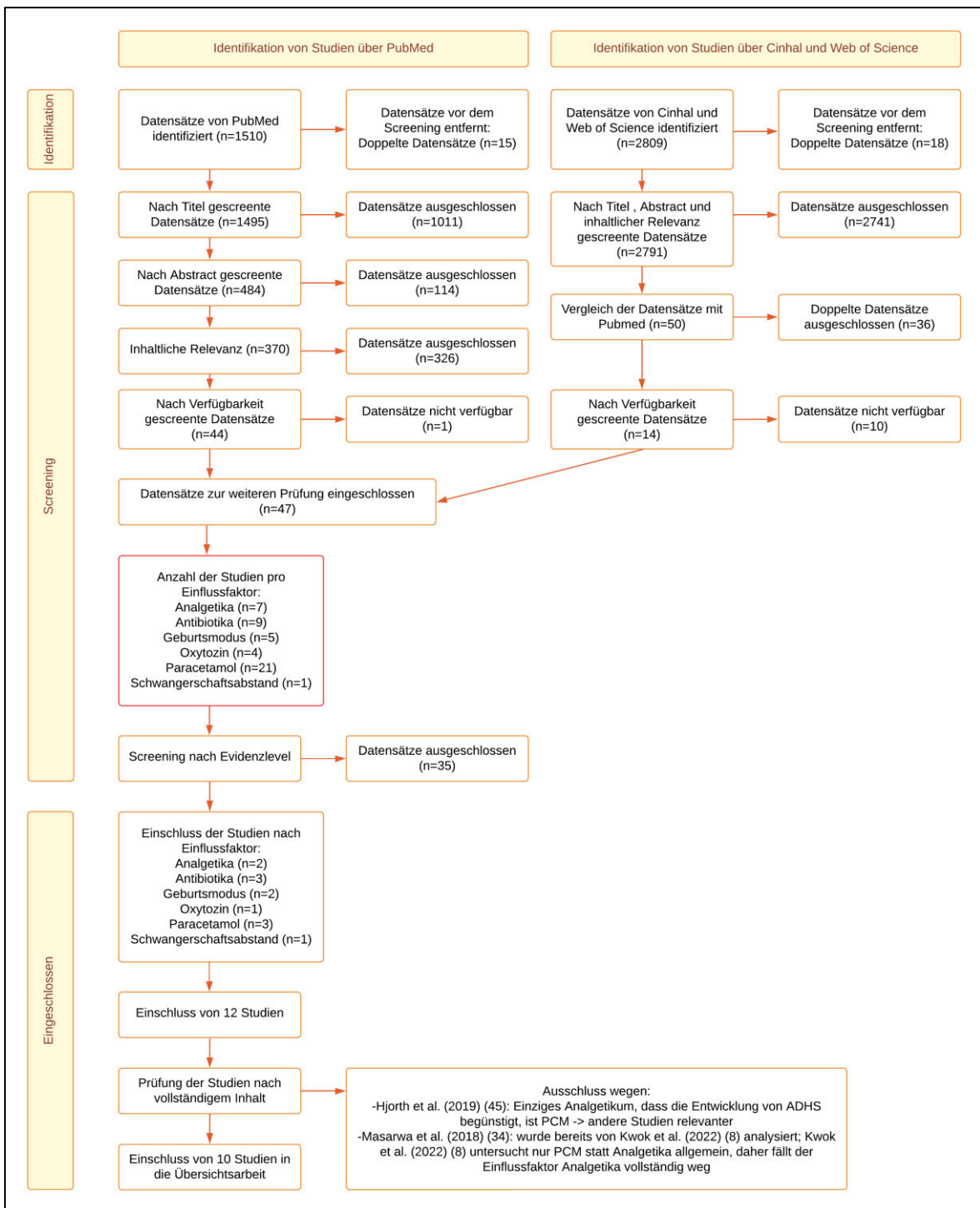


Abbildung 1 – Prisma Flow Chart (64, S. 4), eigene Abbildung; S. 22

II Abkürzungsverzeichnis

aHR – adjusted Hazard Ratio

ASS – Autismus-Spektrums-Störung

CASP – Critical Appraisal Skills Programme

CI – Konfidenzintervall

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GRADE – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GBS – Streptokokken der Gruppe B
GDM – Gestationsdiabetes Mellitus
DM – Diabetes Mellitus
HERV – Humane Endogene Retroviren
HR – Hazard Ratio
ICD – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPI – Interpregnancy Interval
KiWu – Kinderwunsch
NNSFoC – National Natural Science Foundation of China
NOS – Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scales
NSAR – Nicht steroidale Antirheumatika
OR – Odds Ratio
PCM – Paracetamol
PCOS – Polyzystisches Ovarialsyndrom
pOR – pooled Odds Ratio
pp – Postpartal
RR – Relative Risk
SAQOROR – Systematic Assessment of Quality in Observational Research
SGA – Small for Gestational Age
SWS – Schwangerschaft
Z.n. – Zustand nach
ZP – Zerebralparese

1 Einleitung und Hintergrund

Eine Schwangerschaft ist eine besondere und transformative Phase im Leben einer Frau*, in der zahlreiche physiologische, psychologische und soziale Veränderungen auftreten. Während dieser Zeit sind Mutter* und Kind in einer engen Beziehung miteinander verbunden und die Gesundheit und das Wohlbefinden der Mutter* können erhebliche Auswirkungen auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes haben (65, S. 311ff). In den letzten Jahrzehnten hat die Forschung erhebliche Fortschritte bei der Untersuchung der Einflussfaktoren in der Schwangerschaft gemacht, die die Gesundheit des Kindes beeinflussen können. Ein sehr aktuelles Thema in diesem Zusammenhang ist der Einfluss der Schwangerschaft auf die Entstehung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung beim Kind.

ADHS ist eine der häufigsten neurologischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen und betrifft weltweit Millionen von Menschen (66, S. 141). In Deutschland sind Stand März

2020 ca. 5,3% der Kinder und Jugendlichen sowie 2,5% der Erwachsenen von ADHS betroffen (67, S. 55).

ADHS ist gekennzeichnet durch Schwierigkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität und kann erhebliche Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen und ihrer Familien haben (68).

Um die Relevanz des Themas zu verstehen, müssen zunächst die klinischen Merkmale dieser Störung genauer beleuchtet werden. Menschen mit ADHS leiden oft an Störungen wie Depressionen, Autismus, Angststörungen, Tic-Störungen und Missbrauch von Medikamenten und Drogen (67, S. 58). Weiterhin haben Menschen mit ADHS ein um den Faktor 8,63 erhöhtes Suizidrisiko (69, S. E5).

ADHS ist außerdem häufig mit Problemen in Schule, Ausbildung und Beruf verbunden. Auch soziale Schwierigkeiten rund um das private Leben, die Familie, Freund:innen und Beziehungen können mit ADHS einhergehen. (67, S. 55)

Die genaue Ursache von ADHS ist noch nicht vollständig verstanden, aber Forschungen deuten darauf hin, dass die Entstehung multifaktoriell bedingt ist, also genetische, neurobiologische und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Hierbei beeinflussen sich die verschiedenen Aspekte gegenseitig. Die Bedeutung der pränatalen Umwelt, insbesondere die Faktoren während der Schwangerschaft, wird dabei zunehmend relevanter. (67, S. 55) Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von ADHS bei Kindern sind Rauchen in der Schwangerschaft, Umweltschadstoffe wie polychloriertes Biphenylen, Frühgeburtlichkeit und psychosoziale Faktoren wie psychische Erkrankungen der Eltern (67, S. 55). Sciberras et al. (2017) (70, S. 1) gehen davon aus, dass 10-40% der ADHS-Fälle auf Umweltfaktoren zurückzuführen sind.

Die Rolle der Genetik bei ADHS ist unumstritten und es gibt eine wachsende Anzahl von Studien, die auf eine genetische Veranlagung für diese Störung hinweisen (67, S. 55). Dennoch können Gene allein nicht erklären, warum einige Kinder ADHS entwickeln, während andere dies nicht tun. Das führt zu der Annahme, dass Umweltfaktoren eine Schlüsselrolle spielen (67, S. 55). Während die meisten Studien den Fokus auf die Umwelt nach der Geburt legen, wird immer deutlicher, dass auch die pränatale Phase eine entscheidende Bedeutung hat (6, S. 956).

Die Einflussfaktoren in der Schwangerschaft, die mit der Entstehung von ADHS in Verbindung gebracht werden, sind äußerst vielfältig. Hierzu gehören Gewicht, Stress, Rauchen, Alkoholkonsum, Drogenmissbrauch, Umweltgifte und vieles mehr. Diese Faktoren können die Entwicklung des Gehirns und des Nervensystems des ungeborenen Kindes beeinflussen und somit das Risiko für ADHS erhöhen. (3, S. 3055f; 8, S. 1)

In dieser Arbeit werden die Einflussfaktoren Antibiotika, Paracetamol, Geburtsmodus, Oxytozin und Schwangerschaftsabstand genauer beleuchtet. Hierzu ein kurzer Überblick:

Rund 21% aller Schwangeren in Deutschland erhalten mindestens einmal in ihrer Schwangerschaft Antibiotika (71, S. 851).

Paracetamol nehmen sogar 40% der Schwangeren in Deutschland ein (72, S. 146).

29,7% aller Geburten in Deutschland waren 2020 ein Kaiserschnitt (73).

Für den Einsatz von Oxytozin gibt es keine aktuellen Daten aus Deutschland, in Dänemark wird bei ca. 39% aller Geburten künstliches Oxytozin zur Wehenanregung verabreicht (74, S. 3).

Der durchschnittliche Abstand zwischen zwei Schwangerschaften einer Frau* in Deutschland betrug 2010 ca. 4,6 Jahre (75).

Da viele Menschen mit ADHS einen großen Leidensdruck verspüren, ist es sinnvoll, vorgeburtliche, ADHS begünstigende Faktoren, zu identifizieren und möglichst zu vermeiden. Die vorliegende Bachelorarbeit widmet sich der Untersuchung der Einflussfaktoren in der Schwangerschaft und bei der Geburt, die die Entstehung von ADHS beim Kind begünstigen können. Diese Forschungsfrage wurde nach dem PICO-Schema formuliert (76). Dieses Thema ist von hoher Relevanz, da die Identifizierung dieser Faktoren dazu beitragen kann, Präventionsstrategien zu entwickeln, um die Inzidenz von ADHS bei Kindern zu reduzieren.

Diese Arbeit fokussiert die Rolle der Hebamme, eine Schlüsselfigur im pränatalen Betreuungsprozess. Hebammen spielen eine entscheidende Rolle in der Gesundheitsversorgung von Schwangeren, da sie eine ganzheitliche Betreuung und Beratung bieten, die weit über die rein medizinische Versorgung hinausgeht (65, S. 397). Ihr Fachwissen und ihre Unterstützung können dazu beitragen, Risikofaktoren zu erkennen und Präventionsstrategien zu entwickeln, um die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von ADHS bei Kindern zu reduzieren.

2 Methodik

2.1 Übersichtsarbeit

Um die Forschungsfrage zu klären, wurde eine Übersichtsarbeit verfasst, da erste Literaturrecherchen bereits viele Inhalte zu der gewählten Thematik lieferten, wobei die Handlungsmöglichkeiten der Hebamme in der Regel nicht ersichtlich wurden.

Die Literaturrecherche wurde in den Datenbanken PubMed, Cinhal und Web of Science durchgeführt, da diese führend im Bereich der Medizin sind.

Zur Beurteilung der Studienqualität wurde das Critical Appraisal Skills Programme (1; 2) verwendet, welches ein qualitativ hochwertiges Werkzeug zur Studienbewertung darstellt (77, S. 46).

2.2 Auswahl der Literatur

Für die Literaturrecherche wurde zunächst eine Begriffsmatrix in deutscher und englischer

Sprache verfasst (s. Tabelle 1), aus der dann folgender Suchstrang gebildet wurde:

äußere OR außerhalb OR außen OR outer OR outside OR exterior OR extraneous OR foreign

AND (Faktoren OR Umstand OR Aspekt OR Komponente OR factor OR circumstance OR aspect OR component OR influence)

AND (Entstehung OR Heranbildung OR Herausbildung OR Bildung OR Entwicklung OR Manifestation OR formation OR genesis OR manifestation OR shaping)

AND (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung OR ADHS OR ASS OR neurodivers OR attention-deficite-hyperactivity-disorder OR ADHD OR ADD OR neurodivergent)

AND (schwanger OR pregnan* OR child birth bearing)

AND (Kind OR Fötus OR Fet OR Embryo OR ungeborenes Kind Baby OR Baby OR child OR fetus OR foetus OR unborn child baby)

Dieser wurde im Folgenden aufgrund von zu wenigen Ergebnissen in den Datenbanken reduziert:

Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung OR ADHS OR ASS OR neurodivers OR attention-deficite-hyperactivity-disorder OR ADHD OR ADD OR neurodivergent

AND (schwanger OR pregnan* OR child birth bearing)

AND (Kind OR Fötus OR Fet OR Embryo OR ungeborenes Kind Baby OR Baby OR child OR fetus OR foetus OR unborn child baby)

Der Suchstrang wurde in den Datenbanken PubMed, Cinhal und Web of Science angewandt. Hierbei wurden nur deutsch- und englischsprachige Ergebnisse der letzten fünf Jahre berücksichtigt. PubMed lieferte mit diesen Einschränkungen 1510 Ergebnisse. Die herausgefilterten Datensätze wurden im Anschluss nach Titel und Abstract analysiert, wobei 1011 und 114 Artikel im Zuge dessen aussortiert wurden.

| | Deutsch | Englisch |
|---------------------------|---|---|
| Popu- lation | Kind, Fötus, Fet, Embryo, Ungeborenes Kind/Baby, Baby, befruchtete Eizelle | child, fetus, foetus, unborn child/baby, fertilized egg |
| Inter- vention | Externe Einflüsse in der Schwangerschaft -äußerer, außerhalb, außen -Faktoren, Umstand, Aspekt, Komponente -Schwanger* | external influences during pregnancy -outer, outside, exterior, extraneous, foreign -factor, circumstance, aspect, component, influence -pregnan*, child birth/bearing |

| | | |
|----------------------|---|--|
| Out- come | Entwicklung von ADHS -Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, ASS, neurodivers -Ausbildung, Entstehung, Genese, Heranbildung, Herausbildung, Bildung, Entwicklung, Manifestation | development of ADHD -attention-deficite-hyperactivity-disorder, ADD, neurodivergent -formation, genesis, emergence, manifestation, shaping, constitution |
|----------------------|---|--|

Tabelle 1 – Begriffsmatrix, eigene Darstellung

Ausschlusskriterien waren Themaverfehlung, falsche Population (z.B. postpartal), falsches Outcome (z.B. Autismus) sowie reine Tierversuche.

Die verbliebenen 370 Datensätze wurden nach ihrer inhaltlichen Relevanz sortiert (s. Tabelle 2) und in folgende Kategorien eingeteilt:

Beratung durch Hebamme gut möglich, ggf. widersprüchliche Erkenntnisse zu bisherigen Empfehlungen in der Schwangerschaft

Beratung durch Hebamme erfolgt zu diesen Themen ohnehin in der Schwangerschaft bzw. diese Einflüsse sollen ohnehin in der SWS vermieden werden, ggf. Sensibilisierung der Frauen* möglich

Präventive Beratung durch die Hebamme möglich, Einflüsse sollen in der Schwangerschaft ohnehin vermieden werden

Beratung durch die Hebamme (theoretisch) möglich, Einfluss ist (in der laufenden SWS) nicht unbedingt vermeidbar/veränderbar

Hebamme kann dazu nicht beraten, Einfluss kann von niemandem verändert werden

In die weitere Analyse wurden nur Studien eingebunden, die in die Kategorie „Beratung durch Hebamme gut möglich, ggf. widersprüchliche Erkenntnisse zu bisherigen Empfehlungen in der Schwangerschaft“ fielen, da diese die größte Implikation für die Hebammenpraxis hat.

| Einflussfaktor | Anzahl Studien | Kategorie |
|--------------------------|----------------|---|
| Mehrere Einflussfaktoren | 29 | |
| Antidepressiva | 20 | Medikamente |
| Ernährung | 19 | Lebensstil |
| Rauchen | 17 | Suchterkrankung, Sensibilisierung möglich |
| PCM | 16 | Medikamente |
| Schadstoffe | 15 | Sensibilisierung möglich |
| Gewicht | 15 | Schwer veränderbar |
| Pestizide | 15 | Sensibilisierung möglich |

| | | |
|-----------------------------------|----|---|
| Frühgeburt | 14 | Anderes wichtiger |
| GDM | 13 | Schwangerschaftserkrankungen |
| Schilddrüse | 10 | Erkrankungen |
| Luftverschmutzung | 10 | Schwer veränderbar |
| Entzündungen | 9 | Erkrankungen |
| Stress | 9 | Lebensstil, Sensibilisierung möglich |
| Substanzmittelmissbrauch | 11 | Suchterkrankung, Sensibilisierung möglich |
| Antibiotikum | 8 | Medikamente |
| Autoimmunerkrankungen | 8 | Nicht veränderbar |
| Alkohol | 8 | Suchterkrankung, Sensibilisierung möglich |
| Präeklampsie | 7 | Schwangerschaftserkrankung |
| Depressionen | 7 | Erkrankungen |
| Hypertonus | 7 | Schwangerschaftserkrankungen |
| Antiepileptika | 6 | Medikamente |
| Geburtsmodus | 6 | Sensibilisierung möglich |
| Vitamin D | 5 | Sensibilisierung möglich |
| Genetik | 5 | Nicht veränderbar |
| Alter | 5 | Sensibilisierung möglich |
| Beruhigungsmittel | 5 | Medikamente |
| PCOS | 5 | Erkrankungen |
| SGA | 4 | Nicht veränderbar |
| Analgetika | 4 | Medikamente |
| Schwermetalle | 4 | Sensibilisierung möglich |
| Infektionen | 4 | Erkrankungen |
| Folsäure | 3 | Sensibilisierung möglich |
| Oxytozin | 3 | Medikamente |
| Eisen | 2 | Sensibilisierung möglich |
| Asthma | 2 | Erkrankungen |
| Fluorid | 2 | Sensibilisierung möglich |
| Korikosteriode späte Frühgeborene | 2 | Anderes wichtiger |
| Naturkatastrophen | 2 | Nicht veränderbar |
| ADHS-Medikamente | 2 | Medikamente |
| KiWu-Behandlung | 2 | Nicht veränderbar |

| | | |
|-------------------------|---|------------------------------|
| Schlafstörungen | 2 | Erkrankung |
| Unfruchtbarkeit | 2 | Erkrankung |
| Hypothyreose | 2 | Erkrankungen |
| Jod | 2 | Sensibilisierung möglich |
| Spontanaborte | 1 | Nicht veränderbar |
| Vitamin B12 | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Fieber | 1 | Symptom einer Erkrankung |
| Down-Syndrom | 1 | Nicht veränderbar |
| DM Typ 2 | 1 | Nicht veränderbar |
| Schwangerschaftsabstand | 1 | Sensibilisierung möglich |
| NSAR | 1 | Medikamente |
| Schlaganfall Fetus | 1 | Nicht veränderbar |
| Impfungen | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Zahnfüllungen | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Hormonelle Verhütung | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Magnetfeldstrahlung | 1 | Schwer veränderbar |
| HERV | 1 | Erkrankungen |
| Triptane | 1 | Medikamente |
| Allergie | 1 | Erkrankungen |
| Angststörungen | 1 | Erkrankungen |
| Röteln | 1 | Erkrankungen |
| Cortisol | 1 | Medikamente |
| Umweltlärmbelastung | 1 | Schwer veränderbar |
| Hyperemesis | 1 | Schwangerschaftserkrankungen |
| Konservierungsmittel | 1 | Sensibilisierung möglich |
| Z.n. Abtreibungsversuch | 1 | Nicht veränderbar |

Tabelle 2 – Literaturrechercheergebnisse nach Einflussfaktoren, eigene Darstellung

Die nun 44 verbliebenen Studien wurden auf ihre Verfügbarkeit geprüft, woraufhin eine Studie ausgeschlossen wurde.

Die Datenbanken Cinhal und Web of Science wurden ebenfalls mit dem genannten Suchstring und Filtern durchsucht. Die Titel und Abstracts der herausgefilterten Studien wurden direkt mit dem Fokus auf die erste Kategorie gescreent. Nach Prüfung von Doppelungen mit den Datensätzen von PubMed und Verfügbarkeit, konnten vier Studien identifiziert werden, die im Anschluss mit den 43 Studien von PubMed weiter analysiert wurden.

Die 47 Studien bezogen sich wie dem Prisma Flow Chart (64, S. 4) (Abbildung 1) zu entnehmen auf sechs verschiedene Einflussfaktoren. Um möglichst valide Ergebnisse zu

erhalten, wurden diese Studien pro Einflussfaktor auf ihre Studienart und somit ihr Evidenzlevel geprüft (s. Tabellen 3-8). Hierbei konnte außer für den Einflussfaktor Schwangerschaftsabstand für jeden Bereich ein bis drei Systematic/Umbrella Reviews mit oder ohne Meta-Analyse identifiziert werden. Diese zehn Studien wurden in diese Arbeit eingeschlossen. Eine Studie wurde anschließend im Rahmen der CAPS-Analyse ausgeschlossen, da nur das Studienprotokoll veröffentlicht wurde und keine Ergebnisse verfügbar waren.

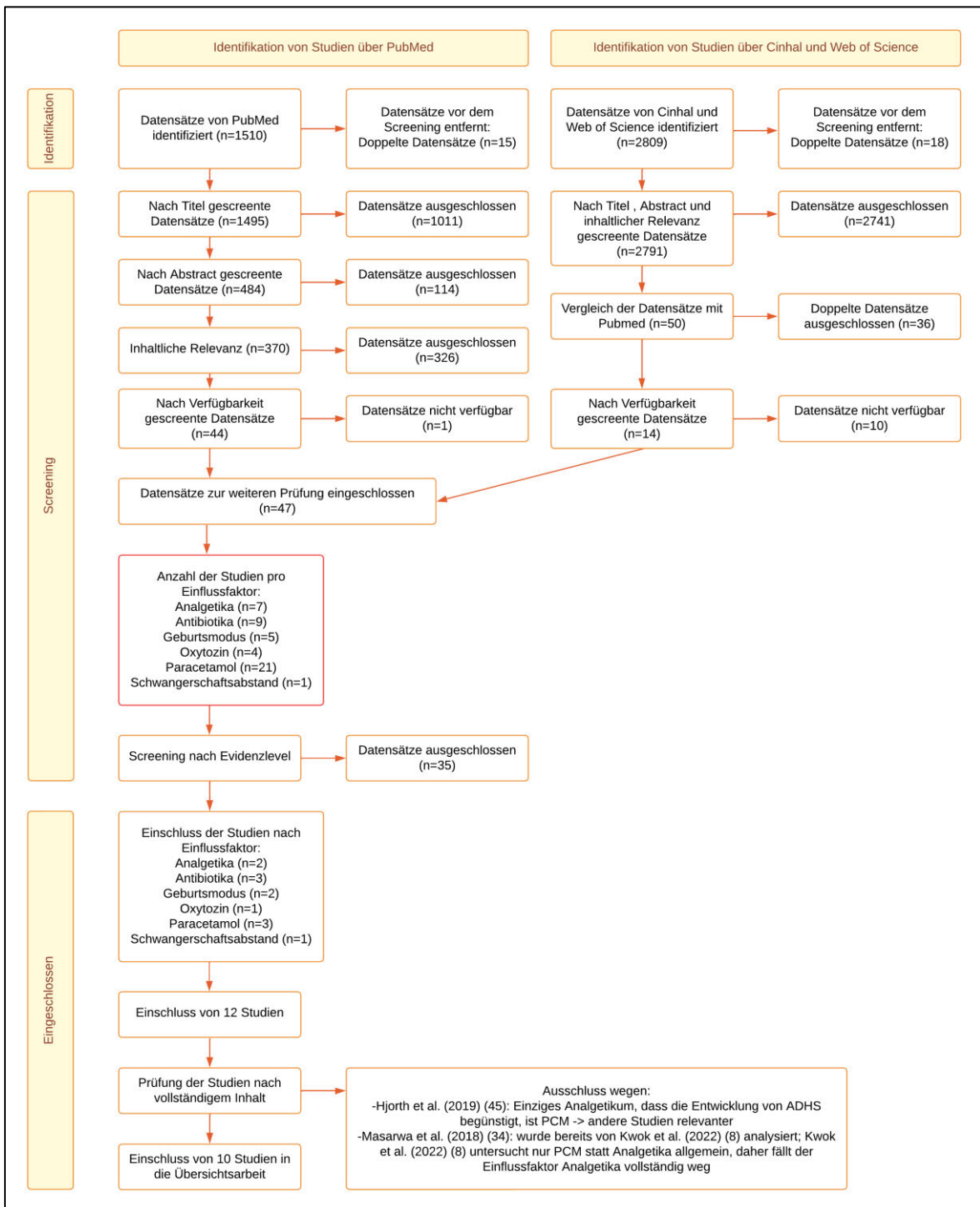


Abbildung 1 – Prisma Flow Chart (64, S. 4), eigene Abbildung

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Ai et al. (2021) (3) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Fan et al. (2020) (12) | Cohort Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Hamad et al. (2020) (13) | Cohort Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Lavebratt et al. (2019) (14) | Population Based Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Leviton et al. (2018) (15) | Cohort Study | Bei Tao et al. (2022) (5) und Ai et al. (2021) (3) enthalten |
| Lin et al. (2023) (16) | Cohort Study | |
| Njotto et al. (2023) (17) | Cohort Study | |
| Otten et al. (2022) (4) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Tao et al. (2022) (5) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |

Tabelle 3 – Studien zum Einflussfaktor Antibiotika nach Studienarten, eigene Darstellung

| Auto:innen | Studienart | Kommentare |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Klugarová et al. (2019) (18) | Systematic Review | nur Studien-Protokoll, keine Ergebnisse publiziert |
| Sucksdorff et al. (2018) (19) | Population Based Study | |
| Toijonen et al. (2022) (20) | Population Based Study | |
| Zhang et al. (2019) (10) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Zhang et al. (2021) (21) | Cohort Study | |

Tabelle 4 – Studien zum Einflussfaktor Geburtsmodus nach Studienarten, eigene Darstellung

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Lønfeldt et al. (2019) (9) | Systematic Review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Shinohara et al. (2023) (22) | Cohort Study | |

| | |
|------------------------------------|------------------------|
| Stokholm et al. (2021) (23) | Population Based Study |
| Stokholm et al. (2018) (24) | Cohort Study |

Tabelle 5 – Studien zum Einflussfaktor Oxytozin nach Studienarten, eigene Darstellung

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|--|-------------------|-------------------|
| Cheslack-Postava et al. (2021) (11) | Cohort Study | Eingeschlossen |

Tabelle 6 – Studien zum Einflussfaktor Schwangerschaftsabstand nach Studienarten, eigene Darstellung

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|--|--|--|
| Alemaný et al. (2021) (25) | Meta Analysis | |
| Anand et al. (2021) (26) | Cohort Study | |
| Bauer et al. (2018) (27) | Review | |
| Brennan & Arnsten (2008) (28) | Cohort Study | |
| Bührer et al. (2021) (29) | Review | |
| Damkier (2020) (30) | Bias Analysis | |
| Gou et al. (2019) (31) | Meta Analysis | Bei Kim et al. (2020) (6) und Kwok et al. (2022) (8) enthalten |
| Gustavson et al. (2021) (32) | Longitudinal Sibling Control Study | |
| Kim et al. (2020) (6) | Umbrella Review | Eingeschlossen |
| Liew et al. (2019) (33) | Review | |
| Masarwa et al. (2018) (34) | Systematic Review und Meta and Pooled Analysis | Bei Kwok et al. (2022) (8) enthalten → Einschluss von Kwok et al. (2022) (8) |
| Masarwa et al. (2020) (35) | Meta Analysis | |

| | | |
|--|-------------------------------------|----------------|
| Olstadt et al. (2023) (36) | Cohort Study | |
| Parker & Werler (2020) (37) | Review | |
| Ricci et al. (2023) (7) | Systematic review und Meta Analysis | Eingeschlossen |
| Shuja et al. (2023) (38) | Review | |
| Snajder et al. (2022) (39) | Cohort Study | |
| Talge (2000) (40) | Review | |
| Tovo-Rodrigues et al. (2018) (41) | Cohort Study | |
| Wood (2020) (42) | Review | |
| Ji et al. (2020) (43) | Cohort Study | |

Tabelle 7 – Studien zum Einflussfaktor Paracetamol nach Studienarten, eigene Darstellung

| Autor:innen | Studienart | Kommentare |
|------------------------------------|-----------------------------|---|
| Hegvik et al. (2023) (44) | Cross National Cohort Study | |
| Hjorth et al. (2019) (45) | Systematic Review | Einziges Analgetikum, das die Entwicklung von ADHS begünstigt, ist PCM, Studien in Tabelle PCM relevanter |
| Kwok et al. (2020) (46) | Umbrella Review | |
| Kwok et al. (2022) (8) | Umbrella Review | Eingeschlossen |
| Lipińska et al. (2021) (47) | Cohort Study | |
| Ren et al. (2022) (48) | Cohort Study | |
| Trønnes et al. (2021) (49) | Cohort Study | |

Tabelle 8 – Studien zum Einflussfaktor Analgetika nach Studienarten, eigene Darstellung

3 Ergebnisse

3.1 Antibiotika

Die Literaturrecherche lieferte drei Studien zum Einflussfaktor Antibiotika. Ai et al. (2021) (3), Otten et al. (2022) (4) und Tao et al. (2022) (5) verfassten jeweils ein Systematic Review mit Meta-Analyse, wenn auch mit verschiedenen Schwerpunkten.

Ai et al. (2021) (3, S. 3055) und Otten et al. (2022) (4, S. 1) befassten sich jeweils mit dem Schwerpunkt prä- und postnatale Antibiotika-Exposition und ADHS beim Nachwuchs, wohingegen Tao et al. (2022) (5, S. 1) nur den pränatalen Einfluss betrachteten und zusätzlich ASS, ZP und Epilepsie untersuchte.

Da die Übersichtsarbeiten dasselbe Thema bearbeiteten, gab es in der Studienaushwahl Überschneidungen (s. Tabelle 9). Ai et al. (2021) (3, S. 3058f) und Tao et al. (2022) (5, S. 5) behandelten in Bezug auf pränatale Antibiotika-Exposition mit dem Outcome ADHS exakt die gleichen Studien.

Tao et al. (2022) (5, S. 8) schreiben, dass dem Team zum Zeitpunkt der Erstellung keine Kenntnis von vorhandenen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema vorlag, wobei Ai et al. (2021) (3) bereits 2021 und Otten et al. (2022) (4) vier Monate früher publizierten.

| | Ai et al. (2021) (3, S. 3058f) | Otten et al. (2022) (4, S. 5f) | Tao et al. (2022) (5, S. 5) |
|---|---|---|--|
| Fan et al. (2020) (12) | x | x | x |
| Hamad et al. (2020) (13) | x | x | x |
| Lavebratt et al. (2019) (14) | x | x | x |
| Leviton et al. (2018) (15) | x | | x |
| Aversa et al. (2021) (50) | | x | |
| Slykerman et al. (2017) (51) | | x | |
| Downey et al. (2015) (52) | | x | |
| Kenyon et al. (2008) (53) | | x | |
| Thompson et al. (2014) (54) | | x | |
| Lydholm et al. (2019) (55) | | x | |

Tabelle 9 – Studienüberschneidungen Antibiotika, eigene Darstellung

Otten et al. (2022) (4, S. 5f) und Ai et al. (2021) (3, S. 3058f) überschneiden sich bei drei Studien, wobei Ai et al. (2021) (3, S. 3058f) noch eine und Otten et al. (2022) (4, S. 5f) sechs weitere Studien betrachteten.

Otten et al. (2022) (4, S. 5f) und Tao et al. (2022) (5, S. 5) behandelten ebenfalls drei identische Studien, wobei Tao et al. (2022) (5, S. 5) ebenfalls eine und Otten et al. (2022) (4, S. 5f) sechs weitere Studien inkludierten.

Trotz der Behandlung von identischen Studien von Ai et al. (2021) (3, S. 3059) und Tao et al. (2022) (5, S. 7), kamen die Forscherteams auf unterschiedliche Ergebnisse.

Ai et al. (2021) (3, S. 3059) stellten fest, dass keine ausreichende Beweislage vorliegt, dass eine Antibiotika-Exposition das Risiko für ADHS erhöht.

Tao et al. (2022) (5, S. 7) hingegen stellten fest, dass es einen starken Zusammenhang zwischen pränataler Antibiotika-Exposition und dem Risiko für ADHS gibt.

Auch Otten et al. (2022) (4, S. 4) resümierten, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen pränataler Antibiotika-Exposition und ADHS-Diagnose vorliegt.

In Tabelle 10 sind die Merkmale der einzelnen Studien vergleichend aufgeführt.

Auffallend bei der Betrachtung der unterschiedlichen Ergebnisse bei Ai et al. (2021) (3, S. 3059) und Tao et al. (2022) (5, S. 7) ist, dass sowohl Ai et al. (2021) (3, S. 3059) als auch Otten et al. (2022) (4, S. 4) eine hohe Heterogenität bei ihren Datensätzen feststellten, Tao et al. (2022) (5, S. 7) dagegen eine Heterogenität von $I^2=0\%$ angeben.

Dem gegenüber steht allerdings, dass die Studien von Otten et al. (2022) (4, S. 2) und Tao et al. (2022) (5, S. 2) bei PROSPERO registriert sind, was ein gewisses Qualitätsmerkmal darstellt.

Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass abgeschlossene systematische Übersichten mit Protokollen in PROSPERO von höherer Qualität sind und günstigere methodische Merkmale aufweisen als solche, die nicht registriert sind (78, S. 172). Die Aufnahme in PROSPERO wird gewährt, wenn ein Prüfplan die Zulassungskriterien erfüllt und die vollständige Prüfmethode im Registrierungsantrag enthalten ist (78, S. 176f).

Alle Übersichtsarbeiten haben gemeinsam, dass auch Studien mit Frühgeborenen eingeschlossen wurden (3, S. 3058; 4, S. 5; 5, S. 11). Frühgeburtlichkeit an sich ist bereits ein Risikofaktor für die Entstehung von ADHS (80, S. 8), was die Übertragung der Ergebnisse auf Reifgeborene möglicherweise erschwert.

Ai et al. (2021) (3, S. 3058) stellten daneben fest, dass die Erfassung der Antibiotika-Exposition in den einzelnen Studien teilweise durch Fragebögen erfolgte und somit nicht so zuverlässig ist, wie beispielsweise Krankenhausdokumentationen. Daneben wurden in den einzelnen Studien häufig Störfaktoren wie ASS nicht berücksichtigt, was eine Komorbidität von ADHS ist und somit zur Ergebnisverzerrung führen kann (3, S. 3061).

Otten et al. (2022) (4, S. 5) schlossen Studien in die Betrachtung ein, die zur ADHS-

Diagnostik der Kinder teilweise auch Elternfragebögen benutzen, was die Ergebnisse ebenfalls verzerrt, da eine ärztliche Diagnose umfassender ist und vermutlich nicht alle Kinder, die im Elternfragebogen auffällig waren, auch tatsächlich ADHS haben.

Tao et al. (2022) (5, S. 9) stellten fest, dass die eingeschlossenen Studien keine Angaben zur Art, Dosis und Zeitpunkt der Antibiotika-Exposition lieferten, was die Interpretation der Daten sowie konkrete Empfehlungen für die Praxis erschwert.

Bei der Betrachtung der Risikoverhältnissen ist auffällig, dass sich alle Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen mit der Odds Ratio und Hazard Ratio über dem Wert 1 befinden. Bei dem CI von 95% liegt lediglich Ai et al. (2021) (3, S. 3059) mit dem unteren Wert (0,99) unter dem Wert 1, alle anderen Werte sind >1 (4, S. 4; 5, S. 7).

| | Ai et al. (2021) (3) | Otten et al. (2022) (4) | Tao et al. (2022) (5) |
|---|--|---|---|
| Forschungsfrage | Pränatal und postnatal ADHS (3, S. 3055) | Pränatal und postnatal ADHS (4, S. 1) | Pränatal ADHS, ASS, ZP, Epilepsie (5, S. 1) |
| Zeitraum der Suche | Bis 1. Januar 2021 (3, S. 3055) | Bis Januar 2021 (4, S. 2) | 1. Januar 1950 – 31. Januar 2022 (5, S. 1) |
| Anzahl Studien für ADHS | 4 (3, S. 3058f) | 9 (4, S.5) | 4 (5, S. 5) |
| Veröffentlichungsjahre der Studien | Leviton et al. (2018) (15) Fan et al. (2020) (12) Lavebratt et al. (2019) (14) Hamad et al. (2020) (13) | Aversa et al. (2021) (50) Downey et al. (2015) (52) Fan et al. (2020) (12) Hamad et al. (2020) (13) Kenyon et al. (2008) (53) Lavebratt et al. (2019) (14) Slykerman et al. (2017) (51) Thompson et al. (2014) (54) Lydholm et al. (2019) (55) (4, S. 5) | Leviton et al. (2018) (15) Fan et al. (2020) (12) Lavebratt et al. (2019) (14) Hamad et al. (2020) (13) (5, S. 5) |
| Anzahl Teilnehmende | 1.282.891 (3, S. 3058f) | 2.504.822 (4, S. 5) | 1.282.891 (5, S. 5) |
| Studienarten | Kohortenstudien (3, S. 3058f) | Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien (4, S. 2) | prospektive Kohortenstudien retrospektive Kohortenstudien (5, S. 3) |
| Datenbanken | PubMed, Embase, | PubMed, Embase, | PubMed, Cochrane, |

| | | | |
|---------------------------------|---|--|--|
| | PsychINFO (3, S. 3056) | Scopus (4, S. 2) | Scopus, Google Scholar (5, S. 3) |
| Eintrag bei PROSPERO | Nein (3) | Ja (4, S. 2) | Ja (5, S. 2) |
| Bewertungs-Tool | NOS (3, S. 3056) | NOS (4, S. 4) | NOS (5, S. 3) |
| Odds Ratio/ Hazard Ratio | pOR 1,14 (CI 95% 1,10–1,18) (3, S. 3059) | aHR 1,23 (CI 95% 1,09-1,38) (4, S. 4) | OR 1,14 (CI 95% 1,13-1,15) (5, S. 7) |
| Heterogenität | I ² = 87% (3, S. 3060) | I ² = 92% (4, S. 4) | I ² = 0% (5, S. 7) |
| Störfaktoren | Einschluss von Frühchen-Daten Erfassung der Antibiotika-Exposition durch Fragebögen Berücksichtigung von Störfaktoren wie ASS unzureichend (3, S. 3061) | Einschluss von Frühchen-Daten (v.a. pp) ADHS-Diagnoseerfassung auch durch Elternfragebögen (4, S. 5) | Einschluss von Frühchen-Daten (5, S. 11) Keine Angaben zur Art, Dosis und Zeitpunkt der Antibiotika-Exposition in der Studie |
| Finanzierung | Xin Ya Fund (KX222) (3, S. 3061) | Keine Finanzierung angegeben (4, S. 9) | - National Natural Science Foundation of China - Science and Technology Bureau of Sichuan province - Research Fund of West China Second University Hospital (5, S. 10) |

Tabelle 10 – Merkmale der Übersichtsstudien zu Antibiotika, eigene Darstellung

3.2 Paracetamol

Die Literaturrecherche lieferte drei Systematic/Umbrella Reviews mit bzw. ohne Meta-Analysen zum Einflussfaktor Paracetamol.

Kim et al. (2020) (6, S. 955) beschäftigten sich mit dem Zusammenhang zwischen potenziellen Risikofaktoren, Schutzfaktoren oder peripheren Biomarkern und ADHS.

Kwok et al. (2022) (8, S. 1) untersuchten den Einfluss von verschiedenen Schmerzmitteln in der Schwangerschaft auf die Entstehung von ADHS beim Nachwuchs, wobei die Datenlage nur für Paracetamol ausreichend für eine Beurteilung war.

Ricci et al. (2023) (7, S. 473) befassten sich konkret mit der Assoziation zwischen pränataler PCM-Exposition und der neurologischen Entwicklung des Kindes.

Aufgrund der unterschiedlichen Schwerpunkte der Übersichtsarbeiten, überschneiden sich die behandelten Studien in den Arbeiten wenig (s. Tabelle 11).

| | Kim et al. (2020) (6, S. 959ff) | Kwok et al. (2022) (8, S. 4) | Ricci et al. (2023) (7, S. 478) |
|---|--|-------------------------------------|--|
| Gou et al. (2019) (31) | x | x | |
| Bauer et al. (2018) (27) | | x | |
| Anand et al. (2021) (26) | | | x |
| Avella-Garcia et al. (2016) (56) | | | x |
| Baker et al. (2020) (57) | | | x |
| Chen et al. (2019) (58) | | | x |
| Ji et al. (2018) (59) | | | x |
| Ji et al. (2020) (43) | | | x |
| Liew et al. (2014) (60) | | | x |
| Liew et al. (2019) (33) | | | x |
| Stergiakoulli et al. (2016) (61) | | | x |
| Thompson et al. (2014) (54) | | | x |
| Ystrom et al. (2017) (62) | | | x |
| Hoover et al. (2015) (63) | | x | |
| Masarwa et al. (2018) (34) | | x | |
| Alemaný et al. (2021) (25) | | x | |

Tabelle 11 – Studienüberschneidungen Paracetamol, eigene Darstellung

Kwok et al. (2022) (8, S. 6) stellten fest, dass die PCM-Exposition Einflüsse auf die neuronale Entwicklung des Fötus hat, allerdings scheint dies abhängig vom Expositionszeitpunkt sowie der verabreichten Dosis zu sein. Klare Angaben hierzu werden in den einzelnen Studien nicht gegeben (8, S. 6).

Kim et al. (2020) (6, S. 964) bestätigten ebenfalls, dass mütterliche* Paracetamol-Exposition in der SWS die Entwicklung von ADHS beim Kind begünstigt, wobei dies v.a. im 3. Trimenon vermutet wird.

Ricci et al. (2023) (7, S. 483) konnten nur einen geringen bis moderaten Zusammenhang zwischen der PCM-Exposition und ADHS feststellen, der nicht durch die PCM-Indikation wie Fieber erklärt werden konnte.

In Tabelle 12 sind die Merkmale der einzelnen Studien vergleichend aufgeführt.

Aufgrund mangelhafter Daten zu relevanten Dosierungen und kritischen Expositionszeiträumen können Kwok et al. (2022) (8, S. 7) sowie Ricci et al. (2023) (7, S. 483) keine klaren Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise mit PCM in der Schwangerschaft geben.

Ricci et al. (2023) (7, S. 482) geben an, dass in den einzelnen Studien häufig elterliches ADHS nicht als Ko-Variable berücksichtigt wurde, was möglicherweise zu einer großen Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Zusätzlich basieren viele Studien der Überprüfung von Ricci et al. (2023) (7, S. 482) auf Selbstberichten, was zu den gleichen Problemen führt, die bereits in Kapitel „3.1 Antibiotika“ zum Aspekt Selbstberichte diskutiert wurde.

Kwok et al. (2022) (8, S. 4) stellten in den ausgewählten Studien einige Hinweise auf Heterogenität fest, sowohl bei den Studienmaßen als auch bei den Ergebnissen. Es wurden jedoch keine genauen Zahlen angegeben, was die Interpretation dieser Aussage erschwert (8). Ricci et al. (2023) (7) machen weder verbal noch in Zahlen eine Angabe zur Heterogenität.

| | Kim et al. (2020) (6) | Kwok et al. (2022) (8) | Ricci et al. (2023) (7) |
|---|---|--|--|
| Forschungsfrage | Systematische Bewertung des Zusammenhangs zwischen potenziellen Risiko-/ Schutzfaktoren oder peripheren Biomarkern und ADHS (6, S. 955) | Einfluss von Schmerzmittel auf die Entstehung von ADHS beim Nachwuchs (8, S. 1) | Assoziation zwischen pränataler PCM-Exposition und neurologischer Entwicklung des Kindes (7, S. 473) |
| Zeitraum der Suche | Bis 31.10.2019 (6, S. 958) | Bis 30.5.2021 (8, S. 2) | Bis 18.8.2022 (7, S. 474) |
| Anzahl der Studien für ADHS | 1 (6, S. 959) | 5 (8, S. 4) | 12 (7, S. 478) |
| Veröffentlichungsjahre der Studien | Gou et al. (2019) (31) (6, S. 959) | Hoover et al. (2015) (63) Bauer et al. (2018) (27) Masarwa et al. (2018) (34) Gou et al. (2019) (31) Alemany et al. (2021) (25) (8, S. 4) | Anand et al. (2021) (26) Avella-Garcia et al. (2016) (56) Baker et al. (2020) (57) Chen et al. (2019) (58) Ji et al. (2018) (59) Ji et al. (2020) (43) Liew et al. (2014) (60) Liew et al. (2019) (33) Stergiakoulli et al. (2016) (61) Thompson et al. (2014) (54) Ystrom et al. (2017) (62) (7, S. 478) |
| Anzahl Teilnehmende | 244.940 (6, S. 959) | Keine vollständige Angabe (8, S. | Nicht angegeben (7) |

| | | | |
|-----------------------------|---|---|--|
| | | 4) | |
| Studienarten | Kohortenstudien (6, S. 959) | Systematic Reviews Meta-Analysen (8, S. 4) | prospektive Kohortenstudien Fall-Kontrollstudien (7, S. 477) |
| Datenbanken | PubMed einschließlich MEDLINE Embase Cochrane Database of Systematic Reviews (6, S. 956) | Embase, Global Health, PsycINFO, PsyARTICLES, PubMed, Cochrane Library (8, S. 2) | Medline, Embase, PsycINFO, Ebsco, Cinhal (7, S. 474) |
| Eintrag bei PROSPERO | Ja (6, S. 958) | Ja (8, S. 2) | Ja (7, S. 476) |
| Bewertungs-Tool | AMSTAR 2 (6, S. 958) | AMSTAR (8, S. 2) GRADE (8, S. 3) | SAQOROR (7, S. 476) |
| Relative Risk | RR 1,25 (CI 95% 1,17-1,34) Egger p-Wert = 0,42 (6, S. 959) | RR 1,08–1,34 (8, S. 1) | RR 1,61 (CI 95 % 1,21-2,13) (7, S. 480) |
| Heterogenität | $I^2 = 26\%$ (6, S. 959) | Keine zusammenfassende Anga- be (8, S. 6) | Keine Angabe (7, S. 480) |
| Störfaktoren | Auch Selbstberichte wurden berücksichtigt (6, S. 964) | | Viele Studien basieren auf Selbstberichten Keine Berücksichtigung von elterlichem ADHS Fehlende Daten zu Dosis und Expositionszeitpunkt (7, S. 481f) |

| | | | |
|---------------------|--|--|--|
| Finanzierung | Keine Finanzierung angegeben (6, S. 967) | - Horizon 2020 der Europäischen Union im Rahmen der Marie-Sklodowska-Curie-Finanzhilfevereinbarung Nr. 813546 - Baily Thomas Charitable Fund Data Driven Innovation - Britisches Economic and Social Research Council (ES/W001519/1) (8, S. 7) | Keine Finanzierung angegeben (7, S. 483) |
|---------------------|--|--|--|

Tabelle 12 – Merkmale der Übersichtsstudien zu Paracetamol, eigene Darstellung

3.3 Geburtsmodus

Die Übersichtsarbeit von Zhang et al. (2019) (10) blieb als einzige Studie für den Einfluss Geburtsmodus übrig, da die Studie von Klugarová et al. (2019) (18) nur ein Studienprotokoll lieferte und die vollständige Studie nicht verfügbar war.

Zhang et al. (2019) (10, S. 1) befassten sich mit der Assoziation zwischen einer Kaiserschnittentbindung und dem Risiko neurologischer und psychiatrischer Störungen des Nachwuchses.

Hierfür durchsuchten die Autor:innen die Datenbanken Ovid MEDLINE, Embase, Web of Science und PsycINFO, wobei auch Studien der Referenzlisten aufgenommen wurden (10, S. 3).

Es wurden Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen (10, S. 4). Dabei gab es keine sprachlichen Eingrenzungen, wobei nicht englischsprachige Studien durch Muttersprachler:innen oder Google Übersetzer übersetzt wurden (10, S. 3).

In die Übersichtsarbeit wurden 13 Studien mit ADHS als Outcome eingeschlossen. Die Geburten fanden zwischen 1981 und 2016 statt, wobei die ADHS-Diagnose zwischen dem Alter von zwei und 38 Jahren gestellt wurde. Die Studienteilnehmenden kamen aus der Türkei, Großbritannien, Brasilien, Süd-Korea, Schweden, Dänemark, Australien, Finnland, Taiwan, Norwegen und den USA. (10, S. 6ff)

In die Studie wurden nur ADHS-Fälle mit ärztlicher Diagnose eingeschlossen, Studien mit Selbstberichten wurden ausgeschlossen. Auch Diagnosen im Erwachsenenalter wurden berücksichtigt. (10, S. 6ff)

Die Studien wurde mittels der NOS bewertet (10, S. 3). Es wurde eine Subgruppenanalyse für sechs Einflüsse mit der Leave-1-Out-Analyse durchgeführt (10, S. 4). Der Egger-Test für Publikationsverzerrungen wurde angewendet (10, S. 4). Bei identischen Stichproben wurde die größere Studiengröße gewählt (10, S. 3). Die Studie ist bei PROSPERO registriert (10, S. 3).

Zhang et al. (2019) (10, S. 12) kamen zu der Erkenntnis, dass im Vergleich zu einer vaginalen Entbindung eine Kaiserschnittentbindung mit einem um 17% erhöhten Risiko für ADHS verbunden war. Allerdings lag eine hohe Heterogenität vor ($I^2 = 79,2\%$) (10, S. 5), welche nach der Meta-Analyse auf I^2 Bereich von 10,7% bis 33,6% sank (10, S. 11). Die Odds Ratio für das Risiko einer ADHS-Ausbildung beim Kind, welches durch einen Kaiserschnitt geboren wurde, lag bei OR 1,17; 95% CI, 1,07-1,26 (10, S. 4).

Zhang et al. (2019) (10, S. 12) geben an, dass keine Subgruppenanalyse bzgl. kindlichen Geschlechts und elterlicher psychischer Gesundheit durchgeführt werden konnten, da in den Studien zu wenig Daten hierzu vorlagen. Daneben stellen die Autor:innen fest, dass in den Studien die Definition von Not-Kaiserschnitten nicht einheitlich ist (10, S. 13).

Des Weiteren geben die Autor:innen folgende Finanzierungen an (10, S. 14f):

„Dr Sevilla-Cermeño reported receiving grants from the Alicia Koplowitz Foundation outside the submitted work. Ms Vilaplana-Pérez reported receiving grants from the Alicia Koplowitz Foundation outside the submitted work. Prof Larsson reported serving as a speaker for Eli Lilly and Shire and receiving a research grant from Shire. Prof Mataix-Cols reported receiving personal fees from UpToDate, Wolters Kluwer Health, and Elsevier outside the submitted work. Dr Fernández de la Cruz reported receiving personal fees from UpToDate, and Wolters Kluwer Health and grants from the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, and Stockholm County Council outside the submitted work. No other disclosures were reported.“

Die Relevanz der Finanzierung wird unter „4.1.3 Geburtsmodus“ diskutiert.

3.4 Oxytozin

Lønfeldt et al. (2019) (9, S. 1) beschäftigten sich mit der Frage, ob perinatales synthetisches Oxytozin in Verbindung mit vermehrten neurologischen Entwicklungsproblemen bei menschlichen Nachkommen steht. Hierbei wurden ADHS, ASS und problematisches Verhalten fokussiert (9, S. 1).

Die Autor:innen durchsuchten die Datenbanken Web of Science, Medline und Embase, wobei auch Autor:innen kontaktiert wurden, um unveröffentlichte Studien zu erhalten (9, S. 2).

Es wurden Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen (9, S. 2). Aufgrund der Sprachkenntnisse des Teams wurden nur englischsprachige Studien berücksichtigt (9, S. 2).

Drei Studien mit ADHS als Outcome wurden identifiziert, womit insgesamt 574.278 Teilnehmende einbezogen wurden. Die Studienteilnehmenden kamen aus Dänemark, den USA, Kanada und Österreich. Die ADHS-Diagnose wurde zwischen null und 25 Jahren gestellt. (9, S. 3f)

Dies geschah mittels ICD-10, Verschreibungen von Medikamenten, DSM-IV-TR und DSM-IV (9, S. 3f). Bewertet wurden die Studien durch die NOS (9, S. 2). Bei gleicher Stichprobe und Ergebnissen wurde die ältere Studie berücksichtigt (9, S. 2). Die Studie ist nicht bei PROSPERO registriert (9).

Die Autor:innen stellten fest, dass aufgrund der geringen Studienzahl nicht eindeutig belegt werden kann, dass der Einsatz von Oxytozin das Risiko für ADHS erhöht. Zwar ergab die kleinste Studie ein gering erhöhtes Risiko für ADHS nach Oxytozin-Exposition, die anderen beiden Studien zeigten aber ein leicht verringertes oder unverändertes Risiko. (9, S. 5)

Die RR für Frauen lag bei 1,22; 95% CI 0,27-5,55; für Männer bei 1,28; 95% CI 0,67-2,44; der Unterschied wurde mit $p=0,69$ angegeben. Die Analyse zeigte eine Heterogenität von $I^2 = 91\%$ bzw. 89% . Die Heterogenität der Schätzungen war hoch, was möglicherweise auf methodische Unterschiede zwischen den Studien zurückzuführen ist. (9, S. 5f)

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, durch das Weglassen von Kurth & Haussmann (2011) (79) lag die RR bei 0,98; CI 95% 0,77-1,25; $I^2 = 40\%$ (9, S. 6).

3.5 Schwangerschaftsabstand

Im Gegensatz zu den anderen in dieser Arbeit behandelten Übersichtsarbeiten, lieferte die Literaturrecherche für den Einflussfaktor Schwangerschaftsabstand keine Reviews und auch im Bereich der Beobachtungsstudien konnte nur eine Arbeit identifiziert werden. Cheslack-Postava et al. (2021) (11, S. 1) untersuchten in einer Kohortenstudie den Einfluss des Schwangerschaftsabstandes auf die Ausbildung von ADHS beim Kind.

Die Studie schloss alle Kinder ein, die zwischen 1991 und 2005 in Finnland geboren wurden und bei denen zwischen 1995 und 2011 ADHS (ICD-9 314x oder ICD-10 F90.x) diagnostiziert wurde. Diese Daten wurden aus verknüpften nationalen Registern ermittelt. (11, S. 2)

Cheslack-Postava et al. (2021) (11, S. 5) stellten fest, dass Kinder, die nach weniger als sechs oder mehr als 60 Monaten nach dem Geschwisterkind geboren wurden, ein erhöhtes ADHS-Risiko im Vergleich zu Kindern haben, welche mit einem SWS-Abstand von 24-59 Monaten geboren wurden.

- <6 Monate IPI: 1.30 (1.12, 1.51)
- 6-11 Monate IPI: 1.01 (0.91, 1.12)
- 12-23 Monate IPI: 1.00 (0.92, 1.09)
- 24-59 Monate IPI: 1.00 (Reference)
- 60-119 Monate IPI: 1.12 (1.02, 1.24)
- ≥ 120 Monate IPI: 1.25 (1.08, 1.45)

Cheslack-Postava et al. (2021) (11, S. 4f) berücksichtigten hierbei Frühgeburtlichkeit, Alter und Parität der Mutter*, psychische Erkrankungen der Eltern, Substanzmittelmissbrauch, Familienstatus, Migrationshintergrund, Bildungsstatus und Geburtsgewicht.

Bei der Analyse der Daten wurden nur Datensätze klinischer Geburten verwendet, es fand keine Berücksichtigung von außerklinischen Geburten statt (11, S. 2).

Einflüsse wie Frühgeburtlichkeit wurde in die Ergebnisse einbezogen, was möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse für reifgeborene Kinder führt (11, S. 3).

Die Einflussfaktoren Medikamente, Gewicht, Vorerkrankungen und Ernährungsstatus

wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (11).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Antibiotika

Der Einflussfaktor Antibiotika-Exposition in der Schwangerschaft wurde von Ai et al. (2021) (3), Otten et al. (2022) (4) und Tao et al. (2022) (5) untersucht. Dabei fanden Ai et al. (2021) (3, S. 3059) keine ausreichende Beweislage für einen Zusammenhang einer Antibiotika-Exposition in der Schwangerschaft und der Entwicklung von ADHS beim Kind, wohingegen Otten et al. (2022) (4, S. 4) und Tao et al. (2022) (5, S. 7) einen Zusammenhang feststellten.

Allerdings müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Zum einen verwendeten Ai et al. (2021) (3, S. 3058f) und Tao et al. (2022) (5, S. 5) exakt die gleichen Studien und erhielten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Vor allem die Heterogenität von $I^2 = 0\%$ bei Tao et al. (2022) (5, S. 7) scheint nicht plausibel, da sowohl Otten et al. (2022) (4, S. 4) als auch Ai et al. (2021) (3, S. 3080) eine hohe Heterogenität angaben und sich die Studien überschneiden. Dem gegenüber steht, dass die Studien von Tao et al. (2022) (5, S. 2) und Otten et al. (2022) (4, S. 2) bei PROSPERO registriert sind, was für eine hohe Qualität der Studien spricht (77, S. 172). Bei Betrachtung der Übersichtsarbeit mit der höchsten Studiengröße (4, S. 4) findet sich auch die höchste HR (1,23). Weiterhin müssen die Ergebnisse unter Beachtung der Tatsache, dass alle Übersichtsarbeiten mit Daten von Frühgeborenen arbeiteten (3, S. 3058; 4, S. 5; 5, S. 11) betrachtet werden. Frühgeborene haben ohnehin ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von ADHS, vor allem in Bezug auf Unaufmerksamkeit (80, S. 8). Ai et al. (2021) (3, S. 3058) arbeiteten zusätzlich mit Fragebögen, was die Studienqualität aufgrund von Erinnerungsfehlern beeinträchtigt.

Einschränkend kommt bei den Studien von Tao et al. (2022) (5, S. 10) sowie Ai et al. (2021) (3, S. 3061) die Finanzierung der Studien hinzu. Zwar geben beide Autor:innenteams keine Interessenskonflikte an, jedoch ist es möglich, dass trotzdem eine gewisse Beeinflussung durch die Finanziere stattfand.

Tao et al. (2022) (5, S. 10) wurden von der National Natural Science Foundation of China (81) gefördert. Diese Organisation hat sich zum Ziel gesetzt, ihre Förderrichtlinien an die veränderten Verhältnisse in der Welt mit ihren neuen Herausforderungen anzupassen. Dabei soll Grundlagenforschung mit angewandter Forschung kombiniert werden, wobei sich die geförderten Projekte stärker an der Nachfrage aus der Wirtschaft orientieren sollen. Weiterhin gibt der Präsident der NNSFoC an, dass die Umsetzung dieser Ziele mehr Praxisorientierung braucht, die Innovationskraft müsse gestärkt werden, man müsse

mehr Handwerkergeist zeigen und die Forschung hätte sich an den strategischen Bedürfnissen des Landes zu orientieren. (81)

Inwieweit die Wirtschaft ein Interesse an der Erkenntnis hat, dass eine Antibiotika-Exposition die Entstehung von ADHS beim Kind begünstigt, sei an dieser Stelle offen. Jedoch ist es unumstritten, dass die NNSFoC wirtschaftliche Interessen verfolgt, wodurch die Ergebnisse dieser Studie kritisch betrachtet werden müssen. Es besteht zum einen die Möglichkeit, dass die Studie ein Interesse verfolgt, den Einsatz von Antibiotika in der Schwangerschaft zu bestärken, um beispielsweise die Arbeitskraft der schwangeren Personen schneller wiederherzustellen, aber auch den Verkauf von Antibiotika zu erhöhen. Andererseits gibt es keine konkreten Zahlen, welchen Anteil des Antibiotikaabsatzes Schwangere innehaben, wodurch dieser Aspekt auch irrelevant sein kann.

Ai et al. (2021) (3, S. 3061) wurden durch den Xinya Fund (82) unterstützt. Der Xinya Fund ist ein Risikokapitalfonds, der in Unternehmen im Frühstadium investiert. Die Unterstützung von wissenschaftlichen Projekten scheint dabei weniger im Fokus zu stehen als die Förderung von Unternehmen und Herstellung von Wettbewerbsfähigkeit (82).

Dementsprechend sind auch die Ergebnisse der Studie von Ai et al. (2021) (3) kritisch zu betrachten, vor allem da über den Fonds keine unabhängigen Informationen zu finden sind.

Die Übersichtsarbeiten liefern für ihre Ergebnisse einige Erklärungen.

Tao et al. (2022) (5, S. 7f) stellten fest, dass nachgewiesen wurde, dass schwere mütterliche* virale und bakterielle Infektionen und Entzündungen, welche zumeist der Grund für eine Antibiotika-Exposition in der Schwangerschaft darstellen, die Entwicklung des fetalen Gehirns beeinflussen. Damit wird das Risiko für psychische Störungen des Nachwuchses erhöht, wobei der Schwerpunkt auf neurologischen Entwicklungsstörungen liegt. Kontinuierliche komplexe neurologische Entwicklungsprozesse machen die pränatale Periode und das Säuglingsalter besonders anfällig für eine Exposition. (5, S. 7f) Ferner wird die Einnahme von Antibiotika während der Schwangerschaft mit Veränderungen des Immunsystems, Asthma in der Kindheit, Veränderungen des Darmmikrobioms, Fettleibigkeit und funktionellen Defiziten bei den Nachkommen in Verbindung gebracht (5, S. 2).

Daher vermuten Tao et al. (2022) (5, S. 7f), dass eher die Infektion und nicht die Therapie ausschlaggebend für die Entstehung von ADHS ist, wobei diese Hypothese anhand der Studiendaten nicht belegt werden konnte.

Ai et al. (2021) (3, S. 3060f) erklären, dass das frühe Leben ein sensibler Entwicklungsabschnitt für das Darmmikrobiom ist und die Einnahme von Antibiotika einen

Einfluss auf dieses hat. Sie führen aus, dass Störungen des gastrointestinalen Mikrobioms zu einer veränderten Entwicklung des Gehirns führen können, was möglicherweise zur Entstehung von ADHS beiträgt (3, S. 3060f).

Otten et al. (2022) (4, S. 2) erläutern zunächst den Einfluss des Darmmikrobioms auf die menschliche Gesundheit:

Das Darmmikrobiom hat verschiedene Funktionen und Aufgaben. Zum einen sendet es Stoffe ab, die die Stressreaktion beeinflussen und gestalten. Des Weiteren haben einige Darmbakterien die Fähigkeit, die Konzentration von Neurotransmittern zu beeinflussen, z.B. auch die Vorstufe von Serotonin (Tryptophan). Das Mikrobiom ist außerdem wichtig für die Entwicklung und Funktion des Immunsystems. Es konnten erhöhte Entzündungsmarker bei Menschen mit neuropsychiatrischen Störungen inklusive ADHS festgestellt werden. Schließlich beeinflussen Darmbakterien die Signalübertragung vom Vagusnerv an das Gehirn und haben somit Einfluss auf die Stimmungsregulierung, Stress-Reaktivität, angstbedingtes Verhalten und Kognition. Otten et al. (2022) (4, S. 2) gehen dann auf den Einfluss von Antibiotika auf das Darmmikrobiom ein. Otten et al. (2022) (4, S. 2) nehmen an, dass eine Störung der bakteriellen Homöostase des Darms möglicherweise durch Antibiotika ausgelöst wird. Da die pränatale Zeit eine Entwicklungsperiode des Gehirns mit hoher Anfälligkeit ist und zusätzlich in dieser Zeit die Erstbesiedelung des Darms stattfindet, haben Störungen in dieser Zeit einen großen Einfluss. Zwar konnten aus den Studien keine zuverlässigen Daten erhoben werden, jedoch gehen Otten et al. (2022) (4, S. 2) davon aus, dass es in dieser frühen Zeit einen besonders anfälligen Zeitraum geben könnte. (4, S. 2)

Otten et al. (2022) (4, S. 6) gehen auch auf die Möglichkeit ein, dass auch die Infektion bzw. Entzündung, also der Grund für die Antibiotika-Exposition, die fetale Gehirnentwicklung beeinflusst.

Otten et al. (2022) (4, S. 6) führten im Rahmen ihrer Übersichtsarbeit auch eine Analyse von Tierstudien durch. Hierbei stellten sie fest, dass es einen Zusammenhang zwischen perinataler Antibiotika-Exposition und dem Verhalten der Nachkommen gibt. Dabei konnten sie einen geschlechterspezifischen Effekt bei früher Antibiotika-Exposition erkennen, wobei Mädchen mehr betroffen sind als Jungen. Außerdem zeigte sich, dass eine frühe Antibiotika-Exposition die Genexpression in der Amygdala, in der neurologische Störungen entstehen, beeinflusst. (4, S. 6)

Zum Einflussfaktor Antibiotika lässt sich abschließend Folgendes zusammenfassen: Es ist davon auszugehen, dass ein Zusammenhang zwischen der Antibiotika-Exposition und ADHS vorliegt, ob dieser Effekt allerdings durch den Expositionsgrund oder durch das Präparat an sich auftritt, ist nicht eindeutig. Auch die Relevanz Expositionszeitpunkt/-länge und Art des Antibiotikums kann nicht abschließend bewertet werden.

4.1.2 Paracetamol

Kim et al. (2020) (6), Kwok et al. (2022) (8) und Ricci et al. (2023) (7) untersuchten in ihren Übersichtsarbeiten den Einfluss von Paracetamol auf die Entstehung von ADHS beim Kind. Alle drei Studien stellten fest, dass PCM die Entstehung von ADHS zu begünstigen scheint (6, S. 964; 7, S. 483; 8, S. 6), v.a. wenn es im dritten Trimenon eingenommen wird (6, S. 964).

Allerdings haben die Studien qualitative Einschränkungen. In allen Studien fehlt größtenteils eine Angabe zum Expositionszeitpunkt sowie zur -dauer, wodurch die Ableitung von Handlungsempfehlungen erschwert wird (6, S. 959ff; 7, S. 483; 8, S. 7). Sowohl Ricci et al. (2023) (7) als auch Kwok et al. (2020) (8, S. 4) können aufgrund der fehlenden Daten der Einzelstudien keine vollständige Angabe zu den Studienteilnehmenden machen. Daneben geben die Arbeiten die Heterogenität auch nicht als Zahl an (7, S. 480; 8, S. 6), was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Des Weiteren basieren einige Studien unter Kim et al. (2020) (6, S. 964) und Ricci et al. (2023) (7, S. 481f) auf Selbstberichten, was - wie bereits diskutiert - die Qualität der Ergebnisse vermindert. Die Studie von Ricci et al. (2023) (7, S. 481f) berücksichtigte das Vorhandensein von einer ADHS-Diagnose der Eltern nicht, wodurch es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen kann, da ADHS auch genetisch bedingt ist (67, S. 55).

Kwok et al. (2022) (8, S. 7) geben verschiedene finanzielle Förderungen an, unter anderem von der Marie-Sklódowska-Curie-Aktion (83), dem Referenzprogramm der Europäischen Union für die Doktoratsausbildung und die Postdoktorandenausbildung. Auch der Baily Thomas Charitable Fund (84), eine eingetragene Wohltätigkeitsorganisation, die Forschung auf dem Gebiet der Lernbehinderung und die Betreuung und Unterstützung von Menschen mit Lernbehinderungen fördert, wird als Finanzier angegeben. Daneben förderte der UK Economic and Social Research Council (85) die Studie, welcher als Teil der britischen Forschungs- und Innovationsbehörde weltweit führende Forschung, Daten und Postgraduiertenausbildung in den Wirtschafts-, Verhaltens-, Sozial- und Datenwissenschaften finanziert. Dabei ist ihr Ziel, die Produktivität zu steigern, den Klimawandel zu bekämpfen, die öffentlichen Dienste zu verbessern und eine wohlhabende, integrative, gesunde und sichere Gesellschaft zu schaffen (85).

Kim et al. (2020) (6, S. 964) erläutern die Hypothese, dass eine pränatale Paracetamol-Exposition aufgrund von verschiedenen Faktoren (wie übermäßige Bildung von toxischen Abbauprodukten, oxidativer Stress aufgrund einer entzündungsbedingten Immunaktivierung, ...) die normale Neuroentwicklung beeinträchtigt, was mit dem Nachweis übereinstimmt, dass Paracetamol die Plazenta und die Blut-Hirn-Schranke

leicht überwindet.

Im letzten Schwangerschaftstrimenon wächst das fetale Gehirn schnell und reagiert empfindlich auf Stimulationen, wodurch eine PCM-Exposition in dieser Zeit ggf. ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von ADHS mit sich bringt (6, S. 964).

Allerdings ist bei der Interpretation der Daten auch die Indikation für die Exposition zu berücksichtigen, die möglicherweise auch einen Einfluss auf die Entstehung von ADHS haben kann (6, S. 964).

Kwok et al. (2022) (8, S. 1f) stellen fest, dass die Absorption von Arzneimitteln während der Schwangerschaft durch die erhöhte Herzleistung und den Blutfluss der Mutter* steigt. Dadurch können einige Arzneimittel in großer Konzentration über die Plazenta in den fetalen Blutkreislauf gelangen und direkten Einfluss auf die Gehirnentwicklung nehmen. Daneben könnte PCM als endokriner Disruptor wirken und somit mit einer Vielzahl von Risiken neben ADHS in Verbindung gebracht werden. (8, S. 1f)

Auch Ricci et al. (2023) (7, S. 482f) erläutern, dass Paracetamol in der Lage ist, die Plazentaschranke zu überwinden und in den fetalen Kreislauf zu gelangen. PCM wirkt durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese, wobei Prostaglandine eine Rolle bei der Entwicklung des Kleinhirns spielen. Damit besteht das Risiko, dass die Entwicklung des Kleinhirns durch die PCM-Exposition beeinträchtigt werden könnte. (7, S. 482f)

Die Autor:innen gehen außerdem auch auf die Indikation der PCM-Exposition ein. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit entzündlichen Erkrankungen, Immunschwäche und Fieber in der Schwangerschaft, welche die Hauptindikationen für die Einnahme von Paracetamol sind, ein erhöhtes Risiko haben, ein Kind mit einer neuromuskulären Störung zu bekommen. (7, S. 482f)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PCM möglicherweise Einfluss auf Entstehung von ADHS hat. Ob dieser Effekt allerdings durch den Expositionsgrund oder durch das Präparat an sich entsteht, ist nicht eindeutig.

4.1.3 Geburtsmodus

Zhang et al. (2019) (10, S. 12) kamen in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Ergebnis, dass eine Kaiserschnittentbindung mit der Entstehung von ADHS zusammenhängt.

Qualitativ gibt es einige kleine Einschränkungen der Studie. Zum einen wurden fremdsprachige Studien u.a. mittels Google Übersetzer übersetzt, was zu Veränderungen der ursprünglichen Textaussage führen kann (10, S. 3). Zudem konnte aus den Einzelstudien nicht die Art der Kaiserschnittentbindung entnommen werden, was die Implementierung von Empfehlungen für die Praxis erschwert (10, S. 13).

Daneben wurde die Studie von mehreren Organisationen finanziell gefördert (10, S. 14f).

Zunächst wurde die Studie durch die Fundación Alicia Koplowitz (86) bezuschusst. Diese

Stiftung ist eine gemeinnützige Organisation, deren Ziel die Förderung von Ausbildung und Forschung in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ist (86). Außerdem geben die Autor:innen Unterstützung durch Elly Lily/Shire (87) an, welches große Pharmaunternehmen sind. Auch UpToDate, Wolter Kluwer Health (88), eine Plattform für Ärzt:innen, um auf dem aktuellen Stand der Forschung zu bleiben, ist als Förderer angegeben. Zusätzlich wurde die Studie durch Elsevier (89) gefördert. Elsevier ist ein globales Unternehmen für Informationsanalysen, das Institutionen und Fachleute dabei unterstützt, die Leistungen im Gesundheitswesen und in der Wissenschaft zum Wohle der Menschheit zu verbessern (89). Als weiterer Finanzier wird Forte (90) angegeben. Forte ist eine staatliche Einrichtung, die dem schwedischen Ministerium für Gesundheit und Soziales untersteht (90). Im Auftrag der Regierung fördert und unterstützt Forte die Grundlagen- und Bedarfsforschung in den Bereichen Arbeitsleben, soziale und öffentliche Gesundheit (90). Auch der Stockholmer Bezirksrat (91) finanzierte diese Studie. Der Stockholmer Bezirksrat (91) gibt an, dass die Förderung der öffentlichen Gesundheit Teil ihrer Verantwortung sei. Der Bezirksrat von Stockholm (91) unterstützt die Entwicklung neuer Erkenntnisse und Methoden sowie deren Anwendung in der Gesundheitsförderung und Prävention, entweder durch seine eigene Organisation oder durch Vereinbarungen mit öffentlichen oder privaten Partnern.

Zwar geben die Autor:innen keine Interessenskonflikte aufgrund der Finanzierung an, jedoch ist es möglich, dass trotzdem eine gewisse, durch die Bezuschussung verursachte Beeinflussung stattfand. Auffallend ist, dass v.a. Förderprogramme für Ärzt:innen vertreten sind, welche aufgrund ihrer Ausbildung einen möglicherweise pathologischeren Blickwinkel auf die Geburtshilfe haben als Hebammen.

Zhang et al. (2019) (10, S. 2f) führen folgende Überlegungen als möglich Erklärung für ihre Ergebnisse an:

Zum einen könnte eine Entbindung per Kaiserschnitt die Entwicklung des Immunsystems durch die Störung der bakteriellen Besiedlung, die Beeinträchtigung der Aktivierung des Immunsystems sowie der Sinnesorgane durch fehlende Stressreaktionen oder die Veränderung der epigenetischen Regulierung der DNA-Methylierung beeinträchtigen. Möglicherweise ist die Ausprägung dieser Effekte beeinflusst durch den Zeitpunkt des Kaiserschnitts, also vor dem Einsetzen von Wehen oder danach. (10, S. 2f)

Ob der Geburtsmodus allein für den beschriebenen Effekt verantwortlich ist, sehen die Autor:innen jedoch kritisch. Elektive Kaiserschnitte können von Personen aufgrund kultureller Präferenzen, früherer negativer Geburtserfahrungen oder Angst vor der Geburt gewünscht werden. Dies kann auf eine genetische Anfälligkeit für Faktoren hinweisen, die mit psychologischen Veränderungen, wie z. B. Stress verbunden sind und die wiederum mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen der Nachkommen in Verbindung

gebracht werden. (10, S. 2)

Es scheint also möglich, dass eine Kaiserschnittentbindung das Risiko für ADHS erhöht, allerdings sind die genauen Gründe hierfür noch nicht eindeutig und es gibt wenig Daten, auf die sich diese Annahme stützt. Auch ob die Art der Kaiserschnittentbindung das Risiko verändert, lässt sich aus den Daten nicht ableiten.

4.1.4 Oxytozin

Lønfeldt et al. (2019) (9, S. 5) schlussfolgerten in ihrer Übersichtsarbeit, dass kein eindeutiger Nachweis vorliegt, dass Oxytozin die Entstehung von ADHS begünstigt.

Zwar wird in der Studie nicht auf die Menge an Oxytozin eingegangen, die in den Einzelstudien untersucht wurde, jedoch weist die Studie keine großen methodischen Mängel auf und liefert eindeutige Daten (9).

Lønfeldt et al. (2019) (9, S. 1f) führen an, dass im Bereich der Autismus-Spektrum-Störung Expertenmeinungen geäußert wurden, die vermuten, dass synthetisches Oxytozin das oxytocinerge System von Säuglingen stört und somit die Entstehung von ASS durch Oxytozin begünstigt wird.

Endogenes Oxytozin hat eine wichtige Rolle bei der Regulierung von Stress, Angst, sozialer Kognition und sozialem Verhalten beim Menschen. Außerdem wurde in Tierstudien gezeigt, dass die pränatale Oxytozin-Exposition zu Veränderungen des sozialen Verhaltens und des oxytocinergen Systems im Erwachsenenalter führt. (9, S. 1f) Jedoch gibt es bisher keinen Nachweis über den Zusammenhang zwischen dem oxytocinergen System und ADHS (9, S. 8).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Entstehung von ADHS im Gegensatz zu ASS nicht durch Oxytozin begünstigt zu werden scheint. Allerdings ist weitere Forschung notwendig, da diese Erkenntnis auf einem kleinen Datensatz beruht.

4.1.5 Schwangerschaftsabstand

Cheslack-Postava et al. (2021) (11, S. 5) stellten in ihrer Kohortenstudie fest, dass ein Abstand zwischen zwei Schwangerschaften einer Frau* von weniger als sechs oder mehr als 60 Monaten ein höheres Risiko für die Entstehung von ADHS beim Kind hat als ein Abstand von 24-59 Monaten.

Die Studienqualität ist dadurch eingeschränkt, dass die Einflussfaktoren Medikamente, Gewicht, Vorerkrankungen und Ernährungsstatus in der Analyse nicht berücksichtigt wurden (11).

Dennoch scheinen die Ergebnisse valide.

Cheslack-Postava et al. (2021) (11, S. 7f) vermuten, dass dem erhöhten ADHS-Risiko bei kurzem Schwangerschaftsabstand verschiedene ursprüngliche Probleme zugrunde liegen. Zum einen kann ein kurzer SWS-Abstand zu einem Nährstoffmangel inklusive

Folat und ungesättigten Fettsäuren führen. Ein niedriger Folatgehalt in der Frühschwangerschaft wird mit einem höheren Hyperaktivitätslevel des Kindes in Verbindung gebracht. Des Weiteren begünstigt ein kurzer SWS-Abstand immunologische Störungen, wie eine vermehrte erneute Kolonisierung mit GBS, veränderte Zytokinkonzentration im Gebärmutterhals und nicht abgeklungene Entzündungen der Vor-Schwangerschaft. Eine maternale Infektion wird mit einem erhöhten ADHS-Risiko des Nachwuchses in Verbindung gebracht. Daneben erhöht ein kurzer SWS-Abstand das Risiko für Frühgeburtlichkeit, geburtshilfliche Komplikationen, GDM und SGA, welche alle für sich genommen das Risiko von ADHS erhöhen. (11, S. 7f)

Ein langer SWS-Abstand dagegen kann möglicherweise mit einer Fruchtbarkeitsstörung zusammenhängen, welche mit einem erhöhten Risiko für ADHS einhergeht. Außerdem ist das durchschnittliche maternale Alter bei einem größeren SWS-Abstand höher, welches ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung von ADHS darstellt. (11, S. 7f)

Sowohl ein langer als auch ein kurzer SWS-Abstand haben gemeinsam, dass eine hohe Prävalenz für eine ungewollte/ungeplante Schwangerschaft vorliegt. Mit ungeplanten Schwangerschaften geht einher, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die Mutter* raucht, Alkohol trinkt, Drogen zu sich nimmt und keine pränatalen Vitaminpräparate einnimmt, erhöht ist. All diese Faktoren begünstigen die Entstehung von ADHS beim Kind. (11, S. 7f)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein sehr kurzer oder langer SWS-Abstand indirekt die Entstehung von ADHS zu beeinflussen scheint. Ein langer SWS-Abstand, wie es in Deutschland eher der Fall ist (75), wird durch verschiedene Faktoren geprägt, die an sich schon mit ADHS in Verbindung stehen.

4.2 Diskussion der Methode

Das Format der Übersichtsarbeit war geeignet für die Beantwortung der Forschungsfrage, da bereits vielfältig zu der Entstehung von ADHS geforscht wurde, jedoch die Handlungsmöglichkeiten der Hebamme nicht fokussiert wurden, welche durch die Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit evaluiert werden können.

Durch den sehr breit gewählten Suchstring mussten viele Studien gesichtet werden, die die Forschungsfrage thematisch nicht trafen. Jedoch führte dieser Suchstring zu guten Suchergebnissen, da viele gefundene Einzelstudien in den eingeschlossenen Übersichtsarbeiten enthalten waren.

Zwar lieferte die Literaturrecherche viele Ansatzpunkte für das Handeln der Hebamme in der Vermeidung von Risikofaktoren für ADHS, jedoch ließ der Umfang der Arbeit nur einen kleinen Einblick in die vielfältige Thematik zu.

5 Fazit

Die vorliegende Bachelorarbeit beschäftigte sich intensiv mit der Untersuchung von Einflussfaktoren während der Schwangerschaft und deren potenziellen Verbindung zur Entstehung von ADHS. Ein zentraler Schwerpunkt lag dabei auf der Rolle der Hebammenarbeit in diesem Zusammenhang. Die untersuchten Einflussfaktoren umfassten Antibiotika, Paracetamol, Oxytozin, den Geburtsmodus und den Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Schwangerschaften. Die Ergebnisse dieser Arbeit ergaben, dass keine der untersuchten Einflussfaktoren klare Handlungsempfehlungen lieferte, die über das hinausgehen, was bereits in der medizinischen Praxis angewendet wird. Dennoch enthüllte die Analyse interessante Erkenntnisse und Anregungen für weitere Forschung und die Gestaltung von Empfehlungen für die Schwangerschaftsvorsorge und -betreuung.

Während der Schwangerschaft werden Antibiotika in einigen Fällen verschrieben, beispielsweise bei Harnwegsinfektionen (65, S. 434) und anderen bakteriellen Erkrankungen. Es ist jedoch unklar, ob das Antibiotikum selbst oder der Grund für die Verschreibung das Risiko für die Entwicklung von ADHS erhöht (3, S. 3060f; 4, S. 6; 5, S. 7). Dies ist ein interessanter Aspekt, der weiterer Forschung bedarf. Es ist wichtig zu betonen, dass Antibiotika in der Regel aus medizinischer Notwendigkeit verschrieben werden, und die Entscheidung darüber sollte in den Händen von Ärzt:innen liegen. Dennoch könnte eine bessere Sensibilisierung des medizinischen Personals, also auch von Hebammen, und der werdenden Mütter* für die potenziellen Risiken einer Antibiotikaeinnahme während der Schwangerschaft dazu beitragen, informierte Entscheidungen zu treffen und alternative Therapieoptionen in Betracht zu ziehen.

Auch bei Paracetamol konnte in dieser Arbeit keine eindeutige Verbindung zur Entstehung von ADHS nachgewiesen werden (6, S. 964; 7, S. 483; 8, S. 6). Es bleibt jedoch festzuhalten, dass eine Sensibilisierung des medizinischen Personals und eine umfassende Beratung von Schwangeren über die potenziellen Risiken von Paracetamol in der Schwangerschaft auch in Bezug auf ADHS wichtig ist, um alternative Schmerzmittel oder Präparate in Erwägung zu ziehen, wenn die Verschreibung von PCM erwogen wird. Hebammen könnten in dieser Hinsicht eine entscheidende Rolle spielen, indem sie werdende Mütter* umfassend informieren und ihnen dabei helfen, informierte Entscheidungen über die Verwendung von Schmerzmitteln zu treffen. Dieser Aspekt könnte in der Hebammenpraxis verstärkt berücksichtigt werden.

Die Art des Geburtsmodus, insbesondere der elektive Kaiserschnitt, ist ein umstrittenes Thema in der Schwangerschaftsbetreuung. In dieser Arbeit wurde aufgezeigt, dass eine umfassende Aufklärung über das ADHS-Risiko bei Kindern, die per elektivem Kaiserschnitt geboren wurden (10, S. 12), notwendig ist. Dies erfordert eine klare und

wissenschaftlich fundierte Untersuchung, um festzustellen, ob ein Unterschied im Risikoprofil zwischen elektiven Kaiserschnitten und sekundären Kaiserschnitten besteht. Bevor konkrete Handlungsempfehlungen abgeleitet werden können, müssen diese Unterschiede geklärt werden, da sie erhebliche Auswirkungen auf die Schwangerschaftsvorsorge und -betreuung haben könnten.

Die vorliegende Arbeit ergab keinen eindeutigen Beweis für eine erhöhte Gefahr der Entwicklung von ADHS in Verbindung mit der Verwendung von Oxytozin unter der Geburt (9, S. 5). Daher sind in Bezug auf diesen Einflussfaktor keine Anpassungen der Handlungsempfehlungen erforderlich. Dies bedeutet jedoch nicht, dass weitere Forschung und Überwachung nicht notwendig sind, um potenzielle langfristige Auswirkungen von Oxytozin auf die Entstehung von ADHS zu verstehen.

Der Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Schwangerschaften ist ein weiterer wichtiger Einflussfaktor, der in der Betreuung von Schwangeren eine Rolle spielt. Fachgesellschaften empfehlen, dass der SWS-Abstand aus verschiedenen Gründen weder zu kurz noch zu lang sein sollte (92), wobei sowohl ein kurzer als auch ein langer SWS-Abstand nicht immer vermieden werden kann. Die Aufklärung über die Auswirkungen von zu langen/kurzen SWS-Abständen auch in Bezug auf das erhöhte ADHS-Risiko (11, S. 5) ist von großer Bedeutung, um sicherzustellen, dass die Frauen* gut informierte Entscheidungen in Bezug auf den Zeitpunkt ihrer Schwangerschaften treffen können.

Es ist unerlässlich, die Limitationen der in dieser Arbeit analysierten Übersichtsarbeiten zu berücksichtigen. Dazu gehören methodische Mängel wie die Nichtbeachtung verschiedener Ko-Variablen und Datensatzbeschränkungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Daher ist weitere Forschung notwendig, um die bestehenden Wissenslücken zu schließen und die Zusammenhänge zwischen diesen Einflussfaktoren und ADHS besser zu verstehen.

Obwohl die Ergebnisse keine sofortigen drastischen Veränderungen in den bestehenden medizinischen Empfehlungen und Praktiken erfordern, unterstreichen sie die Bedeutung einer verstärkten Aufklärung und Sensibilisierung sowohl des medizinischen Personals als auch der Schwangeren. Hebammen können in dieser Hinsicht eine wichtige Rolle bei der Beratung und Aufklärung von Schwangeren über potenzielle Risiken spielen. Die Ergebnisse dieser Arbeit betonen beispielsweise die Notwendigkeit einer sorgfältigen Abwägung des Einsatzes von Medikamenten während der Schwangerschaft. Obwohl Entscheidungen wie die Verschreibung von Antibiotika ärztliche Aufgaben sind, können Hebammen eine wichtige Rolle bei der Beratung und Aufklärung von Schwangeren über potenzielle Risiken und bei der Weiterleitung an medizinische Kolleg:innen spielen.

Insgesamt zeigt diese Bachelorarbeit, dass die Schwangerschaftsvorsorge und -

betreuung eine komplexe und vielschichtige Aufgabe ist, bei der viele Faktoren berücksichtigt werden müssen. Während einige der untersuchten Einflussfaktoren keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Entstehung von ADHS aufweisen, zeigen die Ergebnisse dennoch die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung und Information von Schwangeren auf. Die Rolle der Hebammen in diesem Prozess ist von großer Bedeutung, da sie als Schlüsselakteur:in in der Schwangerschaftsbetreuung eine enge Beziehung zu den werdenden Müttern* hat und sie bei informierten Entscheidungen unterstützen kann. Es ist zu hoffen, dass zukünftige Forschung weitere Erkenntnisse liefern wird, um die Gesundheit von Schwangeren und ihren Nachkommen weiter zu schützen und zu verbessern. Dies erfordert eine kontinuierliche Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachgebieten, um die besten Empfehlungen und Praktiken für die Schwangerschaftsvorsorge und -betreuung zu entwickeln.

6 Literaturverzeichnis

1. Critical Appraisal Skills Programme. Cohort Study Checklist [Internet]. 2022 [zitiert 30. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
2. Critical Appraisal Skills Programme. Systematic Review Checklist [Internet]. 2022 [zitiert 30. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
3. Ai Y, Zhao J, Shi J, Zhu TT. Antibiotic exposure and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. November 2021;238(11):3055–62.
4. Otten K, Keller L, Puiu AA, Herpertz-Dahlmann B, Seitz J, Kohn N, u. a. Pre- and postnatal antibiotic exposure and risk of developing attention deficit hyperactivity disorder—A systematic review and meta-analysis combining evidence from human and animal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. September 2022;140:104776.
5. Tao Q, Shen Y, Li Y, Luo H, Yuan M, Gan J. Prenatal exposure to antibiotics and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 25. November 2022;13:1045865.
6. Kim JH, Kim JY, Lee J, Jeong GH, Lee E, Lee S, u. a. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *The Lancet Psychiatry*. November 2020;7(11):955–70.
7. Ricci C, Albanese CM, Pablo LA, Li J, Fatima M, Barrett K, u. a. In utero acetaminophen exposure and child neurodevelopmental outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Paediatric Perinatal Epid*. Juli 2023;37(5):473–84.
8. Kwok J, Luedecke E, Hall HA, Murray AL, Auyeung B. Analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopment outcomes: an umbrella review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Mai 2022;136:104607.

9. Lønfeldt NN, Verhulst FC, Strandberg-Larsen K, Plessen KJ, Lebowitz ER. Assessing risk of neurodevelopmental disorders after birth with oxytocin: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. April 2019;49(6):881–90.
10. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, u. a. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 28. August 2019;2(8):e1910236.
11. Cheslack-Postava K, Sourander A, Suominen A, Jokiranta-Olkonieni E, McKeague IW, Brown AS. Increased Risk of ADHD at Short and Long Interpregnancy Intervals in a National Birth Cohort. *Paediatric Perinatal Epid*. Juli 2021;35(4):392–400.
12. Fan H, Gilbert R, O’Callaghan F, Li L. Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 19. Februar 2020;m3331.
13. Hamad AF, Alessi-Severini S, Mahmud S, Brownell M, Kuo IF. Prenatal antibiotic exposure and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *CMAJ*. 19. Mai 2020;192(20):E527–35.
14. Lavebratt C, Yang LL, Giacobini M, Forsell Y, Schalling M, Partonen T, u. a. Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Transl Psychiatry*. 26. November 2019;9(1):317.
15. Leviton A, Hooper SR, Hunter SJ, Scott MN, Allred EN, Joseph RM, u. a. Antecedents of Screening Positive for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Ten-Year-Old Children Born Extremely Preterm. *Pediatric Neurology*. April 2018;81:25–30.
16. Lin YC, Lin CH, Lin MC. The Association of Prenatal Antibiotic Use with Attention Deficit and Autism Spectrum Disorders: A Nationwide Cohort Study. *Children*. 29. Juni 2023;10(7):1128.
17. Njotto LL, Simin J, Fornes R, Odsbu I, Mussche I, Callens S, u. a. Maternal and Early-Life Exposure to Antibiotics and the Risk of Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Childhood: a Swedish Population-Based Cohort Study. *Drug Saf*. Mai 2023;46(5):467–78.
18. Klugarová J, Janoušková K, Procházka M, Hálek J, Šibravová V, Klugar M. The association between mode of birth delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review protocol of epidemiological evidence. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*. Juni 2019;17(Supplement 1):S34–7.
19. Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Gissler M, Sourander A. Lower Apgar scores and Caesarean sections are related to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*. Oktober 2018;107(10):1750–8.
20. Toijonen A, Heinonen S, Gissler M, Seikku L, Macharey G. Impact of fetal

presentation on neurodevelopmental outcome in a trial of preterm vaginal delivery: a nationwide, population-based record linkage study. *Arch Gynecol Obstet*. Juli 2022;306(1):29–35.

21. Zhang T, Brander G, Mantel Å, Kuja-Halkola R, Stephansson O, Chang Z, u. a. Assessment of Cesarean Delivery and Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Children of a Population-Based Swedish Birth Cohort. *JAMA Netw Open*. 5. März 2021;4(3):e210837.

22. Shinohara S, Horiuchi S, Shinohara R, Otawa S, Kushima M, Miyake K, u. a. A nationwide, prospective, cohort study on exogenous oxytocin and delays in early child development: the Japan environment and children's study. *Eur J Pediatr*. 3. Juli 2023;182(9):4059–68.

23. Stokholm L, Juhl M, Talge NM, Gissler M, Obel C, Strandberg-Larsen K. Obstetric oxytocin exposure and ADHD and ASD among Danish and Finnish children. *International Journal of Epidemiology*. 17. Mai 2021;50(2):446–56.

24. Stokholm L, Juhl M, Lønfeldt NN, Mikkelsen SH, Obel C, Strandberg-Larsen K. Obstetric synthetic oxytocin use and subsequent hyperactivity/inattention problems in Danish children. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Juli 2018;97(7):880–9.

25. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, u. a. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol*. Oktober 2021;36(10):993–1004.

26. Anand NS, Raghavan R, Wang G, Hong X, Azuine RE, Pearson C, u. a. Perinatal Acetaminophen Exposure and Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Exploring the Role of Umbilical Cord Plasma Metabolites in Oxidative Stress Pathways. *Brain Sciences*. 30. September 2021;11(10):1302.

27. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Hormones and Behavior*. Mai 2018;101:125–47.

28. Brennan AR, Arnsten AFT. *Neuronal Mechanisms Underlying Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The Influence of Arousal on Prefrontal Cortical Function*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Mai 2008;1129(1):236–45.

29. Bühner C, Endesfelder S, Scheuer T, Schmitz T. Paracetamol (Acetaminophen) and the Developing Brain. *IJMS*. 15. Oktober 2021;22(20):11156.

30. Damkier P. Simple twist of fate: In utero exposure to acetaminophen and risk of childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Paediatric Perinatal Epid*. Mai 2020;34(3):230–2.

31. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, u. a. Association of maternal prenatal

- acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. März 2019;53(3):195–206.
32. Gustavson K, Ystrom E, Ask H, Ask Torvik F, Hornig M, Susser E, u. a. Acetaminophen use during pregnancy and offspring attention deficit hyperactivity disorder – a longitudinal sibling control study. *JCPP Advances*. Juli 2021;1(2):e12020.
33. Liew Z, Kioumourtzoglou MA, Roberts AL, O'Reilly ÉJ, Ascherio A, Weisskopf MG. Use of Negative Control Exposure Analysis to Evaluate Confounding: An Example of Acetaminophen Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Nurses' Health Study II. *American Journal of Epidemiology*. 1. April 2019;188(4):768–75.
34. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *American Journal of Epidemiology*. 1. August 2018;187(8):1817–27.
35. Masarwa R, Platt RW, Filion KB. Acetaminophen use during pregnancy and the risk of attention deficit hyperactivity disorder: A causal association or bias? *Paediatric Perinatal Epid*. Mai 2020;34(3):309–17.
36. Olstad EW, Nordeng HME, Lyle R, Gervin K. No impact of prenatal paracetamol and folic acid exposure on cord blood DNA methylation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Genet*. 15. Juni 2023;14:1204879.
37. Parker SE, Werler MM. Prenatal exposure to acetaminophen and neurodevelopment. *Paediatric Perinatal Epid*. Mai 2020;34(3):225–6.
38. Shuja MH, Shuja SH, Shakil F, Ahmed I. The use of acetaminophen in pregnancy: a double whammy. *Annals of Medicine & Surgery*. April 2023;85(4):1346–7.
39. Sznajder KK, Teti DM, Kjerulff KH. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and neurobehavioral problems in offspring at 3 years: A prospective cohort study. Sun K, Herausgeber. *PLoS ONE*. 28. September 2022;17(9):e0272593.
40. Talge NM. Prenatal acetaminophen exposure and neurodevelopment: State of the evidence. *Paediatric Perinatal Epid*. Mai 2020;34(3):227–9.
41. Tovo-Rodrigues L, Schneider BC, Martins-Silva T, Del-Ponte B, Loret De Mola C, Schuler-Faccini L, u. a. Is intrauterine exposure to acetaminophen associated with emotional and hyperactivity problems during childhood? Findings from the 2004 Pelotas birth cohort. *BMC Psychiatry*. Dezember 2018;18(1):368.
42. Wood ME. Associations between prenatal acetaminophen exposure and child neurodevelopment: Truth, bias, or a bit of both? *Paediatric Perinatal Epid*. Mai 2020;34(3):233–6.
43. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, u. a. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-

Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry*. 1. Februar 2020;77(2):180.

44. Hegvik TA, Klungsøyr K, Kuja-Halkola R, Remes H, Haavik J, D'Onofrio BM, u. a. Labor epidural analgesia and subsequent risk of offspring autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a cross-national cohort study of 4.5 million individuals and their siblings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Februar 2023;228(2):233.e1-233.e12.

45. Hjorth S, Bromley R, Ystrom E, Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Use and validity of child neurodevelopment outcome measures in studies on prenatal exposure to psychotropic and analgesic medications – A systematic review. Martinuzzi A, Herausgeber. *PLoS ONE*. 11. Juli 2019;14(7):e0219778.

46. Kwok J, Hall HA, Murray AL, Auyeung B. The association between analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopmental disorders: protocol for an umbrella review. *Syst Rev*. Dezember 2020;9(1):202.

47. Lipińska E, Słopeń A, Pytlińska N, Słopeń R, Wolańczyk T, Bryńska A. The role of factors associated with the course of pregnancy and childbirth in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatr Pol*. 30. Juni 2021;55(3):659–73.

48. Ren T, Zhang J, Yu Y, Pedersen LH, Wang H, Li F, u. a. Association of labour epidural analgesia with neurodevelopmental disorders in offspring: a Danish population-based cohort study. *British Journal of Anaesthesia*. März 2022;128(3):513–21.

49. Trønnes JN, Lupattelli A, Handal M, Skurtveit S, Ystrom E, Nordeng H. Association of Timing and Duration of Prenatal Analgesic Opioid Exposure With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *JAMA Netw Open*. 15. September 2021;4(9):e2124324.

50. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, Theiler RN, Rocca WA, Blaser MJ, u. a. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clinic Proceedings*. Januar 2021;96(1):66–77.

51. Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatrica*. Januar 2017;106(1):87–94.

52. Downey LC, O'Shea TM, Allred EN, Kuban K, McElrath TF, Warner DD, u. a. Antenatal and Early Postnatal Antecedents of Parent-Reported Attention Problems at 2 Years of Age. *The Journal of Pediatrics*. Januar 2015;166(1):20-25.e1.

53. Kenyon S, Pike K, Jones D, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, u. a. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. 2008;372.

54. Thompson JMD, Waldie KE, Wall CR, Murphy R, Mitchell EA, the ABC study group.

Associations between Acetaminophen Use during Pregnancy and ADHD Symptoms Measured at Ages 7 and 11 Years. Hashimoto K, Herausgeber. PLoS ONE. 24. September 2014;9(9):e108210.

55. Lydholm CN, Köhler-Forsberg O, Nordentoft M, Yolken RH, Mortensen PB, Petersen L, u. a. Parental Infections Before, During, and After Pregnancy as Risk Factors for Mental Disorders in Childhood and Adolescence: A Nationwide Danish Study. *Biological Psychiatry*. Februar 2019;85(4):317–25.

56. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Galán IR, u. a. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol*. 28. Juni 2016;dyw115.

57. Baker BH, Lugo-Candelas C, Wu H, Laue HE, Boivin A, Gillet V, u. a. Association of Prenatal Acetaminophen Exposure Measured in Meconium With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Mediated by Frontoparietal Network Brain Connectivity. *JAMA Pediatr*. 1. November 2020;174(11):1073.

58. Chen MH, Pan TL, Wang PW, Hsu JW, Huang KL, Su TP, u. a. Prenatal Exposure to Acetaminophen and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study in Taiwan. *J Clin Psychiatry*. 10. September 2019;80(5):18m12612.

59. Ji Y, Riley A, Lee LC, Hong X, Wang G, Tsai HJ, u. a. Maternal Biomarkers of Acetaminophen Use and Offspring Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Brain Sciences*. 3. Juli 2018;8(7):127.

60. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. *JAMA Pediatr*. 1. April 2014;168(4):313.

61. Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr*. 1. Oktober 2016;170(10):964.

62. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, u. a. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics*. 1. November 2017;140(5):e20163840.

63. Hoover RM, Hayes VAG, Erramouspe J. Association Between Prenatal Acetaminophen Exposure and Future Risk of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children. *Ann Pharmacother*. Dezember 2015;49(12):1357–61.

64. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, u. a. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29. März 2021;n71.

65. Stiefel A, Brendel K, Bauer NH. Hebammenkunde - Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf. 6. Aufl. 2020.

66. Bachmann CJ, Philipson A, Hoffmann F. ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 3. März 2017 [zitiert 15. August 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0141>
67. Grosse KP, Skrodzki K. „Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“. *neue AKZENTE*. März 2020;(117).
68. Bundesministerium für Gesundheit. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom [Internet]. 2023 [zitiert 15. August 2023]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/kindergesundheit/aufmerksamkeitsdefizitsyndrom.html>
69. Sun S, Kuja-Halkola R, Faraone SV, D’Onofrio BM, Dalsgaard S, Chang Z, u. a. Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 1. November 2019;76(11):1141.
70. Sciberras E, Mulraney M, Silva D, Coghill D. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. *Curr Psychiatry Rep*. Januar 2017;19(1):1.
71. Knoke J, Raab R, Geyer K, Spies M, Haller B, Hauner H. Antibiotic Treatment During Pregnancy and the First Six Months Postpartum – a Secondary Analysis of the “Healthy Living in Pregnancy” (GeliS) Study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Juli 2023;83(07):850–61.
72. Bremer L, Goletzke J, Wiessner C, Pagenkemper M, Gehbauer C, Becher H, u. a. Paracetamol Medication During Pregnancy: Insights on Intake Frequencies, Dosages and Effects on Hematopoietic Stem Cell Populations in Cord Blood From a Longitudinal Prospective Pregnancy Cohort. *EBioMedicine*. Dezember 2017;26:146–51.
73. Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt. [zitiert 10. Oktober 2023]. Ein Drittel aller Geburten in 2020 durch Kaiserschnitt. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/04/PD22_N022_231.html
74. Rydahl E, Juhl M, Declercq E, Maimburg RD. Disruption of physiological labour; – A population register-based study among nulliparous women at term. *Sexual & Reproductive Healthcare*. Februar 2021;27:100571.
75. Statistisches Bundesamt (Destatis). Durchschnittlicher Geburtenabstand. 2012 [zitiert 10. Oktober 2023]. Durchschnittlicher Geburtenabstand. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburtenabstand-alter.html>
76. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen, Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V., V. Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [Internet]. [zitiert 11. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/regelwerk/formulierung-von-klinisch-relevanten-fragestellungen>

77. Dreier M, Borutta B, Stahmeyer J, Krauth C, Walter U. Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum [Internet]. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland; 102; ISSN 1864-9645. DIMDI; 2010 [zitiert 31. Oktober 2023]. Verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta260_bericht_de.pdf
78. Schiavo JH. PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. *Medical Reference Services Quarterly*. 3. April 2019;38(2):171–80.
79. Kurth L, Haussmann R. Perinatal Pitocin as an Early ADHD Biomarker: Neurodevelopmental Risk? *J Atten Disord*. Juli 2011;15(5):423–31.
80. Montagna A, Karolis V, Batalle D, Counsell S, Rutherford M, Arulkumaran S, u. a. ADHD symptoms and their neurodevelopmental correlates in children born very preterm. Horowitz-Kraus T, Herausgeber. *PLoS ONE*. 3. März 2020;15(3):e0224343.
81. Wikipedia. Nationale Stiftung für Naturwissenschaften. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [zitiert 30. Oktober 2023]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Nationale_Stiftung_f%C3%BCr_Naturwissenschaften&oldid=229169116
82. Crunchbase. Crunchbase. [zitiert 30. Oktober 2023]. Xinya Fund - Crunchbase Investor Profile & Investments. Verfügbar unter: <https://www.crunchbase.com/organization/xinya-fund>
83. Marie Skłodowska-Curie Actions. European Commission. [zitiert 16. Oktober 2023]. Home | Marie Skłodowska-Curie Actions. Verfügbar unter: <https://marie-sklodowska-curie-actions.ec.europa.eu/>
84. Baily Thomas Charitable Fund. BailyThomas. [zitiert 16. Oktober 2023]. About | Baily Thomas Charitable Fund. Verfügbar unter: <https://www.bailythomas.org.uk/about>
85. UK Research and Innovation. UK Research and Innovation. 2023 [zitiert 31. Oktober 2023]. Economic and Social Research Council (ESRC). Verfügbar unter: <https://www.ukri.org/councils/esrc/>
86. Fundación Alicia Koplowitz. Fundación Alicia Koplowitz. [zitiert 31. Oktober 2023]. Fundación Alicia Koplowitz. Verfügbar unter: <https://fundacionaliciakoplowitz.org/>
87. Wikipedia. Shire PLC. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [zitiert 31. Oktober 2023]. Verfügbar unter: https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Shire_PLC&oldid=231119754
88. Wolters Kluwer. Wolters Kluwer. [zitiert 31. Oktober 2023]. UpToDate. Verfügbar unter: <https://www.wolterskluwer.com/de-de/solutions/uptodate/uptodate>
89. Elsevier. Elsevier. [zitiert 31. Oktober 2023]. Elsevier | Ein Unternehmen für Informationsanalysen | Empowering Knowledge. Verfügbar unter: <https://www.elsevier.com/de-de>

90. Forte. Forte (English). 2023 [zitiert 31. Oktober 2023]. Forte (English) -. Verfügbar unter: <https://forte.se/en/>
91. Health Inequalities. Region Stockholm, Schweden [Internet]. Health Inequalities. [zitiert 31. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <https://health-inequalities.eu/de/jwddb/region-stockholm-sweden/>
92. Weltgesundheitsorganisation [WHO]. World Health Organization. 2023 [zitiert 9. November 2023]. Anaemia. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>

III Anhang

III.I CASP (2) Ai et al. (2021) (3)



Paper for appraisal and reference: Ai et al. (2021) (3) Antibiotic exposure and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: systematic review and meta-analysis

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: An issue can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Assoziation zwischen Antibiotikums-Exposition und ADHS in der Kindheit
Population: schwangere Frauen oder Kinder, Antibiotika-Exposition (vor ADHS Ausbildung) und primäres Outcome ADHS

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: PubMed, PsychInfo, Embase
Nur englisch-sprachige Veröffentlichungen
Nur Humanstudien
Suche ebenfalls über die Referenzliste

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: Klärung von Uneinigkeiten der ersten beiden AutorInnen durch dritte Person
Bewertung der Studien durch die NOS
Statistische Heterogenität wurde durch den Chi-Square Test und die I² Statistik bewertet
Sensitivitätsanalysen, durch Leave-1-Out-Analyse

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: bei gleicher Datenquelle wurde die Studie mit der größeren Stichprobe und vollständigerem Datensatz verwendet

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
 - what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: keine ausreichende Beweislage, dass Antibiotika-Exposition das Risiko für ADHS erhöht
OR 0,82-1,50

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments: 95% CI, 1,10-1,18
Signifikanzniveau $\alpha=0,05$
Gepoolte Odds Ratio = 1,12 bei 95% CI, 0,99-1,26
 $I^2 = 87\%$

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Studienpopulation ist ähnlich dem lokalen Klientel, Umsetzung der Antibiotikasreduzierung ggf. schwierig, Frühgeburtlichkeit spielt für diese Arbeit keine Rolle

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: Selektions-Bias, da Frühgeburten ebenfalls enthalten sind
Ungenau Bewertung der Antibiotikaexposition anhand von Fragebögen aufgrund von Unterschiedliche Kovariablen in den einzelnen Studien und nicht-Berücksichtigung wichtiger Störfaktoren wie Autismus und emotionale Störungen, die häufige Begleiterkrankungen von ADHS sind

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: Unterstützung durch den Xin Ya Fund (KX222)
Antibiotika werden meist nicht ohne Indikation gegeben, die Folgen das Antibiotikum nicht zu geben, sind ggf. gravierender als das Risiko einer ADHS Entwicklung. Mehr Forschung notwendig

III.II CASP (2) Otten et al. (2022) (4)



Paper for appraisal and reference: Otten et al. (2022) (4) Pre- and postnatal antibiotic exposure and risk of developing attention deficit hyperactivity disorder – A systematic review and meta-analysis combining evidence from human and animal studies

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: An issue can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Einfluss von pränataler und postnataler Antibiotika-Exposition auf die Entstehung von ADHS beim Kind
 einheitliche Studiendesigns (Aufführung der Antibiotikumsart-/expositionsdauer/expositionszeitpunkt) nicht vorhanden, Vergleichbarkeit so gut wie möglich geschaffen

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: Reviews, Meta-Analysen und Fallstudien

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: Pubmed, Embase, Scopus, aus Referenzen nur englisch-sprachige Studien, nur veröffentlichte Studien
 Kontakt mit Primärliteratur-AutorInnen

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: nur zwei Personen haben die Studien bewertet, bei keiner Einigung wurde keine dritte Person hinzugezogen
Bei PROSPERO registriert

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: Bei gleicher Stichprobe wurde die qualitative hochwertigere Studie ausgewählt

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
- what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: signifikanter Zusammenhang zwischen pränataler Antibiotikaexposition und ADHS-Diagnose

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments: Das Risiko einer Verzerrung wurde anhand der NOS bewertet
Ausschluss der Studie von Lydholm et al. (2019) (55) für die pränatale Sensitivitätsanalyse da sich diese Studie auf behandelte Infektionen und nicht direkt auf die Antibiotikaexposition konzentrierte zusammengefasster Effektschätzer 1,23, 95% CI 1,09-1,38, N = 2398.475 mit erheblicher Heterogenität ($I^2 = 92\%$)
Eine Sensitivitätsanalyse, änderte Resultate nicht, der Effekt blieb signifikant (zusammengefasster Effektschätzer 1,27, 95 % KI 1,05-1,55, N = 1192.275).

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Expositions-Zeit in vielen Studien über die ganze Schwangerschaft -> selten

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: auch Elternfragebögen wurden einbezogen
Antibiotikumsexposition v.a. kurz vor der Geburt (vorzeitiger Blasensprung, GBS positiv, ...)
Auch Frühgeborene einbezogen -> irrelevant für diese Arbeit
Infektion als möglicher Einfluss auf ADHS-Entwicklung wird diskutiert

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: Antibiotika werden meist nicht ohne Indikation gegeben, die Folgen das Antibiotikum nicht zu geben, sind ggf. gravierender als das Risiko einer ADHS Entwicklung. Mehr Forschung notwendig

III.III CASP (2) Tao et al. (2022) (5)



Paper for appraisal and reference: Tao et al. (2022) (5) Prenatal exposure to antibiotics and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: An issue can be 'focused' In terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Einfluss von Antibiotika auf die Entwicklung von ADHS, ASS, ZP und Epilepsie

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: Beobachtungsstudien, retrospektive Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studie, prospektive Kohortenstudien

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: Cochrane, PubMed, Google Scholar, Scopus
 Autor:innen geben an, erste Meta-Analyse zu diesem Thema zu verfassen -> Otten veröffentlichte vier Monate früher veröffentlicht, Yuan sogar bereits 2021
 Keine Angabe zu Sprachen der Studien
 Nur publizierte Studien

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: Nur zwei AutorInnen bewerteten die Studien, keine dritte Person bei Uneinigkeiten
Bei PROSPERO registriert

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: keine Angaben dazu

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
- what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: starker Zusammenhang zwischen pränataler Antibiotikaexposition und dem Risiko für ADHS und Epilepsie
kein signifikanten Zusammenhang zwischen der Antibiotikaexposition während der Schwangerschaft und dem Risiko für ASS und ZP

Durchführung einer Sensitivitätsanalysen, um festzustellen, wie sich jede einzelne Studie zu jeder neurologischen Entwicklungsstörung auf die gepoolten ORs auswirkt durch Weglassen der einzelnen eingeschlossene Studien nacheinander
Keine signifikante Änderung der gepoolten ORs durch Streichung einer einzelnen Studie -> Beleg für statistisch solide und robuste Meta-Analyse

7. How precise are the results?

Verwendung des Egger-Tests und der Begg's Funnel Plots zur Analyse der Publikationsverzerrung für alle 15 eingeschlossenen Studien in Meta-Analyse
Keine erkennbaren Asymmetrien bei der visuellen Bewertung des Trichterdiagramms bei allen eingeschlossenen neurologischen Entwicklungsstörungen
Keine Hinweise auf eine Publikationsverzerrung in den eingeschlossenen Studien

Comments: Bewertung durch Studien durch den NOS
Statistische Signifikanz bei $p < 0,05$
Starken Zusammenhang zwischen pränataler Antibiotikaexposition und dem Risiko für ADHS [OR = 1,14; 95% CI = 1,13 bis 1,15, I² = 0%]

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

- HINT: Consider whether
- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
 - your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Studienpopulation ist ähnlich dem lokalen Klientel, Umsetzung der Antibiotikareduzierung ggf. schwierig

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

- HINT: Consider whether
- there is other information you would like to have seen

Comments: Diagnosen bis zum 18. Lebensjahr wurden in den Studien berücksichtigt, konkrete Antibiotika wurden untersucht/angegeben
Angaben zur Art, Anzahl und zum Zeitpunkt der Antibiotikaexposition fehlen in den Studien häufig
Frühgeburten wurden ebenfalls in die normale Analyse gewertet

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

- HINT: Consider
- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: Finanzierung durch National Natural Science Foundation of China, Science and Technology Bureau of Sichuan province, Research Fund of West China Second University Hospital
Antibiotika werden meist nicht ohne Indikation gegeben, die Folgen das Antibiotikum nicht zu geben, sind ggf. gravierender als das Risiko einer ADHS Entwicklung. Mehr Forschung notwendig

III.IV CASP (2) Kim et al. (2020) (6)



Paper for appraisal and reference: Kim et al. (2020) (6) Environmental risk factors, protective factors and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: An issue can be 'focused' In terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Zusammenhang zwischen potenziellen Risikofaktoren, Schutzfaktoren oder peripheren Biomarkern und ADHS

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: Berücksichtigung von systematischen Übersichten, die Metaanalysen von Beobachtungsstudien (z. B. Kohorten-, Fallkontroll und Querschnittsstudien) enthielten

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: PubMed einschließlich MEDLINE, Embase und die Cochrane Database of Systematic Reviews
Keine sprachliche Eingrenzung
Zusätzliche manuelle Suche in den Referenzen der Studien

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: Qualitätskriterien zum Einschluss werden genannt
Überprüfung der Studien durch AMSTAR 2 (high)
Keine "Große Heterogenität, kleiner Studieneffekt, übermäßige Signifikanz Verzerrung, oder Verlust der Signifikanz unter 10% Glaubwürdigkeitsgrenze"
Bei PROSPERO registriert
zwei AutorInnen haben die Studien bewertet, keine dritte Person wurde hinzugezogen

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: Es wurde pro Einfluss nur eine Studie berücksichtigt (Kriterien hierzu werden beschrieben)

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
- what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: Mütterliche Paracetamol-Exposition in der SWS (RR) begünstigt die Entwicklung von ADHS beim Kind
v.a. im 3. Trimenon

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments: Random effects summary estimate (95% CI) = 1,7 bis 1,34; $p < 0,000001$; $I^2 = 26\%$ (geringe Heterogenität); 95% Prognoseintervall = 1-08 bis 1-44); Egger p-Wert = 0,42

Bewertung Kleiner Studieneffekte mit dem von Egger und Kollegen vorgeschlagenen Regressionsasymmetrietest; Ein kleiner Studieneffekt wurde behauptet, wenn Egger $p < 0,1$, mit dem Effekt, dass die größte Studie konservativer war als die Schätzung der Zufallseffekte. Alle statistischen Tests waren zweiseitige Tests

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Die Erkenntnis müsste in Leitlinien aufgenommen werden, aktuell ist in den Kliniken diese Nebenwirkung von PCM unbekannt

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: Es wurden nur ADHS-Diagnosen bei Kindern berücksichtigt und Studien mit Erwachsenen ausgeschlossen, ggf. würde das andere Erkenntnisse bringen auch Selbstberichte werden gezählt

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: PCM kann bei Sensibilisierung des med. Fachpersonals und der Bevölkerung einfach in der SWS vermieden werden

III.V CASP (2) Ricci et al. (2023) (7)



Paper for appraisal and reference: Ricci et al. (2023) (7) In utero acetaminophen exposure and child neurodevelopmental outcomes: Systematic review and meta-analysis

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: An issue can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Assoziation zwischen pränataler PCM-Exposition und neurologischer Entwicklung des Kindes
Unzureichende Aufzeichnung in den untersuchten Studien über Expositionsdetails

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: prospective Kohorten-, Fall-Kontrollstudien

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: Medline, Embase, PsycINFO, Ebsco, Cinhal
Nur englisch-sprachige Studien
Nur publizierte Studien
Von ExpertInnen bewertete Studien

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: zwei AutorInnen zur Überprüfung, dritte*r AutorIn bei Uneinigkeiten
Bei PROSPERO registriert

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: Bei gleicher Stichprobe wurde die qualitative hochwertigere Studie eingeschlossen

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
- what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: geringer bis moderater Zusammenhang zwischen PCM-Exposition und ADHS, der nicht durch die PCM-Indikation erklärt werden kann

Mögliches Rest-Confounding durch Indikation (d. h. Fieber oder Infektionen, entzündliche Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparats oder der Gelenke oder Schmerzen) ggf. Erklärung für die beobachteten gepoolten RRs
 Mäßige Heterogenität (gepooltes RR 1,32, 95% CI 1,20, 1,44; I2 = 47%, 7 Studien, n = 195.957)
 Bereinigte gepoolte RR 1,34, 95 % KI 1,15, 1,55, I2 = 50 %, 4 Studien, n = 74.659
 Stärkste vollständig bereinigte gepoolte RR für die längste Expositionsdauer (gepoolte RR für hohe Dauer: 1,84, 95% CI 1,46, 2,31 vs. mittlere Dauer gepoolte RR: 1,19, 95% CI 1,05, 1,35)
 Meta-Analyse mit Studien, die Frauen mit Fieberberichten ausschlossen: gepoolte RR erhöht (gepoolte RR 1,61, 95 % CI 1,21, 2,13)

7. How precise are the results?

Comments: 95%
 Systematic Assessment of Quality in Observational Research (SAQOROR) (basiert auf den Skalen von Downs und Black und Newcastle-Ottawa und enthält zusätzliche Fragen zu den Indikationen für die Medikamenteneinnahme)
 Sensitivitätsanalyse mit Zielanpassung

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Studien v.a. aus westlichen Ländern

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: Viele Studien basieren auf Selbstberichten -> Verfälschung der Daten leicht möglich
 Elterliches ADHS wurde in den Studien häufig nicht als Ko-Variable berücksichtigt
 Dosis und Expositionszeitpunkt konnten aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: PCM kann ggf. durch andere Analgetika ersetzt werden

III.VI CASP (2) Kwok et al. (2022) (8)



Paper for appraisal and reference: Kwok et al. (2022) (8) Analgesic drug use in pregnancy and neurodevelopment outcomes: an umbrella review

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: An issue can be 'focused' In terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Zunächst sollte die Studie mehrere Schmerzmittel untersuchen, fokussierte sich dann jedoch aufgrund mangelnder valider Ergebnisse auf PCM

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: Systematic reviews und Meta-Analysen
Tierversuche wurden ausgeschlossen

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: Embase, Global Health, PsycINFO, PsyARTICLES, PubMed, Cochrane Library
Es wurden nur englisch-sprachige Studien eingeschlossen (-> Sprachkenntnisse der AutorInnen)
Breites Spektrum an Studien (weiße+graue Literatur, auch unveröffentlichte Studien)

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: zwei GutachterInnen sowie dritte Person bei Uneinigkeiten, verschiedene Bewertungstools Bei PROSPERO registriert

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: Ergebnisse der Studien waren ähnlich, Abweichungen hierbei wurden diskutiert, die Designs etc. der Studien sind tabellarisch in Hinblick auf mehrere Aspekte dargestellt

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
- what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: PCM-Exposition hat Einflüsse auf die neuronale Entwicklung des Fötus, allerdings ist dies abhängig vom Expositionszeitpunkt sowie der -menge. Klare Angaben hierzu werden nicht gegeben.

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments: AMSTAR und GRADE-Bewertungen
Heterogenität sowohl bei den Studienmaßen als auch bei den Ergebnissen

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Limitation hauptsächlich europäische Studienteilnehmende wird genannt

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | |
| No | x |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: relevante Dosis und Expositionszeitraum wurden nicht festgelegt, können laut AutorInnen aber auch noch nicht genau beschrieben werden.

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: PCM kann bei Sensibilisierung des med. Fachpersonals und der Bevölkerung einfach in der SWS vermieden werden

III.VII CASP (2) Lønfeldt et al. (2019) (9)



Paper for appraisal and reference: Lønfeldt et al. (2019) (9) Assessing risk of neurodevelopmental disorders after birth with oxytocin: a systematic review and meta-analysis

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: An issue can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Verbindung von perinatal synthetischem Oxytocin und vermehrten neurologischen Entwicklungsproblemen bei menschlichen Nachkommen
Fokus auf ADHS, ASS und problematisches Verhalten

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: Kohortenstudien, Fall-Kontrol-Studien

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: Web of Science, Medline, Embase
Nur englisch-sprachige Studien wurden berücksichtigt
AutorInnen wurden angeschrieben, um unveröffentlichte Studien zu erhalten

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: zwei AutorInnen wählten die Studien nach standardisiertem System aus, dritte Person entschied bei Uneinigkeiten
Nicht bei PROSPERO registriert

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: bei gleicher Stichprobe und Ergebnissen wurde die ältere Studie berücksichtigt

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
- what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: in Bezug auf ADHS: die kleinste Studie ergab ein gering erhöhtes Risiko für ADHS nach Oxytozin-Exposition, die anderen beiden Studien zeigten ein leicht verringertes oder gleich bleibendes Risiko. Aufgrund der geringen Studienzahl kann nicht eindeutig belegt werden, dass Oxytozin das Risiko für ADHS erhöht

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments: Bewertung der Studien über die NOS
Hohe Heterogenität, ggf. aufgrund der methodische Unterschiede zwischen den Studien
Frauen (RR 1,22; 95% CI 0,27-5,55); Männer (RR 1,28; 95% CI 0,67-2,44), Unterschied (p=0,69)
I² = 91% bzw 89%
Sensitivitätsanalyse: Weglassen von Kurth & Hausmann (2011) (79): RR 0,98; CI 95% 0,77-1,25; I² = 40%

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Population der relevanten Studien ist größtenteils europäisch
Praktische Umsetzung einer möglichen Oxytozin-Reduzierung im Kreißsaal ist möglicherweise schwierig

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: Menge an Oxytozin wird nicht beschrieben

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: Oxytozin wird viel in der Geburtshilfe eingesetzt, wenn ADHS dadurch begünstigt werden würde, wäre ein radikales Umdenken notwendig

III.VIII CASP (2) Zhang et al. (2020) (10)



Paper for appraisal and reference: Zhang et al. (2019) (10) Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring – A Systematic Review and Meta-analysis

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: An issue can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Assoziation zwischen einer Kaiserschnittentbindung und dem Risiko von neurologischer und psychiatrischer Störungen des Nachwuchses
 Population: Türkei, UK, Brasilien, Süd-Korea, Schweden, Dänemark, Australien, Finnland, Taiwan, Norwegen, US
 Daten von max. 1981-2016, Alter bei der ADHS Diagnose zwischen 2-38 Jahren

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: Ovid MEDLINE, Embase, Web of Science, PsycINFO
 Studien der Referenzlisten wurden aufgenommen
 Auch nicht-englischsprachige Studien wurden aufgenommen, Übersetzung durch MuttersprachlerIn oder Google Übersetzer

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: zwei AutorInnen überprüften die Studien, dritte Person klärte Uneinigkeiten
Selbstberichte wurden ausgeschlossen
Prüfung Heterogenität
Bewertung der Studienqualität mit der NOS
Bei PROSPERO registriert
Subgruppenanalyse für 6 Einflüsse mit Leave-1-Out-Analyse

Bewertung des Vorhandensein potenzieller Publikationsverzerrungen für jedes Ergebnis mit Hilfe des Egger-Tests und Visualisierung mithilfe des Funnel Plots.
Bei potenzieller Publikationsverzerrung durch den Egger-Tests, Verwendung des konturierten Funnel Plot und die nichtparametrische Trimm- und Füllmethode nach Duval und Tweedie, zur weiteren Prüfung der Daten.

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: Größere Studiengröße wurde bei gleichem Datensatz verwendet

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
 - what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: Sectio ist mit erhöhtem Risiko für mehrere neurologische und psychiatrische Störungen verbunden im Vergleich zu einer vaginalen Entbindung
Für ADHS: 17 % erhöhtes Risiko

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments: Risiko ADHS bei Sectio OR, 1,17 (95% CI, 1,07-1,26)
Bei Meta-Analyse: I² Bereich, 10,7%-33,6%

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|---|
| Yes | x |
| Can't Tell | |
| No | |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: Kaiserschnitttrate in Deutschland auch hoch, kann in Beratung zur elektiven Wunschsectio aufgenommen werden

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: Auch Diagnosen im Erwachsenenalter wurden berücksichtigt
Es konnte keine Subgruppenanalyse bzgl. kind. Geschlecht und elterlicher psychischer Gesundheit durchgeführt werden (zu wenig Daten)
Definition Not-Kaiserschnitt in den Studien unterschiedlich

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|---|
| Yes | |
| Can't Tell | x |
| No | |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: Vermutlich übermäßiger Anteil von Kaiserschnittenbindungen, zusätzliche Studien notwendig, um Gründe für potenziell unnötige Kaiserschnittbindungen zu untersuchen, damit Kosten und Nutzen angemessen bewertet werden können.
„This study was supported by the China Scholarship Council (Ms Zhang). [...] Dr Sevilla-Cermeño reported receiving grants from the Alicia Koplowitz Foundation outside the submitted work. Ms Vilaplana-Pérez reported receiving grants from the Alicia Koplowitz Foundation outside the submitted work. Prof Larsson reported serving as a speaker for Eli Lilly and Shire and receiving a research grant from Shire. Prof Mataix-Cols reported receiving personal fees from UpToDate, Wolters Kluwer Health, and Elsevier outside the submitted work. Dr Fernández de la Cruz reported receiving personal fees from UpToDate, and Wolters Kluwer Health and grants from the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, and Stockholm County Council outside the submitted work. No other disclosures were reported.“ (10, S. 14-15)

III.IX CASP (1) Cheslack-Postava et al. (2021) (11)



Paper for appraisal and reference: Cheslack-Postava et al. (2021) (11) Increased Risk of ADHD at Short and Long Interpregnancy Intervals in a National Birth Cohort

Section A: Are the results of the study valid?

1. Did the study address a clearly focused issue?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: A question can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the risk factors studied
- is it clear whether the study tried to detect a beneficial or harmful effect
- the outcomes considered

Comments: Population: Alle Kinder, die zwischen 1991 und 2005 in Finnland geboren wurden und bei denen zwischen 1995 und 2011 ADHS (ICD-9 314x oder ICD-10 F90.x) diagnostiziert wurde
Risikofaktor: Schwangerschaftsintervall
Benefit: "Interpregnancy interval is a potentially modifiable factor..." (11, S. 2)

2. Was the cohort recruited in an acceptable way?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for selection bias which might compromise the generalisability of the findings:

- was the cohort representative of a defined population
- was there something special about the cohort
- was everybody included who should have been

Comments: Kohorte ist repräsentativ, da alle Datensätze der klinischen Geburten zwischen 1991 und 2005 eingeschlossen wurden ABER: Keine Berücksichtigung der außerklinischen Geburten Frühgeburt, etc. wurde berücksichtigt -> Verzerrung des Ergebnisses für Reifgeborene Kinder
Unterschiedliche Intervalle für Geburt (14 Jahre) und Diagnose (16 Jahre)

Is it worth continuing?

3. Was the exposure accurately measured to minimise bias?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
- were all the subjects classified into exposure groups using the same procedure

Comments: ADHS Diagnose wurde durch offizielle Stellen ermittelt
SWS-Intervalle wurden klar benannt und begründet

4. Was the outcome accurately measured to minimise bias?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for measurement or classification bias:

- did they use subjective or objective measurements
- do the measurements truly reflect what you want them to (have they been validated)
 - has a reliable system been established for detecting all the cases (for measuring disease occurrence)
 - were the measurement methods similar in the different groups
 - were the subjects and/or the outcome assessor blinded to exposure (does this matter)

Comments: Verwendung eines landesweit geführten Registers
Einschränkungen werden im Design benannt (11, S. 6)

5. (a) Have the authors identified all important confounding factors?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT:
• list the ones you think might be important, and ones the author missed

Comments:

+Frühgeburt, Alter, Parität, psychische Erkrankungen der Eltern, Substanzmissbrauch, Familienstatus, Migrationshintergrund, Bildungsstatus, Geburtsgewicht

- Medikamente, Gewicht, Vorerkrankungen, Ernährungsstatus

5. (b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/or analysis?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT:
• look for restriction in design, and techniques e.g. modelling, stratified-, regression-, or sensitivity analysis to correct, control or adjust for confounding factors

Comments: Anwendung eines logistischen Regressionsmodells

Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt (Einflussfaktoren, die ADHS ebenfalls begünstigen)
Fehlgeburten/Abbrüche wurden berücksichtigt -> gleiche Behandlung von allen Datensätzen

6. (a) Was the follow up of subjects complete enough?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider
• the good or bad effects should have had long enough to reveal themselves
• the persons that are lost to follow-up may have different outcomes than those available for assessment
• in an open or dynamic cohort, was there anything special about the outcome of the people leaving, or the exposure of the people entering the cohort

6. (b) Was the follow up of subjects long enough?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

Comments: a) Nachverfolgung der meisten ProbandInnen möglich
b) Die ältesten ProbandInnen können max. 20 Jahre alt gewesen sein, was eine ADHS-Diagnose im Erwachsenenalter ausschließt. Allerdings wird die Diagnose ADHS v.a. im Kindesalter gestellt.

Section B: What are the results?

7. What are the results of this study?

HINT: Consider

- what are the bottom line results
- have they reported the rate or the proportion between the exposed/unexposed, the ratio/rate difference
- how strong is the association between exposure and outcome (RR)
- what is the absolute risk reduction (ARR)

Comments: Grundfeststellung: IPI <6 oder >=60 Monaten haben ein erhöhtes ADHS-Risiko im Vergleich zu einem IPI von 24-59 Monaten
Es wurde tabellarisch der Unterschied der ADHS und Kontrollgruppe angegeben
Zusammenhang zwischen IPI und ADHS wird angegeben + angepasst ans mat. Alter und ADHS Diagnose der Mutter

8. How precise are the results?

HINT:

- look for the range of the confidence intervals, if given

Comments: CI 95%
<6 Monate IPI: 1.30 (1.12, 1.51)
6-11 Monate IPI: 1.01 (0.91, 1.12)
12-23 Monate IPI: 1.00 (0.92, 1.09)
24-59 Monate IPI: 1.00 (Reference)
60-119 Monate IPI: 1.12 (1.02, 1.24)
>= 120 Monate IPI: 1.25 (1.08, 1.45)

9. Do you believe the results?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

- HINT: Consider
- big effect is hard to ignore
 - can it be due to bias, chance or confounding
 - are the design and methods of this study sufficiently flawed to make the results unreliable
 - Bradford Hills criteria (e.g. time sequence, dose-response gradient, biological plausibility, consistency)

Comments: Mögliche Gründe für diese Erkenntnis werden genannt, diese sind plausibel.

Section C: Will the results help locally?

10. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

- HINT: Consider whether
- a cohort study was the appropriate method to answer this question
 - the subjects covered in this study could be sufficiently different from your population to cause concern
 - your local setting is likely to differ much from that of the study
 - you can quantify the local benefits and harms

Comments: Beratung kann dazu stattfinden, Vermeidung der relevanten IPIs ist nicht in jedem Fall möglich.
Im nächsten Schritt braucht es einen Review, der verschiedene Forschungen zu dieser Thematik zusammenführt.

11. Do the results of this study fit with other available evidence?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

Comments: Nur eine Studien zu dieser Thematik in Literaturrecherche gefunden.

12. What are the implications of this study for practice?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

- HINT: Consider
- one observational study rarely provides sufficiently robust evidence to recommend changes to clinical practice or within health policy decision making
 - for certain questions, observational studies provide the only evidence
 - recommendations from observational studies are always stronger when supported by other evidence

Comments: Für mögliche Erklärungen, warum ein kurzer/langer IPI mit ADHS zusammenhängt, werden einzelne Einflussfaktoren (z.B. Folsäure) angeführt und durch andere Studien belegt.

III.X CASP (2) Klugarová et al. (2019) (18)



Paper for appraisal and reference: Klugarová et al. (2019) (18) The association between mode of birth delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review protocol of epidemiological evidence

Section A: Are the results of the review valid?

1. Did the review address a clearly focused question?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: An issue can be 'focused' in terms of

- the population studied
- the intervention given
- the outcome considered

Comments: Assoziation zwischen Geburtsmodus (Kaiserschnitt vs. vaginale Geburt) und ADHS

2. Did the authors look for the right type of papers?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: 'The best sort of studies' would

- address the review's question
- have an appropriate study design (usually RCTs for papers evaluating interventions)

Comments: keine Informationen

Is it worth continuing?

3. Do you think all the important, relevant studies were included?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Look for

- which bibliographic databases were used
- follow up from reference lists
- personal contact with experts
- unpublished as well as published studies
- non-English language studies

Comments: Datenbanken: Medline, Cinhal, Embase

4. Did the review's authors do enough to assess quality of the included studies?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: The authors need to consider the rigour of the studies they have identified. Lack of rigour may affect the studies' results ("All that glisters is not gold" Merchant of Venice – Act II Scene 7)

Comments: Studienbewertung GRADE
Überprüfung der Studien durch zwei Personen, bei Uneinigkeiten Entscheidung durch dritte Person
Kontrolle der Heterogenität ist vorgesehen

5. If the results of the review have been combined, was it reasonable to do so?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- results were similar from study to study
- results of all the included studies are clearly displayed
- results of different studies are similar
- reasons for any variations in results are discussed

Comments: keine Informationen

Section B: What are the results?

6. What are the overall results of the review?

HINT: Consider

- If you are clear about the review's 'bottom line' results
- what these are (numerically if appropriate)
- how were the results expressed (NNT, odds ratio etc.)

Comments: keine Informationen

7. How precise are the results?

HINT: Look at the confidence intervals, if given

Comments: CI 95%, RR und/oder OR werden ermittelt
Heterogenität wird durch den Chi-Quadrat-Test ermittelt

Section C: Will the results help locally?

8. Can the results be applied to the local population?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- the patients covered by the review could be sufficiently different to your population to cause concern
- your local setting is likely to differ much from that of the review

Comments: keine Informationen

9. Were all important outcomes considered?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider whether

- there is other information you would like to have seen

Comments: keine Informationen

10. Are the benefits worth the harms and costs?

| | |
|------------|-------------------------------------|
| Yes | <input type="checkbox"/> |
| Can't Tell | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No | <input type="checkbox"/> |

HINT: Consider

- even if this is not addressed by the review, what do you think?

Comments: nicht beurteilbar

IV Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Salomon, Rebecca Birgit

geboren am 10.05.2001 in Ansbach, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit mit dem Titel

Einflussfaktoren in der Schwangerschaft auf die Entstehung von ADHS – eine Übersichtsarbeit

selbstständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten sowie ohne die Anwendung von KI-Sprachmodellen wie z.B. Chat-GPT, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle wörtlichen oder sinngemäßen Entlehnungen aus anderen Arbeiten sind an den betreffenden Stellen als solche kenntlich gemacht und im entsprechenden Verzeichnis aufgeführt, das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen. Ich erkläre zudem, dass ich die an der Medizinischen Fakultät Hamburg geltende „Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zur Vermeidung wissenschaftlichen Fehlverhaltens an der Universität Hamburg“ in der jeweils gültigen Fassung eingehalten habe.

Des Weiteren versichere ich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit vorher nicht in dieser oder ähnlicher Form in einem anderen Prüfungsverfahren dieser oder einer anderen Fakultät bzw. Hochschule eingereicht habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Bachelorarbeit zum Zweck der Plagiatsprüfung gespeichert und von meiner/-m Erst- und Zweitprüfenden mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ich erkläre mich einverstanden, dass oben genannte Bachelorarbeit oder Teile davon von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg oder von der HAW Hamburg veröffentlicht werden.

Gunzenhausen, 09.11.2023,

Ort, Datum, Unterschrift