

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Kinderklinik Schwabing

(Kommiss. Leiter: Univ.-Prof. Dr. J. K. Peters)

**Ketogene Diät zur Behandlung von pharmakoresistenten
Epilepsien und Stoffwechseldefekten im Kindesalter**

Gisela Maria Liebhaber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. F. A. M. Baumeister
2. Univ.-Prof. Dr. J. J. Hauner

Die Dissertation wurde am 01.09.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.11.2003 angenommen.

Krankheit ist eine Aufgabe.

Für Lisa, Frederic, Luka, Caoiligh, Peter, Nicolas, Paul, Xenia, Florian, Jannick,
Julian, Duje und Eleni sowie ihre Eltern, von denen ich so viel gelernt habe.

Teile dieser Dissertation wurden in folgenden Arbeiten veröffentlicht:

- 1) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M.
Die Ketogene Diät als Behandlungsmöglichkeit therapierefraktärer Epilepsien.
Pädiat. Prax. 62 (2002/2003) 231-240
- 2) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E., Gempel, K.
Die Ketogene Diät, Renaissance einer vergessenen Therapie: Grundlagen, Indikationen und Effektivität.
Kinder- und Jugendmedizin 2 (2003a) 76-86
- 3) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E., Gempel, K.
Die Anwendung der Ketogenen Diät: Kontraindikationen, Durchführung, Nebenwirkungen.
Kinder- und Jugendmedizin 3 (2003b) 120-126
- 4) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Gempel, K.
Ketogene Diät: Geschichte, Physiologie, Indikationen.
In: „Diät bei angeborenen Fettstoffwechselstörungen und ketogene Diät“, Dokoupil, K., Riemann, E. (Hrsg.), SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn 2003c, 90-100
- 5) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E.
Effektivität der Ketogenen Diät zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien im Kindesalter.
In: „Aktuelle Neuropädiatrie“, Korinthenberg, R. (Hrsg.), Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 2003d, 577-582
- 6) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E.
Effektivität der Ketogenen Diät bei therapierefraktären Epilepsien.
Monatsschr. Kinderheilkd. 151 (2003e) 640-645
- 7) Liebhaber, G.M., Riemann, E., Baumeister, F.A.M.
Ketogene Diät bei Rett-Syndrom: Ein Fallbericht
Poster auf der 28. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie vom 4. bis 7. April 2002 in Freiburg
- 8) Liebhaber, G.M.
Nebenwirkungen und Komplikationen der Ketogenen Diät
Vortrag auf dem Workshop für pädiatrische Diätetik vom 12. bis 14. Juni 2002 in Fulda
- 9) Liebhaber, G.M., Riemann, E., Baumeister, F.A.M.
Ketogenic diet in Rett syndrome
J.Child Neurol. 18 (2003a) 74-75
- 10) Liebhaber, G.M., Riemann, E., Baumeister, F.A.M.
Ketogene Diät bei Rett-Syndrom: Ein Fallbericht
In: „Aktuelle Neuropädiatrie“, Korinthenberg, R. (Hrsg.), Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 2003b, 594-596
- 11) Liebhaber, G.M., Baumeister, F.A.M.
Nebenwirkungen und Komplikationen der Ketogenen Diät
In: „Diät bei angeborenen Fettstoffwechselstörungen und ketogene Diät“, Dokoupil, K., Riemann, E. (Hrsg.), SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn, 2003c, 129-139

INHALTSVERZEICHNIS

<i>I</i>	<i>Gliederung</i>	4
<i>II</i>	<i>Verzeichnis der Tabellen</i>	11
<i>III</i>	<i>Verzeichnis der Abbildungen</i>	12
A	EINLEITUNG	13
1	Definition der Ketogenen Diät (KD)	13
2	Zielsetzungen der Doktorarbeit	13
B	ÜBERBLICK ÜBER DIE KD	14
1	GESCHICHTE DER KD	14
2	BIOCHEMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER KD	15
2.1	Ketonkörper	16
2.2	Physiologie	16
2.3	Ketogenese	18
2.4	Regulation der Ketogenese	19
2.5	Ketonämie	22
2.6	Cerebraler Metabolismus der Ketonkörper und Ketolyse	24
3	WIRKMECHANISMEN DER KD	24
4	KD BEI STOFFWECHSELDEFEKTEN	27
4.1	Glucose-Transporter-Defekt	27
4.2	Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel	28
4.3	Störungen der Atmungskette im Komplex I	29
4.4	Infantiler Phospho-Fruktokinase-Mangel	29
4.5	Lafora-Krankheit	30
5	KD BEI PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE	30
5.1	Definition pharmakoresistenter Epilepsie	30
5.2	Stellenwert der neuen Antikonvulsiva bei pharmakoresistenter Epilepsie	31
5.2.1	<i>Lamotrigin</i>	32
5.2.2	<i>Oxcarbazepin</i>	32
5.2.3	<i>Topiramat</i>	33
5.2.4	<i>Levetiracetam</i>	33
5.2.5	<i>Felbamat</i>	34

5.3	Effektivität der KD bei pharmakoresistenter Epilepsie	35
5.4	KD bei Rett-Syndrom	37
6	KONTRAINDIKATIONEN DER KD	37
6.1	Stoffwechseldefekte	37
6.2	Weitere Kontraindikationen	38
6.3	Diagnostik	41
7	DURCHFÜHRUNG DER KD	42
7.1	Bei therapierefraktärer Epilepsie	42
7.1.1	<i>Formen und Berechnung der KD</i>	42
7.1.1.1	<i>Klassische KD</i>	42
7.1.1.2	<i>Berechnung der Klassischen KD</i>	43
7.1.1.3	<i>MCT-Diät</i>	45
7.1.2	<i>Einstellungsphase</i>	48
7.1.3	<i>KD und Antikonvulsiva</i>	51
7.1.4	<i>Langzeittherapie</i>	52
7.1.5	<i>Beendigung der KD</i>	53
7.2	Bei Stoffwechseldefekten	54
7.2.1	<i>Glucose-Transporter-Defekt</i>	54
7.2.2	<i>Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel</i>	54
7.2.3	<i>Atmungsketten-Defekte</i>	54
8	NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN DER KD	55
8.1	Nebenwirkungen und Komplikationen in der Einstellungsphase	55
8.1.1	<i>Verzögerter Eintritt der Ketose</i>	56
8.1.2	<i>Hypoglycämie</i>	56
8.1.3	<i>Apathie</i>	56
8.1.4	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	57
8.1.5	<i>Dehydratation</i>	57
8.1.6	<i>Nahrungsverweigerung</i>	57
8.2	Nebenwirkungen und Komplikationen in der Langzeittherapie	58
8.2.1	<i>Mangelzustände unter KD</i>	58
8.2.1.1	<i>Störung im Calcium-Phosphat- und Knochenstoffwechsel</i>	58
8.2.1.2	<i>Hypoproteinämie</i>	60
8.2.1.3	<i>Carnitin-Mangel</i>	59
8.2.1.4	<i>Selen-Mangel</i>	61
8.2.1.5	<i>Zink-Mangel</i>	61
8.2.1.6	<i>Thiamin-Mangel und Opticusatrophie</i>	61
8.2.1.7	<i>Kupfer-Mangel und Knochenmarkssuppression</i>	61

8.2.2	<i>Wachstum und Gewichtszunahme</i>	61
8.2.3	<i>Gastrointestinale Nebenwirkungen</i>	62
8.2.3.1	<i>Obstipation</i>	62
8.2.3.2	<i>Nahrungsverweigerung</i>	62
8.2.3.3	<i>Hungergefühl</i>	62
8.2.3.4	<i>Pankreatitis</i>	63
8.2.4	<i>Metabolische Nebenwirkungen</i>	63
8.2.4.1	<i>Metabolische Azidose</i>	63
8.2.4.2	<i>Hyperlipidämie</i>	63
8.2.5	<i>Hämatologische Nebenwirkungen</i>	64
8.2.6	<i>Nephrolithiasis und Nephrokalzinose</i>	64
8.2.7	<i>Kardiale Nebenwirkungen</i>	65
8.2.7.1	<i>Verlängerung der QT-Zeit</i>	65
8.2.7.2	<i>Kardiomyopathie</i>	65
8.2.8	<i>Schädigung der Basalganglien</i>	66
9	WEITERE EFFEKTE DER KD	66
9.1	Entwicklung und Verhalten	66
9.2	Lebensqualität	67
10	ZUSAMMENFASSUNG	68
C	VERÖFFENTLICHUNGEN ZUR KD	69
1	Hintergrund	69
2	Zielsetzung	69
3	Methode	69
4	Ergebnisse	70
5	Diskussion	70
D	EFFEKTIVITÄT DER KD BEI PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE	72
1	Hintergrund	72
2	Zielsetzung	72
3	Methode	72
4	Patienten	73
5	Ergebnisse	74
6	Diskussion	79

E	VERÄNDERUNG DES CARNITINSTOFFWECHSELS	
	UNTER KD	81
1	Hintergrund	81
2	Zielsetzung	82
3	Methode	82
4	Patienten	82
5	Ergebnisse	83
6	Diskussion	84
F	NEBENWIRKUNGEN DER KD BEI PATIENTEN MIT	
	PHARMAKORESTISTENTER EPILEPSIE	85
1	Hintergrund	85
2	Zielsetzung	85
3	Methoden	86
4	Ergebnisse	87
4.1	Gastrointestinale Nebenwirkungen	87
4.2	Wachstum und Gewichtszunahme	87
4.3	Kardiale Nebenwirkungen	89
4.3.1	<i>Verlängerung der QT-Zeit</i>	89
4.3.2	<i>Kardiomyopathie</i>	90
4.4	Renale Nebenwirkungen	90
4.4.1	<i>Creatinin</i>	90
4.4.2	<i>Harnstoff</i>	90
4.4.3	<i>Harnsäure</i>	91
4.4.4	<i>Calcium/Creatinin-Quotient</i>	91
4.4.5	<i>Nephrolithiasis und Nephrokalzinose</i>	91
4.5	Säure-Basen-Haushalt	92
4.5.1	<i>Blutgase</i>	92
4.5.2	<i>Laktat</i>	92
4.6	Calcium-Phosphat- und Knochenstoffwechsel	92
4.6.1	<i>Calcium</i>	92
4.6.2	<i>Phosphat</i>	93
4.6.3	<i>Vitamin D</i>	93
4.6.4	<i>Parathormon</i>	93

4.6.5	<i>Prokollagen-I-Peptid</i>	94
4.6.6	<i>Collagen-Crosslinks</i>	94
4.7	Fettstoffwechsel	94
4.7.1	<i>Cholesterin und Triglyceride</i>	94
4.7.2	<i>Freie Fettsäuren</i>	95
4.8	Proteinstoffwechsel	95
4.8.1	<i>Albumin</i>	95
4.8.2	<i>Gesamtprotein</i>	96
4.9	Glucosestoffwechsel	96
4.10	Endokrine Veränderungen	96
4.10.1	<i>Thyroidea</i>	96
4.10.2	<i>Cortisol</i>	97
4.11	Ophthalmologische Nebenwirkungen	97
4.12	Hepatologische Nebenwirkungen	97
4.12.1	<i>GPT und γGT</i>	97
4.12.2	<i>Bilirubin</i>	98
4.12.3	<i>Cholinesterase</i>	98
4.12.4	<i>Ammoniak</i>	98
4.13	Vitamine und Spurenelemente	99
4.13.1	<i>Vitamin B12</i>	99
4.13.2	<i>Folsäure</i>	99
4.13.3	<i>Ferritin</i>	99
4.13.4	<i>Kupfer</i>	100
4.13.5	<i>Zink</i>	100
4.14	Elektrolyte	100
4.14.1	<i>Natrium</i>	100
4.14.2	<i>Kalium</i>	101
4.14.3	<i>Magnesium</i>	101
4.15	Hämatologische Nebenwirkungen	101
4.15.1	<i>Infektanfälligkeit und Blutungsneigung</i>	101
4.15.2	<i>Blutbild</i>	102
4.15.3	<i>Gerinnung</i>	102
5	Diskussion	103

G	PRAKTISCHE PROBLEME UNTER KD	105
1	Hintergrund	105
2	Zielsetzung	105
3	Methode	105
4	Patienten	106
5	Ergebnisse	106
6	Diskussion	108
H	LEBENSQUALITÄT UNTER KD	108
1	Hintergrund	108
2	Zielsetzung	109
3	Methode	109
4	Patienten	109
5	Ergebnisse	111
6	Diskussion	113
I	BEHANDLUNG DES GLUCOSE-TRANSPORTER-DEFEKTS MIT KD	115
1	Hintergrund und Zielsetzung	115
2	Fallbericht	115
3	Diskussion	116
J	BEHANDLUNG DES PYRUVAT-DEHYDROGENASE- MANGELS MIT KD	117
1	Hintergrund und Zielsetzung	117
2	Fallbericht	117
3	Diskussion	118
K	BEHANDLUNG EINES ATMUNGSKETTEN-DEFEKTS MIT KD	118
1	Hintergrund und Zielsetzung	118
2	Fallbericht	119
3	Diskussion	120

L	BEHANDLUNG DES RETT-SYNDROMS MIT KD	121
1	Hintergrund und Zielsetzung	121
2	Fallbericht	121
3	Diskussion	122
M	PROPOFOL-INFUSIONS-SYNDROM IN ASSOZIATION MIT KD	123
1	Hintergrund und Zielsetzung	123
2	Fallbericht	124
3	Diskussion	125
N	ZUSAMMENFASSUNG	126
O	LITERATURVERZEICHNIS	128
P	DANKSAGUNGEN	137

II

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tab.	Seite	
Tab. 1	36	Effektivität der Ketogenen Diät in 2 Studien nach 3, 6, 12 Monaten
Tab. 2	39	Defekte des Fettsäure-Abbaus
Tab. 3	40	Defekte der Ketonkörper-Bildung und -Verwertung
Tab. 4	40	Defekte der Gluconeogenese und Glycogenolyse
Tab. 5	42	Laboruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen der Ketogenen Diät
Tab. 6	48	Laboruntersuchungen vor Initiierung der Ketogenen Diät
Tab. 7	51	Laboruntersuchungen bei Langzeitkontrollen unter Ketogener Diät
Tab. 8	56	Nebenwirkungen und Komplikationen in der Einstellungsphase der Ketogenen Diät
Tab. 9	59	Nebenwirkungen und Komplikationen unter Langzeittherapie mit Ketogener Diät
Tab. 10	67	Aspekte zur Erfassung der Lebensqualität epilepsiekranker Kinder und ihrer Familien
Tab. 11	70	Veröffentlichungen zur Ketogenen Diät
Tab. 12	74	Anfälle, Antikonvulsiva, Alter und Dauer der Epilepsie vor Beginn der Ketogenen Diät
Tab. 13	74	Anfallsformen
Tab. 14	74	Klassifikation der Epilepsie
Tab. 15	75	Response-Rate in Abhängigkeit von der Klassifikation der Epilepsie
Tab. 16	77	Dauer der Ketogenen Diät
Tab. 17	78	Gründe für das Beenden der Ketogenen Diät
Tab. 18	83	Carnitinbefunde im Serum unter Ketogener Diät
Tab. 19	103	Nebenwirkungen der Ketogenen Diät bei den von uns betreuten Patienten
Tab. 20	107	Praktische Probleme unter Ketogener Diät
Tab. 21	112	Veränderungen des allgemeinen Punktwerts zur Lebensqualität unter Ketogener Diät
Tab. 22	114	Veränderungen der Einzelparameter zur Lebensqualität unter Ketogener Diät

III VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abb.	Seite	
Abb. 1	15	Ketonkörper
Abb. 2	17	Ketogenese
Abb. 3	19	Regulation der Ketogenese
Abb. 4	23	Cerebraler Metabolismus der Ketonkörper und Ketolyse
Abb. 5	26	Glucose-Hypometabolismus in epileptogenen Hirnarealen
Abb. 6	46	Tagesplan für ein Kind unter Ketogener Diät
Abb. 7	50	Ketogenes Frühstück, Mittagessen und Abendessen
Abb. 8	71	Veröffentlichungen zur Ketogenen Diät
Abb. 9	80	Effektivität der Ketogenen Diät in verschiedenen Studien
Abb. 10	88	Längenwachstum unter Ketogener Diät
Abb. 11	88	Veränderung des BMI unter Ketogener Diät
Abb. 12	105	Fragebogen zu praktischen Problemen unter Ketogener Diät
Abb. 13	110	Fragebogen zur Lebenszufriedenheit
Abb. 14	112	Veränderung des allgemeinen Punktwerts zur Lebensqualität unter Ketogener Diät
Abb. 15	119	Veränderung der Laktatkonzentration unter Ketogener Diät bei einem Kind mit Atmungsketten-Defekt

A EINLEITUNG

1 DEFINITION DER KETOGENEN DIÄT (KD)

Die Ketogene Diät (KD) ist eine individuell berechnete, streng bilanzierte, sehr fettreiche, an Kohlenhydraten stark reduzierte Ernährungsform mit ausreichendem Eiweiß- und Energiegehalt. Sie wurde in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts zur Behandlung von Epilepsien entwickelt, geriet jedoch mit den Fortschritten der antikonvulsiven Pharmakotherapie sowie der Epilepsiechirurgie in Vergessenheit. In den letzten Jahren erlebt die Ketogene Diät besonders im anglo-amerikanischen Sprachraum eine Renaissance als effektive therapeutische Option in der Behandlung von pharmakorefraktären kindlichen Epilepsien.

Durch das Verständnis der Pathophysiologie metabolischer Erkrankungen wurde die Indikation für die Ketogene Diät erweitert auf bestimmte Stoffwechseldefekte, wie den Glucose-Transporter-(GLUT 1)-Defekt und den Pyruvat-Dehydrogenase (PDH)-Mangel, wo die Ketogene Diät mittlerweile die tragende Säule der Therapie darstellt.

2 ZIELSETZUNGEN DER DOKTORARBEIT

Während die Ketogene Diät in Nordamerika einen festen Platz in der Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien im Kindesalter hat, ist die Anwendung der Ketogenen Diät im deutschsprachigen Raum zur Zeit noch nicht etabliert und eine erste Evaluation der Effektivität im Rahmen des „1. Workshops Ketogene Diät“ im Dezember 2000 in Essen zeigte eine wesentlich schlechtere Effektivität verglichen mit den amerikanischen Studien.

Einen Grund dafür kann die fehlende klinische Erfahrung in der Durchführung der Ketogenen Diät darstellen.

Da bisher nur wenig deutschsprachige Literatur über die Ketogene Diät vorliegt, wird in dieser Arbeit zunächst ein Überblick über die Ketogene Diät gegeben.

Die Geschichte der Ketogenen Diät sowie ihre physiologischen Grundlagen werden beschrieben, ebenso wie die derzeit bekannten Fakten über den Wirkmechanismus.

Es folgt eine Darstellung der Indikationen und Kontraindikationen der Ketogenen Diät. Die Bedeutung der pharmakoresistenten Epilepsie und die Effektivität der Ketogenen Diät in deren Behandlung sowie in der Therapie verschiedener Stoffwechseldefekte werden dargelegt.

Auch auf die praktische Durchführung der Ketogenen Diät von der Initiierung bis zur Langzeitbetreuung und die Nebenwirkungen der Ketogenen Diät wird eingegangen. Der Einfluss des wachsenden Interesses an der Ketogenen Diät auf die Anzahl der Veröffentlichungen zu diesem Thema wird untersucht. Desweiteren wird anhand unserer eigenen Patienten mit pharmakorefraktärer Epilepsie, die mit Ketogener Diät behandelt wurden, eine Effektivitätsprüfung durchgeführt.

Über die Nebenwirkungen der Ketogenen Diät bei den von uns betreuten Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie wird berichtet. Außerdem wird der Einfluss der Ketogenen Diät auf das Alltagsleben und die Lebensqualität der Familien, deren Kinder wegen ihrer schwer zu behandelnden Epilepsie mit Ketogener Diät behandelt wurden, untersucht.

Abschließend wird der Einsatz der Ketogenen Diät bei verschiedenen Indikationen in 5 Fallberichten beschrieben.

B ÜBERBLICK ÜBER DIE KETOGENE DIÄT

1 GESCHICHTE DER KETOGENEN DIÄT

Das Wissen, dass Fasten zum Sistieren epileptischer Krampfanfälle führt, reicht zurück bis in die Antike und wird in der Bibel im Neuen Testament beschrieben. Im Evangelium nach Markus wird von der Heilung eines epileptischen Kindes berichtet: „Da sagte Jesus: Nur durch Gebet und Fasten kann man solche Geister austreiben.“ (Mk 9, 14-29; Gute Nachricht Bibel 1990, Neues Testament, S. 51)

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde Fasten gezielt eingesetzt, um epileptische Anfälle therapeutisch zu beeinflussen. 1911 veröffentlichten Guelpa und Marie die Ergebnisse ihrer „Wasserdät“ und 1921 beschrieb Rawle Geyelin, ein prominenter New Yorker Pädiater, vor der American Medical Association die Anfallsreduktion durch gezieltes Fasten bei einem Kind mit einer schweren Epilepsie (Swink 1997, S. 298). In mehreren Studien mit 20 bis 60 Patienten beschrieben Geyelin 1921, Weeks 1923, Talbot 1926 und Lennox 1928 eine drastische Anfallsreduktion bis Anfallsfreiheit bei 50 bis 87% der Patienten während des Fastens (Wheless 2001, S. 383). Es konnte jedoch keine dauerhafte therapeutische Wirkung erzielt werden, die Anfallsreduktion blieb auf die zeitlich nur begrenzt durchführbare, wenige Wochen dauernde Fastenperiode beschränkt (Wheless 2001, S. 383). Um die positiven Effekte der metabolischen Veränderungen im Hungerzustand auf das Anfallsgeschehen langfristig zu nutzen, entwickelte

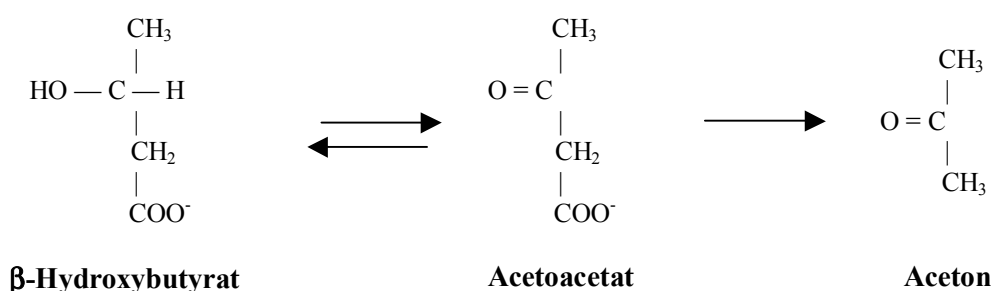
Dr. Wilder 1921 an der Mayo Clinic eine spezielle Diät, welche bei ausreichender Energie- und Nährstoffzufuhr die ketotische Stoffwechsellage des Fastens imitiert (Wheless 2001, S. 384; Swink 1997, S. 300). Wilder prägte auch als erster den Begriff „Ketogene Diät“ für diese sehr fettreiche, an Kohlenhydraten reduzierte Ernährungsform mit ausreichendem Eiweiß- und Energiegehalt (Wheless 2001, S. 384; Swink 1997, S. 300). Die ersten erfolgversprechenden Berichte über die Ketogene Diät kamen von der Mayo Clinic, der Harvard-University und der Johns-Hopkins-University (Wheless 2001, S. 384). Zwischen 1941 und 1980 beinhaltete nahezu jedes Handbuch über Epilepsien des Kindesalters die Anwendung der Ketogenen Diät (Wheless 2001, S. 384).

Als die Ketogene Diät in die Epilepsiebehandlung eingeführt wurde, standen an antikonvulsiven Medikamenten nur Brom (1857) und Phenobarbital (1912) zur Verfügung. Mit der Entwicklung weiterer Antikonvulsiva und den Fortschritten in der Epilepsiechirurgie geriet die Ketogene Diät in Vergessenheit (Wheless 2001, S. 384). In den letzten Jahren erlebt die Ketogene Diät, ausgehend vom anglo-amerikanischen Raum, eine Renaissance in der Behandlung von Kindern mit schwer verlaufenden Epilepsien, die auf konventionelle und neue Antikonvulsiva nicht ausreichend angesprochen haben und für die eine epilepsiechirurgische Behandlung nicht in Frage kommt. (Nordli 1997, S. 743; Swink 1997, S. 297; Tallian 1998, S. 350; Bainbridge 1999, S. 782; Lefevre 2000, S. e46; Ben-Menachem 2000, S. 169; Wheless 2001, S. 384).

2 BIOCHEMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER KETOGENEN DIÄT

Das Wissen um die biochemischen und physiologischen Grundlagen der Ketogenen Diät ist nicht nur Voraussetzung für das Verständnis ihrer Indikationen und Kontraindikationen, sondern auch die Basis, um die Ketogene Diät als Therapie effektiv durchführen zu können (Baumeister 2003a, S. 77).

Abb. 1: Ketonkörper



2.1 KETONKÖRPER

Als Ketonkörper bezeichnet man die 3 Moleküle Acetoacetat (AcAc), β -Hydroxybutyrat (β -OH-B) und Aceton (Laffel 1999, S. 1) (s. Abb. 1). Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat sind energiereiche Verbindungen, die auch unter physiologischen Bedingungen entstehen, unter bestimmten Konditionen jedoch in beträchtlichem Ausmaß zur Energieversorgung peripherer Organe beitragen. Ketonkörper stammen größtenteils aus dem Abbau von Fettsäuren. Nur ein geringer Anteil entsteht beim Abbau von Leucin und im Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsel (Laffel, 1999, S. 3).

Der kleinste Ketonkörper Aceton entsteht durch spontane Decarboxylierung von Acetoacetat. Es ist ein Stoffwechsel-Endprodukt, welches keine metabolischen Aufgaben erfüllt und über die Lunge abgeatmet wird, wobei es für den typischen obstartigen Geruch von Menschen in ketotischer Stoffwechsellage verantwortlich ist (Laffel 1999, S. 1).

2.2 PHYSIOLOGIE

Die Bildung von Ketonkörpern ist ein wichtiger Stoffwechselweg für die Energieversorgung des menschlichen Organismus, ohne den ein Überleben von Hungerperioden in der Evolution nicht möglich gewesen wäre (Baumeister 2003a, S. 77). Ist der Organismus längere Zeit auf seine endogenen Energiereserven angewiesen, ermöglicht die Bildung von Ketonkörpern in der Leber die Versorgung extrahepatischer Organe, mit einem letztlich aus dem Abbau von Fettsäuren stammenden Substrat für den Energiestoffwechsel.

Während des Fastens decken Ketonkörper bereits nach der ersten Nacht 2 bis 6% des Energiebedarfs des Organismus, der Anteil wächst nach 3 Tagen auf 30 bis 40% (Laffel 1999, S. 2). Zu Beginn des Fastens werden Ketonkörper bevorzugt von Herz- und Skelettmuskulatur sowie der Niere verstoffwechselt. Ketonkörper besitzen hierdurch eine Schlüsselrolle für die Reduktion des Glucoseverbrauchs und der Proteolyse, wodurch die limitierten Reserven an Glucose und Aminosäuren für das Gehirn und wichtige Syntheseschritte reserviert werden. Nach einer Adaptationsphase von mehreren Tagen vermögen insbesondere die Neuronen des Gehirns, welche die im Blut transportierten Fettsäuren nicht verwerten können, einen Großteil (nahezu 2/3) ihres Energiebedarfs aus der Oxidation von Ketonkörpern zu decken. Auf diese Weise ist das Gehirn in der Lage, bei begrenztem Glucoseangebot aus der Gluconeogenese längere Hungerperioden zu überstehen (Baumeister 2003a, S. 77).

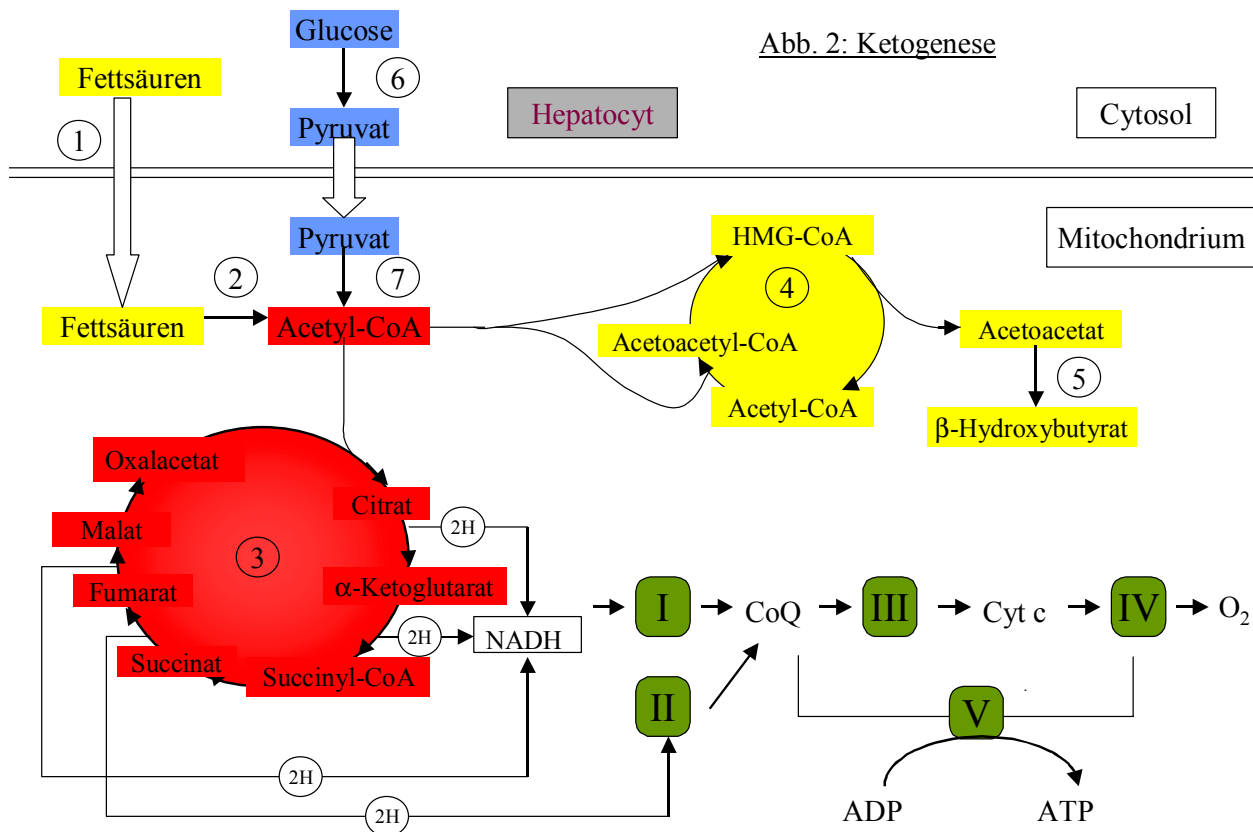


Abb. 2: Ketogenese

Die Synthese der Ketonkörper erfolgt, wenn der Leber mehr Fettsäuren angeboten werden, als zur Deckung ihres Energiebedarfs erforderlich sind. Fettsäuren werden über den Carnitin-Carrier (1) in die Mitochondrien transportiert. Der weitere Abbau erfolgt über die β -Oxidation (2) bis zum Acetyl-CoA. Die gesteigerte β -Oxidation der Fettsäuren führt zur Verschiebung des Redoxpotentials mit einem Anstieg des NADH/NAD^+ -Quotienten, so dass nicht mehr genügend wasserstoffübertragende Coenzyme in ihrer oxidierten Form für den Citratzyklus zur Verfügung stehen. Acetyl-CoA wird nur noch vermindert in den Citratzyklus (3) eingeschleust. Über den HMG-CoA Zyklus (4) erfolgt die Synthese von Acetoacetyl-CoA aus Acetyl-CoA. Acetoacetyl-CoA wird unter Verbrauch von Redoxäquivalenten durch die NAD^+ -abhängige β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (1) zu β -Hydroxybutyrat reduziert. Auf Grund ihrer Enzymausstattung kann die Leber Ketonkörper nicht nennenswert nutzen und gibt sie daher an den Blutstrom ab.

I bis V kennzeichnen die Komplexe der Atmungskette; (6) die Glycolyse und (7) die Pyruvat-Dehydrogenase.

2.3 KETOGENESE

Die Synthese der Ketonkörper aus Acetyl-CoA wird als Ketogenese bezeichnet und findet in den Mitochondrien der perivenösen Hepatocyten statt (s. Abb. 2). Die Leber eines gesunden Erwachsenen kann täglich bis zu 185 g Ketonkörper synthetisieren (Laffel 1999, S. 2). Die Synthese von Ketonkörpern erfolgt im Hungerzustand aus den im Fettgewebe durch Lipolyse freigesetzten Fettsäuren, bei der Ketogenen Diät auch aus den Fettsäuren der Nahrung. Da die Aufnahme von Fettsäuren durch Hepatocyten in einem weiten Konzentrationsbereich direkt proportional der angebotenen Fettsäure-Konzentration ist, kommt es ab einem gewissen Grenzwert zur Aufnahme von mehr Fettsäuren, als zur Deckung des Energiebedarfs der Hepatocyten erforderlich ist (Baumeister 2003a, S. 77). Die Fettsäuren werden zu Acyl-CoA aktiviert, über die Carnitin-Palmitoyl-Transferase in die Mitochondrien eingeschleust und dort über die Enzyme der β -Oxidation zu Acetyl-CoA abgebaut (Gempel 2003, S. 104). Durch die gesteigerte β -Oxidation der Fettsäuren kommt es zu einem Anstieg des NADH/ NAD⁺-Quotienten, so dass nicht mehr genügend wasserstoffübertragende Coenzyme in ihrer oxidierten Form für den Citratzyklus zur Verfügung stehen (Baumeister 2003a, S. 78). Der erste Schritt des Citratzyklus besteht aus der Verbindung von Acetyl-CoA mit Oxalacetat. Bei Glucose-Mangel wird Oxalacetat jedoch vorwiegend zur Gluconeogenese und nicht für den Citratzyklus verwendet. Infolge dieser beiden Mechanismen kommt es zu einem Überschuss an Acetyl-CoA, welches für die Ketonkörper-Synthese zur Verfügung steht (Stafstrom 1999, S. 245; Baumeister 2003a, S. 78).

Die Biosynthese der Ketonkörper erfolgt über einen als „Lynen-Zyklus“ oder HMG-CoA-Zyklus bezeichneten Stoffwechselweg. Dabei entsteht Acetoacetat in der Bilanz aus 2 Molekülen Acetyl-CoA, wobei 2 Moleküle Coenzym A zurückgewonnen werden. Acetoacetat wird zum überwiegenden Teil durch die NAD⁺-abhängige β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu β -Hydroxybutyrat reduziert (Wheless 2001, S. 389).

Die Leber kann auf Grund ihrer Enzymausstattung β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat nicht nennenswert utilisieren und gibt sie daher an den Blutstrom ab (Stafstrom 1999, S. 246).

2.4 REGULATION DER KETOGENESE

Die Ketogenese unterliegt einer hormonellen Steuerung, wobei Insulin inhibierend und Glucagon (sowie Adrenalin) stimulierend wirken (s. Abb. 3). Letztlich ist das Verhältnis zwischen hemmender und stimulierender Hormonwirkung ausschlaggebend, so dass ein niedriges Glucagon/Insulin-Verhältnis die Ketogenese hemmt und ein hohes die Ketogenese begünstigt (Laffel 1999, S. 3). Entscheidende regulative Stoffwechsel-Schritte erfolgen durch die hormonsensitiven Lipasen (Lipolyse) in den Adipocyten sowie die in Hepatocyten lokalisierte Acetyl-CoA-Carboxylase (Lipogenese) und die mitochondriale HMG-CoA-Synthase (Ketogenese). Insulin und Glucagon wirken auf diese Enzyme jeweils gegensinnig. Ein niedriger Insulinspiegel ist für die Ketogenese entscheidend (Baumeister 2003c, S. 93).

Insulin inhibiert die hormonsensitive Lipase oder Triglycerid-Lipase, welche die Spaltung von Triglyceriden in Diglyceride katalysiert und somit zur Bereitstellung von freien Fettsäuren, dem Ausgangsprodukt für die Ketogenese, sorgt. Demgegenüber wird die Acetyl-CoA-Carboxylase, welche die Synthese von Malonyl-CoA aus Acetyl-CoA katalysiert, durch Insulin stimuliert. Malonyl-CoA ist das Ausgangsprodukt der Lipogenese, aber auch ein Inhibitor der Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1, welche den Transport von Fettsäuren durch die innere Mitochondrien-Membran katalysiert. Somit ist bei hohem Insulinspiegel eine große Menge Substrat für die Lipogenese vorhanden, während nur wenig Fettsäuren ins Mitochondrien-Innere transportiert werden und für die Ketogenese zur Verfügung stehen. Die Lipogenese ist stimuliert, die Ketogenese inhibiert (Laffel 1999, S. 4).

Abb. 3: Regulation der Ketogenese

Das Verhältnis von Glucagon zu Insulin entscheidet durch die Regulation von Schlüsselenzymen in Hepatocyten und Lipocyten über den Metabolismus von Fettsäuren und Glucose. Ein hoher Glucagon/Insulin-Quotient (Abb. 3b) ist Voraussetzung für die Ketogenese, während ein niedriger Glucagon/Insulin-Quotient (Abb. 3a) die Ketogenese hemmt.

Abb. 3a: Insulin : Glucagon

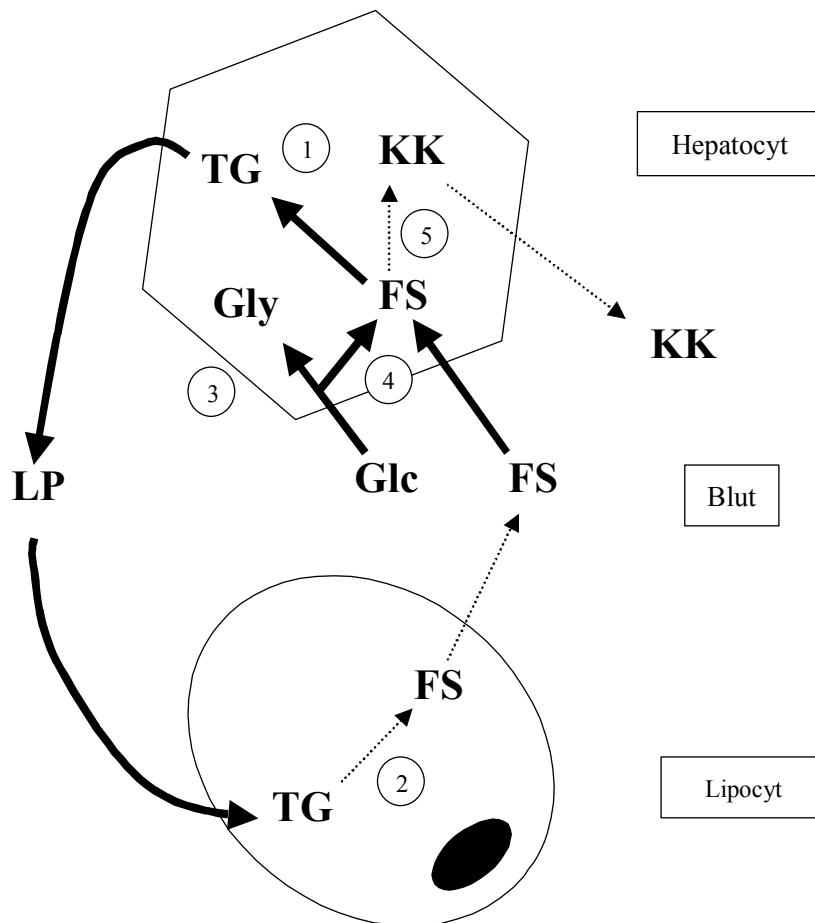


Abb. 3a: Bei niedrigem Glucagon/Insulin-Quotienten unter normaler Kost werden Fettsäuren (FS) in den Hepatocyt in Triglyceride (TG) eingebaut (1). Die TG werden mittels Lipoproteinen (LP) zu den Lipocyten transportiert und dort gespeichert. Insulin hemmt die hormonsensitive Lipase (2) in den Lipocyten und somit die Freisetzung von FS. Bei hohem Insulinspiegel wird Glucose (Glc) in den Hepatocyt als Glycogen (Gly) gespeichert (3) sowie zur Energiegewinnung über die Glycolyse abgebaut. Das entstehende Acetyl-CoA mündet in die Fettsäure-Biosynthese (4), indem durch Insulin die Acetyl-CoA-Carboxylase aktiviert und somit vermehrt Malonyl-CoA, das Substrat der Fettsäure-Biosynthese, gebildet wird. Die Synthese von Ketonkörpern (KK) aus Acetyl-CoA wird durch Insulin gehemmt (5). Desweiteren inhibiert der steigende Malonyl-CoA-Spiegel die Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1 und somit den Fettsäure-Transport über die Mitochondrienmembran, eine Voraussetzung für die Ketogenese (vgl. Abb. 2).

Abb. 3b: Insulin : Glucagon

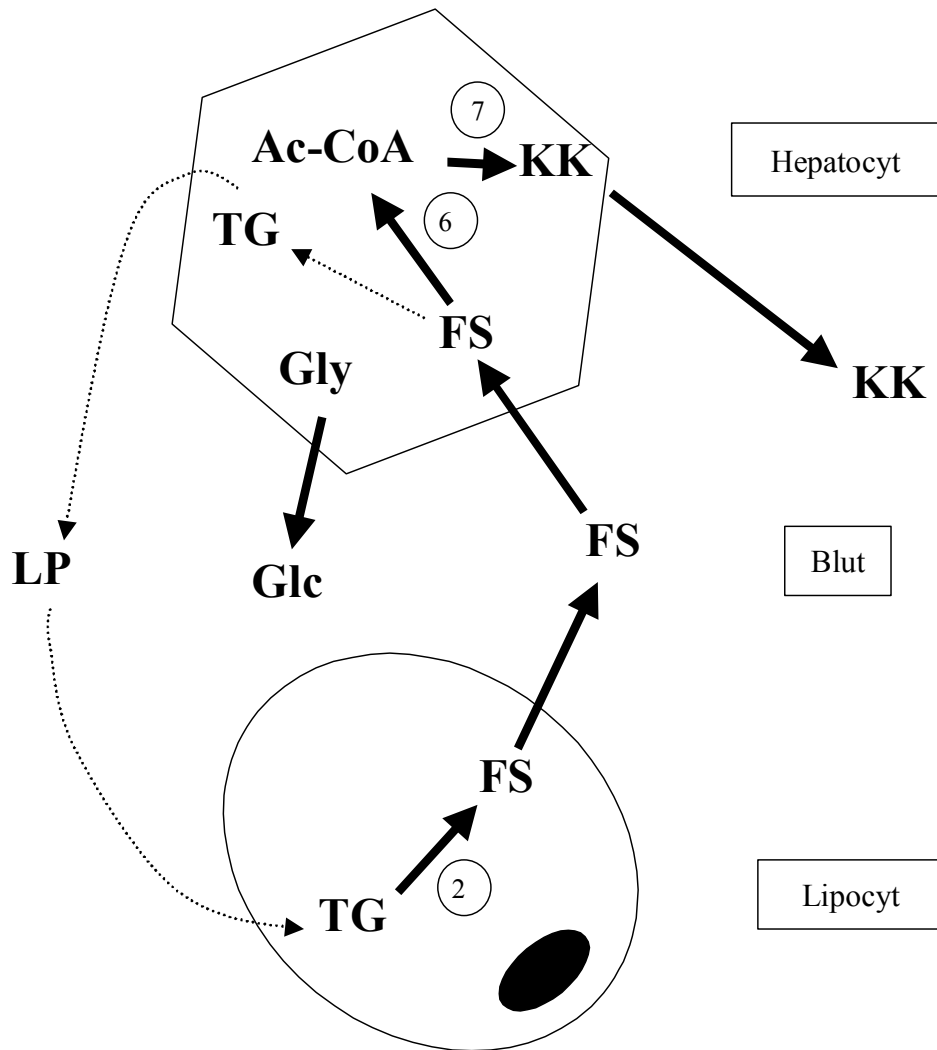


Abb. 3b: Bei hohem Glucagon/Insulin-Quotienten im Hungerzustand oder unter Ketogener Diät ist die hormonsensitive Lipase (2) in den Lipocyten aktiviert und Fettsäuren werden aus Triglyceriden freigesetzt. In den Hepatocyt werden FS mittels Carnitin-Carrier in die Mitochondrien transportiert. Der Spiegel des auf die Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1 hemmend wirkenden Malonyl-CoA ist unter diesen Bedingungen niedrig, da die für die Bildung verantwortliche Acetyl-CoA-Carboxylase durch Glucagon gehemmt wird. In den Mitochondrien werden die FS über die β -Oxidation (6) zu Acetyl-CoA (Ac-CoA) abgebaut. Aus Acetyl-CoA erfolgt die Synthese der Ketonkörper über den HMG-CoA-Zyklus (7) (vgl. Abb. 2), dessen Enzyme unter diesen Bedingungen aktiviert sind.

Glucagon hingegen stimuliert in den Adipocysten die Triglycerid-Lipase, wodurch Fettsäuren frei werden, die in die β -Oxidation und anschließend in die Ketogenese eingehen können.

Andererseits wird durch Glucagon die Acetyl-CoA-Carboxylase inhibiert und damit in den Hepatocysten die Synthese von Malonyl-CoA vermindert. Niedrige Malonyl-CoA-Spiegel führen wiederum zu einer Aktivitätserhöhung der Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1, wodurch vermehrt Fettsäuren ins Mitochondrieninnere aufgenommen werden und dort für die Ketogenese zur Verfügung stehen (Laffel 1999, S. 4-5). Das dritte Schlüsselenzym ist die mitochondriale HMG-CoA-Synthase, welche durch Insulin inhibiert und durch Fasten und stark fetthaltige Nahrung stimuliert wird. Eine Aktivitätssteigerung dieses Enzyms führt zur vermehrten Produktion von Ketonkörpern (Laffel 1999, S. 5).

2.5 KETONÄMIE

Ketonkörper sind organische Säuren, welche bei physiologischen pH vollständig dissoziieren und somit, wenn sie in größeren Mengen hergestellt werden, zu einer metabolischen Azidose führen. Als gut wasserlösliche Substrate sind die Ketonkörper unabhängig von Transportproteinen (Baumeister 2003a, S. 78). Die physiologischen Konzentrationen von zirkulierenden Ketonkörpern sind abhängig von der Nahrungszusammensetzung und der Dauer der Nahrungskarenz. Postprandial finden sich meist Werte $< 0,2$ mM. Mit zunehmender Nahrungskarenz steigen die Ketonkörper-Konzentrationen im Blut und erreichen bei Kindern nach einer Fastendauer von 24 Stunden Werte um 3 bis 6 mM. Bis in den Konzentrationsbereich von 7 mM kommt es proportional zur steigenden Konzentration von Ketonkörpern im Blut auch zur Zunahme ihrer extrahepatischen Oxidation. Jede darüber hinausgehende Steigerung führt zu verstärkter Ketonurie (Baumeister 2003a, S. 79). Das Verhältnis der zirkulierenden Ketonkörper β -Hydroxybutyrat zu Acetoacetat kann zwischen 1:1 und 10:1 variieren (Wheless 2001, S 389) und wird bestimmt durch das Redoxpotential in den Mitochondrien der Hepatocysten (Laffel 1999, S. 6).

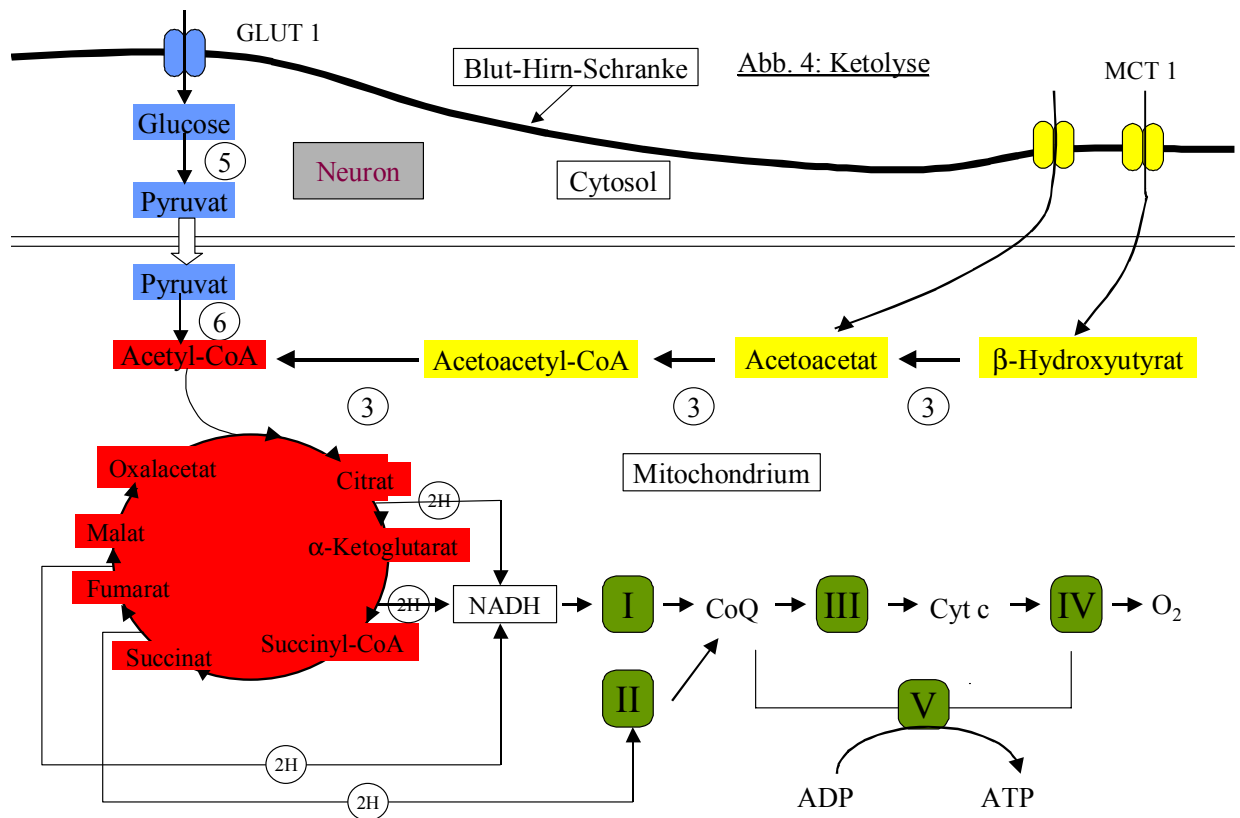


Abb. 4: Cerebraler Metabolismus der Ketonkörper und Ketolyse

Im Unterschied zur Herz- und Skelettmuskulatur sowie der Niere können die Neurone des Gehirns freie Fettsäuren nicht verwerten. Für ihren Energiestoffwechsel sind die Neurone auf Ketonkörper und/oder Glucose angewiesen. Zur Vereinfachung wurde im Schema die Blut-Hirn-Schranke, welche sich in vivo am Endothel befindet, als Begrenzung der Zelle dargestellt. Die Ketonkörper gelangen mittels eines eigenen Carriers, dem Monocarboxylat-Transporter (MCT 1), über die Blut-Hirn-Schranke. β-Hydroxybutyrat wird durch eine NADH-abhängige Dehydrogenase (1) oxidiert. Durch eine Transacylierungsreaktion mittels einer spezifischen CoA-Transferase (2) wird der Succinylrest von Succinyl-CoA gegen Acetoacetat ausgetauscht. Acetoacetyl-CoA wird dann durch eine Thiolase (3) gespalten, wobei zwei Moleküle Acetyl-CoA entstehen, die in den Citratzyklus (4) eingeschleust werden. Durch die Nutzung von Ketonkörpern verlieren Stoffwechselforgänge im Abbau der Glucose proximal von Acetyl-CoA, vom Glucose-Transport an der Blut-Hirn-Schranke (GLUT 1) über Glycolyse (5) bis zur Pyruvat-Dehydrogenase (6) für den cerebralen Energiestoffwechsel an Bedeutung. Die Atmungskette ist mit I bis V dargestellt.

2.6 CEREBRALER METABOLISMUS DER KETONKÖRPERN UND KETOLYSE

Ein eigenes System, der Monocarboxylat-Transporter (MCT 1), steht für den Transport der Ketonkörper über die Blut-Hirn-Schranke zur Verfügung (Stafstrom 1999, S. 246; Wheless 2001, S. 390). Der Prozess der Ketolyse, der Abbau von Ketonkörpern, läuft ebenfalls in den Mitochondrien ab (s. Abb. 4). Durch eine Transacylierungs-Reaktion (Succinyl-CoA-Oxoacid-Transferase) wird der Succinylrest des Succinyl-CoA gegen Acetoacetat ausgetauscht, wodurch Acetoacetyl-CoA entsteht. Dieses wird durch eine Thiolase ähnlich wie bei der β -Oxidation zu 2 Molekülen Acetyl-CoA abgebaut, welche über den Citratzyklus weiter metabolisiert werden (Laffel 1999, S. 5-6; Stafstrom 1999, S. 246).

Obwohl das Gehirn einen wesentlichen Anteil seines Energiebedarfs aus dem Abbau von Ketonkörpern decken kann, ist eine geringe Zufuhr von Glucose stets notwendig. Dieser Blutglucose-Basalwert wird vor allem durch die Gluconeogenese, der Neubildung von Glucose aus Aminosäuren, gesichert (Stafstrom 1999, S. 246; Baumeister 2003a, S. 79).

3 WIRKMECHANISMEN DER KETOGENEN DIÄT

Obwohl die Ketogene Diät bereits vor über 80 Jahren entwickelt wurde, ist ihr Wirkmechanismus letztlich bis heute nicht geklärt (Schwartzkroin 1999, S. 172; Stafstrom 1999, S. 241; Stafstrom 2000, S. 282; Likhodii 2002, S. HY 20, Rho 2002, S. 358).

Allerdings ist auch bei vielen Antikonvulsiva zwar bekannt, welche Auswirkungen sie auf das Gehirn haben können, aber nicht, welcher Effekt letztlich zur Anfallskontrolle führt (Schwartzkroin 1999, S. 172). Erschwert wird die Aufklärung der Wirkungsweise der Ketogenen Diät durch das derzeit noch unvollständige Verständnis von Epilepsie an sich (Swink 1997, S. 318).

Zunächst vermutete man, die sedierenden Eigenschaften der Ketonkörper seien für den antikonvulsiven Effekt der Ketogenen Diät verantwortlich (Nordli 1997, S. 743; Stafstrom 1999, S. 246). Spätere Studien gaben Anlass zu der Vorstellung, die Wirkung der Ketogenen Diät beruhe auf Dehydratation und Verschiebungen im Elektrolythaushalt, ähnlich wie bei einem Carboanhydrase-Hemmer (Swink 1997, S. 319, Stafstrom 1999, S. 247/252).

Auch die metabolische Azidose wurde als entscheidender Faktor gewertet (Swink 1997, S. 318; Stafstrom 1999, S. 252). Der Säure-Basen-Haushalt ist unter Ketogener Diät längerfristig jedoch kompensiert (Swink 1997; S. 318-319; Stafstrom 1999, S. 252).

Erst mit dem Wiederaufleben des Interesses an der Ketogenen Diät ab ungefähr 1990 wurde auch wieder verstärkt ihr Wirkmechanismus untersucht. Mit einem besseren Verständnis des Mechanismus könnte die Ketogene Diät bezüglich Anwendbarkeit und Effektivität optimiert werden (Stafstrom 1999, S. 242).

Ein Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel von β -Hydroxybutyrat und Anfallskontrolle konnte gezeigt werden (Gilbert 2000, S. 789), obwohl unklar bleibt, wie der Ketonkörpergehalt des Serums mit jenem des Gehirns korreliert (Stafstrom 1999, S. 251). Gesichert ist, dass es unter Ketogener Diät wie im Hungerzustand zu grundlegenden Veränderungen des cerebralen Stoffwechsels kommt. Anstelle von Glucose werden Ketonkörper zur Hauptquelle der cerebralen Energiegewinnung (Stafstrom 1999, S. 246; Nordli 1997, S. 744). Dabei kommt es letztlich zu einer gesteigerten Energiereserve mit erhöhtem ATP/ADP-Quotient im Gehirn (Nordli 1997, S. 744; Swink 1997, S. 321; Stafstrom 1999, S. 248/253; Schwartzkroin 1999, S. 172).

Durch die Verwertung von Ketonkörpern als alternatives Substrat verlieren Stoffwechselvorgänge im Abbau der Glucose proximal von Acetyl-CoA, vom Glucose-Transport an der Blut-Hirn-Schranke (GLUT 1) über Glycolyse bis zur Pyruvat-Dehydrogenase an Bedeutung. Dies erklärt, warum die Ketogene Diät die Therapie der Wahl für den Glucose-Transporter-Defekt sowie für den Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel darstellt (Nordli 1997, S.745).

Bei Epilepsien beruht der Wirkmechanismus der Ketogenen Diät möglicherweise auf der Umgehung eines gestörten Glucose-Metabolismus. Es ist bekannt, dass es interiktal in epileptogenen Hirnarealen zu einem Hypometabolismus von Glucose kommt.

In der klinischen Diagnostik dient dessen Nachweis mittels ^{18}F -Deoxy-Glucose-Positronenemissionstomographie als sensitive Methode zur Lokalisationsdiagnostik von epileptogenen Hirnarealen (Chugani 1996, S. 45; Cornford 1998a, S. 801; Chugani 1999, S. 883-884) (s. Abb. 5). Der Hypometabolismus von Glucose beruht wahrscheinlich auf mehreren Mechanismen. Eine Verminderung der Glucose-Transporter (GLUT 1) an der Blut-Hirn-Schranke konnte in epileptogenen Hirnarealen von Patienten mit Temporallappen-Epilepsie nachgewiesen werden (Cornford 1998b; S. 26).

Unabhängig vom Glucose-Transporter gelangen die Ketonkörper mittels eines eigenen Carriers, des Monocarboxylat-Transporters (MCT 1), über die Blut-Hirn-Schranke (Stafstrom 1999, S. 246; Wheless 2001, S. 390). Dabei ist MCT 1, wie Tierexperimente zeigen, bei Jungtieren vermehrt vorhanden, so wie auch die Enzyme der Ketolyse in dieser Zeit aktiver sind. Das kann eine Erklärung für die bessere Wirksamkeit der Ketogenen Diät im frühen Kindesalter darstellen (Stafstrom 1999, S. 246; Leino 2001, S. 519-520). Unter Ketogener Diät kommt es zu einer Zunahme von MCT 1, aber auch von GLUT 1 an der Blut-Hirn-Schranke, wie Tierexperimente zeigten (Leino 2001, S. 524).

Abb. 5: Glucose-Hypometabolismus in epileptogenen Hirnarealen

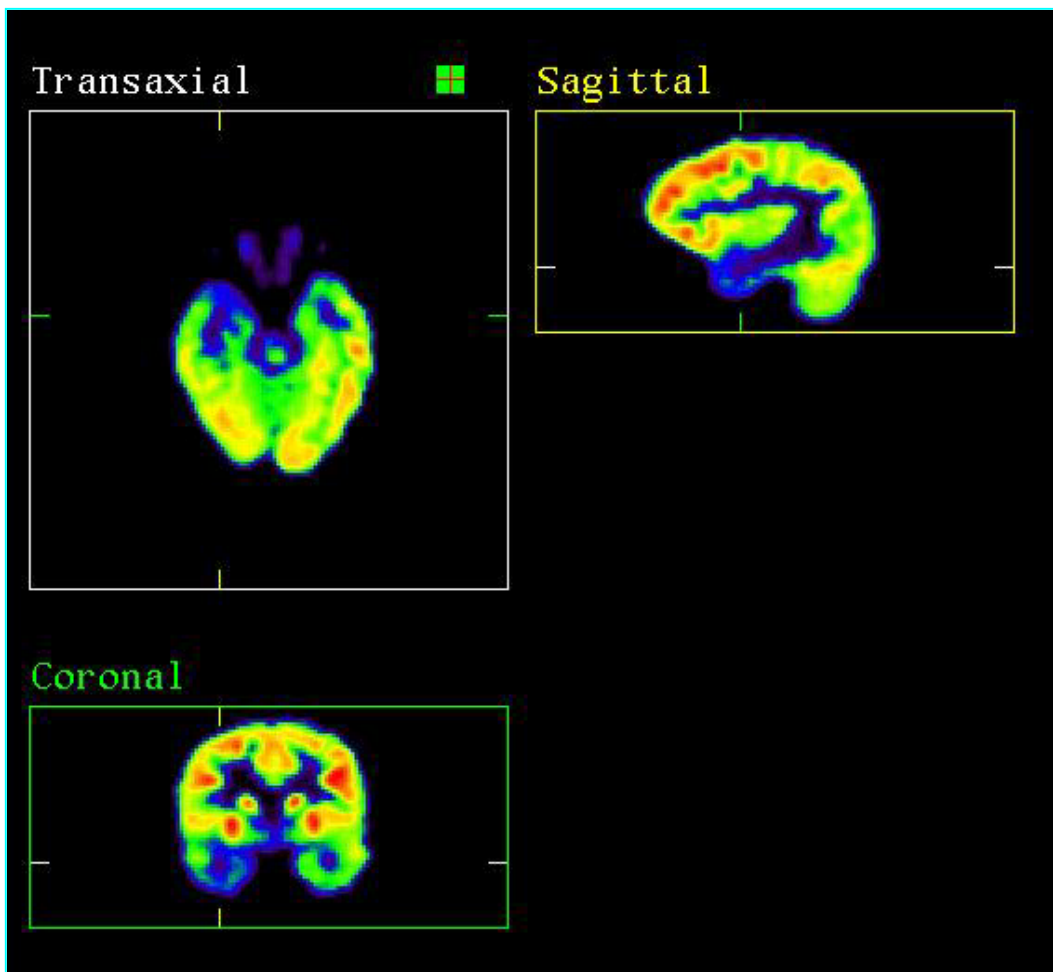


Abb. 5: In dieser PET-Aufnahme bei einem 6-jährigen Jungen mit Temporallappen-Epilepsie rechts stellen sich die epileptogenen Hirnareale blau gefärbt dar, was dem verminderten Glucose-Metabolismus entspricht.

Die Umgehung und Kompensation eines gestörten Glucose-Metabolismus durch Ketonkörper als alternatives Substrat für den cerebralen Energiestoffwechsel ist wahrscheinlich einer der Hauptmechanismen der Ketogenen Diät (Janigro 1999, S. 230).

Weitere Wirkmechanismen, die diskutiert werden, sind die Verminderung der neuronalen Exzitabilität, beispielsweise durch Beeinflussung von Ionenkanälen (z.B. ATP-sensitiver K^+ -Kanal) (Janigro 1999, S. 227-228; Schwartzkroin 1999, S. 173), Veränderungen im Bereich der Neurotransmitter, insbesondere von GABA und Glutamat (Schwartzkroin 1999, S. 174-175), eine veränderte Lipidzusammensetzung der neuronalen Membranen (Stafstrom 1999, S. 252), verminderte Insulinwirkung auf die neuronale Erregbarkeit (Schwartzkroin 1999, S. 175) und direkte antikonvulsive Wirkung der Ketonkörper, z.B. Verstärkung inhibitorischer Neurotransmission (Thio 2000, S. 329; Likhodii 2002, S. HY22; Rho 2002, S. 360).

Die Ketogene Diät wirkt wahrscheinlich nicht nur antikonvulsiv, sondern beeinflusst auch die Epileptogenese. An einem Tiermodell der Epileptogenese (spontan rekurrierende Krampfanfälle nach Kainat-induziertem Status epilepticus) wurde gezeigt, dass die Ketogene Diät die Anfalls-Aktivität und die Anfalls-Intensität reduziert. Histologisch wurde gezeigt, dass es zu einer verminderten aberrierenden Aussprossung von „mossy fibers“ und demzufolge zu einer verminderten excitatorischen synaptischen Fehlvernetzung kommt (Muller-Schwarze 1999, S. 1519).

4 KETOGENE DIÄT BEI STOFFWECHSELDEFEKTEN

4.1 GLUCOSE-TRANSPORTER-DEFEKT

Der Glucose-Transporter-Defekt betrifft das transmembranöse Protein GLUT 1, welches für den Glucose-Transport über die Blut-Hirn-Schranke verantwortlich ist (Klepper 2002, S. 295). Die Bedeutung dieses Proteins wird deutlich, wenn man berücksichtigt, dass das kindliche Gehirn für bis zu 80% des gesamten Glucose-Verbrauchs im Körper verantwortlich ist (Klepper 2002, S. 295). Der GLUT 1-Defekt, bei welchem demnach der Glucose-Transport über die Blut-Hirn-Schranke gestört ist, wurde 1991 erstmals von DeVivo beschrieben (Klepper 2002, S. 295-296) und ist auch als DeVivo-Disease bekannt (Klepper 2002, S. 296).

Die Erkrankung ist charakterisiert durch globale Entwicklungsverzögerung, erworbene Microcephalie, komplexe Bewegungsstörungen und meist pharmakoresistente Krampfanfälle (DeVivo 2002, S. 3S17; Klepper 2002, S. 296-297). Verminderte Liquorglucose und Liquorlaktat bei normaler Serumglucose sind diagnostisch nahezu beweisend (DeVivo 2002, S. 3S20), die Diagnose kann durch Glucose-Aufnahme-Studien in Erythrocyten, Western Blot und molekulargenetische Analysen bestätigt werden (DeVivo 2002, S. 3S20; Klepper 2002a, S. 300). Bei negativem Ergebnis der biochemischen und molekulargenetischen Untersuchungen tragen die Patienten möglicherweise einen sekundären oder gewebspezifischen GLUT 1-Defekt (Klepper 2002, S. 300).

Der GLUT 1-Defekt wird autosomal dominant vererbt, wobei die meisten Fälle sporadisch auftreten (DeVivo 2002, S. 3S20). Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Insertionen, Microdeletionen, Splice-Site Mutationen und Hemicygotenstatus des Gens auf Chromosom 1 wurden als ursächlich beschrieben (DeVivo 2002, S. 3S20)

Die Ketogene Diät ist die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit und stellt die Therapie der Wahl dar, nicht nur aus theoretischen Überlegungen, sondern auch aufgrund der nachgewiesenen Effektivität (Klepper 2002, S. 301).

Unter Ketogener Diät kommt es zu einer drastischen Reduktion der Anfallsfrequenz mit Anfallsfreiheit bei bis zu 90 % der Patienten (DeVivo 2002, S. 3S21; Klepper 2001, S. 1385), der Einfluss auf den Entwicklungsrückstand ist weniger konstant (Klepper 2002, S. 301). Die Therapie mit Ketogener Diät sollte so früh wie möglich, bereits im Säuglingsalter, einsetzen und wird bis ins Jugendalter hinein empfohlen, um die Entwicklung des Gehirns zu ermöglichen (DeVivo 2002, S. 3S21, Klepper 2002, S. 301).

4.2 PYRUVAT-DEHYDROGENASE-MANGEL

Der Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel ist eine neurometabolische Erkrankung mit Laktatazidose und führt zu schweren neurologischen Symptomen wie Krampfanfällen, Ataxie, spastischen und extrapyramidalen Bewegungsstörungen, Bulbärparalyse, psychomotorischer Retardierung bis hin zum Leigh-Syndrom (subakute nekrotisierende Encephalomyopathie) und meist zum Tod im frühen Kindesalter (Falk 1976, S. 713; Wijburg 1992, S. 147; Wexler 1997, S. 1655; DeMeirleir 2002, S. S328-S329). Der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex besteht aus den 3 Enzymen Pyruvat-Decarboxylase (E_1), Dihydrolipoyl-Transacetylase (E_2) und Dihydrolipoyl-Dehydrogenase (E_3) und katalysiert die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA, womit er eine entscheidende Rolle im Energiestoffwechsel spielt (Wijburg 1992, S. 147; Wexler 1997, S. 1655; DeMeirleir 2002, S. 3S28). Der Pyruvat-Decarboxylase ($E_{1\alpha}$)-Mangel, die häufigste Variante der Erkrankung, wird X-chromosomal vererbt, es kommen überwiegend de novo Mutationen vor (DeMeirleir 2002, S. 3S30).

Die Ketogene Diät wird seit beinahe 3 Jahrzehnten in der Therapie des Pyruvat-Dehydrogenase Mangels eingesetzt (Wexler 1997, S. 1655). Bei Defekten von E_1 und E_2 wurden stabilere Krankheitsverläufe, klinische Fortschritte, Normalisierung der Laktatazidämie und als Kasuistik die Rückbildung von Hirnläsionen im NMR beschrieben (Falk 1976, S. 720; Cederbaum 1976, S. 718; Wijburg 1992, S. 150). Für Störungen der Pyruvat-Decarboxylase ($E_{1\alpha}$), die am häufigsten betroffen ist, wurde gezeigt, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn mit Ketogener Diät und eine möglichst radikale Reduktion der Kohlenhydrate zu einer verlängerten Überlebensdauer und zu einer verbesserten mentalen Prognose führt (Wexler 1997, S. 1660). Für die sehr seltene Störung des E_3 -Enzyms der Pyruvat-Dehydrogenase (Dihydrolipoyl-Dehydrogenase) wurde bei einem Patienten ein *Nicht*-Ansprechen auf Ketogene Diät beschrieben. Die Restriktion des Kohlenhydratanteils in der Nahrung auf 40% der Kalorien führte zur Verschlechterung der Laktatazidose, welche sich erst auf die Gabe von α -Liponsäure wesentlich verbesserte (Matalon 1984, S. 66).

4.3 STÖRUNGEN DER ATMUNGSKETTE IM KOMPLEX I

Störungen der oxidativen Phosphorylierung (Synonym: Atmungsketten-Defekte) verursachen vielgestaltige Krankheitsbilder mit unterschiedlichem Vererbungsmodus, die durch eine große klinische Variabilität gekennzeichnet sind (Hoffmann 1997, S. 1; DiMauro 2002, S. 3S35), welche von im Neugeborenenalter tödlich verlaufenden Formen bis zu einer isolierten, milden Myopathie reicht (Freisinger 2003, S. 159). Bei den kindlichen Formen mit Beginn im Neugeboren- oder Kleinkindalter besteht meist eine Beteiligung des zentralen Nervensystems, die sich in Krampfanfällen, muskulärer Hypotonie, Bewegungsstörungen, Entwicklungsstörungen, sowie Blindheit und Taubheit äußern kann. Durch den intrazellulären Energiemangel sind neben dem Gehirn andere besonders energieabhängige Gewebe wie Herz, Niere, Leber und Muskel vorrangig betroffen (Hoffmann 1997, S. 1; Freisinger 2003, S. 159). Heute sind Störungen aller Komplexe der Atmungskette bekannt, wobei Komplex I und IV am häufigsten betroffen sind. Eine Korrelation zwischen dem betroffenen Komplex und dem klinischen Bild besteht jedoch nicht (Freisinger 2003, S. 160).

Die Diagnose wird durch die biochemische Analyse der Atmungskette in der Muskelbiopsie gestellt und kann durch molekulargenetische Untersuchungen ergänzt werden (Freisinger 2003, S. 160).

Die Behandlung besteht auf Grund pathophysiologischer Überlegungen in erster Linie in der Supplementierung von Vitaminen, Cofaktoren und Radikalfängern, insgesamt ohne eindeutig gesicherte Effektivität (Freisinger 2003, S. 160). Die Ketogene Diät wird nach den Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin für Störungen im Komplex I der Atmungskette als „hilfreich“ empfohlen (Hoffmann 1997, S.4). Das Rationale hinter dieser Empfehlung ist, dass Reduktionsäquivalente aus der β -Oxidation unter Umgehung von Komplex I an Komplex II der Atmungskette abgegeben werden können (DeVivo 1999, S. 501)

4.4 INFANTILER PHOSPHO-FRUKTO-KINASE-MANGEL

Beim Phospho-Fructo-Kinase-Mangel ist die Muskulatur nicht in der Lage, Glucose zu verwerten, da die Schrittmacher-Reaktion der Glycolyse, die Umwandlung von Fructose-6-Phosphat in Fructose-1,6-Bisphosphat, gestört ist (Swoboda 1997, S. 933). Bei der klassischen Form der Erkrankung kommt es im Kindesalter zu Muskelschwäche, Muskelschmerzen und Myoglobinurie (Swoboda 1997, S. 932).

Die infantile Form der Erkrankung ist sehr selten und durch schwere Myopathie, teilweise Arthrogryposis und Tod durch Ateminsuffizienz im frühen Kindesalter gekennzeichnet (Swoboda 1997, S. 932). Ein positiver Einfluss der Ketogenen Diät auf den Krankheitsverlauf des Infantilen Phospho-Fructo-Kinase-Mangels mit Verbesserung der Kraft wurde als Kasuistik beschrieben (Swoboda 1997, S. 933).

4.5 LAFORA-KRANKHEIT

Die Lafora-Körperchenkrankheit ist eines der erblichen progressiven Myoklonus-Epilepsie-Syndrome. Die autosomal rezessiv vererbte, schwer verlaufende neurodegenerative Erkrankung ist gekennzeichnet durch zunehmende Anfälle ab der späten Kindheit, in erster Linie Myoklonien und Okzipitallappen-Anfälle, Verlust von kognitiven Funktionen und Tod innerhalb von 10 Jahren nach Krankheitsbeginn (Minassian 2001, S. 21-22). Pathognomonisch ist die Speicherung eines glycogenartigen Glucosepolymers in Neuronen, Muskel- und Leberzellen, die sogenannten Lafora-Körperchen (Minassian 2001, S. 24-25).

Gegenwärtig wird in einer vom National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) unterstützten Studie untersucht, welchen Effekt eine restriktive Diät mit minimalen Kohlenhydraten (Ketogene Diät) auf die aktuellen Symptome sowie den Langzeitverlauf dieser Erkrankung hat (<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00007124>).

Diese Untersuchung ist abgeschlossen, die Ergebnisse der Studie sind aber noch nicht publiziert.

5 KETOGENE DIÄT BEI PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE

5.1 DEFINITION PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE

Bei den meisten Patienten, die an Epilepsie erkranken, kann durch Antikonvulsiva eine Remission erzielt werden. Bei ca. 20% der Patienten führt eine medikamentöse antikonvulsive Behandlung jedoch nicht zu einer zufriedenstellenden Anfallskontrolle. Man spricht dann von pharmakoresistenter Epilepsie, wobei es allerdings für den Begriff Pharmakoresistenz keine allgemein akzeptierte Definition gibt (Siemes 2001, S. 275). Die meisten Definitionen berücksichtigen Anfallsfrequenz und Versagen einer gewissen Anzahl von Antikonvulsiva (Camfield 1996, S. S61).

Viele schlagen als Kriterium mindestens einen Anfall pro Monat und das Versagen von mindestens 3 angemessenen Antikonvulsiva allein oder in Kombination bei guter Compliance und therapeutischem Serumspiegel vor (Berg 1996, S. 25, Camfield 1996, S. S61). Die Therapie mit einem Antikonvulsivum gilt als gescheitert, wenn durch das Medikament die Anfälle nicht unter Kontrolle zu bringen sind oder die Behandlung wegen der Nebenwirkungen abgebrochen werden muss (Berg 1996, S. 25). Die Wahrscheinlichkeit der noch erreichbaren Anfallsfreiheit durch den Einsatz eines weiteren Antikonvulsivums verringert sich mit der Anzahl der bereits eingesetzten Antikonvulsiva. Beträgt sie nach dem Scheitern eines Antikonvulsivums noch mehr als 30 bis 35%, erreichen nach dem Scheitern von 2 Antikonvulsiva nur noch weniger als 10 bis 15 % der Patienten Anfallsfreiheit. Haben 3 Antikonvulsiva in Mono- und Polytherapie versagt, beträgt die Wahrscheinlichkeit der erreichbaren Anfallsfreiheit gar < 5% (Siemes 2001, S. 277).

5.2 STELLENWERT DER NEUEN ANTIKONVULSIVA BEI PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE

Lange Zeit waren die heute als Standard-Antikonvulsiva bezeichneten Medikamente (insbesondere Barbiturate, Benzodiazepine, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat) die einzige medikamentöse Option in der Behandlung schwerer kindlicher Epilepsien. Neben unvollständiger Anfallskontrolle ergab sich dabei häufig das Problem unerwünschter Nebenwirkungen und Arzneimittel-Interaktionen (Morton 2000, S. 886). Die Einführung neuer Antikonvulsiva seit den 80er-Jahren hat die therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere für Patienten mit refraktärer Epilepsie, erweitert (Morton 2000, S. 886; Aksu 2002, S. 21). Dadurch wurde für viele epilepsiekranken Kinder eine verträglichere und effektivere Behandlung ermöglicht, und bei ca. 10% der Patienten Anfallsfreiheit erreicht (Aksu 2002, S. 21, Schmidt 2002, S. 8). Dennoch leiden weiterhin viele Patienten unter refraktären Anfällen oder unter unerwünschten Nebenwirkungen der Antikonvulsiva (Aksu 2002, S. 21). Im Folgenden sollen die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil von 5 bei Kindern am häufigsten eingesetzten neueren Antikonvulsiva beschrieben werden.

5.2.1 Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) übt seine antikonvulsive Wirkung über die Blockade von spannungsabhängigen Natrium-Kanälen aus und stabilisiert dabei die neuronale Zellmembran und verhindert die Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter, insbesondere Glutamat (Besag 1997, S. 51).

Lamotrigin als Zusatztherapie bei Kindern mit refraktärer Epilepsie jeglichen Typs führte in einer Multi-Center-Studie (n=285) zu einer $\geq 50\%$ -igen Anfallsreduktion bei 34% der Patienten (Besag 1995, S. 992). Der Einsatz von Lamotrigin als Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom in einer kontrollierten klinischen Studie (n=79) führte zu Anfallsreduktion $\geq 50\%$ bei 33% der Kinder im Vergleich zu 16% in der Placebogruppe (n=90) (Motte 1997, S. 1809).

Auch als Zusatztherapie bei Partialanfällen führte Lamotrigin (n=98) in 42% zu einer Anfallsreduktion um mindestens 50%, verglichen mit 16% in der Placebogruppe (n=101) (Duchowny 1999, S. 1727). An Nebenwirkungen traten v.a. Schläfrigkeit, Ausschlag, Erbrechen, Infekte und vermehrte Anfälle auf (Besag 1995, S. 994; Motte 1997, S. 1811; Duchowny 1999, S. 1729).

5.2.2 Oxcarbazepin

Oxcarbazepin (OXC) ist eine Weiterentwicklung von Carbamazepin mit einer geringeren Nebenwirkungsrate (Glauser 2000b, S. 2237).

Eine kontrollierte Studie (n=138) mit offener Fortführungsstudie (n=233) bei Kindern mit Partialanfällen, die durch 1 bis 2 Antikonvulsiva nicht befriedigend kontrolliert waren, verglich Oxcarbazepin als Monotherapie gegenüber Placebo. Es zeigte sich eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ bei 41% der Patienten im kontrollierten Teil (Placebo: 22%) und 53% der Patienten in den folgenden 2 Jahren. 3,6% der Patienten waren anfallsfrei während der Placebo-kontrollierten Studie (Placebo: 0,7%), 4,7% im offenen Teil (Glauser 2000b, S. 2240, Glauser 2002a, S. 58).

Die häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen bestanden in Kopfwegh, Schläfrigkeit, Erbrechen, Übelkeit und Ausschlag (Glauser 2000b, S. 2241, Glauser 2002a, S. 58).

In einer weiteren Studie (n=142) wurde Oxcarbazepin bei verschiedenen schwer zu behandelnden Epilepsien verwendet und führte in 10,5% zu Anfallsfreiheit, sowie zu einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ in 36,6% der Fälle (Korn-Merker 2001, S. 181).

5.2.3 *Topiramate*

Topiramate (TPM) wirkt wahrscheinlich über die Modulation spannungsabhängiger Natrium-Kanäle, GABA-Rezeptoren, „high-voltage“-aktivierte Calcium-Kanäle und Kainat/AMPA-Glutamat-Rezeptoren (Coppola 2002, S. 45; Gilman 2000, S. S1).

Eine offene Studie (n=18), in der Topiramate als Zusatztherapie bei schwerer myoklonischer Epilepsie des frühen Kindesalters gegeben wurde, zeigte Anfallsfreiheit in 16,7% der Patienten und Anfallsreduktion $\geq 50\%$ in weiteren 55% der Patienten (Coppola 2002, S. 47).

In einer Placebo-kontrollierten Untersuchung (n= 41) bei Kindern mit fokalen Anfällen konnte in 39% eine Anfallsreduktion um mindestens 50% erreicht werden (Placebo: 20%), anfallsfrei wurden 5 % der mit Topiramate behandelten Kinder, in der Placebogruppe kein Kind (Holland 2000, S. S4). In der offenen Fortsetzungsstudie (n=83) verminderten sich die Anfälle um mehr als 50% bei 57% der Kinder und 14% waren über mindestens 6 Monate anfallsfrei (Holland 2000, S. S4).

In einer Doppelblindstudie zu Topiramate bei Lennox-Gastaut-Syndrom (n=46) zeigte sich eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ bzgl. astatischer bzw. größerer Anfälle in 28% (Placebo [n=52] 14%) bzw. 33% (Placebo: 8%) (Glauser 2000a, S. S16). Die offene Anschlussstudie (n=97) zeigte eine Gesamt-Anfallsreduktion $\geq 50\%$ bei 45% der Patienten und Anfallsfreiheit bei 1 Kind.

Der Einsatz von Topiramate bei BNS-Epilepsie führte in 2 kleinen Studien (n=11 bzw. 12) zu einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ in 82% bzw. 75% der Fälle, wobei 45% bzw. 33% der Kinder anfallsfrei wurden (Glauser 2000a, S. S19).

Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Somnolenz, Appetitverlust und Verhaltensauffälligkeiten (Glauser 2000a, S. S16-S17).

5.2.4 *Levetiracetam*

Levetiracetam (LEV) wirkt bisherigen Untersuchungen zufolge auf einen bestimmten Typ spannungsabhängiger Calcium-Kanäle, auf den verzögerten Kalium-Ausstrom und antagonisiert die Wirkung von intrazellulärem Zink (Aksu 2000, S. 21).

6 Studien (n=16 bis n=50) über den Einsatz von Levetiracetam bei verschiedenen therapierefraktären kindlichen Epilepsien berichten von einer mehr als 50%-igen Anfallsreduktion in 47 bis 64% der Teilnehmer, von Anfallsfreiheit in 18 bis 28% (Aksu 2002, S. 22-23).

An Nebenwirkungen traten in erster Linie Ataxie, Schwindel, Appetitlosigkeit, Tremor, vor allem aber auch Verhaltensauffälligkeiten bis hin zu psychotischen Symptomen auf und in einer Studie nahm die Anfallsfrequenz bei höherer Dosis zu (Aksu 2002, S. 22-23).

Eine offene Multizenter-Studie (n=24) bei Kindern mit resistenter Partialepilepsie erbrachte Anfallsfreiheit bei 8,6% und Anfallsreduktion $\geq 50\%$ bei 52,2% der Patienten (Glauser 2002b, S. 520). Die häufigsten Nebenwirkungen waren hier Kopfweg, Anorexie, Schläfrigkeit (Glauser 2002b, S. 522).

5.2.5 Felbamat

Der genaue Wirkmechanismus von Felbamat (FBM) ist unklar, es blockiert unter anderem den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (Cilio 2001, S. 1; Morton 2000, S. 887). In einer nicht Plazebo-kontrollierten Studie (n=30) zur Wirksamkeit von Felbamat als Zusatztherapie bei Partialanfällen (einfache Partialanfälle, komplexe Partialanfälle und sekundär generalisierte Partialanfälle) erreichten 50% der Kinder eine mindestens 50%-ige Anfallsreduktion, kein Kind wurde anfallsfrei (Carmant 1994, S. 483).

In einer ebenfalls nicht Plazebo-kontrollierten Studie (n=36) bei Kindern mit unterschiedlichen Epilepsieerkrankungen führte Felbamat anfänglich (nach 3 Monaten) bei 69% der Kinder zu einer über 50%-igen Anfallsreduktion, gegen Ende der Studie war dieses Ergebnis auf 41% gefallen (Cilio 2001, S. 3). 8% der Kinder wurden anfallsfrei (Cilio 2001, S. 4).

Eine kontrollierte Studie zur Felbamat-Therapie (n=36) bei Lennox-Gastaut-Syndrom zeigte eine mehr als 50%-ige Reduktion der Anfälle bei 50% der Kinder (Plazebo: 10%) (Dodson 1993, S. S21). 11% der mit Felbamat behandelten Kinder waren in der Beobachtungsperiode anfallsfrei (Ritter 1993, S. html 6)

An Nebenwirkungen traten in erster Linie Appetit- und Gewichtsverlust, Erbrechen, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit und Harnretention auf (Cilio 2001, S. 4; Ritter 1993, S. html 6; Dodson 1993, S. S22-S23; Carmant 1994, S. 483-484).

Allerdings wurde Felbamat 1994 nahezu vom Markt genommen, da es in einigen Fällen zu letal verlaufender aplastischer Anämie und Leberversagen gekommen war (Cilio 2001, S. 2), die Indikationen von Felbamat wurden danach stark eingeschränkt.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Studiendesigns, der großen Differenzen in Patientenanzahl und -selektion lassen sich die Ergebnisse dieser Studien nur sehr schwer zusammenfassen. Dennoch lässt sich erkennen, dass nur ungefähr die Hälfte der Patienten mit schwer zu behandelnder Epilepsie jeweils von den neuen Antikonvulsiva profitierten. Anfallsfreiheit wird bei diesen Kindern auch mit den neuen Medikamenten nur in ca. 10 bis 15% erreicht (s. auch Wheless 2001, S. 371).

5.3 EFFEKTIVITÄT DER KETOGENEN DIÄT BEI PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE

Eine systematische Metaanalyse, welche 11 Studien bis 1998 umfasst und die Effektivität der Ketogenen Diät bei pharmakorefraktären Epilepsien analysierte, zeigte Anfallsfreiheit in 16%, Anfallsreduktion $\geq 90\%$ in 32% und eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ in 56% der Patienten (Lefevre 2000, S. e51). Zwischenzeitlich demonstrierten weitere Studien aus USA und Kanada die Effektivität der Ketogenen Diät bei der Behandlung resistenter Epilepsien, mit Anfallsfreiheit bei 7 bis 19% und einer Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ bei 54 bis 67% der Patienten (Hassan 1999, S. 548-549; Nordli 2001, S. 130). Prospektive Studien über die Ketogene Diät bei pharmakoresistenter Epilepsie umfassen die prospektive Kohortenstudie von Freeman et al. 1998 und die Multi-Center-Studie von Vining et al. 1998. Die Effektivität wird für 3, 6 und 12 Monate nach Beginn der Diät angegeben (s. Tab. 1).

Bemerkenswert sind die Ergebnisse von Hemingway et al. 2001, welche die 150 Kinder der prospektiven Studie von Freeman et al. 1998 3 bis 6 Jahre nach Initiierung der Ketogenen Diät untersuchten.

12 Monate nach Beginn der Ketogenen Diät waren von den 150 Kindern 7% anfallsfrei, 27% hatten eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$ und 50% eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$. 83 Kinder (55%) führten die Ketogene Diät im Mittel für 2,4 Jahre durch (Hemingway 2001, S. 900).

3 bis 6 Jahre nach Beginn der Ketogenen Diät waren von den ursprünglich 150 Patienten 13 % anfallsfrei, 27% hatten eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$ und 44% eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$ (Hemingway 2001, S. 899-900).

Der Effekt der Ketogenen Diät auf das Anfallsgeschehen blieb bei der Mehrheit der Patienten mit einer Anfallsreduktion $\geq 90\%$ auch nach Abschluss der Behandlung mit Ketogener Diät bestehen (Hemingway 2001, S. 903).

Tab. 1: Effektivität der Ketogenen Diät in 2 Studien nach 3, 6, 12 Monaten

Anfallsreduktion	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Anfallsfrei	3%	3%	7%
90-99%	31%	29%	20
≥ 90%	34%	32%	27%
50-90%	26%	19%	23%
≥ 50%	60%	51%	50%

Freeman 1998 (S. 1359)

Anfallsreduktion	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Anfallsfrei	12%	Keine Angaben	10%
90-99%	13%	Keine Angaben	12%
≥ 90%	25%	29%	22%
50-90%	29%	24%	18%
≥ 50%	54%	53%	40%

Vining 1998 (S. 1435)

Diese Ergebnisse belegen, dass die Ketogene Diät eine effektive therapeutische Option für schwer zu behandelnde Epilepsien, die sich medikamentös nicht beherrschen lassen und für die eine epilepsiechirurgische Behandlung nicht in Frage kommt, darstellt (Wheless 2001, S. 384; Siemes 2001, S. 285). Die Indikation ist unabhängig von der Anfallsform (Wheless 2001, S. 388; Maydell 2001, S. 209).

Angesichts der Effektivität der Ketogenen Diät bei pharmakorefraktären Epilepsien in den anglo-amerikanischen Studien überrascht das Ergebnis der Evaluation im deutschsprachigen Raum im Rahmen des „1. Workshops Ketogene Diät“ (Klepper 2001). Keiner der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie wurde unter Ketogener Diät anfallsfrei, nur 16% von 32 Patienten hatten eine Reduktion der Anfälle $\geq 50\%$ und mit Ausnahme eines Patienten zeigte keiner mit einer Vorbehandlung von mehr als 5 Antikonvulsiva ein Ansprechen (Klepper 2001, S. 1385). Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich nicht repräsentativ. Nur ein Teil der Kinder, die im deutschen Sprachraum mit Ketogener Diät behandelt werden, wurde erfasst und sie stammten aus mehreren Kliniken mit zum Teil unterschiedlichen Protokollen (Klepper 2001, S. 1384). Diese Zahlen gaben Anlass zur Auswertung der Patienten, die in München seit 1997 in Anlehnung an das Protokoll des Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center auf die Ketogene Diät eingestellt worden sind, und die in die Ergebnisse des „1. Workshops Ketogene Diät“ 2000 nicht eingegangen waren (Baumeister 2003d, S. 578; Baumeister 2003e, S. 640).

5.4 KETOGENE DIÄT BEI RETT-SYNDROM

Das Rett-Syndrom ist eine häufige Ursache für geistige Behinderung bei Mädchen, mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:10 bis 15 000 (Amir 1999, S. 185). Molekulargenetisch beruht das Rett-Syndrom auf einer Mutation im MeCP2-Gen auf dem Genlocus Xp28 (Amir 1999, S. 185), welche sich bei 70 bis 80% der Mädchen mit Rett-Syndrom nachweisen lässt (Cheadle 2000, S.1119; Huppke 2000, S. 1370; Vacca 2001, S. 650).

Klinisch ist das Rett-Syndrom charakterisiert durch Verlust von erlernten sinnvollen Handfunktionen, Regression des Verhaltens, schwere Sprachstörung, schwere psychomotorische Retardierung, stereotype Handbewegungen, Ataxie und Apraxie nach unauffälliger Pränatal- und Perinatalperiode und unauffälliger psychomotorischer Entwicklung in den ersten 6 Monaten. Desweiteren kommt es bei normalem Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt zu einer Verlangsamung des Kopfwachstums (Trevathan 1988, S. 426). Weitere unterstützende Diagnosekriterien sind Atemstörungen, pathologisches EEG, Krampfanfälle und Kleinwuchs (Trevathan 1988, S. 426). Patientinnen mit Rett-Syndrom zeigen eine progressive Verschlechterung ihrer motorischen, geistigen und sozialen Fähigkeiten.

Bisher gibt es nur eine Arbeit, welche die Wirkung der Ketogenen Diät bei Patientinnen mit Rett-Syndrom beschreibt. 1986 berichteten Haas et al. über positive Effekte einer Ketogenen Diät auf Anfallsfrequenz und Verhalten bei Mädchen mit Rett-Syndrom und therapierefraktärer Epilepsie. Von 5 Mädchen unter Ketogener Diät wurde eines anfallsfrei, eines zeigte eine Anfallsreduktion um 75%, 2 weitere um 50%. Bei allen Patientinnen konnten positive Veränderungen im Verhalten festgestellt werden (Haas 1986, S. 227-232).

Die Fallzahl ist zu klein, um zu beurteilen, ob beim Rett-Syndrom die Effektivität der Ketogenen Diät über die bei therapierefraktären Epilepsien hinausgeht und die Prognose beeinflusst.

6 KONTRAINDIKATIONEN DER KETOGENEN DIÄT

6.1 STOFFWECHSELDEFEKTE

Die entscheidenden Stoffwechselwege in Aufbau und Verwertung der Ketonkörper: β -Oxidation der Fettsäuren, Ketogenese und Ketolyse, wurden bereits an anderer Stelle dieser Arbeit geschildert (s. Seite 15-24). Angeborene Störungen in diesen Stoffwechselwegen behindern nicht nur die therapeutisch erwünschte Bildung von Ketonkörpern, sondern können während der Stoffwechsel-Umstellung zu schweren, lebensbedrohlichen Entgleisungen führen (Gempel 2003, S. 101).

Obwohl unter den Bedingungen der Ketogenen Diät Ketonkörper die Hauptenergiequelle für den Gehirnstoffwechsel darstellen, ist immer eine basale Zufuhr von Glucose nötig. Da die Ketogene Diät nur sehr wenige Kohlenhydrate enthält, muss die benötigte Glucose mittels Gluconeogenese aus Aminosäuren neu gewonnen werden (Gempel 2003, S. 101; Baumeister 2003a, S. 79).

Folgende Stoffwechseldefekte stellen deshalb absolute Kontraindikationen für die Therapie mit Ketogener Diät dar:

- Störungen des Fettsäure-Abbaus: Defekte des Carnitin-abhängigen Fettsäure-Transports, Defekte der β -Oxidation (s. Tab. 2)
- Enzymdefekte der Ketogenese und der Ketolyse (s. Tab. 3)
- Störungen der Gluconeogenese (s. Tab. 4)

Die Mehrzahl dieser angeborenen Defekte kann durch laborchemische Untersuchungen zuverlässig erkannt werden. Vor der Einleitung einer Ketogenen Diät sind die Kinder deshalb auf die genannten angeborenen Stoffwechsel-Störungen zu untersuchen (Gempel 2003, S. 101). Die Tabellen 2 bis 4 geben einen systematischen Überblick über die einzelnen Defekte in diesen Stoffwechselwegen, deren Klinik sowie die erforderlichen diagnostischen Maßnahmen.

6.2 WEITERE KONTRAIKATIONEN

Eine äußerst sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung sollte bei Kindern mit Grunderkrankungen erfolgen, welche sich unter Kohlenhydrat-Restriktion, erhöhter Fettzufuhr oder kataboler Stoffwechsellaage verschlechtern oder überhaupt erst manifestieren können, wie Hyperlipidämien, Defekte des Harnstoffzyklus oder die akute intermittierende Porphyrrie (Doss 1998, S. 935).

Vorsicht ist auch geboten bei Vorerkrankungen wie nicht substituiertem Carnitin-Mangel, Kardiomyopathie, Herzrhythmus-Störungen (insbesondere Long-QT-Syndrom) und Nephrolithiasis, welche durch Nebenwirkungen der Ketogenen Diät exazerbieren können (s. Seite 58-66).

Während bei Defekten der Atmungskette im Komplex I durch eine stark fetthaltige Ernährung teilweise eine klinische Verbesserung erzielt werden kann, stellen distale Störungen (z.B. Defekte im Komplex IV oder der ATP-Synthase) eine Kontraindikation für die Ketogene Diät dar (Gempel 2003, S. 106).

Tab. 2: Defekte des Fettsäure-Abbaus (nach Gempel 2003, S. 102)

betroffenes/r Enzym/Transporter	Abk.	Klinisches Bild	Diagnostik
Störungen des mitochondrialen Fettsäure-Transports			
Carnitin-Transporter	OCTN2	K, M, H	freies Carnitin ↓ (S) Genetik (B) Transportaktivität ↓ (F)
Carnitin-Palmitoyl-Transferase I	CPT-I	H, nkH, RTA	freies Carnitin ↑ C16- C18:1-Carnitin ↓ (S) Enzymaktivität ↓ (B,F)
Carnitin-Acylcarnitine-Translokase	CACT	K, H, M	C16- C18:1-Carnitin ↑ (S) Transportaktivität ↓ (F)
Carnitin-Palmitoyl-Transferase II	CPT-II	neonatal-infantile Form: H, nkH, K, M juvenil-adulte Form: BI, rR	(C16+C18:1)/C2-Quotient ↑ (S) Enzymaktivität ↓ (B,M,F) 439C>T-Mutation (B)
Störungen der mitochondrialen β-Oxidation			
Very long-chain Acyl-CoA-Dehydrogenase	VLCAD	neonatale Form K (meist letal) infantile Form: H adulte Form: M, rR	C14:1-Carnitin ↑ (S) Enzymaktivität ↓ (F)
Medium-chain Acyl-CoA-Dehydrogenase	MCAD	H, nkH, selten M und rR, auch asymptotische Verlaufsformen	C8-Carnitin ↑ C8/C10-Quotient >1 (S), 985A>G-Mutation (B)
Short-chain Acyl-CoA-Dehydrogenase	SCAD	M, hkH	C4-Carnitin ↑ (S) Ethylmalonsäure ↑ (U) Enzymaktivität ↓ (F,M)
Long-chain 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase, α-Untereinheit/ β-Untereinheit	LCHAD-α LCHAD-β	H, nkH, K, M, RP, PNP	langkettige Hydroxy-Acylcarnitine und Hydroxy-Fettsäuren ↑ (S) Hydroxy-Dicarbonsäuren ↑ (U) Enzymaktivität ↓ (F) 1528G>C-Mutation (B) (LCHAD-α)
Short-chain 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase	SCHAD	H, hkH, M, K	Hydroxy-C4-Carnitin ↑ (S) Dicarbonsäuren ↑ (U)
Störung der Kopplung an die Atmungskette			
Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, = Glutarazidurie Typ II (Elektronentransfer-Flavoprotein α, β oder Dehydrogenase)	ETF-α ETF-β ETF-DH	neonatale Form : H, nkH, K (meist letal) adulte Form: milder Verlauf mit nkH, Hepatomegalie, proximaler Myopathie, BI	kurz-, mittel- und langkettige Acylcarnitine ↑ (S) Glutarsäure, Ethylmalonsäure ↑ (U) Enzymaktivität ↓ (F)
Riboflavin-sensitiver Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel		M, BI, selten H	wie bei ETF-α

Klinisches Bild: H: Hepatopathie („Reye-ähnliches Syndrom“, Hepatomegalie, Steatosis); K: Kardiomyopathie; nkH: nicht-ketotische Hypoglycämie; hkH: hyper-ketotische Hypoglycämie; M: Myopathie mit permanenten Muskelschwächen und Atrophien; BI: Belastungsintoleranz (vorzeitige Muskelschwächen, Myalgie bei Belastung); rR: rezidivierende Rhabdomyolysen mit Myoglobinurie; RTA: renal-tubuläre Azidose; RP: Retinitis pigmentosa; pNP: periphere Neuropathie.

Diagnostik: S: Serum; B: EDTA-Blut; F: Fibroblasten; M: Muskel

Tab. 3: Defekte der Ketonkörper-Bildung und -Verwertung (nach Gempel 2003, S. 103)

betroffenes Enzym	Klinisches Bild	Diagnostik
HMG-CoA-Synthase	nkH, H	Dicarbonsäuren, mitochondriale Metabolite ↑ Ketone ↓ (U), Fettsäuren ↑ (S) Genetik (B)
HMG-CoA-Lyase	nkH, metabolische Azidose, H	Organische Säuren ↑ (U), Genetik (B, F)
Succinyl-CoA:3-Oxosäure-CoA-Transferase (SCOT)	hkH, metabolische Azidose	Ketonkörper prä-/postprandial ↑ (S) Enzymaktivität ↓ (B)
mitochondriale Acetoacetyl-CoA-Thiolase (MAT) = β-Ketothiolase	Ketose, metabolische Azidose	Organische Säuren ↑ (U) Acylcarnitine ↑ (S) Enzymaktivität ↓ (F) Genetik (B,F)
cytosolische Acetoacetyl-CoA-Thiolase (CAT)	Ketoazidose, mentale Retardierung	Ketonkörper ↑ (U) Enzymaktivität ↓ (F), Genetik (F)

Abkürzungen: HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A.

Klinisches Bild: nkH: nicht-ketotische Hypoglycämie; H: Hepatopathie („Reye-ähnliches Syndrom“, Hepatomegalie, Steatosis); hkH: hyper-ketotische Hypoglycämie.

Diagnostik: U: Urin; S: Serum; B: EDTA-Blut; F: Fibroblasten.

Tab. 4: Defekte der Gluconeogenese und Glycogenolyse (nach Gempel 2003, S. 103)

betroffenes Enzym	Klinisches Bild	Diagnostik
Pyruvat-Carboxylase	Entwicklungsverzögerung Laktatazidose, E, Koma, Krampfanfälle, Hypotonie, Hypoglycämie, RTA	Laktat, Pyruvat, Ketone, Ammoniak ↑ (P) Laktat/Pyruvat-Quotient n-↑ bei 3- OH-Butyrat/Acetoacetat-Quotient ↓ (P) Aminosäuren ↑ (P) Organische Säuren ↑ (U) Enzymaktivität ↓ (F, Leukocyten, Leber)
Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase	Hypotonie, Gedeihstörung, Hypoglycämie, Laktatazidose, H	Enzymaktivität ↓ (F)
Fructose-1,6-Bisphosphatase	hkH, Laktatazidose, Krampfanfälle, Hepatomegalie	Laktat, Pyruvat, Ketone, Ammoniak ↑ (P) Organische Säuren ↑ (U), Enzymaktivität ↓ (Leber)
Glucose-6-Phosphatase, Glycogenose Ia (v. Gierke)	Hepato-Nephromegalie, Kleinwuchs, Stammfettsucht, Puppengesicht, Hypoglycämie, metabolische Azidose, Krampfanfälle, Gedeihstörung	Laktat ↓ bei Glucosebelastung, Enzymaktivität ↓ (Leber) Genetik (B)

Klinisches Bild: E: Encephalopathie; RTA: renal-tubuläre Azidose; H: Hepatopathie („Reye-ähnliches Syndrom“, Hepatomegalie, Steatosis); hkH: hyper-ketotische Hypoglycämie.

Diagnostik: P: Plasma; U: Urin; F: Fibroblasten; B: EDTA-Blut.

Da die Durchführung der Ketogenen Diät ein außergewöhnlich hohes Maß an Mitarbeit der Eltern des Patienten erfordert, können starke zeitliche Belastung durch Familie oder Beruf oder mangelnde Einsichtsfähigkeit Kontraindikationen für die Durchführung einer Ketogenen Diät darstellen. Ein Mangel an Compliance führt zu einem Versagen der Therapie und kann den Patienten gefährden (Baumeister 2003b, S. 121).

Keine Kontraindikation ist das Säuglingsalter. Obwohl man insbesondere in dieser Altersgruppe Wachstumsstörungen durch die strikte Diät berücksichtigen muss (Klepper 2003, S. 569), sollte beim Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und beim Glucose-Transporter-Defekt die Ketogene Diät so früh wie möglich beginnen (Wexler 1997, S. 1660; Klepper 2003, S. 569).

6.3 DIAGNOSTIK

Diagnostische Grundlagen für den Ausschluss von Kontraindikationen vor Beginn der Ketogenen Diät sind neben der klinischen Untersuchung eine sehr sorgfältige Anamnese, welche besonders Zeichen einer Gedeihstörung, muskuläre Schwäche, Trinkunlust, Probleme bei Fastenperioden, Erbrechen, Schläfrigkeit, Bewusstseinsverlust bis hin zum Koma und ungeklärte Todesfällen in der Familie (plötzlicher Kindstod) erfragen sollte.

Spezifischere Symptome sind Muskelschmerzen und ein „brauner Urin“ im Rahmen einer Rhabdomyolyse bei Beteiligung der Skelettmuskulatur, welche meist episodisch nach längerer Nahrungskarenz (12 bis 16 Stunden), im Laufe von Infekten, bei Gastroenteritis oder Operationen auftritt (Gempel 2003, S. 106).

Vor der Einstellung auf Ketogene Diät sollten im Hinblick auf mögliche Stoffwechseldefekte folgende Laborparameter bestimmt werden: s. Tab. 5.

EKG, Echokardiographie und Nierenultraschall dienen der Diagnose von Vorerkrankungen, die sich durch eventuelle Nebenwirkungen der Ketogenen Diät verschlechtern können.

Tab. 5: Laboruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen der KD

Bestimmung von....	Zum Ausschluss von....
Ketonkörper im Serum nüchtern/ postprandial	Störungen der Ketogenese und der Ketolyse
Säure-Basen-Status	Störungen der Ketogenese und der Ketolyse Störungen der Gluconeogenese/ Glycogenolyse
Glucose	Störungen der Gluconeogenese/ Glycogenolyse
Ammoniak	Störungen des Harnstoffzyklus
Laktat	Störungen der Gluconeogenese/ Glycogenolyse Störungen der Atmungskette
Creatinkinase (CK)	Hinweis auf Rhabdomyolyse
freies Carnitin	Carnitin-Mangel, Störungen des Carnitin-abhängigen Fettsäure-Transports
Acylcarnitine	Störungen des Carnitin-abhängigen Fettsäure-Transports oder der β -Oxidation
organische Säuren im Urin	Störungen der Ketogenese und der Ketolyse
Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride	Hyperlipidämien

7 DURCHFÜHRUNG DER KETOGENEN DIÄT

7.1 BEI THERAPIEREFRAKTÄRER EPILEPSIE

7.1.1 *Formen und Berechnung der Ketogenen Diät*

7.1.1.1 *Klassische Ketogene Diät*

Bei der sogenannten klassischen Ketogenen Diät wird das Verhältnis von Fett zu nicht-ketogenen Nahrungsbestandteilen (Kohlenhydrat und Protein) in Gewichtsanteilen angegeben: Eine 4:1 Diät besteht demzufolge aus 4 Gewichtsanteilen Fett und 1 Gewichtsanteil Kohlenhydrat + Protein.

Bei der klassischen Ketogenen Diät werden als Fette vor allem langkettige Triglyceride (LCT) verwendet, wobei Pflanzenfette bevorzugt und Cholesterinquellen gemieden werden sollten. Am meisten Anwendung findet die 4:1 Diät. Eine 5:1 Diät kann vorübergehend verwendet werden, wenn mit der 4:1 Diät die β -Hydroxybutyrat-Konzentration nicht über 4 mmol/l steigt. 3:1 und 2:1 Diäten finden meist beim Ausschleichen aus der Ketogenen Diät Verwendung, manchmal werden jedoch sehr übergewichtige Kinder, Säuglinge oder Jugendliche schon zu Beginn auf eine 3:1 Ratio eingestellt. Die Gründe dafür sind unterschiedlich:

übergewichtige Kinder können bis zum Erreichen des Größensollgewichts auch noch das Körperfett verstoffwechseln, Säuglinge brauchen mehr Protein, als eine 4:1 Diät erlauben würde und für Jugendliche bietet eine 3:1 Diät mehr Vielfalt, so dass eine erhöhte Compliance erwartet werden kann (Freeman 1996, S. 134-135).

7.1.1.2 Berechnung der Klassischen Ketogenen Diät

Die Berechnung und Gestaltung der Diät erfolgt durch eine mit der Ketogenen Diät vertraute und erfahrene Diätassistentin. Die Diät wird für jedes Kind individuell berechnet, wobei neben dem Verhältnis auch das Alter des Kindes und damit sein täglicher Kalorien- und Proteinbedarf, seine Aktivität, das Größensollgewicht, die Gewohnheiten der Familie, Vorlieben und Abneigungen sowie die Ernährungsform des Kindes (normale Kost, weiche Kost, passierte Kost, Flaschen- oder Sondennahrung) berücksichtigt werden müssen (Freeman 1996, S. 132).

Die Schritte der Berechnung werden im Folgenden an einem Beispiel veranschaulicht (nach Freeman 1996, S.131-140):

- 1) **Ketogene Ratio festlegen, Alter, Gewicht und Größensollgewicht bestimmen**
Bei Übergewicht wird das Größensollgewicht als Berechnungsgrundlage verwendet, bei Untergewicht muss das aktuelle Gewicht verwendet werden, da eine zu hohe Kalorienzufuhr die Ketose behindern kann.
Beispiel: Sophia ist 4 Jahre alt, wiegt 15 kg (50. Perz.) und soll eine 4:1 Diät erhalten.
- 2) **Kalorien pro Kilogramm pro Tag**
Der tägliche Kalorienbedarf pro Kilogramm ist unter anderem vom Alter abhängig. Bei der Ketogenen Diät liegt das Kalorienangebot im unteren Bereich der Altersnorm.
Beispiel: Sophia bekommt 68 kcal/kg/Tag.
- 3) **Gesamtkalorien**
Der Kalorienbedarf pro Kilogramm wird mit dem Gewicht des Kindes bzw. seinem Größensollgewicht (s. oben) multipliziert.
Beispiel: Sophias Gesamtkalorien pro Tag betragen somit $68 \times 15 = 1020$ kcal.
- 4) **Zusammensetzung einer ketogenen Diäteinheit**
Die Diäteinheiten sind die Bausteine der Ketogenen Diät. Eine 4:1 Diät besteht aus 4 Teilen Fett und 1 Teil Protein + Kohlenhydraten. 4 g Fett und 1 g (Protein + Kohlenhydrate) ergeben bei dieser Ratio eine Diäteinheit. Da Fett 9 kcal/g und Protein und Kohlenhydrate je 4 kcal/g enthalten, hat eine Diäteinheit $4 \times 9 + 1 \times 4 = 40$ kcal.
Der Energiegehalt einer Diäteinheit hängt vom Verhältnis der Ketogenen Diät ab.

Beispiel: Sophias Ketogene Diät besteht aus Diäteinheiten von 40 kcal, da sie eine 4:1 Diät erhält.

5) Anzahl der **ketogenen Diäteinheiten**

Der tägliche Kalorienbedarf dividiert durch die Kalorien pro Diäteinheit ergibt die Anzahl der ketogenen Diäteinheiten pro Tag.

Beispiel: Sophias Ketogene Diät umfasst somit $1020/40 = 25,5$ Diäteinheiten pro Tag.

6) **Fettgehalt**

Die Anzahl der Diäteinheiten multipliziert mit dem Fettanteil (4 bei 4:1 Diät) liefert die tägliche Menge Fett in Gramm.

Beispiel: Sophia erhält pro Tag $25,5 \times 4 = 102$ g Fett.

7) **Protein- und Kohlenhydratgehalt**

Die Anzahl der Diäteinheiten multipliziert mit dem Protein- und Kohlenhydratanteil (1) ergibt die tägliche Menge an Protein und Kohlenhydraten in Gramm.

Beispiel: Sophia erhält pro Tag $25,5 \times 1 = 25,5$ g Protein und Kohlenhydrate.

8) **Proteingehalt**

Die für eine adäquate Entwicklung des Kindes benötigte Proteinzufuhr wird den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (S. 230) entnommen. Bei einer 5:1 Diät muss diese Empfehlung evtl. kurzfristig unterschritten werden.

Beispiel: Bei einem Proteinbedarf von 1 g/kg/d erhält Sophia pro Tag 15 g Protein.

9) **Kohlenhydratgehalt**

Von dem in Schritt 7 ermittelten Anteil der Nahrung an Protein + Kohlenhydrat muss der reine Proteinanteil abgezogen werden, um den Kohlenhydratanteil zu erhalten.

Beispiel: Sophias Kohlenhydratzufuhr beträgt $25,5 \text{ g} - 15 \text{ g} = 10 \text{ g}$ Kohlenhydrate pro Tag.

10) **Mahlzeiten**

Die tägliche Menge Fett, Protein und Kohlenhydrate wird in 3 bis 5 Mahlzeiten aufgeteilt. Die Mahlzeiten können einen unterschiedlichen Kalorienanteil haben, das ketogene Verhältnis muss aber in jeder Mahlzeit eingehalten werden.

Beispiel: Sophia soll 3 Mahlzeiten bekommen, die jeweils 34 g Fett, 5 g Protein, 3,5 g Kohlenhydrate und 340 kcal enthalten.

11) **Gerichte**

Um aus den Zahlenvorgaben Gerichte zubereiten zu können, verwendet man Listen mit Angaben über den Nährwertgehalt der einzelnen Nahrungsmittel, dazu sogenannte Austauschlisten, wobei Nahrungsmittel in Gruppen eingeteilt werden und innerhalb dieser Gruppen ausgetauscht werden können.

Um das Essen so attraktiv wie möglich zu gestalten, ist Erfahrung, Phantasie und Empathie nötig.

12) Flüssigkeit:

Früher wurde bei Ketogener Diät die Flüssigkeitszufuhr streng limitiert, da man glaubte, durch zuviel Flüssigkeit die Ketose zu beeinträchtigen. Oft besteht das Problem allerdings eher darin, dass die Kinder wenigstens ein Minimum trinken. Es gilt folgende Faustregel: Die Anzahl der Kalorien pro Tag entspricht der maximalen Menge Flüssigkeit in ml. Erlaubt ist Wasser und Früchte- oder Kräutertee mit Süßstoff.

13) Supplementierung

Um eine ausgewogene Versorgung mit Mineralstoffen, Vitaminen, Spurenelementen und Mikronährstoffen zu gewährleisten, müssen die Kinder zuckerfreie Multivitamin-, Calcium-, Zink-, Magnesium-, Eisen- und Selenpräparate einnehmen.

Eine vereinfachte Berechnung der Ketogenen Diät ermöglicht ein Computerprogramm (s. Abb. 6), welches (in englischer Sprache) über folgende Web-Site zugänglich ist:

<http://www.stanford.edu/group/ketodiet/download.html>

7.1.1.3 MCT-Diät

Mit dem Ziel, einen größeren Anteil an nicht-ketogenen Lebensmitteln zu ermöglichen und somit eine bessere Akzeptanz zu erreichen, entwickelte Huttenlocher die sogenannte MCT-Diät (Huttenlocher 1971, S. 1097). Die Grundlage hierfür ist eine effektivere Ketogenese pro Gramm Fettanteil der mittelkettigen Triglyceride (MCT) im Vergleich zu langkettigen Fetten (LCT) (Huttenlocher 1971, S. 1097). Die sogenannte Radcliffe-Diät (Schwartz 1989b, S.152) ist eine Mischform aus klassischer Ketogener Diät und MCT-Diät.

Die Effektivität der verschiedenen Diätformen hinsichtlich einer ketogenen Stoffwechsellage und einer wirksamen Anfallskontrolle ist vergleichbar (Huttenlocher 1976, S. 537-538; Schwartz 1989a, S. 149). Nebenwirkungen wie Durchfall und Erbrechen treten unter Verwendung von MCT häufiger auf als unter LCT. Auch kann der Geschmack der MCT ein Akzeptanzproblem bewirken (Schwartz 1989a, S. 149).

Aus diesen Gründen wird die MCT-Diät kaum noch verwendet und in dieser Arbeit nicht weiter behandelt.

Abb. 6: Tagesplan für ein Kind unter Ketogener Diät

NAM kcal Datum
 Verhältnis zu 1 Eiweiß g pro Tag
 Mahlzeiten Mahlzeiten pro Tag
 DIÄTEINHEIT Kcal/Eir Einh./d :inh/Mahlz
 KALORIEN PRO MAHLZEIT Eiweiß (g)ohlehy. (g)
 BERECHNETES ZIEL PRO MAHLZEIT:

Mahlzeit: ZIEL

SUMME	ESSEN	% Eiweiß	% Fett	% Kohleh	% Choles	% Natrium	% Ballast	Eiweiß (g)	Fett (g)	ohlehy (g)	Chol.(mg)	Na(mg)	allast (g)
1.	<input type="text" value="20g"/> Schweinespeck, geräuchert	9,10	65,00	0,00	90,00	1770,00	0,00	1,8g	13,0g	0,0g	18,0 mg	354,0 mg	0,0g
2.	<input type="text" value="16g"/> Ei	12,90	11,70	0,60	604,00	144,00	0,00	2,1g	1,9g	0,1g	96,6 mg	23,0 mg	0,0g
3.	<input type="text" value="12g"/> Kartoffelchips	4,50	38,00	48,00	0,00	540,00	3,50	0,5g	4,6g	5,8g	0,0 mg	64,8 mg	0,4g
4.	<input type="text" value="0g"/>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0g	0,0g	0,0g	0,0 mg	0,0 mg	0,0g
5.	<input type="text" value="9g"/> SHS - Carbohydrate Free	28,90	60,60	0,00	0,00	315,00	0,00	2,6g	5,5g	0,0g	0,0 mg	28,4 mg	0,0g
6.	<input type="text" value="0g"/> Wasser	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0g	0,0g	0,0g	0,0 mg	0,0 mg	0,0g
7.	<input type="text" value="32g"/> Sonnenblumenöl	0,00	99,80	0,00	5,00	0,00	0,00	0,0g	31,9g	0,0g	1,6 mg	0,0 mg	0,0g
8.	<input type="text" value="15g"/> Orangensaft	0,70	0,20	9,00	0,00	1,00	0,20	0,1g	0,0g	1,4g	0,0 mg	0,2 mg	0,0g
Verhältnis <input type="text" value="3,97"/> zu 1													
Kalorien <input type="text" value="569,01"/>								Summe <input type="text" value="7,1g"/> <input type="text" value="56,9 g"/> <input type="text" value="7,2g"/> <input type="text" value="116,2 mg"/> <input type="text" value="470,3 mg"/> <input type="text" value="0,5g"/>					

NAM kcal Datum
 Verhältnis zu 1 Eiweiß g pro Tag
 Mahlzeiten Mahlzeiten pro Tag
 DIÄTEINHEIT Kcal/Eir Einh./d :inh/Mahlz
 KALORIEN PRO MAHLZEIT Eiweiß (g)ohlehy. (g)
 BERECHNETES ZIEL PRO MAHLZEIT:

Mahlzeit: ZIEL

SUMME	ESSEN	% Eiweiß	% Fett	% Kohleh	% Choles	% Natrium	% Ballast	Eiweiß (g)	Fett (g)	ohlehy (g)	Chol.(mg)	Na(mg)	allast (g)
1.	<input type="text" value="35g"/> Bratwurst(Schwein)	9,80	28,80	0,00	100,00	520,00	0,00	3,4g	10,1g	0,0g	35,0 mg	182,0 mg	0,0g
2.	<input type="text" value="94g"/> Möhren, gekocht	0,80	0,20	3,10	0,00	42,00	2,50	0,8g	0,2g	2,9g	0,0 mg	39,5 mg	2,4g
3.	<input type="text" value="11g"/> Mayonaise 80% Fett	1,10	78,90	3,00	142,00	481,00	0,00	0,1g	8,7g	0,3g	15,6 mg	52,9 mg	0,0g
4.	<input type="text" value="35g"/> Apfel	0,30	0,60	11,40	0,00	3,00	2,00	0,1g	0,2g	4,0g	0,0 mg	1,1 mg	0,7g
5.	<input type="text" value="0g"/>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0g	0,0g	0,0g	0,0 mg	0,0 mg	0,0g
6.	<input type="text" value="9g"/> SHS - Carbohydrate Free	28,90	60,60	0,00	0,00	315,00	0,00	2,6g	5,5g	0,0g	0,0 mg	28,4 mg	0,0g
7.	<input type="text" value="0g"/> Wasser	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0g	0,0g	0,0g	0,0 mg	0,0 mg	0,0g
8.	<input type="text" value="32g"/> Sonnenblumenöl	0,00	99,80	0,00	5,00	0,00	0,00	0,0g	31,9g	0,0g	1,6 mg	0,0 mg	0,0g
Verhältnis <input type="text" value="3,97"/> zu 1													
Kalorien <input type="text" value="565,90"/>								Summe <input type="text" value="7,0g"/> <input type="text" value="56,5 g"/> <input type="text" value="7,2g"/> <input type="text" value="52,2 mg"/> <input type="text" value="303,8 mg"/> <input type="text" value="3,1g"/>					

NAM	C.J.	kcal	1700	Datum	21.05.2003
		Verhältnis	4,00 zu 1	Eiweiß	21,00 g pro Tag
		Mahlzeiten	3,00 Mahlzeiten pro Tag		
		DIÄTEINHEIT	40,00 Kcal/Ein	Einh/Tag	14,2
		KALORIEN PRO MAHLZEIT	566,67	Einh/Mahlz	
				Eiweiß (g)	Fett (g)
				Kohlehy. (g)	
				BERECHNETES ZIEL PRO MAHLZEIT:	7,0 56,7 7,2

Mahlzeit:	Abend	ZIEL	7,0g	56,7g	7,2g
-----------	-------	------	------	-------	------

SUMME	ESSEN	% Eiweiß	% Fett	Kohlehy.	Choles.	Natrium	% Ballast	Eiweiß (g)	Fett (g)	Kohlehy (g)	Chol. (mg)	Na (mg)	Ballast (g)	
1.	38,00 Kartoffeln, roh	2,00	0,10	14,80	0,00	3,00	2,10	0,8g	0,0g	5,6g	0,0 mg	1,1 mg	0,8g	
2.	35,00 Tomaten, roh	1,00	0,20	2,60	0,00	3,00	1,00	0,4g	0,1g	0,9g	0,0 mg	1,1 mg	0,4g	
3.	17,00 Brathuhn;Schlegel	18,20	11,20	0,00	85,00	95,00	0,00	3,1g	1,9g	0,0g	14,5 mg	16,2 mg	0,0g	
4.	22,00 Majonaise 80% Fett	1,10	78,90	3,00	142,00	481,00	0,00	0,2g	17,4g	0,7g	31,2 mg	105,8 mg	0,0g	
5.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0g	0,0g	0,0g	0,0 mg	0,0 mg	0,0g	
6.	9,00 SHS - Carbohydrate Free	28,90	60,60	0,00	0,00	315,00	0,00	2,6g	5,5g	0,0g	0,0 mg	28,4 mg	0,0g	
7.	0,00 Wasser	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0g	0,0g	0,0g	0,0 mg	0,0 mg	0,0g	
8.	32,00 Sonnenblumenöl	0,00	99,80	0,00	5,00	0,00	0,00	0,0g	31,9g	0,0g	1,6 mg	0,0 mg	0,0g	
		Verhältnis	3,99	zu 1										
		Kalorien	567,80					Summe	7,0g	56,8g	7,2g	47,3 mg	152,5 mg	1,1g

	Eiweiß (g)	Fett (g)	Kohlehy (g)	Cholesterin (mg)	Natrium (mg)	Ballaststoffe (g)	Kalorien
Ziel/Mahlzeit	7,0g	56,7	7,2				567,00
Frühstück	7,13	56,85	7,21	116,24	470,34	0,45	569,01
Snack	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mittag	7,01	56,55	7,23	52,22	303,79	3,05	565,90
Nachmittag	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Abend	7,05	56,76	7,19	47,29	152,51	1,15	567,80
Gesamt/Tag	21,19	170,16	21,63	215,75	926,64	4,65	1702,71
Soll/Tag	21,00	170,00	21,50				1700,00

7.1.2 *Einstellungsphase*

In unserer Abteilung erfolgt die Initiierung der Ketogenen Diät unter stationären Bedingungen in Anlehnung an das Protokoll des Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center (Freeman 1996, S. 73; Swink 1997, S. 305-307; Wheless 2001, S. 394). Bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien kann, um den Eintritt der ketotischen Stoffwechsellage zu beschleunigen, mit einer Fastenperiode von 24 bis maximal 48 Stunden begonnen werden.

Am Aufnahmetag erfolgt eine detaillierte Anamnese über den Krankheitsverlauf (Ursache der Epilepsie, bisherige Antikonvulsiva, aktuelle Anfallsfrequenz, Vordiagnostik wie Bildgebung, EEG, Stoffwechseldefekte). Gezielt wird nach möglichen Hinweisen für Kontraindikationen gefragt (s. Seite 41) und neben Routineparametern in Blut und Urin auch Bestimmungen zum Ausschluss von Kontraindikationen sowie zur Dokumentation der Ausgangslage durchgeführt (s. Tab. 6). Liegen keine Kontraindikationen vor, kann die Fastenperiode beginnen. Auf eine ausreichende Zufuhr an Flüssigkeit (kohlenhydratfrei) ist zu achten.

Tab. 6: Laboruntersuchungen vor Initiierung der Ketogenen Diät

Bestimmungen im Blut/ Serum	
<ul style="list-style-type: none">• Blutbild• INR, PTT• Glucose• Laktat• Blutgasanalyse• Ammoniak• Natrium• Kalium• Calcium• Magnesium• Phosphat• CrP• Gesamteiweiß• Albumin• Creatinin	<ul style="list-style-type: none">• Harnstoff• Harnsäure• GPT, γGT• Bilirubin• Cholinesterase• Lipidfraktionen• freie Fettsäuren• β-Hydroxybutyrat• Eisen, Ferritin• T₃, fT₄, TSH• Cortisol basal• Kupfer• Aminosäuren• Medikamentenspiegel (Antikonvulsiva)• Carnitine und Acylcarnitine
Bestimmungen im Urin	
<ul style="list-style-type: none">• Organische Säuren	<ul style="list-style-type: none">• Ketonkörper

Da die Patienten insbesondere in dieser Fastenperiode gefährdet sind, müssen sie währenddessen besonders aufmerksam überwacht werden. Bis zum Nachweis einer ausreichenden Ketose sollten metabolische Parameter (Blutzucker, Blutgasanalyse, Laktat) und Vitalwerte (Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck, Vigilanz) engmaschig (z.B. alle 4 bis 6 Stunden) kontrolliert werden. Bei jeder unklaren Bewusstseinstörung muss sofort reagiert und nach entsprechenden Laborkontrollen bei begründetem Verdacht auf eine Stoffwechsellage die Katabolie notfalls durch intravenöse Gaben von Glucose durchbrochen werden.

Bei symptomatischer Hypoglycämie unter 50 mg/dl erhält das Kind 0,5 g/kg Glucoselösung oral. Die Überprüfung einer ausreichenden Ketose kann im Urin (Ketonkörper mindestens zweifach positiv, 40 bis 100 mg/dl) oder im Blut (ca. 4 mmol/l) erfolgen. Die Bestimmung der Ketonkörper (β -Hydroxybutyrat) im Blut ist der Untersuchung des Urins überlegen. Der Nachweis einer Ketonurie, selbst wenn mehrfach positiv, erlaubt keine Unterscheidung von β -Hydroxybutyrat-Konzentrationen im Blut > 2 mmol/l (Gilbert 2000, S. 790).

Der antikonvulsive Effekt der Ketogenen Diät korreliert jedoch mit den β -Hydroxybutyrat-Spiegeln im Blut und ist am wahrscheinlichsten in einem Bereich > 4 mmol/l (Gilbert 2000, S. 789). Die Bestimmung von β -Hydroxybutyrat lässt sich außer im Labor mit Messgeräten im Taschenformat (z.B.: Precision Xtra; MediSense), vergleichbar den Blutzucker-Selbstkontrollen bei Diabetikern, auf Station durchführen.

Bei ausreichender Ketose, spätestens nach zweitägigem Fasten, wird die Ketogene Diät mit einer Mahlzeit, die 1/3 der berechneten Kalorienmenge enthält, begonnen. Über 3 Tage wird die Ketogene Diät bis zur geplanten Gesamtmenge an Kalorien gesteigert.

Während des stationären Aufenthalts erfolgt eine intensive Schulung der Eltern in der Zubereitung der Ketogenen Diät durch eine erfahrene Diätassistentin, was für eine gute Compliance und Akzeptanz einen außerordentlich wichtigen Faktor darstellt.

Ketogenes Kochen, die ansprechende und geschmackvolle Zubereitung (s. Abb. 7) der fetthaltigen Nahrung, will gelernt sein. Besonderes Augenmerk ist dabei zu richten auf genaues Berechnen und Abwiegen, geschmackvolle und abwechslungsreiche Zubereitung unter Berücksichtigung der Gewohnheiten der Familie, der Vorlieben des Kindes und seiner besonderen Bedürfnisse (z.B. passierte Kost, Flaschnahrung). Die Eltern erhalten mehrere Rezeptpläne für ihr Kind und werden, soweit möglich, in den selbständigen Umgang mit dem oben erwähnten Computerprogramm eingewiesen, um eine einfachere und genauere Berechnung sowie größtmögliche Variabilität der Ernährung zu erreichen.

Abb. 7: Ketogenes Frühstück, Mittagessen und Abendessen



Abb. 7a:
Ketogene Diät (4:1) für ein Kleinkind



Abb. 7b:
Ketogene Diät (4:1) für ein Schulkind

Nach einer Woche erfolgt eine Blutabnahme (morgens, nüchtern) und eine Urinkontrolle, die neben Routineuntersuchungen auch Laborparameter umfasst, welche der Kontrolle von Nebenwirkungen dienen (s. Tab. 7). Dem Erfassen von Nebenwirkungen dienen ebenfalls ein EKG, ein Echokardiogramm und eine Nierensonographie.

Das Kind wird nach etwa einer Woche entlassen und für eine erneute stationäre Aufnahme zur Kontrolle der Effektivität 4 bis 8 Wochen später einbestellt.

Tab. 7: Laboruntersuchungen bei Langzeitkontrollen unter Ketogener Diät

Bestimmungen im Blut/ Serum	
<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild • INR, PTT, Fibrinogen • Glucose • Laktat, Blutgasanalyse • Harnsäure • Natrium, Kalium • Gesamteiweiß, Albumin, Aminosäuren • Creatinin, Harnstoff • GPT, γGT, Bilirubin • Ammoniak, Cholinesterase • Lipidfraktionen • freie Fettsäuren, β-Hydroxybutyrat • Ferritin, Eisen, Magnesium • Kupfer, Zink, Vitamin B12, Folsäure • T₃, fT₄, TSH • Cortisol basal • Calcium, Phosphat, Parathormon, Vitamin D3, Procollagen-I-Peptid • Medikamentenspiegel der Antikonvulsiva • Carnitine und Acylcarnitine 	<ul style="list-style-type: none"> Anämie Gerinnungsstörung Hypoglycämie Metabolische Azidose Katabolismus Routineparameter Hypoproteinämie Nierenfunktions-Routineparameter Leber-Routineparameter Leberfunktion Hyperlipoproteinämie Ketogene Stoffwechsellage Mangelercheinungen Mangelercheinungen Low T₃/T₄-Syndrom Hypercortisolismus Knochenstoffwechsel Spiegelveränderungen unter KD Carnitin-Mangel
Bestimmungen im Urin	
<ul style="list-style-type: none"> • Calcium/Creatinin-Quotient • Collagen-Crosslinks • Glucose, Protein, Aminosäuren 	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrokalzinose, Nephrolithiasis • Knochenstoffwechsel • Tubulopathie

7.1.3 *Ketogene Diät und Antikonvulsiva*

Ketogene Diät und medikamentöse antikonvulsive Therapie sind keine konkurrierenden Behandlungsstrategien, vielmehr stellen sie in der Behandlung schwer zu behandelnder Epilepsien eine wechselseitige effektive Ergänzung dar.

Die antikonvulsive Therapie (mit Spiegelkontrollen) sollte für die ersten 4 bis 8 Wochen belassen werden, um den Effekt der Ketogenen Diät auf das Anfallsgeschehen (Anfallsfrequenz und Anfallsintensität) objektiv beurteilen zu können (Baumeister 2002/03, S. 237).

Im Laufe der Behandlung kann bei gutem Ansprechen versucht werden, Antikonvulsiva zu reduzieren, vielleicht sogar auszuschleichen.

Manche Zentren sind forciert in der Reduktion der antikonvulsiven Medikamente.

Hemingway et al. beschreiben in ihrer prospektiven Studie, dass von 83 Kindern, die über 12 Monate die Ketogene Diät erhielten, 54% keine Antikonvulsiva mehr bekamen (Hemingway 2001, S. 901). Von diesen 83 Kindern hatten 49% eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$ (Hemingway 2001, S. 900).

Die Reduktion von Antikonvulsiva ist ein Nebeneffekt und sollte kein primäres Therapieziel der Ketogenen Diät darstellen (Baumeister 2002/03, S. 237).

Es ist darauf zu achten, dass alle Medikamente - sowohl die Antikonvulsiva als auch alle anderen Medikamente, z.B. im Rahmen eines Infekts - als zuckerfreie Präparate gegeben werden müssen (Freeman 1996, S. 159).

7.1.4 Langzeittherapie

Die Langzeitbetreuung von Patienten unter Ketogener Diät erfordert regelmäßige Verlaufskontrollen, ca. alle 3 bis 4 Monate. Dabei erfolgt eine sorgfältige Zwischenanamnese mit besonderem Augenmerk auf Anfallsfrequenz, Veränderungen im Verhalten des Kindes, Hinweise auf Nebenwirkungen (s. Seite 58-66), Probleme mit der Ketogenen Diät (Nahrungsverweigerung, Einschränkungen im Familienleben, akzidentelle Diätfehler). Wachstum und Gewichtszunahme werden erfasst und die Ketogene Diät gegebenenfalls angepasst.

Zum Ausschluss von Nebenwirkungen erfolgen neben der Anamnese und dem körperlichen Status Laboruntersuchungen (s. Tab. 7), EKG, Echokardiographie, Nierensonographie und eine augenärztliche Untersuchung.

Während des Aufenthalts erfolgt eine erneute intensive Schulung der Eltern durch die Diätassistentin. Einen Schwerpunkt bildet die Erfassung und Analyse von Problemen im Umgang mit der Ketogenen Diät sowie die Entwicklung von individuellen Lösungsstrategien. Bewährt hat sich auch eine Zubereitung der Nahrung unter Aufsicht bzw. Anleitung in regelmäßigen Abständen. Zwischen den Kontrolluntersuchungen steht den Eltern die Diätassistentin und bei Bedarf auch der behandelnde Arzt für telefonische Ratschläge zur Verfügung.

Während es beispielsweise am Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center sogenannte „Ketocoaches“ und „Parents’ Advisers“ (Freeman 1996, S. 96-99) sowie Selbsthilfegruppen für Eltern mit Kindern unter Ketogener Diät gibt, sind solche Angebote in Deutschland wegen der geringen Patientenzahlen noch nicht vorhanden. Informationsquellen zur Ketogenen Diät im Internet, die auch für Eltern zugänglich sind, umfassen:

<http://www.hopkinsmedicine.org/ketodiet.html>

<http://www.epilepsy-fnd-sd.org/keto.htm>

<http://www.stanford.edu/group/ketodiet>

<http://www.neuro.jhmi.edu/Epilepsy/keto.html>

<http://www.epilepsie-elternverband.de/html/Ketogene.htm>

7.1.5 Beendigung der Ketogenen Diät

Wie dargestellt, führt die Ketogene Diät bei einem Drittel der Kinder zu einem sehr guten Therapieerfolg (Anfallsreduktion $\geq 90\%$) und ist damit eine effektive Therapie in der Behandlung der pharmakorefraktären Epilepsie, hat jedoch in einem Drittel bis der Hälfte der Patienten keinen wesentlichen Einfluss auf das Anfallsgeschehen (Lefevre 2000, S. e51).

Zu Beginn der Ketogenen Diät wird die antikonvulsive Therapie belassen und in der Anfangs/Testphase nicht verändert, um die Effektivität der Ketogenen Diät beurteilen zu können. Bei ausbleibendem oder geringem Therapieerfolg in den ersten Monaten wird die Ketogene Diät abgesetzt. Dieses Vorgehen wird durch die Erfahrungen aus anderen Studien gestützt, dass nach 3 Monaten kaum noch mit einem Ansprechen auf die Ketogene Diät zu rechnen ist (Katyal 2000, S. 154) und Patienten mit einer Anfallsreduktion $< 50\%$ zu über 90% im Verlauf eines Jahres die Ketogene Diät beenden (Freeman 1998, S. 1359).

Andererseits zeigt die prospektive Studie von Freeman et al. 1998, an der 150 Kinder teilnahmen und die Nachuntersuchung dieser Kinder durch Hemingway et al. 2001, sowie unsere eigenen Erfahrungen, dass bei Anfallsreduktion $\geq 50\%$ die Ketogene Diät über mehrere Jahre durchführbar ist (Hemingway 2001, S. 904). Die Responder bleiben, wenn keine Probleme bezüglich Nebenwirkungen und Compliance auftreten, 2 bis 3 Jahre bei einer 4:1 Diät. Danach kann in mehrmonatigen Schritten über ein 3:1 und 2:1 Verhältnis die Ketogene Diät langsam ausgeschlichen werden. Nach den Erfahrungen des Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center (Freeman 1996, S. 127, Hemingway 2001, S. 904-905) bleibt der positive Effekt auch nach dem Ende der Diät in den meisten Fällen erhalten.

7.2 BEI STOFFWECHSELDEFEKTEN

7.2.1 *Glucose-Transporter-Defekt*

Bei der Diagnose eines GLUT 1-Defekt (cerebrale Krampfanfälle und erniedrigter Liquor-Glucose-Spiegel) sollte eine Behandlung mit Ketogener Diät baldmöglichst erfolgen (Klepper 2002, S. 301). Auch bei Säuglingen kann eine Ketogene Diät erfolgreich durchgeführt werden (Nordli 2001, S. 132; Klepper 2003, S. 572). Die Ketogene Diät kann über eine Fastenperiode von 12 bis 24 Stunden eingeleitet werden. Ein ketogenes Verhältnis von 4:1 bzw. bei Säuglingen von 3:1 ist anzustreben (Klepper 2003, S. 572).

Es wird empfohlen, die Ketogene Diät bei GLUT 1-Defekt bis ins Jugendalter durchzuführen, um die Hirnentwicklung zu gewährleisten (Klepper 2002, S. 301).

7.2.2 *Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel*

Bei Kindern mit Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel ist von einer Fastenperiode abzuraten, um einen katabolen Zustand mit dem Risiko der Stoffwechselentgleisung zu vermeiden (Hoffmann 1997, S. 4). Die Ketogene Diät sollte schrittweise über mehrere Tage bis Wochen eingeschlichen werden (Wijburg 1991, S. 149). Es wurde gezeigt, dass eine möglichst radikale Elimination von Glucose zu verlängertem Überleben und verbesserten neurologischen Befunden führt (Wexler 1997, S. 1660). Die Ketogene Diät sollte bei diesen Patienten lebenslang durchgeführt werden (Klepper 2001, S. 1388). Obwohl eine Ketogene Diät zu einer Verlängerung des Überlebens führt, sterben die meisten Kinder noch vor Erreichen des Erwachsenenalters, da auch die Ketogene Diät nicht in der Lage ist, den Schaden zu kompensieren, der schon vor Therapiebeginn, teilweise schon intrauterin, gesetzt wurde (Wexler 1997, S. 1659).

7.2.3 *Atmungsketten-Defekte*

Auch bei Kindern mit Atmungsketten-Defekten sollten katabole Zustände und damit eine Fastenperiode zur Einleitung der Ketogenen Diät vermieden werden (Hoffmann 1997, S. 4; Freisinger 2003, S. 161). Vor der Umstellung auf Ketogene Diät wird der Fettanteil der Nahrung, wie er von den Eltern gefüttert bzw. den Patienten genommen wird, bestimmt.

Überraschenderweise findet sich bei diesen Kindern bereits ohne Intervention ein Fettanteil in der Nahrung bis zu 60% der Kalorien. Vor der Einstellungsphase sollte festgelegt werden, auf welche klinischen und laborchemischen Parameter sich die Effektivitätsbeurteilung stützt.

Unter engmaschigen klinischen und laborchemischen Kontrollen erfolgt alle 3 bis 5 Tage eine Steigerung des Fettanteils um 10% der Kalorien. Meist stellt sich bei einem Fettanteil um 80% (KD 3:1) bis 90% (KD 4:1) die Ketose ein (Baumeister 2003b, S. 122).

8 NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN DER KETOGENEN DIÄT

In der Regel wird die Ketogene Diät gut toleriert und gilt als sicher (Hemingway 2001, S. 904; Freeman 1998, S. 1363; Nordli 2001, S. 132). Nebenwirkungen kommen jedoch vor, was den Eltern gegenüber zu betonen ist (Wheless, 2001, S. 396). Über 50% der Kinder, die längere Zeit mit Ketogener Diät behandelt werden, sind von Nebenwirkungen betroffen, wobei diese meist leichter Art sind. Schwere Nebenwirkungen kommen selten vor. Aufgrund des eher harmlos klingenden Begriffes „Diät“ werden Nebenwirkungen jedoch oft unterschätzt (Liebhaber 2003c, S. 129). In den meisten Fällen können die Nebenwirkungen durch Modifikation der Diät behoben werden. Bei ca. 10 bis 20 % der Patienten wird die Ketogene Diät allerdings aus medizinischen Gründen abgebrochen (Freeman 1998, S. 1361; Vining 1998, S. 1436; Hemingway 2001, S. 900).

Die Ketogene Diät führt zu einer grundlegenden Umstellung des systemischen und cerebralen Metabolismus. Defekte, welche die hierfür erforderlichen Stoffwechselwege (β -Oxidation, Ketolyse, Ketogenese, Gluconeogenese) beeinträchtigen, müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden, um lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden (s. Seite 37-41) Sowohl in der Einstellungsphase als auch unter Langzeittherapie können Nebenwirkungen auftreten.

8.1 NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN IN DER EINSTELLUNGSPHASE

Bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie oder GLUT 1-Defekt wird der Eintritt der Ketose meist durch eine Fastenphase beschleunigt. Die häufigsten Nebenwirkungen und Komplikationen während des Fastens und bei Einführung der Ketogenen Diät sind in Tabelle 8 aufgeführt (Liebhaber 2003c, S. 129).

Tab. 8: Nebenwirkungen und Komplikationen in der Einstellungsphase der KD

(Liebhaber 2003c, S. 129)

- Verzögerter Eintritt der Ketose
- Hypoglycämie
- Apathie
- Übelkeit und Erbrechen
- Dehydratation
- Nahrungsverweigerung

8.1.1 *Verzögerter Eintritt der Ketose*

Die meisten Kinder erreichen nach 24 bis 36 h Fasten eine stabile Ketose. Wenn auch nach 48 h noch keine ketotische Stoffwechsellage erreicht ist, ist die häufigste Ursache eine unbemerkte Zufuhr von Kohlenhydraten in Form von Getränken oder Infusionen durch wohlmeinende Verwandte oder uninformiertes Pflegepersonal (Freeman 1996, S. 85; Panico 2000, S. 218). Defekte in der Ketogenese sind sehr selten und müssen im Voraus ausgeschlossen werden (Gempel 2003, S. 103; s. Seite 40).

8.1.2 *Hypoglycämie*

Niedrige Blutglucose-Spiegel in der Einstellungsphase (< 50 mg/dl) wurden für ca. 50% der Kinder beschrieben (Panico 2000, S. 218; Ríos 2001, S. 911). Bei der Interpretation der Blutzuckerwerte ist zu berücksichtigen, dass es mit der Umstellung des Stoffwechsels in der Fastenphase physiologischerweise zu einem Abfall des Blutzuckers um ca. 20% kommt. Symptomatische Hypoglycämien sind ungewöhnlich (Freeman 1996, S. 87; Swink 1997, S. 305) und bedürfen einer differentialdiagnostischen Abklärung. Stoffwechseldefekte, die beim Fasten zu schweren Hypoglycämien führen, müssen im Voraus ausgeschlossen sein (Gempel 2003, S. 103; s. Seite 39-40).

8.1.3 *Apathie*

Schläfrigkeit bis hin zur Apathie tritt bei ca. 25% der Patienten bei Initiierung der Ketose auf (Ríos 2001, S. 911). Als Ursache hierfür wird eine sedierende Wirkung der Ketonkörper angesehen, sowie die Umstellung des cerebralen Stoffwechsels. Die Apathie bildet sich im Verlauf weniger Tage zurück (Ríos 2001, S. 913).

Selten wird eine verminderte Vigilanz durch erhöhte Serumkonzentrationen der Antikonvulsiva hervorgerufen. Durch die veränderten Resorptionsbedingungen unter der Ketogenen Diät kann es auch ohne Veränderung der Dosierung zur Veränderung der Serumkonzentrationen der Antikonvulsiva kommen (Freeman 1996, S. 92). Eine Kontrolle der Serumspiegel von Medikamenten ist daher unter Ketogener Diät zu empfehlen.

8.1.4 *Übelkeit und Erbrechen*

Übelkeit und Erbrechen können während des Fastens und in den ersten Tagen unter Ketogener Diät auftreten. Manche Autoren sehen die Ursache hierfür in der Ketose und empfehlen eine geringe Zufuhr an Kohlenhydraten in Form von etwas Orangensaft, um die Ketose zu vermindern und die Symptome zu lindern (Ríos 2001, S. 911; Freeman 1996, S. 88). Nach einigen Tagen verschwinden diese Symptome in der Regel auch von alleine, wahrscheinlich im Rahmen der metabolischen Adaptation (Ríos 2001, S. 911; Freeman 1996, S. 88).

8.1.5 *Dehydratation*

Bereits vor Therapie besteht bei vielen Kindern, denen eine Ketogene Diät angeboten wird, eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme aufgrund schwerer cerebraler Grunderkrankungen (Ríos 2001, S. 911, Panico 2000, S. 218). Auf eine ausreichende Hydrierung (Haut-Turgor, Urinmenge bzw. spezifisches Gewicht) während des Fastens ist zu achten. Die Ketose vermindert zum Einen das Durstgefühl, zum Anderen kann sich in der Ketose eine kompensierte metabolische Azidose entwickeln, mit der Gefahr der Dekompensation durch Dehydratation (Swink 1997, S. 323-324). Unter Umständen ist zur Überbrückung eine Magensonde erforderlich.

8.1.6 *Nahrungsverweigerung*

Von manchen Kindern wird die ungewohnte Nahrung zunächst abgelehnt (Ríos 2001, S. 911; Freeman 1996, S. 90). Selten ist in der Einstellungsphase wegen Nahrungsverweigerung eine Magensonde erforderlich. Durch eine sorgfältige Nahrungsanamnese und unter Berücksichtigung der Ernährungsgewohnheiten des Kindes lässt sich auch eine ketogene Kost vertraut und geschmackvoll gestalten. Hierfür bedarf es einer in der Zubereitung der Ketogenen Diät erfahrenen Diätassistentin. Bis zu einem Fünftel der Patienten beendet die Ketogene Diät, da sie als zu restriktiv empfunden wird (Hemingway 2001, S. 900).

Dies unterstreicht die Bedeutung der intensiven Schulung und Unterweisung der Eltern in den Gestaltungsmöglichkeiten bei der Zubereitung der ketogenen Kost durch eine erfahrene Diätassistentin.

8.2 NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN IN DER LANGZEITTHERAPIE

Die häufigsten Nebenwirkungen und Komplikationen, welche unter Langzeittherapie mit Ketogener Diät auftreten können, sind aus Tabelle 9 ersichtlich (Liebhaber 2003c, S. 131).

8.2.1 *Mangelzustände unter Ketogener Diät*

Unter Ketogener Diät ist eine Supplementierung mit Calcium, Magnesium, Zink, Selen, Eisen, Vitamin D und B-Vitaminen erforderlich, um Mangelzuständen vorzubeugen (Wheless 2001, S. 395; Swink 1997, S. 307; Freeman 1996, S. 80).

8.2.1.1 *Störung im Calcium-Phosphat- und Knochenstoffwechsel*

Die Supplementierung von Vitamin D und Calcium dient der Vorbeugung einer Osteomalazie (Wheless 2001, S. 395). Veränderungen wie bei einem Vitamin-D-Mangel: verminderte Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin D, vermindertes Calcium, erhöhte Alkalische Phosphatase, erhöhter Parathormonspiegel im Serum, verminderte Calciumexkretion im Urin und vermehrte Ausscheidung von Hydroxy-Prolin im Urin wurden bei Kindern unter Ketogener Diät berichtet (Hahn 1979, S. 18-19).

Die Patienten (n=5) hatten unter Ketogener Diät eine signifikant stärkere Reduktion der Knochendichte als ein Vergleichskollektiv unter medikamentöser antikonvulsiver Therapie (Hahn 1979, S. 20). Unter Vitamin-D-Supplementierung kam es wieder zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte (Hahn 1979, S. 19).

Tab. 9: Nebenwirkungen und Komplikationen in der Langzeittherapie der KD

(Liebhaber 2003c, S. 131)

- **Mangelzustände**
 - Osteomalazie
 - Hypoproteinämie
 - Carnitin-Mangel
 - Selen-Mangel und Kardiomyopathie
 - Zink-Mangel
 - Thiamin-Mangel und Opticusatrophie
 - Kupfer-Mangel und Knochenmarkssuppression
- **Störungen von Wachstum und Gewichtszunahme**
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen**
 - Obstipation
 - Nahrungsverweigerung
 - Hunger
 - Pankreatitis
- **Metabolische Nebenwirkungen**
 - Metabolische Azidose
 - Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie
- **Hämatologische Nebenwirkungen**
 - Beeinträchtigung der Thrombocytenfunktion
 - Beeinträchtigung der Granulocytenfunktion
 - Hämolytische Anämie
 - Knochenmarkssuppression durch Kupfermangel
- **Nephrolithiasis und Nephrokalzinose**
- **Kardiale Nebenwirkungen**
 - Verlängerung der QT-Zeit
 - Kardiomyopathie
- **Basalganglienläsion**

8.2.1.2 Hypoproteinämie

Aufgrund seiner antiketogenen Wirkung ist unter Ketogener Diät die Zufuhr von Eiweiß limitiert. Einzelfälle von symptomatischer reversibler Hypoproteinämie unter Ketogener Diät sind beschrieben (Ballaban-Gil 1998, S. 745). Die Laborkontrollen sollten Albumin und Gesamteiweiß, evtl. auch die Plasma-Aminosäuren beinhalten.

Bei Hypoproteinämie muss der Proteinanteil der Diät erhöht werden, entweder auf Kosten der Kohlenhydrate oder durch ein niedrigeres ketogenes Verhältnis.

8.2.1.3 *Carnitin-Mangel*

Carnitin ist für den Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien verantwortlich und ermöglicht hierdurch den Abbau der Fettsäuren durch das Zusammenwirken von β -Oxidation, Citratzyklus und Atmungskette (DeVivo 1998, S. 1217). Ein ausreichend hoher Carnitinspiegel ist Voraussetzung für eine effiziente Ketogenese (DeVivo 1998, S. 1221). Für die Notwendigkeit einer primären Carnitin-Supplementierung unter Ketogener Diät gibt es bisher keine ausreichende Evidenz (DeVivo 1998, S. 1221; Lin 1998, S. 168).

Verminderung des freien Carnitins im Serum können unter Ketogener Diät auftreten (Rutledge 1989, S. 472; Demeritte 1996, S. 305; DeVivo 1998, S. 1220; Lin 1998, S. 168; Sankar 1999, S. 196; Berry-Kravis 2001a, S. 1448). Die genauen Ursachen dafür sind noch unklar, vermutet werden eine verminderte Aufnahme mit der Nahrung, ein vermehrter Verbrauch sowie renale Verluste (DeVivo 1998, S. 1220). Bereits in den ersten Behandlungsmonaten kann es zu einem asymptomatischen Abfall des freien Carnitins im Blut kommen, der bei 19% der Patienten eine Supplementierung erfordert (Berry-Kravis 2001a, S. 1448). Ein symptomatischer Carnitin-Mangel (Schwäche, Hypotonie, Hypoglycämie, Azidose) (Sankar 1999, S. 196) unter Ketogener Diät ist selten (Lin 1998, S. 168). Besondere Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Gabe von Valproat geboten. Valproat ist eine verzweigtkettige Propylpentansäure und wird über die β -Oxidation abgebaut. Unter Valproat-Therapie kann wie unter Ketogener Diät ein Carnitin-Mangel auftreten (DeVivo 1998, S. 1217). Eine regelmäßige Kontrolle des Carnitinspiegels und gegebenenfalls eine Carnitin-Supplementierung ist daher vor und unter Ketogener Diät, insbesondere bei der gleichzeitigen Gabe von Valproat, im Hinblick auf das im Kindesalter gefürchtete valproat-assoziierte Leberversagen dringend anzuraten (DeVivo 1998, S. 1219/1221).

Ballaban-Gil berichtete über einen Patienten, der unter Valproat-Therapie und Ketogener Diät bei niedrigem Carnitinspiegel eine Hepatopathie mit Hyperammonämie und eine Transaminasen-Erhöhung über das 200-fache entwickelte und in der Leberbiopsie eine mikrovesikuläre Steatose zeigte (Ballaban-Gil 1998, S. 746). Nach Absetzen der Valproat-Therapie und unter Carnitin-Supplementierung bei Fortführung der Ketogenen Diät normalisierten sich die Leberfunktions-Parameter innerhalb von zwei Wochen (Ballaban-Gil 1998, S. 746).

8.2.1.4 *Selen-Mangel*

Ein asymptomatischer Selen-Mangel wurde bei 20% der Kinder unter Ketogener Diät beschrieben (Bergqvist 2003, S. 619). Bei einer Patientin fand sich echokardiographisch eine Kardiomyopathie bei normalem EKG-Befund (Bergqvist 2003, S. 619).

Zur Selen-Supplementierung gibt es keine einheitliche Handhabung. Screening auf Selen-Mangel scheint empfehlenswert, wenn Selen nicht a priori supplementiert wird (Bergqvist 2003, S. 620).

8.2.1.5 *Zink-Mangel*

Ein Zink-Mangel kann sich unter Ketogener Diät entwickeln (Bergqvist 1999, S. 133). Deshalb sollte Zink bereits bei Therapiebeginn supplementiert werden.

8.2.1.6 *Thiamin-Mangel und Opticusatrophie*

Eine reversible bilaterale Neuropathie des Sehnerven als Folge eines Thiamin-Mangels wurde bei 2 Patienten unter Ketogener Diät beschrieben (Hoyt 1979, S. 193).

8.2.1.7 *Kupfer-Mangel und Knochenmarkssuppression*

Über einen Mangel an Kupfer mit Knochenmarkssuppression unter Ketogener Diät wurde berichtet (Goodell 1998, S. 568). Der Serumspiegel von Kupfer sollte daher im Rahmen der Kontrollen untersucht und gegebenenfalls supplementiert werden.

8.2.2 *Wachstum und Gewichtszunahme*

In einer retrospektiven Studie wurde ein lineares Wachstum über 6 Monate demonstriert (Couch 1999, S. 1574). Bei längerer Beobachtung zeigt sich, dass sehr junge Kinder häufig nicht befriedigend unter Ketogener Diät wachsen, während das auf ältere Kinder nicht zutrifft (Vining 2002, S. 799-800). Das Gewicht stagnierte meist während der ersten Monate der Ketogenen Diät, um dann, wenn auch langsam, zuzunehmen (Vining 2002, S. 800). Häufig sollen die Protokolle der Ketogenen Diät eine deutliche Gewichtszunahme verhindern, auch wenn nicht geklärt ist, ob dies für den Erfolg der Diät ausschlaggebend ist (Vining 2002, S. 800).

Der Einfluss der Ketogenen Diät auf das Längenwachstum und die Gewichtszunahme bei den schwer behinderten Patienten ist schwierig zu beurteilen, da diese Kinder im Rahmen ihrer Grunderkrankungen Wachstumsstörungen aufweisen, und bei der Längenbestimmung auch technische Probleme auftreten (Vining 2002, S. 799/801).

Im Rahmen der Verlaufsbeurteilung der Ketogenen Diät sollten Länge und Gewicht regelmäßig kontrolliert und Kalorien sowie Eiweißzufuhr adaptiert werden, um ein perzentilen-paralleles Wachstum und Gewichtszunahme zu gewährleisten, während bei Kindern, die mit Übergewicht die Ketogene Diät beginnen, die Gewichtsstagnation, evtl. sogar eine Gewichtsabnahme, einen erwünschten Effekt darstellt.

8.2.3 *Gastrointestinale Nebenwirkungen*

8.2.3.1 *Obstipation*

Obstipation ist eines der häufigsten Probleme unter Ketogener Diät (Freeman 1996, S. 109; Swink 1997, S. 322; Wheless 2001, S. 396). Die Grunderkrankung der Kinder, eine verminderte Flüssigkeitszufuhr sowie der geringe Gehalt an Ballaststoffen unter Ketogener Diät können eine Obstipation begünstigen. Durch entsprechende Auswahl der Nahrungsmittel kann der Ballaststoffanteil erhöht werden. Durch den Ersatz eines Teils der LCT-Fette durch MCT-Fette (Freeman 1996, S. 109; Swink 1997, S. 322) oder durch Magnesiumgaben lässt sich die Obstipation behandeln.

8.2.3.2 *Nahrungsverweigerung*

Mehrere Autoren berichten über Perioden der Nahrungsverweigerung unter Ketogener Diät bei bis zu 30% der Patienten (Ríos 2001, S. 911; Panico 2000, S. 218; Kinsman 1992, S. 1134). Als Hauptursache dafür wird der appetitmindernde Effekt der Ketose angesehen. Es ist daher eine Herausforderung an die Diätassistentin und an die Eltern, die Diät geschmackvoll und abwechslungsreich zu gestalten und gegebenenfalls das Volumen der Nahrung zu minimieren.

8.2.3.3 *Hungergefühl*

Unter Ketogener Diät liegt der Kaloriengehalt der Nahrung an der unteren Grenze der Altersnorm. Manche Kinder klagen über Hungergefühl (Freeman 1996, S. 105).

Hier ist die Diätassistentin gefordert, durch geeignete Zusammensetzung der Nahrung das Volumen zu vergrößern, um ein Sättigungsgefühl zu erreichen.

8.2.3.4 *Pankreatitis*

Bei einer 9-jährigen Patientin, die wegen Glucose-Transporter-Defekt seit dem 7. Lebensmonat, also über 8 Jahre, mit Ketogener Diät behandelt wurde, kam es zu einer fulminanten, letal verlaufenden akuten Pankreatitis (Stewart 2001, S. 682).

8.2.4 *Metabolische Nebenwirkungen*

8.2.4.1 *Metabolische Azidose*

Unter Ketogener Diät kommt es zu einer kompensierten leichten metabolischen Azidose (Swink 1997, S. 323-324) mit dem Risiko der Dekompensation bei akuten Infekten sowie bei Dehydratation. Unter Ketogener Diät wurde bei akuten Erkrankungen bei bis zu 10% der Kinder eine Zunahme der metabolischen Azidose bis hin zur Dekompensation beobachtet (Swink 1997, S. 323-324; Panico 2000, S. 218; Ríos 2001, S. 911, Wheless 2001, S. 396). Unter Langzeittherapie ist daher auf eine ausreichende Hydrierung, insbesondere bei Infekten, zu achten. Besonderes Augenmerk auf den Säure-Basen-Haushalt ist insbesondere auch unter der Begleittherapie mit Carboanhydrase-Hemmern, z.B. Topiramate zu richten, da diese ebenfalls zu metabolischer Azidose mit verminderten Bicarbonatspiegeln führen können (Takeoka 2002, S. 1074).

8.2.4.2 *Hyperlipidämie*

Über die Auswirkungen der Ketogenen Diät auf den Serum-Cholesterinspiegel und Serum-Triglyceridspiegel gibt es widersprüchliche Berichte. Einige Studien beschreiben eine Hypercholesterinämie mit Erhöhung sowohl des Gesamtcholesterins als auch des LDL-Cholesterins in 30 bis 70% der Fälle sowie auch Hypertriglyceridämien unter Ketogener Diät (Delgado 1996, S. 108; Vining 1996, S. 107; Sum 1996, S. 109; Panico 2000, S. 218; Ríos 2001, S. 911).

Hingegen fand Schwartz bei 55 Patienten unter verschiedenen Ketogenen Diäten (LCT 4:1, MCT) keine signifikanten Veränderungen von Cholesterin, HDL, LDL und VLDL (Schwartz 1989b, S. 155).

Obwohl es wenig Berichte über Langzeiteffekte gibt, konnte Livingston 1972 kein erhöhtes Arterioskleroserisiko für die Patienten feststellen, die in der Kindheit mit Ketogener Diät behandelt worden waren (Schwartz 1989b, S. 158). Eine familiäre Hypercholesterinämie muss vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden (s. Seite 38). Bei der Auswahl an Lebensmittel sollten stark cholesterinhaltige Nahrungsmittel wie Eigelb oder Butter vermieden und beispielsweise Olivenöl bevorzugt werden.

8.2.5 *Hämatologische Nebenwirkungen*

Eine vermehrte Hämatom- und Blutungsneigung unter Ketogener Diät beschrieb eine Studie mit 51 Kindern bei einem Drittel der Patienten (Berry-Kravis 2001b, S. 99). Bei 5 untersuchten Patienten fand sich eine Thrombocytenfunktions-Störung, die sich bei einem der Patienten, welcher nochmals nach Beendigung der Ketogenen Diät untersucht wurde, normalisierte (Berry-Kravis 2001b, S. 99-100). In keinem Fall kam es zu einer schweren Blutung. Vor Operationen empfiehlt es sich, die Blutungszeit zu untersuchen.

Reversible Granulocytenfunktions-Störungen, welche die Phagocytose und Baktericidie betreffen, wurden bei Kindern unter Ketogener Diät beschrieben (Woody 1989, S. 429). In einem Einzelfall kam es in diesem Zusammenhang zu schweren rezidivierenden Staphylokokken-Infektionen der Haut (Woody 1989, S. 427).

Ebenfalls ein Einzelfallbericht liegt über eine hämolytische Anämie vor, welche 3 Wochen nach Beginn der Ketogenen Diät auftrat (Ballaban-Gil 1998, S. 745).

Ein weiterer Bericht beschreibt eine Knochenmarkssuppression durch Kupfermangel unter Ketogener Diät (Goodell 1998, S. 568).

8.2.6 *Nephrolithiasis und Nephrokalzinose*

Die Häufigkeit von Nierensteinen unter Ketogener Diät wird mit 4 bis 10% angegeben (Betsey 1998, S. 168; Kielb 2000, S. 465; Wheless 2001, S. 396). Es wird geschätzt, dass pro 100 Behandlungsmonate 0,8 Kinder Steine entwickeln (Furth 2000, S. 125). Calcium-Urat-Steine, Calcium-Oxalat/Phosphat-Steine und Harnsäuresteine sind beschrieben (Herzberg 1990, S. 744; Furth 2000, S. 125; Kielb 2000, S. 465).

Risikofaktoren sind Hypercalciurie, erhöhte Harnsäureausscheidung, niedriger Urin-pH und verminderte Flüssigkeitsaufnahme (Herzberg 1990, S. 745; Betsey 1998, S. 168; Furth 2000, S. 126).

Eine Hypercalciurie wurde bei 75% der Patienten, die sich 6 Monate unter Ketogener Diät befanden, nachgewiesen (Furth 2000, S. 125).

Obwohl es der Wirkmechanismus nahe legt, konnte keine Erhöhung des Risikos für Nierensteine unter einer Kombinationstherapie von Ketogener Diät und den Carboanhydrase-Hemmern Topiramid und Zonisamid festgestellt werden (Kossoff 2002, S. 1169).

Vermehrte Flüssigkeitszufuhr dient der Prophylaxe von Nierensteinen (Kielb 2000, S. 465). Zur Verlaufskontrolle empfiehlt sich neben der Kontrolle auf Hämaturie und der Sonographie der Nieren die Bestimmung der Calciumausscheidung im Urin (z.B. Calcium/Creatinin-Quotient). Die Therapie ist abhängig von der Steinzusammensetzung. Bei calciumhaltigen Steinen (Erhöhung des Calcium/Creatinin-Quotienten) empfiehlt sich unter Berücksichtigung der Blutparameter (Calcium, Phosphat und Parathormon) die Anpassung der oralen Calcium-Supplementierung, eine Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr und gegebenenfalls eine Behandlung mit Hydrochlorothiazid (Herzberg 1990, S. 745; Wheless 2001, S. 396). Uratsteine sprechen auf eine Alkalisierung des Urins an (Wheless 2001, S. 396). Nur bei rezidivierender, nicht zu beherrschender Nephrolithiasis muss die Ketogene Diät abgebrochen werden (Kielb 2000, S. 465).

8.2.7 *Kardiale Nebenwirkungen*

8.2.7.1 *Verlängerung der QT-Zeit*

Eine Verlängerung der QT-Zeit fand sich in 15% der Kinder unter Ketogener Diät (Best 2000, S. 2329). Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Verlängerung der QT-Zeit und der Verminderung des Bicarbonats im Serum sowie dem β -Hydroxybutyrat-Spiegel im Blut (Best 2000, S. 2329).

8.2.7.2 *Kardiomyopathie*

Eine dilatative Kardiomyopathie unter Ketogener Diät bei Ausschluss eines Selen-Mangels wurde in 1 Fall beschrieben. Die Kardiomyopathie bildete sich nach Diätabbruch zurück (Best 2000, S. 2329). Auch ein Fall einer Kardiomyopathie bei Selen-Mangel unter Ketogener Diät wurde beobachtet (Bergqvist 2003, S. 619).

8.2.8 *Schädigung der Basalganglien*

3 Wochen nach Beginn der Ketogenen Diät entwickelte ein 5 Jahre altes Mädchen extrapyramidale Bewegungsstörungen und beidseitige Läsionen des Putamens mit einem Laktat-Peak in der MR-Spektroskopie wurden festgestellt. Nach Beendigung der Ketogenen Diät bildeten sich die radiologischen Veränderungen zurück, die Bewegungsstörung blieb jedoch erhalten. Ein trotz aufwendigen Screenings vor Beginn der Ketogenen Diät nicht entdeckter Energiestoffwechsel-Defekt wurde vermutet. Diese schwere Nebenwirkung, auch wenn bisher nur in diesem Einzelfall beschrieben, unterstreicht die Notwendigkeit einer umfassenden Stoffwechsel-Diagnostik vor Ketogener Diät (Erickson 2002, S. 449-451).

9 WEITERE EFFEKTE DER KETOGENEN DIÄT

9.1 ENTWICKLUNG UND VERHALTEN

Über Verbesserung der Wachheit, Aufmerksamkeit und des Verhaltens bei Patienten unter Ketogener Diät wurde wiederholt berichtet (Kinsman 1992, S. 1134; Pulsifer 2001, S. 305). Diese Berichte gaben dazu Anlass, bei 65 Kindern, welche eine repräsentative Gruppe der 150 Kinder der prospektiven Studie von Freeman et al. 1998 darstellten, den Effekt der Ketogenen Diät auf Entwicklung und Verhalten zu untersuchen (Pulsifer 2001, S. 301). Fortschritte in der Entwicklung, besonders auf dem Gebiet der Motorik, sowie Verbesserungen der Aufmerksamkeit und des sozialen Verhaltens konnten nachgewiesen werden (Pulsifer 2001, S. 305). Dabei wurden die Entwicklungsfortschritte so ermittelt, dass reine Reifungseffekte ausgeschlossen werden konnten, auch standen die Verbesserungen nicht in direkter Beziehung zur Reduktion der Anfallsfrequenz oder von Antikonvulsiva (Pulsifer 2001, S. 305). Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Beobachtung, dass eine Behandlung mit Ketogener Diät über die Reduktion der Anfallsfrequenz hinaus positive Effekte besitzt.

9.2 LEBENSQUALITÄT

Lebensqualitätsforschung bei epilepsiekranken Patienten, insbesondere Kindern, ist eine Entwicklung der letzten Jahrzehnte (Baker 1998, S. A2; Camfield 2001, S. 105).

In den letzten Jahren wurden mehrere Instrumente entwickelt, um die Beeinträchtigung epilepsiekranker Kinder und ihrer Familien durch die Erkrankung einzuschätzen (Baker 1998, S. A8; Hoare 2000, S. 643-644; Camfield 2001, S. 112). Mit diesen Fragebögen, die von den Eltern auszufüllen sind, können auch die Lebensqualität von Kindern mit schwerer Epilepsie und mentaler Retardierung (Baker 1998, S. A8; Camfield 2001, S. 110), als auch Veränderungen bei Interventionsstudien erfasst werden (Baker 1998, S. A5; Camfield 2001, S. 111).

Aspekte, die bei der Erfassung der Lebenszufriedenheit bei epilepsiekranken Kindern und ihren Familien eine wichtige Rolle spielen, sind in der Tabelle 10 zusammengefasst.

Eine Epilepsieerkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität eines Kindes und seiner Familie in erheblichem Ausmaß, insbesondere bei Vorhandensein von zusätzlichen Behinderungen und schlechter Anfallkontrolle (Hoare 2000, S. 643). Die Kinder, die mit Ketogener Diät behandelt werden, fallen somit in die Gruppe, deren Lebensqualität wie auch die ihrer Familien durch die Erkrankung stark gemindert wird. Über den Einfluss der Ketogenen Diät bei diesen Patienten gibt es bisher keine Studien.

Tab. 10:

Aspekte zur Erfassung der Lebensqualität epilepsiekranker Kinder und ihrer Familien

- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| ➤ Wachheit, Aufmerksamkeit | ➤ Selbständigkeit |
| ➤ Verhaltensprobleme | ➤ Selbstvertrauen |
| ➤ Freunde | ➤ Lebensbedrohung |
| ➤ Hobbys | ➤ Urlaub |
| ➤ Schulerfolg | ➤ Soziale Kontakte |
| ➤ Berufsaussichten | ➤ Streit in der Familie |
| ➤ Heirat, Familie | ➤ Einfluss auf die Ehe |
| ➤ Mobilität | ➤ Karriere der Eltern |
| ➤ Vernachlässigung der Geschwister | ➤ Akzeptanz der Gesellschaft |

10 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ketogene Diät (KD) ist eine streng bilanzierte, sehr fettreiche, an Kohlenhydraten stark reduzierte Ernährungsform mit ausreichendem Eiweiß- und Energiegehalt. Sie wurde in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts zur Behandlung von Anfallsleiden entwickelt, war jedoch mit den Fortschritten der antikonvulsiven Pharmakotherapie sowie der Epilepsiechirurgie in Vergessenheit geraten. In den letzten Jahren erlebt die Ketogene Diät besonders im anglo-amerikanischen Sprachraum eine Renaissance als effektive therapeutische Option in der Behandlung von pharmakorefraktären kindlichen Epilepsien.

Der Wirkmechanismus der Ketogenen Diät als Therapie bei pharmakoresistenter Epilepsie ist bis heute nicht vollständig geklärt. Einer der Hauptmechanismen der Ketogenen Diät ist wahrscheinlich die Umgehung und Kompensation eines gestörten Glucose-Metabolismus durch Ketonkörper als alternatives Substrat für den cerebralen Energiestoffwechsel.

Die Effektivität der Ketogenen Diät bei therapierefraktärer Epilepsie ist gut dokumentiert. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2000, sowie nachfolgende Studien aus Nordamerika zeigen übereinstimmend Response-Raten von 54 bis 67% und Anfallsfreiheit in 7 bis 19%. Damit führt die Ketogene Diät in einer hochselektierten Patientengruppe zu ähnlichen Ergebnissen wie die meisten der neuen Antikonvulsiva. Neben der pharmakoresistenten Epilepsie sind auch der Glucose-Transporter-Defekt und der Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel Indikationen für die Ketogene Diät. Hier stellt die Ketogene Diät mittlerweile die tragende Säule der Therapie dar. Eine Erhöhung des Fettanteils der Nahrung kann auch bei Kindern mit Atmungsketten-Defekten zu klinischen und laborchemischen Verbesserungen führen.

Die Ketogene Diät sollte nur von einem erfahrenen Team von Ärzten, Diätassistentin und Pflegepersonal durchgeführt und unter stationären Bedingungen eingeleitet werden. Störungen in den Stoffwechsel-Vorgängen der Bereitstellung und Verwertung von Ketonkörpern, sowie Erkrankungen, welche sich unter Ketogener Diät verschlimmern könnten, müssen vor Beginn der Ketogenen Diät ausgeschlossen werden. Sowohl in der Einleitungsphase als auch unter Langzeittherapie können Nebenwirkungen auftreten, welche meist leichter Art sind. Am häufigsten kommen Obstipation, Mangelerscheinungen, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose, Wachstumsstörungen, erhöhte Blutfette sowie metabolische Azidose vor.

Eine engmaschige Betreuung unter Langzeittherapie mit Ketogener Diät in Form regelmäßiger Kontrolluntersuchungen zum Erfassen der Nebenwirkungen und gegebenenfalls ein Anpassen der Diät sind unerlässlich.

C VERÖFFENTLICHUNGEN ZUR KETOGENEN DIÄT

1 HINTERGRUND

Nachdem die Ketogene Diät über Jahrzehnte hinweg in der Epilepsie-Therapie nur eine geringe Rolle spielte, erlebt sie in den letzten Jahren eine Renaissance in der Behandlung pharmakoresistenter Anfälle, vor allem im Kindesalter.

2 ZIELSETZUNG

Es wurde untersucht, wie sich dieses zunehmende Interesse am Einsatz der Ketogenen Diät in der Epilepsitherapie in der Anzahl an Publikationen widerspiegelt.

3 METHODE

Am 14.05.2003 wurde eine Volltextsuche bei PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) mit folgendem Suchbegriff durchgeführt: (ketogenic OR ketonic) AND diet AND (seizure OR epilepsy).

Diese Suche ergab 220 Publikationen. Nicht gewertet wurden Publikationen über Ketogene Diät bei Glucose-Transporter-Defekt und Stoffwechseldefekten. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Veröffentlichungen, die die Ketogene Diät nur erwähnten, aber nicht zum Thema hatten. Eingeschlossen wurden alle Publikationen über Effektivität, Nebenwirkungen, Durchführung, Wirkmechanismen der Ketogenen Diät sowie Fallberichte und Reviews, die sich zumindest teilweise mit der Ketogenen Diät befassen. Wenn dies nicht aus dem Titel hervorging, wurde die Zuordnung aus dem Abstract eruiert. 19 Arbeiten wurden ausgeschlossen, 201 Artikel den Erscheinungsjahren zugeordnet.

Das Ergebnis wurde für die Jahre 1995 bis 2003 jährlich, für die Jahre 1965 bis 1994 in 5-Jahres-Intervallen angegeben. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Excel 2000 von Microsoft Office®.

4 ERGEBNISSE

Die Zahl der Veröffentlichungen stieg v.a. von Mitte bis Ende der 1990er Jahre sprunghaft an und erhöhte sich von 4 im Jahr 1995 auf 26 im Jahr 1999 und 32 im Jahr 2002.

(s. Tab. 11 und Abb. 8).

Tab. 11: Veröffentlichungen zur Ketogenen Diät

Jahre	1965-1969	1970-1974	1975-1979	1980-1984	1985-1989	1990-1994
Anzahl	1	9	11	6	11	6

Jahr	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003 (Mai)
Anzahl	4	7	10	13	26	25	29	32	11

5 DISKUSSION

Die steigende Anzahl der Veröffentlichungen zur Ketogenen Diät spiegelt das zunehmende Interesse am Einsatz dieser wiederentdeckten „alten Therapie“ wider. Diese Zunahme an Publikationen, welche sowohl Publikationen über Effektivität, Nebenwirkungen und Durchführung als auch über die Wirkmechanismen der Ketogenen Diät betrifft, zeigt die wachsende wissenschaftliche Beschäftigung mit dieser Therapieform.

Es ist zu hoffen, dass dies zu weiteren Erkenntnissen darüber führt, welche Kinder von einer Ketogenen Diät am meisten profitieren, welche Voraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung der Ketogenen Diät nötig sind, mit welchen Nebenwirkungen gerechnet werden muss und wie diesen effektiv vorgebeugt werden kann, sowie der Mechanismus aufgeklärt wird, über den die Ketogene Diät antikonvulsiv wirkt.

Abb. 8a: Veröffentlichungen zur Ketogenen Diät (1)

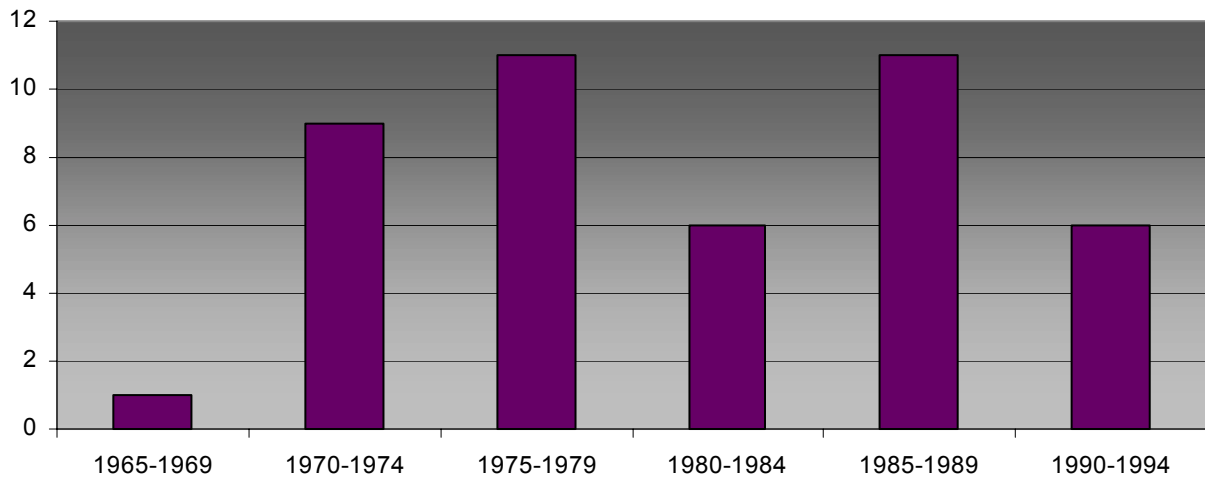
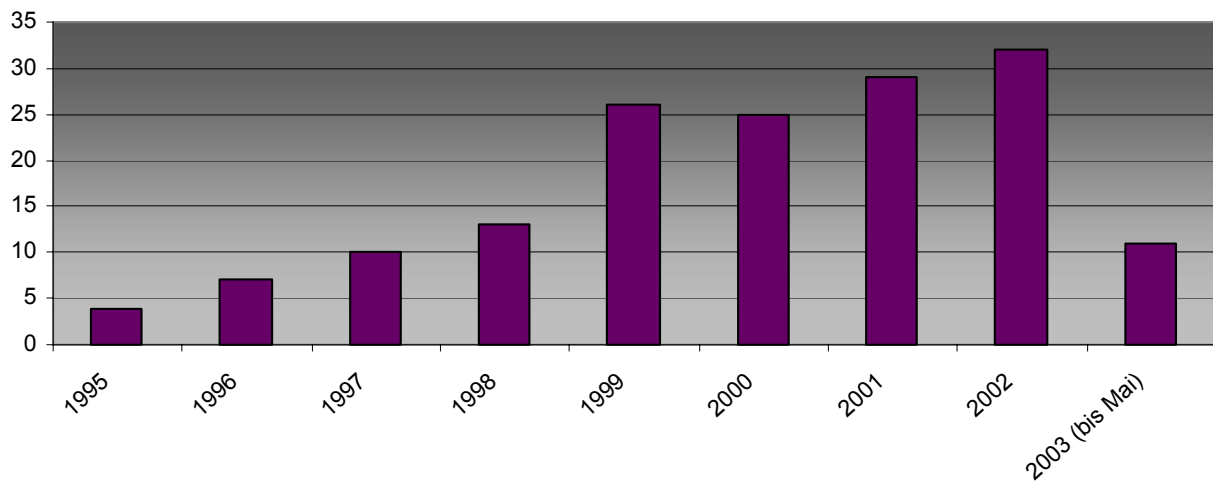


Abb. 8b: Veröffentlichungen zur Ketogenen Diät (2)



D EFFEKTIVITÄT DER KETOGENEN DIÄT BEI PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE

1 HINTERGRUND

Während die Ketogene Diät zu vergleichbaren Ergebnissen bzgl. Ansprechen und Anfallsfreiheit führt wie die meisten neuen Antikonvulsiva und in Nordamerika einen etablierten Platz in der Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien im Kindesalter hat, wurde sie in Deutschland bis 2000 nur in Einzelfällen angewendet. Die Auswertung von 32 Patienten, die an verschiedenen Zentren im deutschsprachigen Raum mit Ketogener Diät behandelt wurden, im Rahmen des „1. Workshops Ketogene Diät“ im Dezember 2000 in Essen zeigte bei diesen Kindern eine deutlich schlechtere Effektivität als in den Studien aus dem anglo-amerikanischen Raum. Kein Patient mit pharmakoresistenter Epilepsie wurde unter Ketogener Diät anfallsfrei, nur 16% von 32 Patienten hatten eine Reduktion der Anfälle > 50% (Klepper 2001, S. 1385).

2 ZIELSETZUNG

Im Folgenden wird die Effektivität der Ketogenen Diät bei 30 Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie untersucht, die zwischen Februar 1997 und Dezember 2002 in München in Anlehnung an das Protokoll des Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center mit Ketogener Diät behandelt worden sind, und die in die Auswertung des „1. Workshops Ketogene Diät“ nicht eingegangen waren (Baumeister 2003d, S. 578; Baumeister 2003e, S. 640).

3 METHODEN

Vor Beginn der Ketogenen Diät erfolgte stets der Ausschluss von Kontraindikationen, insbesondere Störungen der β -Oxidation, Ketogenese und Ketolyse sowie von Kardiomyopathien und Hyperlipidämien. Die Durchführung der Ketogenen Diät erfolgte in Anlehnung an das Protokoll des Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center (Freeman 1996, S. 73; Swink 1997, S. 305-307; Wheless 2001, S. 394). Um eine gute Compliance und Akzeptanz zu erreichen, erfolgte ergänzend zur ärztlichen Betreuung eine intensive Schulung und engmaschige ambulante, sowie telephonische Betreuung der Familien durch eine spezialisierte Diätassistentin.

Bei ausbleibendem Therapieerfolg (Anfallsreduktion < 50%) in den ersten Monaten nach Beginn rieten wir zu einem Abbruch der Ketogenen Diät.

Die Daten: Klassifikation der Epilepsie, Anfallsformen, Anfallsfrequenz vor und unter Ketogener Diät, Anzahl der erfolglos versuchten Antikonvulsiva, antikonvulsive Pharmakotherapie direkt vor und unter Ketogener Diät, wurden aus den Krankenakten sowie mittels Befragung der Eltern in Form eines Fragebogens und eines Telefoninterviews erhoben. Der Fragebogen wurde von den Eltern, deren Kinder noch unter Ketogener Diät waren, während der stationären Kontrollaufenthalte ausgefüllt. Eltern von Patienten, die die Ketogene Diät schon beendet hatten, wurde der Fragebogen zugeschickt.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Excel 2000 von Microsoft Office®.

4 PATIENTEN

Wir berichten über 30 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie, die zwischen Februar 1997 und Dezember 2002 mit Ketogener Diät behandelt wurden. Wegen Nebenwirkungen wurde bei zwei Patienten bereits bei Initiierung der Ketose in der ersten Behandlungswoche die Ketogene Diät abgebrochen. Die Nebenwirkungen, rezidivierendes Erbrechen und Somnolenz, beruhten nicht auf einer metabolischen Entgleisung und klangen mit Rückbildung der Ketose vollständig ab. Diese beiden Patienten wurden bei der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt.

Unter den restlichen 28 Patienten befanden sich 8 (29%) Mädchen. Im Median (Streuung) betrug das Alter zu Beginn der Ketogenen Diät 4,2 Jahre (0,8 bis 13,2), die Anzahl der bisher eingesetzten Antikonvulsiva 7 (2 bis 14), die Epilepsiedauer 37 Monate (4 bis 159) (s. Tab. 12).

Die Kinder wiesen unterschiedlichste Anfallsformen auf: 64% myoklonische, 50% tonische, 46% generalisiert tonisch-klonische, 36% astatische Anfälle und 36% atypische Absenzen (s. Tab. 13). 25 Kinder zeigten mehr als eine Anfallsform. Die Anfallsfrequenz betrug im Median 140/Woche (60 Myokloni/Stunde bis 1 Status epilepticus/Monat) (s. Tab. 12). 16 Patienten hatten eine symptomatische, 10 Patienten eine kryptogene und 2 eine idiopathische Epilepsie (s. Tab. 14). Patienten mit Stoffwechseldefekten, insbesondere mit Glucose-Transporter-Defekt, Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und Atmungskettendefekten wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt. Bei sechs Patienten war die Behandlung mit Ketogener Diät auswärts begonnen worden.

Tab. 12: Anfälle, Antikonvulsiva, Alter und Dauer der Epilepsie vor Beginn der KD

	Gesamt (28)			Responder (15)			Non-Responder (13)		
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
Alter (Jahre)	4,2	0,8	13,2	4,4	0,8	12,4	4,0	1,5	13,2
Epilepsie (Monate)	37	4	159	41	5	144	32	4	159
Antikonvulsiva	7	2	14	7	2	14	7	4	12
Anfälle/Woche	140	0,25	10080	210	0,25	10080	105	3	6720

Tab. 13: Anfallsformen

	Gesamt (28)		Responder (15)		Non-Responder (13)	
myoklonisch	18	64%	9	60%	9	69%
tonisch	14	50%	4	26%	10	77%
generalisiert tonisch-klonisch	13	46%	9	60%	4	31%
astatisch	10	36%	5	33%	5	38%
atypische Absencen	10	36%	6	40%	4	31%

Tab. 14: Klassifikation der Epilepsie

	Gesamt (28)		Responder (15)		Non-Responder (13)	
symptomatisch	16	57%	6	40%	10	77%
kryptogen	10	36%	7	47%	3	23%
idiopathisch	2	7%	2	13%	0	0%

5 ERGEBNISSE

Bei 15 der 28 Patienten (54%) konnte mit Ketogener Diät eine Anfallsreduktion > 50% erreicht werden (s. Tab. 15).

Anfallsfreiheit unter Ketogener Diät erreichten 3 Patienten (11%). Bei zwei weiteren Patienten kam es unter Ketogener Diät initial zur Anfallsfreiheit für 14 und 15 Monate. Da die Anfallsrezidive mit einer Frequenz < 10% im Vergleich mit dem Ausgangspunkt vor Ketogener Diät auftraten, wurden die zwei Patienten den Respondern mit einer Anfallsreduktion $\geq 90\%$ zugeordnet.

Tab. 15: Response-Rate in Abhängigkeit von der Klassifikation der Epilepsie

Anfallsreduktion	≥50%	100%	90-99%	50-90%	<50%
symptomatisch (16)	6 (38%)	2 (13%)	1 (6%)	3 (19%)	10 (62%)
kryptogen (10)	7 (70%)	0	4 (40%)	3 (30%)	3 (30%)
idiopathisch (2)	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	0	0
total (28)	15 (54%)	3 (11%)	6 (21%)	6 (21%)	13 (46%)

Die Verläufe der drei Patienten, welche eine anhaltende Anfallsfreiheit erreichten, sind im folgenden kurz zusammengefasst:

Bei J.S. wurde im 3. Lebensmonat eine connatale CMV-Infektion mit cerebraler Beteiligung diagnostiziert. Der Junge entwickelte eine Microcephalie, statomotorische und mentale Retardierung, Tetraspastik, Innenohrschwerhörigkeit sowie eine schwer zu behandelnde Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie Myoklonien an Armen und Beinen. Eine medikamentöse Therapie mit Valproat, Vigabatrin, Clobazam, Clonazepam, Felbamat und Topiramamat einzeln oder in verschiedensten Kombinationen hatte keinen Erfolg. Als im Alter von 17 Monaten mit der Ketogenen Diät begonnen wurde, bestanden die Anfälle seit 11 Monaten und die Eltern beobachteten ca. 60 Myokloni pro Stunde. Die Ketogene Diät wurde zusätzlich zur Therapie mit Valproat begonnen. Darunter kam es innerhalb der ersten Woche zur Anfallsreduktion und nach sechs Monaten zu Anfallsfreiheit.

Unter der Ketogenen Diät verschwanden im EEG die multiregionalen sowie generalisierten Spike-Wave-Komplexe. Mit dem Beginn der Anfallsfreiheit wurde die medikamentöse Therapie beendet. Augenblicklich (April 2003) befindet sich der Patient seit 5,4 Jahren unter Ketogener Diät (z.Z. 3:1) und ist seit 4,9 Jahren anfallsfrei ohne medikamentöse Therapie. Seit kurzem hat er gelernt, sich robbend fortzubewegen.

D.V. wurde im Alter von 7 Jahren vorgestellt. Er hatte nach unauffälliger Entwicklung seit dem 6. Lebensmonat Anfälle, die initial als Hemi-Grand-Mal imponierten und während fieberhafter Infekte auftraten. Im Kleinkindesalter kam es zu prolongierten afebrilen Grand-Mal-Anfällen bis hin zu Stuten und es traten atypische Absencen, aber keine myoklonischen Anfälle hinzu. Im EEG fanden sich rhythmische Verlangsamungen im Theta-Bereich.

Es entwickelte sich eine mentale Retardierung sowie ein autistisches, hyperkinetisches Verhalten. Eine umfangreiche Diagnostik (Bildgebung, Stoffwechseluntersuchungen) an einem auswärtigen Zentrum erbrachte keine ätiologische Klärung. Im Verlauf von 5,5 Jahren wurde er bei guter Compliance ohne Erfolg mit Phenobarbital, Valproat, Primidon, Clonazepam, Lamotrigin, Carbamazepin, Vigabatrin, ACTH, Ethosuximid und Sultiam einzeln und in verschiedensten Kombinationen behandelt. Nachdem sich die bisherigen Behandlungsversuche unter Inkaufnahme der Nebenwirkungen als unwirksam erwiesen hatten, verweigerten die Eltern im Alter von 6 Jahren jede weitere medikamentöse Therapie. Ohne antikonvulsive Medikamente kam es zu keiner Verschlechterung, weiterhin hatte er 15 bis 20 atypische Absenzen pro Tag und ca. zwei kurze generalisierte tonisch-klonische Anfälle pro Woche. Im Alter von 7 Jahren wurde er von den Eltern gezielt zur Ketogenen Diät vorgestellt. Nach Beginn der Ketogenen Diät verschwanden innerhalb weniger Tage die Absenzen, während die generalisierten tonisch-klonischen Anfälle weiterhin persistierten. Nach zwei Monaten ließ sich die Familie von einer Co-Medikation mit Brom überzeugen, worunter auch die generalisierten tonisch-klonischen Anfälle verschwanden. Die Ketogene Diät wurde über 2,5 Jahre beibehalten und dann über einen Zeitraum von 10 Monaten ausgeschlichen. Unter Ketogener Diät verlor sich sein hyperkinetisches Verhalten, er wurde kontaktfreudiger und seine kognitiven Fähigkeiten verbesserten sich soweit, dass er jetzt die Regelschule besucht. Das EEG zeigt als einzige Auffälligkeit noch eine Grundaktivität im unteren Bereich der Altersnorm.

P.K. wurde in der 31. SSW per Notsectio bei vorzeitiger Plazentalösung geboren. In Folge der schweren peripartalen hypoxischen Encephalopathie (1-Min-Apgar-Wert 3) entwickelte P. eine sekundäre Microcephalie mit Hydrocephalus internus, eine sensorineurale Schwerhörigkeit, eine zentrale Sehstörung und eine schwere symptomatische Epilepsie. Zunächst zeigte er BNS-Anfälle, die z.T. auf eine Dexamethason-Therapie ansprachen, weiterhin hatte er myoklonische Anfälle und vor allem komplex-partiale Anfälle mit Blickdeviation (bis 30 pro Tag), sowie multiregionale Spikes über der linken Hemisphäre und kontinuierliche Entladungen rechts okzipital. Neben Dexamethason wurde eine Therapie mit Valproat, Carbamazepin, Vitamin B6, Clonazepam, Lamotrigin, Vigabatrin und Oxcarbazepin versucht, ohne wesentlichen Erfolg. Aufgrund der deutlichen Hypotonie wurde eine ausführliche Stoffwechseldiagnostik veranlasst, die unauffällig blieb. Die fehlende Spastik erklärt sich durch die Aussparung der Pyramidenbahnen im Rahmen der peripartalen hypoxischen Encephalopathie (NMR-Befund). Nachdem keine Indikation zur Epilepsiechirurgie gestellt werden konnte, wurde im Alter von 2,5 Jahren eine Ketogene Diät zusätzlich zur antikonvulsiven Therapie mit Valproat und

Oxcarbazepin begonnen, die innerhalb weniger Tage zum Verschwinden der myoklonischen und der tonischen Anfälle führte.

Im EEG findet sich eine Grundaktivität im unteren Bereich der Altersnorm. Epilepsietypische Potentiale kommen nicht zur Darstellung.

Zur Zeit ist P. seit 1,5 Jahren anfallsfrei unter Ketogener Diät, mit der Reduktion der ketogenen Ratio auf 3:1 wurde begonnen.

Eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$ erreichten weitere 6 Patienten (21%) und eine Anfallsreduktion um 50 bis 90% weitere 6 Patienten (21%) (s. Tab. 15).

Tab. 16: Dauer der Ketogenen Diät

	Gesamt (28)			Responder (15)			Non-Responder (13)		
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max
Dauer KD (Wochen)	35,5	1,7	281,6	116,3	12,3	282,6	10,1	1,7	50,9

Die Responder (15 von 28) mit einer Anfallsreduktion $> 50\%$, darunter 4 (27%) Mädchen, waren zum Zeitpunkt der Auswertung für 116 Wochen (12 bis 282) unter Ketogener Diät (s. Tab.16). Zu Beginn der Ketogenen Diät betrug ihr Alter 4,4 Jahre (0,8 bis 12,4), die Epilepsiedauer 41 Monate (5 bis 144) und die Anzahl der vor Ketogener Diät eingesetzten Antikonvulsiva 7 (2 bis 14) (s. Tab. 12).

Bei 6 der 15 Kinder (40%) wurde die Epilepsie als symptomatisch, bei 7 (47%) als kryptogen und bei 2 (13%) als idiopathisch klassifiziert (s. Tab. 14).

Unter den Non-Respondern (13 von 28) mit einer Anfallsreduktion $< 50\%$ befanden sich 4 (31%) Mädchen. Zu Beginn der Ketogenen Diät betrug das Alter im Median 4,0 Jahre (1,5 bis 13,4), die Epilepsiedauer 32 Monate (4 bis 159) und die Anzahl der vor Ketogener Diät eingesetzten Antikonvulsiva 7 (4 bis 12) (s. Tab. 12).

10 dieser Kinder (77%) hatten eine symptomatische, 3 (23%) eine kryptogene Epilepsie (s. Tab. 14). Einen Überblick über die unterschiedliche Verteilung der Anfallsformen gibt Tabelle 13.

Die Patienten mit einer Anfallsreduktion $< 50\%$ waren im Median nur 10,1 Wochen (1,7 bis 50,9) unter Ketogener Diät (s. Tab. 16). Alle bis auf zwei Patienten hatten die Ketogene Diät nach maximal 4 Monaten abgebrochen. Bei einem dieser beiden Patienten war es für 7 Monate zu einer Anfallsreduktion um 60% gekommen. Bei erneuter Zunahme der Anfallsfrequenz wurde die Ketogene Diät nach 34 Wochen abgebrochen.

Der zweite Patient war unter Ketogener Diät zweimal für 5 bzw. 6 Wochen anfallsfrei. Zum Zeitpunkt der Auswertung konnte trotz guter Compliance und Einstellung auf 5:1 Diät keine ausreichend stabile Ketose erreicht werden.

Von den beiden Patienten mit idiopathischer Epilepsie zeigten beide ein Ansprechen auf die Ketogene Diät, einer wurde anfallsfrei, der andere erfuhr eine Reduktion der Anfälle $\geq 90\%$. 7 der 10 Patienten mit als kryptogen klassifizierter Epilepsie gehörten zu den Respondern, 4 davon mit einer Reduktion $\geq 90\%$, 3 mit einer Reduktion von 50 bis 90%. Unter den 16 Kindern mit symptomatischem Anfallsleiden erreichten 6 eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$, 2 wurden anfallsfrei, ein Kind hatte 90 bis 99%, 3 Kinder 50 bis 90% weniger Anfälle (s. Tab. 15).

Sechs Patienten waren auswärts auf die Ketogene Diät eingestellt worden. Davon waren einer anfallsfrei, drei zeigten eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$ und zwei eine Anfallsreduktion um 50 bis 90% unter Ketogener Diät.

Werden für die Auswertung nur die in unserer Abteilung auf Ketogene Diät eingestellten Patienten berücksichtigt, so erreichten unter Ketogener Diät 9 von 22 Patienten (41%) eine Anfallsreduktion $\geq 50\%$, 2 von 22 Patienten (9%) Anfallsfreiheit, eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$ wurde bei weiteren 3 von 22 Patienten (14%) und eine Anfallsreduktion um 50 bis 90% bei 4 von 22 Patienten (18%) beobachtet.

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 7 der 30 erfassten Patienten unter Ketogener Diät, 23 hatten sie bereits beendet. Die Gründe für das Beenden der Ketogenen Diät waren Erfolglosigkeit bei 11 von 21 (52%), Compliance-Probleme bei 4 von 21 (19%) und geplantes Absetzen bei 6 von 21 Patienten (29%) (s. Tab. 17).

Bei 4 der 15 Responder konnten Antikonvulsiva reduziert werden, bei 2 wurde zum Erreichen noch besserer Anfallskontrolle ein Antikonvulsivum hinzugenommen. 2 Kinder nahmen zum Zeitpunkt der Auswertung keine antikonvulsiven Medikamente, eines davon ist anfallsfrei, ein weiteres hat eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$.

Tab. 17: Gründe für das Beenden der Ketogenen Diät

	Gesamt (21)		Responder (9)		Non-Responder (12)	
Erfolglosigkeit	11	52%	0	0%	11	92%
Compliance-Probleme	4	19%	3	33%	1	8%
geplantes Absetzen	6	29%	6	40%	0	0%

6 DISKUSSION

Die systematische Metaanalyse von Lefevre aus dem Jahre 2000, die Studien aus den Jahren 1970 bis 1998 umfasst, zeigte die Effektivität der Ketogenen Diät bei schwer zu behandelnder Epilepsie mit Anfallsfreiheit in 16% der Patienten, Anfallsreduktion $\geq 90\%$ in 32% und Anfallsreduktion $\geq 50\%$ in 56% der Patienten (kumulative Prozentangaben) (Lefevre 2000, S. e51).

Angesichts dieser gut dokumentierten Effektivität der Ketogenen Diät bei pharmakoresistenten Epilepsien vor allem in Nordamerika überrascht das Ergebnis der ersten Evaluation der Ketogenen Diät im deutschsprachigen Raum, wo die Auswertung im Rahmen des „1. Workshops Ketogene Diät“ bei nur 16% von 32 Patienten eine Reduktion der Anfälle um $\geq 50\%$ zeigte, und keiner der erfassten Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie Anfallsfreiheit erreichte (Klepper 2001, S. 1385).

Die Daten der von uns behandelten 28 Patienten gingen nicht in die Auswertung des „1. Workshops Ketogene Diät“ ein und zeigen eine bessere Effektivität der Ketogenen Diät bei therapierefraktären Epilepsien, mit einer Reduktion der Anfallsfrequenz $\geq 50\%$ bei 54% und einer Anfallsreduktion $\geq 90\%$ bei 32% der Patienten. Anfallsfreiheit erreichten 11% (3 von 28) der Patienten.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse sollte man sich vergegenwärtigen, dass selbst mit den neuen Antikonvulsiva weniger als 10% der Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien anfallsfrei werden (Schmidt 2002, S. 8). Daneben ist zu beachten, dass bei nahezu allen Patienten, die eine Ketogene Diät beginnen, die neuen Antikonvulsiva bereits eingesetzt wurden und gescheitert waren. Von den 28 bei uns behandelten Patienten hatten 27 (96%) mindestens eines der neuen Antikonvulsiva vor Ketogener Diät erhalten.

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse unseres Patientenkollektives den anglo-amerikanischen Studien, wobei wir uns in der Durchführung der Ketogenen Diät an das Protokoll des Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center halten (Freeman 1996, S. 73; Swink 1997, S. 305-7; Wheless 2001, S. 394).

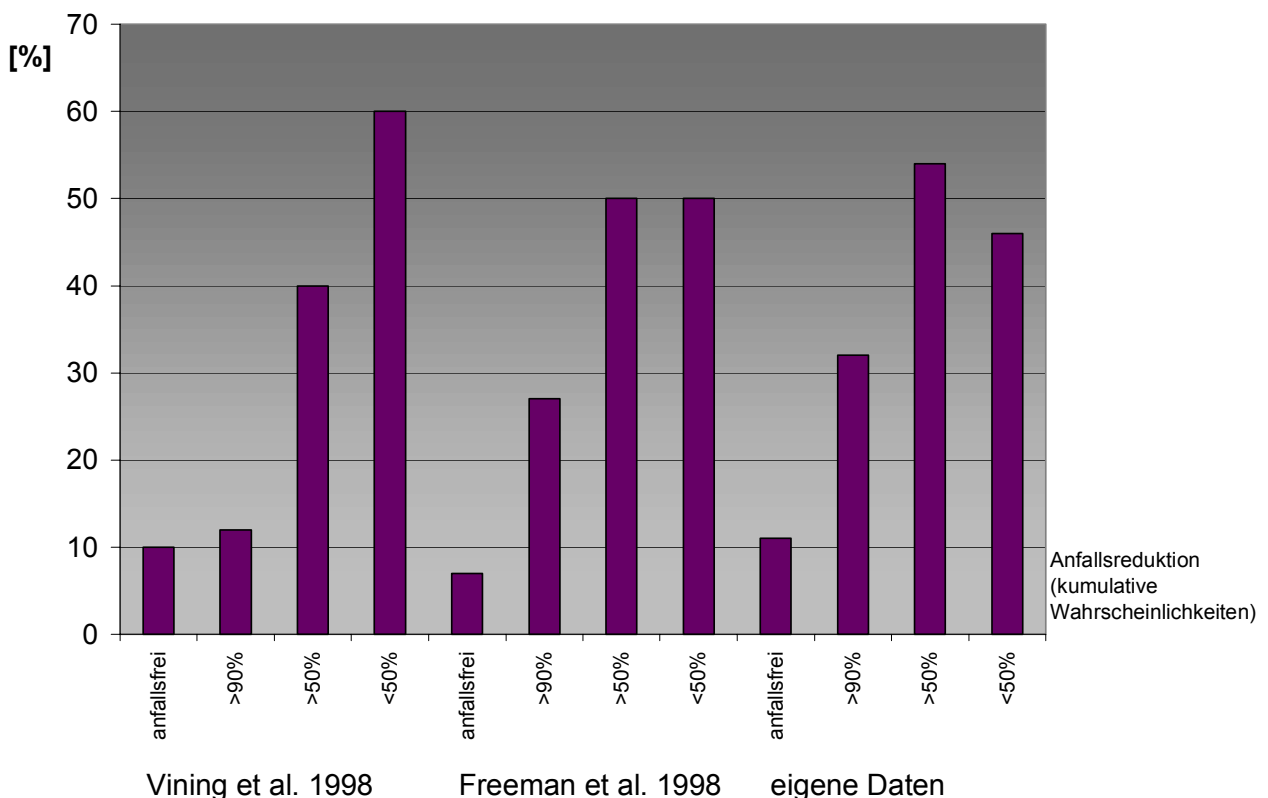
Wahrscheinlich beruht der Unterschied in der Effektivität der Ketogenen Diät in unterschiedlichen Diät-Protokollen und in der insgesamt sehr zurückhaltenden Anwendung der Ketogenen Diät im deutschsprachigen Raum (Klepper 2001, S. 1389).

Während von den im Rahmen des Workshops erfassten Patienten, abgesehen von einer Ausnahme, kein Patient mit mehr als 5 Medikamenten in der Vorgeschichte auf die Ketogene Diät ansprach, hatten in dem von uns betreutem Kollektiv Patienten mit einer Anfallsreduktion $\geq 50\%$ im Median 7 (2 bis 14) verschiedene antikonvulsive Medikamente vor Beginn der Ketogenen Diät erhalten. Die Gruppe der Patienten mit einer Anfallsreduktion $< 50\%$ unterschied sich hiervon mit im Median 7 (4 bis 12) antikonvulsiven Medikamenten nicht. Von der Anzahl der Antikonvulsiva in der Vorbehandlung kann somit nicht auf die Erfolgsaussichten der Ketogenen Diät geschlossen werden.

Bei 4 von 15 Kindern, die auf die Ketogene Diät angesprochen hatten, konnten Antikonvulsiva reduziert werden. Bei 2 wurde auch, zum Erreichen noch besserer Anfallskontrolle, je ein weiteres Antikonvulsivum begonnen. Manche Zentren sind forciierter in der Reduktion der antikonvulsiven Medikamente. So beschrieben Hemingway et al. in ihrer prospektiven Studie, dass von 83 Kindern, die über 12 Monate mit Ketogener Diät behandelt wurden, 54% keine Antikonvulsiva mehr bekamen (Hemingway 2001, S. 901).

Die Reduktion von Antikonvulsiva ist unserer Meinung nach ein Nebeneffekt, das primäre Therapieziel der Ketogenen Diät sollte eine effektive Anfallskontrolle darstellen (Baumeister 2002/03, S. 237).

Abb. 9: Effektivität der Ketogenen Diät in verschiedenen Studien



Die Daten dieser Untersuchung wurden zum Teil retrospektiv erhoben. Die Ergebnisse stimmen jedoch gut mit jenen der beiden prospektiven Studien von Vining et al. 1998 und Freeman et al. 1998 überein (s. Abb. 9).

Bisher gibt es noch keine kontrollierten oder gar verblindeten Studien zur Ketogenen Diät. Doppelblindstudien über die Effektivität der Ketogenen Diät erscheinen auf Grund der Art der Behandlung nicht durchführbar, doch könnte eine Kontrollgruppe geschaffen werden, indem man bei einem Teil der Kinder über einen mehrmonatigen Zeitraum den natürlichen Verlauf der Erkrankung beobachtet, bevor sie auf Ketogene Diät eingestellt werden. Dass der gut dokumentierte Einfluss der Ketogenen Diät auf die Anfallsfrequenz auf einem Plazebo-Effekt beruht, ist aber sehr unwahrscheinlich, insbesondere, da bei diesen Kindern schon zahlreiche Antikonvulsiva gescheitert waren (Pulsifer 2001, S. 305) und die Responder mit einer Anfallsreduktion $\geq 90\%$ innerhalb von wenigen Tagen eine drastische Reduktion ihrer Anfälle erfahren.

Die Ketogene Diät ist damit zweifellos eine effektive, ergänzende therapeutische Option für schwer zu behandelnde Epilepsien, die sich medikamentös nicht beherrschen lassen und für die eine epilepsiechirurgische Behandlung nicht in Frage kommt.

E VERÄNDERUNG DES CARNITIN-STOFFWECHSELS UNTER KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND

Ein ausreichend hoher Carnitinspiegel ist Voraussetzung für eine effiziente Ketogenese (DeVivo 1998, S. 1221), für die Notwendigkeit einer primären Carnitin-Supplementierung unter Ketogener Diät gibt es bisher aber keine ausreichende Evidenz (DeVivo 1998, S. 1221; Lin 1998, S. 168).

Unter Ketogener Diät kann es bereits in den ersten Behandlungsmonaten zu einer Verminderung des freien Carnitins im Serum kommen (Rutledge 1989, S. 472; Demeritte 1996, S. 305; DeVivo 1998, S. 1220; Lin 1998, S. 168; Sankar 1999, S. 196; Berry-Kravis 2001a, S. 1448). Die genauen Ursachen dafür sind noch unklar, vermutet werden eine verminderte Aufnahme mit der Nahrung, ein vermehrter Verbrauch sowie renale Verluste (DeVivo 1998, S. 1220).

Ein symptomatischer Carnitin-Mangel (Schwäche, Hypotonie, Hypoglycämie, Azidose) (Sankar 1999, S. 196) unter Ketogener Diät ist selten (Lin 1998, S. 168). Unter Valproat-Therapie kann wie unter Ketogener Diät ein Carnitin-Mangel auftreten, deshalb ist bei der gleichzeitigen Gabe von Valproat besondere Vorsicht im Hinblick auf das im Kindesalter gefürchtete Valproat-assoziierte Leberversagen geboten (DeVivo 1998, S. 1217/1219/1221).

2 ZIELSETZUNG

Ziel war es, anhand der eigenen Patienten die Veränderungen des Carnitinstoffwechsels unter Ketogener Diät zu untersuchen.

3 METHODE

Carnitin und Acylcarnitine wurden im Institut für Klinische Chemie des städtischen Krankenhauses München-Schwabing mittels Tandem-Massen-Spektroskopie bestimmt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Excel 2000 von Microsoft Office®.

4 PATIENTEN

Carnitin-Befunde unter Ketogener Diät lagen für 19 Kinder vor, die zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 36 (1 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät waren und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (1,35 bis 8,5) Jahre alt waren. 63% der Kinder (12 von 19) waren Responder, 26% (5 von 19) waren Mädchen, 42% (8 von 19) erhielten Valproat und 58% (11 von 19) erhielten Carnitin-Supplementierung von 50 bis 100 mg/kg/d.

Berücksichtigt man nur die Carnitin-Befunde von Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Carnitin-Supplementierung erhielten, so lagen diese für 14 Kinder vor, die zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 32 (0,5 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (1,4 bis 8,2) Jahre alt waren. 64% der Kinder (9 von 14) waren Responder, 36% (5 von 14) waren Mädchen, 36% (5 von 14) erhielten auch Valproat.

5 ERGEBNISSE

Freies Carnitin war bei 25% der Kinder (5 von 19) erniedrigt, Acetyl-Carnitin bei 63% (12 von 19) erhöht (s. Tab. 18a). Berücksichtigt man nur die Befunde vor bzw. ohne Carnitin-Supplementierung, war freies Carnitin bei 57% der Kinder (8 von 14) erniedrigt, Acetyl-Carnitin bei 36% (5 von 14) erhöht (s. Tab. 18b).

Tab. 18a: Carnitin im Serum bei der aktuellsten Kontrolle unter KD (19)

		Median	Min	Max	erniedrigt	erhöht
freies Carnitin	µmol/l	36,80	17,48	61,34	5 (26%)	
Acetyl-Carnitin C2	µmol/l	23,92	7,06	43,18		12 (63%)
Propionyl-Carnitin C3	µmol/l	0,32	0,11	0,75		
Butyryl-Carnitin C4	µmol/l	0,25	0,15	1,89		
Hexaoyl-Carnitin C6	µmol/l	0,18	0,07	0,78		
Octaoyl-Carnitin C8	µmol/l	0,15	0,08	0,35		1 (5%)
Decanoyl-Carnitin C10	µmol/l	0,19	0,09	0,38		
C14-Carnitin	µmol/l	0,07	0,03	0,11		
C16-Carnitin	µmol/l	0,11	0,05	0,20		
Hydroxybutyryl-Carnitin	µmol/l	0,42	0,30	0,71		14 (74%)

Tab. 18b: Carnitin im Serum bei Patienten ohne Carnitin-Supplementierung (14)

		Median	Min	Max	erniedrigt	erhöht
freies Carnitin	µmol/l	27,21	15,65	61,34	8 (57%)	
Acetyl-Carnitin C2	µmol/l	19,41	7,06	36,01		5 (36%)
Propionyl-Carnitin C3	µmol/l	0,23	0,15	0,68		
Butyryl-Carnitin C4	µmol/l	0,24	0,15	1,89		
Hexaoyl-Carnitin C6	µmol/l	0,19	0,08	0,78		
Octaoyl-Carnitin C8	µmol/l	0,17	0,05	0,37		2 (14%)
Decanoyl-Carnitin C10	µmol/l	0,21	0,11	0,45		
C14-Carnitin	µmol/l	0,06	0,03	0,18		
C16-Carnitin	µmol/l	0,09	0,04	0,23		
Hydroxybutyryl-Carnitin	µmol/l	0,49	0,29	0,71		9 (64%)

Bei den Patienten mit erniedrigtem freien Carnitin trat dieser Carnitin-Mangel nach median (Streubreite) 44 (0,5 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät auf.

5 von 9 Patienten (55%) ohne zusätzliche Valproat-Therapie, sowie 3 von 5 Patienten (60%) mit Valproat-Therapie wiesen erniedrigtes freies Carnitin auf.

Zusätzlich fanden sich bei 74% (14 von 19) bzw. 61% (9 von 14) Patienten erhöhte Werte von Hydroxybutyryl-Carnitin als Ausdruck des erhöhten Transports von β -Hydroxybutyrat über die Mitochondrienmembran.

Hinweise auf einen symptomatischen Carnitin-Mangel (Schwäche, Hypotonie, Hypoglycämie, Azidose) ergaben sich bei keinem Patienten.

6 DISKUSSION

Bei den von uns betreuten Patienten kam es bei 57% der Kinder (8 von 14) nach 3 Tagen bis 248 Wochen unter Ketogener Diät zu einem Abfall des freien Carnitins unter die Normgrenze. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern, welche zusätzlich Valproat erhielten und jenen ohne Valproat-Therapie.

Wenn man die letzte/aktuellste Carnitin-Kontrolle unter Ketogener Diät berücksichtigt, unabhängig von der Supplementierung, hatten 26% der Kinder (5 von 19) ein erniedrigtes freies Carnitin. 2 davon erhielten Carnitin-Substitution, 3 erhielten zusätzlich Valproat.

Bei 36% der Kinder (5 von 14) ohne Supplementierung und bei 63% der Kinder (12 von 19) bei der aktuellsten Kontrolle der Ketogenen Diät war Acetyl-Carnitin erhöht. Auch erhöhte Werte für Octaoyl-Carnitin sowie für Hydroxybutyryl-Carnitin wurden unter Ketogener Diät beobachtet. Dies spiegelt den erhöhten Transport von Fettsäureresten und β -Hydroxybutyrat über die Mitochondrienmembran wider.

Der Abfall des freien Carnitins trat bei 3 der 8 Kinder innerhalb der ersten beide Therapiemonate ein, bei 2 der 8 Kinder aber erst nach mehr als 2 Jahren unter Ketogener Diät. Während Berry-Kravis einen Abfall des freien Carnitins nur in ersten 6 Therapiemonaten beobachtete (Berry-Kravis 2001, S. 1450), zeigte sich der Carnitin-Mangel bei 50% unserer Patienten (4 von 8) erst nach mehr als 1 Jahr unter Ketogener Diät. Die regelmäßige Kontrolle des Carnitinspiegels unter Ketogener Diät ist daher sowohl zu Beginn der Therapie als auch unter Langzeitbehandlung erforderlich. In unserer Arbeitsgruppe wird auch bei asymptomatischem Carnitin-Mangel frühzeitig supplementiert, um eine effiziente Ketogenese zu gewährleisten und das Kind nicht zu gefährden.

F NEBENWIRKUNGEN DER KETOGENEN DIÄT BEI PATIENTEN MIT PHARMAKO- RESTISTENTER EPILEPSIE

1 HINTERGRUND

Die Ketogene Diät gilt als sichere Therapieform und wird in der Regel gut toleriert (Hemingway 2001, S. 904; Freeman 1998, S. 1363; Nordli 2001, S. 132). Nebenwirkungen kommen jedoch vor, was den Eltern gegenüber zu betonen ist (Wheless, 2001, S. 396). Über 50% der Kinder, die längere Zeit mit Ketogener Diät behandelt werden, sind von Nebenwirkungen betroffen. Diese Nebenwirkungen sind meist leichter Art, schwere Nebenwirkungen kommen nur selten vor. Aufgrund des eher harmlos klingenden Begriffes „Diät“ werden Nebenwirkungen jedoch oft unterschätzt. In den meisten Fällen können die Nebenwirkungen durch Modifikation der Diät behoben werden. Bei ca. 10 bis 20 % der Patienten wird die Ketogene Diät allerdings aus medizinischen Gründen abgebrochen (Freeman 1998, S. 1361; Vining 1998, S. 1436; Hemingway 2001, S. 900).

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen zum Erfassen der Nebenwirkungen und gegebenenfalls ein Anpassen der Diät sind unter Langzeittherapie mit Ketogener Diät unerlässlich.

Als häufigste Nebenwirkungen gelten erhöhte Blutfette, Obstipation, Mangelerscheinungen, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose, Wachstumsstörungen sowie metabolische Azidose (Swink 1997, S. 322) (s. Seite 58-66).

Das Anamnesegespräch und die klinischen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen während der Kontrolluntersuchungen sollten diese Nebenwirkungen erfassen.

2 ZIELSETZUNG

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen der Langzeittherapie unserer Patienten, die wegen pharmakoresistenter Epilepsie mit Ketogener Diät behandelt wurden, dargestellt.

3 **METHODEN**

Den Eltern wurde ein Fragebogen ausgehändigt, der auch Fragen zu Nebenwirkungen der Ketogenen Diät enthielt. Der Fragebogen wurde von den Eltern, deren Kinder noch unter Ketogener Diät waren, während der stationären Kontrollaufenthalte ausgefüllt. Eltern von Patienten, die die Ketogene Diät schon beendet hatten, wurde der Fragebogen zugeschickt.

Die Laborparameter wurden, wenn nicht anders erwähnt, in den Routinelabors des Instituts für Klinische Chemie des städtischen Krankenhauses München-Schwabing gemessen.

Procollagen-1-Peptid wurde im Stoffwechsellabor der Kinderklinik Schwabing, Kupfer und Zink in den Routinelabors des Instituts für Klinische Chemie des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen, Desoxypyridinoline (DPD) und Pyridinoline (PYD) (Collagen-Crosslinks) im Urin im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München bestimmt.

Werte für Normbereiche beziehen sich auf das Leistungsverzeichnis der Institute für Klinische Chemie Städtische Krankenhäuser München 2000, auf Heil 1996 und auf persönliche Kommunikation mit Mitarbeitern der Institute für Klinische Chemie der Krankenhäuser München-Schwabing bzw. Rechts der Isar über institutsspezifische Normwerte. Die altersspezifischen Normwerte für den Calcium/Creatinin-Quotienten im Urin beziehen sich auf Matos 1997, S. html 4.

Die Beurteilung des Wachstumsverhaltens erfolge mittels des Standard-Abweichungs-Scores (standard-deviation-score: SDS) für Körperhöhe und Body-Mass-Index (BMI: Gewicht/Körperhöhe²). Der SDS wurde nach folgender Formel mit dem Auxology Calculator der Firma Pharmacia berechnet:

$$\text{SDS} = \frac{\text{gemessener Wert} - \text{Mittelwert für Alter und Geschlecht}}{\text{Standard-Abweichung des Mittelwerts}}$$

Ein SDS von 0 entspricht der 50. Perzentile, ein SDS von 2 der 97,5. und ein SDS von -2 der 2,5. Perzentile.

Die apparativen Untersuchungen wurden in den Abteilungen für Kinderkardiologie, Kindersonographie und Augenheilkunde des Krankenhauses München-Schwabing durchgeführt. Erfasst wurden Patienten, welche mindestens 1 Monat mit Ketogener Diät therapiert wurden. Die Ergebnisse der Labor- und der apparativen Untersuchungen wurden den Krankenunterlagen entnommen. Durch die retrospektive Datenerfassung ergab sich das Problem, dass nicht von allen Patienten die untersuchten Parameter in gleicher Weise zur Verfügung standen.

Aus diesem Grund wird für die einzelnen Parameter das jeweilige Patientengut gesondert angegeben. Seit April 2000 wurden die Untersuchungen prospektiv durchgeführt.

Die Auswertung erfolgte mit Excel 2000 von Microsoft Office®.

4 ERGEBNISSE

4.1 GASTROINTESTINALE NEBENWIRKUNGEN

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen (Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen) wurden mittels Fragebogen erfasst. Der Fragebogen wurde von den Eltern von 23 Patienten (82% der 28 behandelten Patienten) ausgefüllt, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Median (Streubreite) 36 (6 bis 212) Wochen unter Ketogener Diät waren. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung 65% der Kinder (15 von 23) als Responder, 35% der Kinder (8 von 23) als Non-Responder zu werten. Zum Zeitpunkt der Initiierung der Ketogenen Diät waren die Patienten im Median 3,3 (0,75 bis 13,25) Jahre alt. 30% (7 von 23) waren Mädchen.

Bei 39% der Kinder (9 von 23) wurde Obstipation als Nebenwirkung der Ketogenen Diät angegeben, wobei diese von den Eltern in 1 Fall (4%) als leicht und in je 4 (17%) Fällen als mäßig bzw. schwer beurteilt wurde.

Bei 35% der Kinder (8 von 23) wurde Diarrhoe als Nebenwirkung der Ketogenen Diät angegeben, wobei diese in 5 (22%) Fällen als leicht, in 2 (9%) Fällen als mäßig und in 1 (4%) Fall als schwer beurteilt wurde.

Bei 39% der Kinder (9 von 23) wurde Erbrechen als Nebenwirkung der Ketogenen Diät angegeben, wobei dies in 6 (26%) Fällen als leicht, in 2 (9%) Fällen als mäßig und in 1 (4%) Fall als schwer beurteilt wurde.

4.2 WACHSTUM UND GEWICHTSZUNAHME

Der Einfluss der Ketogenen Diät auf Wachstum und Gesichtszunahme wurde nur bei den 10 Patienten untersucht, welche mindestens 6 Monate mit Ketogener Diät behandelt wurden und für die Daten über Körpergröße und -gewicht direkt vor und unter Ketogener Diät vorhanden waren. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 112 (36 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (0,8 bis 8,2) Jahre alt. 90% der Kinder (9 von 10) waren Responder, 40% (4 von 10) waren Mädchen.

Abb. 10: Längenwachstum unter Ketogener Diät

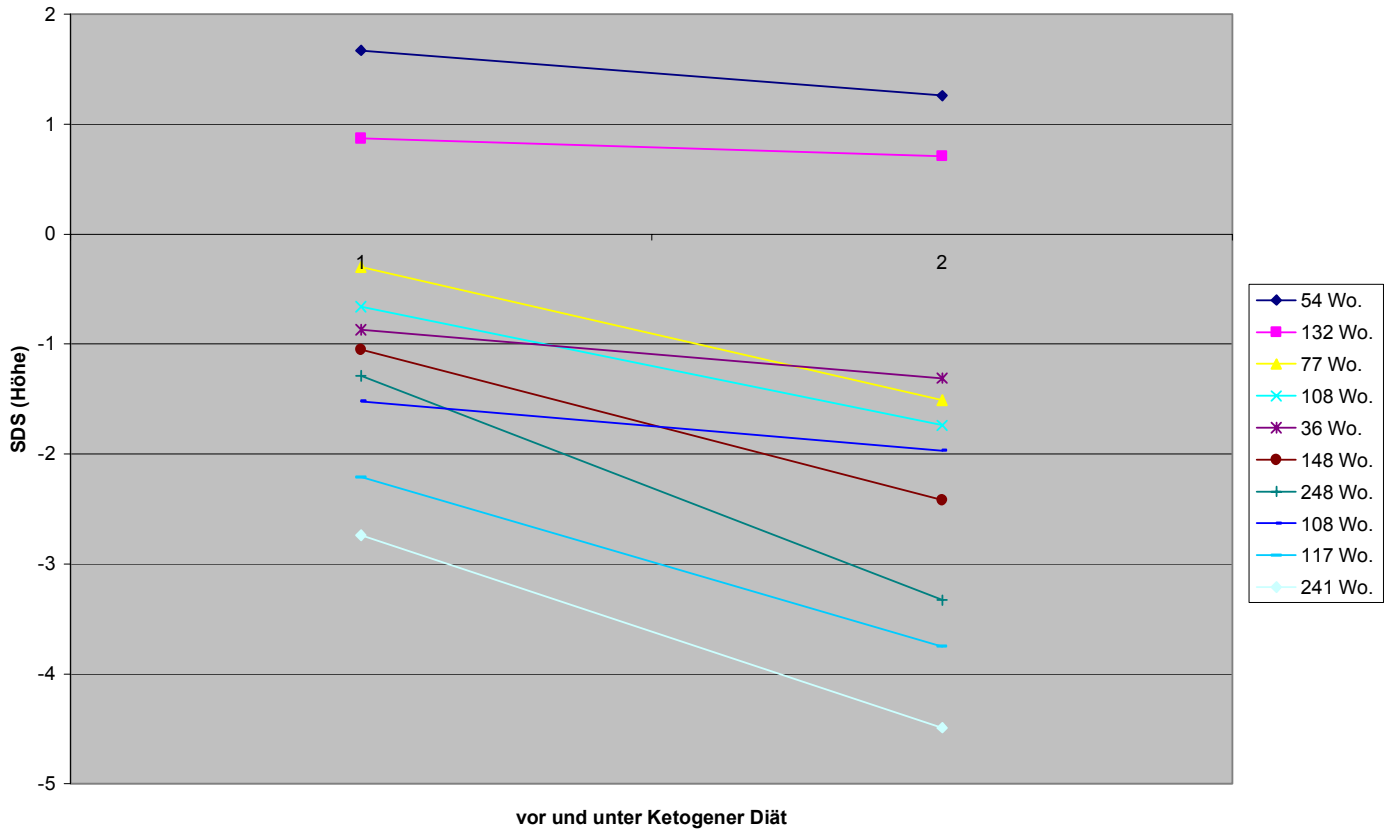
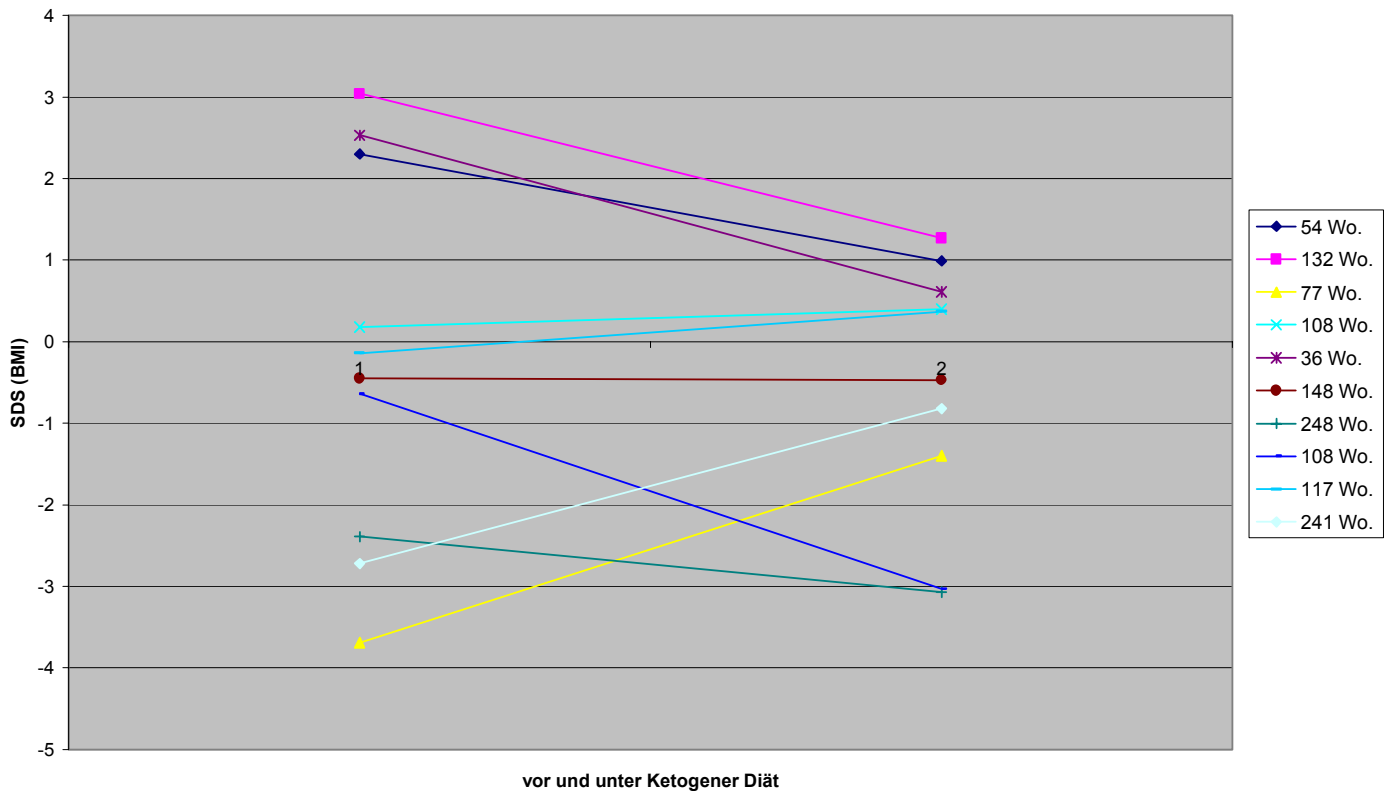


Abb. 11: Veränderung des BMI unter Ketogener Diät



Vor Beginn der Ketogenen Diät lag der SDS (Höhe) bei median (Streuung) -0,96 (-2,74 bis 1,67). Der SDS (Höhe) von 20% der Kinder (2 von 10) betrug < -2 , damit lag ihre Körperhöhe bereits vor Beginn der Ketogenen Diät unterhalb des Normbereichs.

Bei 40% der Kinder (4 von 10) betrug der SDS (Höhe) unter Ketogener Diät < -2 , damit lag ihre Körperhöhe unter Behandlung mit Ketogener Diät außerhalb des Normbereichs.

Δ SDS (Höhe), d.h. die Veränderung des SDS (Höhe) unter Ketogener Diät, betrug median (Streuung) -0,895 (-2,04 bis -0,16). Kein Kind zeigte ein Δ SDS (Höhe) > 0 . Bei 60% der Kinder (6 von 10) war Δ SDS (Höhe) $< -0,5$, sie zeigten damit ein deutlich vermindertes Längenwachstum (s. Abb. 10).

Vor Beginn der Ketogenen Diät lag der SDS (BMI) bei median (Streuung) -0,295 (-3,69 bis 3,04). Der SDS (BMI) von 30% der Kinder (3 von 10) betrug < -2 , damit waren diese Kinder vor Beginn der Ketogenen Diät untergewichtig. Der SDS (BMI) von 30% der Kinder (3 von 10) betrug > 2 , damit waren diese Kinder vor Beginn der Ketogenen Diät übergewichtig.

Bei 30% der Kinder (3 von 10) betrug der SDS (BMI) unter Ketogener Diät < -2 , damit waren diese Kinder unter Behandlung mit Ketogener Diät untergewichtig. Kein Kind war unter Behandlung mit Ketogener Diät übergewichtig.

Δ SDS (BMI), d.h. die Veränderung des SDS (BMI) unter Ketogener Diät, betrug median (Streuung) 0,245 (-2,39 bis 2,29). Bei 30% der Kinder (3 von 10) war Δ SDS (BMI) $> 0,5$ (0,51; 1,9; 2,29). Die beiden Kinder mit dem sehr deutlich erhöhten SDS (BMI) waren vor Beginn der Ketogenen Diät stark untergewichtig. Bei 50% der Kinder (5 von 10) war Δ SDS (BMI) $< -0,5$. 3 dieser Kinder waren vor Beginn der Ketogenen Diät übergewichtig. Nur bei 20% der Kinder (2 von 10) zeigte sich demnach bezüglich ihrer Körperhöhe eine unzureichende Gewichtszunahme, 2 der 3 vor Ketogener Diät stark untergewichtigen Kinder zeigten unter Behandlung mit Ketogener Diät ein deutliches Aufholen der Gewichtszunahme (s. Abb. 11).

4.3 KARDIALE NEBENWIRKUNGEN

4.3.1 *Verlängerung der QT-Zeit*

Ein EKG unter Ketogener Diät lag für 12 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 85 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 75% der Kinder (9 von 12) waren Responder, 33% (4 von 12) waren Mädchen.

Das EKG unter Ketogener Diät zeigte bei 12% der Patienten (2 von 12) eine auffällige QT_c-Zeit (berechnet mit der Formel nach Bazett: Garson 2002, S. 328) mit 0,438 s bzw. 0,464 s nach 248 bzw. 215 Wochen unter Ketogener Diät.

4.3.2 Kardiomyopathie

Eine Echokardiographie wurde bei 11 Patienten durchgeführt. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 79 (7 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 82% der Kinder (9 von 11) waren Responder, 36% (4 von 12) waren Mädchen.

In der Echokardiographie unter Ketogener Diät fanden sich bei keinem Patienten Hinweise auf eine Kardiomyopathie.

4.4 RENALE NEBENWIRKUNGEN

4.4.1 Creatinin

Creatinin lag für 21 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 46 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 62% der Kinder (13 von 21) waren Responder, 38% (8 von 21) waren Mädchen.

Creatinin lag bei allen Patienten im Normbereich und betrug im Median (Streubreite) 33 (20 bis 54) mg/dl.

4.4.2 Harnstoff

Harnstoff lag für 17 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 77 (8 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,5) Jahre alt. 76% der Kinder (13 von 17) waren Responder, 29% (5 von 17) waren Mädchen.

Harnstoff lag bei allen Patienten im Normbereich und betrug im Median (Streubreite) 17 (4 bis 30) mg/dl.

4.4.3 *Harnsäure*

Harnsäure lag für 18 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 39 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 5,0 (1,35 bis 8,6) Jahre alt. 67% der Kinder (12 von 18) waren Responder, 28% (5 von 18) waren Mädchen.

Harnsäure war bei 11% der Patienten (2 von 18) erhöht und betrug im Median (Streubreite) 4,6 (3 bis 7) mg/dl.

4.4.4 *Calcium/Creatinin-Quotient*

Der Calcium/Creatinin-Quotient im Urin lag bei 12 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 85 (5 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 75% der Kinder (9 von 12) waren Responder, 33% (4 von 12) waren Mädchen.

Der Calcium/Creatinin-Quotient im Urin war unter Ketogener Diät bei 83% der Patienten (10 von 12) über die Altersnorm erhöht und lag im Median (Streubreite) bei 0,59 (0,3 bis 1,31).

4.4.5 *Nephrolithiasis und Nephrokalzinose*

Eine Nierensonographie wurde bei 11 Patienten durchgeführt. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 94 (7 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,4 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 82% der Kinder (9 von 11) waren Responder, 36% (4 von 11) waren Mädchen.

Die Nierensonographie zeigte bei 36% der Kinder (4 von 11) nach 20, 94, 132 bzw. 241 Wochen unter Ketogener Diät Hinweise für eine Nephrokalzinose, Harnsteine fanden sich bei keinem Patienten.

4.5 SÄURE-BASEN-HAUSHALT

4.5.1 *Blutgase*

Gemischt-venöse Blutgasanalysen lagen von 15 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 39 (5 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 5,0 (1,35 bis 8,6) Jahre alt. 67% der Kinder (10 von 15) waren Responder, 40% (6 von 15) waren Mädchen.

Bei 53% der Patienten (8 von 15) fand sich eine leichte bis mäßige metabolische Azidose. Unter den Normwert für Alter und Geschlecht vermindert war pH bei 53% (8 von 15), pCO₂ bei 13% (2 von 15), Bicarbonat bei 53% (8 von 15) und Base Exzess bei 73% (11 von 15) der Patienten. Erhöhte Werte fanden sich für pH bei 13% (2 von 15), für pCO₂ bei 13% (2 von 15), für Bicarbonat bei 20% (3 von 15) und für Base Exzess bei 7% (1 von 15) Patienten. Der pH betrug im Median (Streuung) 7,36 (7,29 bis 7,50), pCO₂ 35,7 (21,8 bis 57,4) mmHg, Bicarbonat 20,8 (14,2 bis 27,9) mmol/l, Base Exzess -3,4 (-9,4 bis 3,2) mmol/l.

4.7.2 *Laktat*

Laktat war bei 18 Patienten vorhanden. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 50 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 72% der Kinder (13 von 18) waren Responder, 28% (5 von 18) waren Mädchen.

Laktat lag im Median (Streuung) bei 1,2 (0,5 bis 2,0) mmol/l und damit durchwegs im Normbereich.

4.6 CALCIUM-PHOSPHAT- UND KNOCHENSTOFFWECHSEL

4.6.1 *Calcium*

Calcium lag für 21 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 46 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 62% der Kinder (13 von 21) waren Responder, 38% (8 von 21) waren Mädchen.

Calcium betrug im Median (Streuung) 2,4 (2,1 bis 2,6) mmol/l und lag damit durchwegs im Normbereich.

4.6.2 *Phosphat*

Phosphat lag für 18 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 50 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (0,75 bis 8,5) Jahre alt. 67% der Kinder (12 von 18) waren Responder, 39% (7 von 18) waren Mädchen.

Phosphat lag mit Werten von im Median (Streuung) 4,96 (3,66 bis 5,59) mg/dl durchwegs im Normbereich.

4.6.3 *Vitamin D*

Vitamin D (25-Hydroxy-Cholecalciferol) war für 9 Patienten vorhanden. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 94 (5 bis 226) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 2,7 (1,4 bis 8,5) Jahre alt. 67% der Kinder (6 von 9) waren Responder, 22% (2 von 9) waren Mädchen.

Vitamin D betrug im Median (Streuung) 33,8 (17,4 bis 46,3) µg/l und lag damit durchwegs im Normbereich.

4.6.4 *Parathormon*

Parathormon lag für 9 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 132 (17 bis 226) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (1,4 bis 8,5) Jahre alt. 78% der Kinder (7 von 9) waren Responder, 22 % (2 von 9) waren Mädchen.

Parathormon betrug im Median (Streuung) 1,7 (0,8 bis 2,9) pmol/l, 22% der Kinder (2 von 9) wiesen leicht erniedrigte Werte für Parathormon auf.

4.6.5 Prokollagen-1-Peptid

Werte für Procollagen-1-Peptid waren bei 9 Patienten vorhanden. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 108 (10 bis 226) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 5,65 (1,4 bis 8,6) Jahre alt. 78% der Kinder (7 von 9) waren Responder, 44% (4 von 9) waren Mädchen.

Procollagen-1-Peptid betrug im Median (Streubreite) 245 (82 bis 630) ng/ml, je 11% der Kinder (je 1 von 9) hatten einen erhöhten bzw. erniedrigten Wert.

4.6.6 Collagen-Crosslinks

Werte für Desoxypyridinoline (DPD) und Pyridinoline (PYD) (Collagen-Crosslinks) im Urin waren bei 9 Patienten vorhanden. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 108 (4 bis 226) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,4 (1,4 bis 8,5) Jahre alt. 78% der Kinder (7 von 9) waren Responder, 33% (3 von 9) waren Mädchen.

DPD im Urin betrug im Median (Streubreite) 58 (50 bis 112) nmol/mmol Creatinin und PYD im Urin 269 (135 bis 415) nmol/mmol Creatinin, damit hatten 22% der Kinder (2 von 9) altersspezifisch erhöhte Werte für DPD.

4.7 FETTSTOFFWECHSEL

4.7.1 Cholesterin und Triglyceride

Werte für Cholesterin und Triglyceride lagen bei 18 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 45 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (1,35 bis 8,6) Jahre alt. 61% der Kinder (11 von 18) waren Responder, 33% (6 von 18) waren Mädchen.

Cholesterin lag durchwegs im Normbereich und betrug im Median (Streubreite) 148 (89 bis 199) mg/dl. Triglyceride waren bei 18% der Kinder (2 von 18) erhöht und betrug im Median 73 (47 bis 233) mg/dl.

Werte für HDL- und LDL-Cholesterin lagen bei 16 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 65 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 63% Kinder (10 von 16) waren Responder, 31% (5 von 16) waren Mädchen.

HDL-Cholesterin betrug im Median (Streuung) 49 (24 bis 77) mg/dl und LDL-Cholesterin 83 (51 bis 129) mg/dl. Damit war HDL-Cholesterin bei 25% der Kinder (4 von 16) unter den empfohlenen Bereich erniedrigt, während LDL-Cholesterin durchwegs im Normbereich lag.

4.7.2 Freie Fettsäuren

Freie Fettsäuren lagen für 16 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 39 (5 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 5,0 (1,35 bis 8,6) Jahre alt. 63% der Kinder (10 von 16) waren Responder, 38% (6 von 16) waren Mädchen.

Freie Fettsäuren lagen im Median (Streuung) bei 1,03 (0,5 bis 2,84) mmol/l und waren damit bei 50% (8 von 16) der Kinder erhöht.

4.8 PROTEINSTOFFWECHSEL

4.8.1 Albumin

Albumin lag von 18 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streuung) 39 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (0,75 bis 8,5) Jahre alt. 67% der Kinder (12 von 18) waren Responder, 33% (6 von 18) waren Mädchen.

Albumin betrug im Median (Streuung) 4,5 (4 bis 5,1) g/l und lag damit bei allen Kindern im Normbereich.

4.8.2 *Gesamtprotein*

Gesamtprotein lag für 18 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 65 (5 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,5) Jahre alt. 72% der Kinder (13 von 18) waren Responder, 33% (6 von 18) waren Mädchen.

Gesamtprotein lag im Median (Streubreite) bei 6,6 (5,3 bis 7,4) g/l und damit durchwegs im Normbereich.

4.9 GLUCOSESTOFFWECHSEL

Glucose lag bei 16 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 39 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 5,0 (1,35 bis 8,6) Jahre alt. 63% der Kinder (10 von 16) waren Responder, 38% (6 von 16) waren Mädchen.

Glucose lag im Median (Streubreite) bei 69 (52 bis 128) mg/dl und war somit bei 11% der Kinder (2 von 16) leicht erhöht, bei keinem Kind erniedrigt.

4.10 ENDOKRINE VERÄNDERUNGEN

4.10.1 *Thyroidea*

TSH, Trijodthyronin (T₃) und freies Thyroxin (fT₄) lag bei 20 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 50 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 65% der Kinder (13 von 20) waren Responder, 40% (8 von 20) waren Mädchen.

TSH betrug im Median (Streubreite) 2,73 (0,25 bis 8,31) mU/l, T₃ 1,96 (1,23 bis 2,54) nmol/l und fT₄ 14,6 (9,5 bis 18,5) pmol/l. TSH war bei 15% der Kinder (3 von 20) über den altersspezifischen Normwert erhöht und bei 5% (1 von 20) erniedrigt, fT₄ bei 10% der Kinder (2 von 20) geringfügig erniedrigt, T₃ lag durchwegs im Normbereich.

4.10.2 Cortisol

Cortisol basal lag für 13 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 36 (5 bis 248) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,3 (1,4 bis 8,5) Jahre alt. 54% der Kinder (7 von 13) waren Responder, 31% (5 von 13) waren Mädchen.

Cortisol basal betrug im Median (Streubreite) 12,8 (4,5 bis 20,9 µg/dl) und war damit bei 8% (1 von 13) erniedrigt.

4.11 OPHTHALMOLOGISCHE NEBENWIRKUNGEN

Eine augenärztliche Untersuchung unter Ketogener Diät lag für 8 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 101 (21 bis 226) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (1,4 bis 8,5) Jahre alt. 75% der Kinder (6 von 8) waren Responder, 25% (2 von 8) waren Mädchen.

Bei keinem Patienten wurde unter Ketogener Diät die Entwicklung einer Opticusatrophie oder Lipidablagerungen beobachtet.

4.12 HEPATOLOGISCHE NEBENWIRKUNGEN

4.12.1 GPT und γ GT

Werte für γ GT und GPT lagen bei 20 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 50 (8 bis 241) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 65% der Kinder (13 von 20) waren Responder, 35% (7 von 20) waren Mädchen.

GPT und γ GT waren bei 15% (3 von 20) Kindern erhöht. GPT betrug im Median (Streubreite) 12 (6 bis 63) U/l und γ GT 9 (4 bis 144) U/l.

4.12.2 *Bilirubin*

Bilirubin lag für 15 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 77 (5 bis 241) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,5) Jahre alt. 75% der Kinder (11 von 15) waren Responder, 27% (4 von 15) waren Mädchen.

Bilirubin lag mit Werten von im Median (Streubreite) 0,24 (0,09 bis 0,45) mg/dl bei allen Kindern im Normbereich.

4.12.3 *Cholinesterase*

Cholinesterase lag bei 16 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 57 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 69% der Kinder (11 von 16) waren Responder, 38% (6 von 16) waren Mädchen.

Cholinesterase lag im Median (Streubreite) bei 6396 (5094 bis 8377) U/l und war damit bei 13% der Patienten (2 von 16) erhöht.

4.12.4 *Ammoniak*

Ammoniak lag bei 11 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 94 (4 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,4 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 82% der Kinder (9 von 11) waren Responder, 36% (4 von 11) waren Mädchen.

Ammoniak lag mit Werten von im Median (Streubreite) 25 (13 bis 43) $\mu\text{mol/l}$ durchwegs im Normbereich.

4.13 VITAMINE UND SPURENELEMENTE

4.13.1 *Vitamin B12*

Vitamin B12 lag für 13 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 54 (10 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 6,3 (1,35 bis 8,6) Jahre alt. 69% der Kinder (9 von 13) waren Responder, 31% (4 von 13) waren Mädchen.

Ein Mangel an Vitamin B12 lag bei keinem Patienten vor. Mit Werten von im Median (Streubreite) 653 (240 bis 1792) ng/l war Vitamin B12 bei 38% der Kinder (5 von 13) erhöht.

4.13.2 *Folsäure*

Folsäure lag für 10 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 85 (13 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 6,1 (1,4 bis 8,5) Jahre alt. 70% der Kinder (7 von 10) waren Responder, 30% (3 von 10) waren Mädchen.

Folsäure lag mit Werten von im Median (Streubreite) 11,15 (3,4 bis 24) µg/l durchwegs im Normbereich.

4.13.3 *Ferritin*

Ferritin lag für 16 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 48 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 69% der Kinder (11 von 16) waren Responder, 25% (4 von 16) waren Mädchen.

Ferritin betrug im Median (Streubreite) 54 (8 bis 568) µg/l und war somit bei 13% der Kinder (2 von 16) erhöht, bei keinem Patienten lag ein Mangel vor.

4.13.4 Kupfer

Kupfer lag für 10 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 68 (4 bis 226) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 6,0 (1,4 bis 8,5) Jahre alt. 80% der Kinder (8 von 10) waren Responder, 30% (3 von 10) waren Mädchen.

Kupfer lag im Median (Streubreite) bei 112 (32 bis 145) µg/dl und war somit bei 10% der Kinder (1 von 10) erniedrigt.

4.13.5 Zink

Zink lag für 14 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 33 (5 bis 226) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,2 (1,35 bis 8,5) Jahre alt. 71% der Kinder (10 von 14) waren Responder, 29% (4 von 14) waren Mädchen.

Zink lag im Median (Streubreite) bei 98 (64 bis 140) µg/dl und war damit bei 7% der Kinder (1 von 14) erhöht, während ein Mangel bei keinem Patienten vorlag.

4.16 ELEKTROLYTE

4.16.1 Natrium

Natrium lag für 21 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 46 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 62% der Kinder (13 von 21) waren Responder, 38% (8 von 21) waren Mädchen.

Natrium lag bei allen Kindern im Normbereich und betrug im Median (Streubreite) 139 (133 bis 143) mmol/l.

4.16.2 Kalium

Kalium lag für 19 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 46 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,4 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 68% der Kinder (13 von 19) waren Responder, 42% (8 von 19) waren Mädchen.

Kalium lag mit Werten von median (Streubreite) 3,9 (3,2 bis 4,7) mmol/l bei allen Patienten im Normbereich.

4.16.3 Magnesium

Magnesium lag für 21 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 46 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,6) Jahre alt. 62% der Kinder (13 von 21) waren Responder, 38% (8 von 21) waren Mädchen.

Magnesium betrug im Median (Streubreite) 0,83 (0,62 bis 0,96) mmol/l. Je zwei Kinder (je 10%) hatten alters- und geschlechtsbezogen einen erhöhten bzw. erniedrigten Wert für Magnesium.

4.17 HÄMATOLOGISCHE NEBENWIRKUNGEN

4.17.1 Infektanfälligkeit und Blutungsneigung

Vermehrte Infektanfälligkeit und vermehrte Blutungsneigung unter Ketogener Diät wurde mittels Fragebogen erfasst. Das Patientengut wurde bereits im Abschnitt 4.1 beschrieben.

Bei 22% der Kinder (5 von 23) wurde eine vermehrte Infektanfälligkeit angegeben, wobei diese in 13% (3 von 21) als leicht und in 9% (2 von 21) als mäßig beurteilt wurde.

Bei 9% der Kinder (2 von 23) wurde eine vermehrte Blutungsneigung angegeben, wobei diese in je 4% (1 von 23) als leicht bzw. als mäßig beurteilt wurde.

4.17.2 Blutbild

Blutbilder waren von 19 Patienten vorhanden. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 54 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 3,6 (0,75 bis 8,5) Jahre alt. 63% der Kinder (12 von 19) waren Responder, 37% (7 von 19) waren Mädchen.

Klinisch relevante Störungen des Blutbildes unter Ketogener Diät in Form von Anämien, Thrombopenien oder Leukopenien fanden sich in keinem Fall.

Der gemessene Wert für Erythrocyten betrug im Median (Streubreite) 4,4 (3,6 bis 5,2) Mio/ μ l, Hämoglobin 13,3 (10,3 bis 14,8) g/dl, Hämatokrit 39,2 (36,2 bis 44,4) %, MCV 88,9 (78,9 bis 104) fl, MCH 30,7 (27 bis 36,2) pg, MCHC 34,3 (27,8 bis 39,7) g/dl.

Unter die Altersnorm vermindert waren die Werte für Erythrocytenzahl bei 16% (3 von 19) für Hämoglobin bei 11% (2 von 19) und für MCHC bei 5% (1 von 19).

Erhöhte Werte fanden sich für Hämoglobin bei 5% (1 von 19), für MCV bei 26% (5 von 19), für MCH bei 16% (3 von 19) und für MCHC bei 11% (2 von 19).

Die Leukocytenzahl betrug 6 800 (3 700 bis 10 600), die Thrombocytenzahl 235 000 (146 000 bis 410 000). 16% der Kinder (3 von 19) hatten für das Alter verminderte Leukocyten, 5% (1 von 19) verminderte und 11% (2 von 19) erhöhte Thrombocyten.

4.17.3 Gerinnung

Gerinnungsparameter lagen für 16 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Untersuchung im Median (Streubreite) 92 (5 bis 274) Wochen unter Ketogener Diät und bei Beginn der Ketogenen Diät 4,0 (0,75 bis 8,5) Jahre alt. 68% der Kinder (11 von 16) waren Responder, 44% (7 von 16) waren Mädchen.

PTT und Quick-Wert bzw. INR lagen durchwegs im Normbereich. PTT betrug im Median (Streubreite) 33 (29 bis 40) Sekunden, Fibrinogen 233 (104 bis 397) mg/dl. Damit hatten 13% der Kinder (2 von 16) erniedrigte Werte für Fibrinogen.

5 DISKUSSION

Die Ketogene Diät wird von den meisten Patienten gut toleriert und gilt als sichere Therapieform (Hemingway 2001, S. 904; Freeman 1998, S. 1363; Nordli 2001, S. 132). Ein Großteil der Kinder, die längere Zeit mit Ketogener Diät behandelt werden, sind jedoch von Nebenwirkungen betroffen, wobei erhöhte Blutfette, Obstipation, Mangelerscheinungen, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose, Wachstumsstörungen sowie metabolische Azidose als häufigste Nebenwirkungen gelten (Swink 1997, S. 322) (s. Seite 58-66). Die bei den von uns betreuten Kindern beobachteten Nebenwirkungen werden in Tabelle 19 wiedergegeben.

Ein erhöhter Calcium/Creatinin-Quotient im Urin fand sich bei 83% der Kinder.

In der Nierensonographie zeigte sich bei 36% eine Nephrokalzinose. Die Parameter der Nierenfunktion waren durchwegs im Normbereich.

In Assoziation mit der Ketogenen Diät traten vermindertes Längenwachstum in 60% und mangelnde Gewichtszunahme in 20% auf, wobei unklar bleibt, inwieweit die Grunderkrankung der Kinder dies beeinflusst.

53% der Patienten zeigten in der Blutgasanalyse eine metabolischen Azidose, Dekompensationen wurden nicht beobachtet.

Obstipation trat laut Angaben der Eltern unter Ketogener Diät bei 39% der Kinder, Diarrhoe bei 35% und phasenweises Erbrechen bei 39% auf.

Tab. 19: Nebenwirkungen der von uns betreuten Patienten unter Ketogener Diät

➤ erhöhter Calcium/Creatinin-Quotient im Urin	83%
➤ vermindertes Längenwachstum	60%
➤ metabolische Azidose	53%
➤ Erbrechen	39%
➤ Obstipationsneigung	39%
➤ Nephrokalzinose	36%
➤ Diarrhoe	35%
➤ verstärkte Knochenresorption	22%
➤ mangelnde Gewichtszunahme	20%
➤ Hypertriglyceridämie	18%
➤ Verlängerung der QT-Zeit	12%

Erhöhte Ausscheidung von Desoxypyridinoline im Urin als Zeichen einer vermehrten Knochenresorption (Thomas 2000, S. 226) fand sich bei 22% der Patienten, wobei der Einfluss der Grunderkrankung der Kinder auf diese Pathologie unklar bleibt. Erhöhte Parathormon-Konzentrationen wurden nicht beobachtet.

Mit einer Verlängerung der QT-Zeit auf 0,438 s bzw. 0,464 s im EKG zeigte sich bei 2 (12%) der von uns betreuten Kinder eine Nebenwirkung auf die Erregungsausbreitung. Dies stimmt gut mit den Beobachtungen von Best et al. überein, welche eine Verlängerung der QT-Zeit bei 15% der Kinder beschreiben (Best 2000, S. 2329). In der Echokardiographie ergaben sich in keinem Fall Hinweise auf eine Kardiomyopathie.

Eine Hypercholesterinämie fand sich, in Gegensatz zu den meisten Veröffentlichungen (Delgado 1996, S. 108; Vining 1996, S. 107; Sum 1996, S. 109; Panico 2000, S. 218; Ríos 2001, S. 911), bei keinem der von uns betreuten Patienten. Triglyceride waren jedoch bei 22% leicht erhöht. Ein erhöhter Wert für freie Fettsäuren fand sich bei 50% und erniedrigtes HDL-Cholesterin bei 25%.

Gesamtprotein und Albumin im Serum war durchwegs im Normbereich, eine Hypoglycämie unter Langzeittherapie wurde bei keinem Kind beobachtet.

Bei 15% (3 Kinder) wurden erhöhte γ GT und GPT festgestellt. 2 der 3 Kinder hatten bereits vor Beginn der Ketogenen Diät erhöhte Leberparameter. 2 der 3 Kinder erhielten zusätzlich Valproat. Alle anderen Parameter der Leberfunktion waren unauffällig.

Auch wenn bei 15% ein leicht bis mäßig erhöhtes TSH und bei 10% ein leicht erniedrigtes fT_4 bestimmt wurde, kam es in keinem Fall zu einem Low T_3/T_4 -Syndrom.

Ophthalmologische Nebenwirkungen traten bei keinem Patienten auf.

Nur in einem Fall kam es zu einer verminderten Konzentration von Kupfer im Serum, Zink war sogar in 7%, Vitamin B12 in 38% und Ferritin in 13% erhöht, wobei Zink, B-Vitamine und Eisen supplementiert wurden. Der Elektrolythaushalt war bis auf Magnesium ausgeglichen, je 10% der Kinder hatten leicht erhöhte bzw. erniedrigte Werte für Magnesium.

Stärkere Abweichung beim Blutbild im Sinne einer Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie fanden sich bei den von uns behandelten Patienten nicht. Bis auf erniedrigte Fibrinogen-Konzentrationen bei 13% der Kinder fanden sich keine Pathologien der Gerinnung.

Bei fast allen der von uns betreuten Kinder traten unter Langzeittherapie mit Ketogener Diät Nebenwirkungen auf. Keine dieser Nebenwirkungen stellte jedoch eine ernsthafte Komplikation dar. Bei Ausschluss von Kontraindikationen, Supplementierung von Vitaminen, Spurenelementen, Mineralstoffen und Mikronährstoffen und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, gegebenenfalls mit Anpassung und Modifikation der Diät, kann die Ketogene Diät damit als sichere und gut zu tolerierende Therapie gelten.

G PRAKTISCHE PROBLEME UNTER KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND

Die Ketogene Diät ist eine exakt berechnete medizinische Diät, die strikt eingehalten werden muss, wenn sie effektiv sein soll. Die Zutaten müssen genau abgewogen werden, Variabilitätsmöglichkeiten sind begrenzt, die Zusammensetzung ist anders, als die Eltern es von normaler Nahrung gewöhnt sind, und durch den Kauf bestimmter Nahrungsmittel entstehen möglicherweise höhere Kosten. Alle Kohlenhydrate, ob in Nahrungsmitteln oder Medikamenten, die das Kind zusätzlich erhält, können die Ketose durchbrechen und den Erfolg der Ketogenen Diät gefährden.

2 ZIELSETZUNG

Es wurde untersucht, wie die Ketogene Diät als restriktive Ernährungstherapie im täglichen Leben der Familie bewertet wird.

3 METHODE

Abb. 12: Fragebogen zu praktischen Problemen unter Ketogener Diät

Stellen diese Aspekte Probleme für Sie dar?	kein Problem	kleines Problem	großes Problem
Die Ketogene Diät ist aufwendig.			
Mein Kind erwischt verbotene Kohlenhydrate.			
Mein Kind bekommt versehentlich Medikamente mit Kohlenhydraten.			
Die Ketogene Diät schmeckt schlecht.			
Die Ketogene Diät ist teuer.			
Die Ketogene Diät ist nicht abwechslungsreich genug.			

Der Fragebogen, der den Eltern ausgehändigt wurde, enthielt auch Fragen zu den praktischen Problemen, welche sie im Umgang mit der Ketogenen Diät hatten (s. Abb. 12). Der Fragebogen wurde von den Eltern, deren Kinder noch unter Ketogener Diät waren, während der stationären Kontrollaufenthalte ausgefüllt.

Eltern von Patienten, die die Ketogene Diät schon beendet hatten, wurde der Fragebogen zugeschickt. Die Aussagen wurden sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Responder und die Non-Responder getrennt ausgewertet.

Die Auswertung erfolgte mit Excel 2000 von Microsoft Office®.

4 PATIENTEN

Der Fragebogen wurde von den Eltern von 23 Patienten (Rücklaufquote 82%) ausgefüllt.

11 der Kinder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Median (Streubreite) seit 86 (6 bis 212) Wochen unter Ketogener Diät, 10 dieser Kinder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung als Responder (Anfallsreduktion >50%) zu betrachten, auch wenn 2 später als Sekundärversager gewertet werden mussten. Insgesamt waren 65% der Kinder (15 von 23) zum Zeitpunkt der Datenerhebung Responder; 13% (3 von 23) waren anfallsfrei, 17% (4 von 23) hatten eine 90 bis 99%-ige Anfallsreduktion und 35% (8 von 23) eine 50 bis 90%-ige Anfallsreduktion. 35% der Kinder (8 von 23) hatten eine < 50%-ige Anfallsreduktion und wurden als Non-Responder gewertet. Zum Zeitpunkt der Initiierung der Ketogenen Diät waren die Patienten im Median 3,3 (0,75 bis 13,25) Jahre alt. 30% (7 von 23) waren Mädchen.

5 ERGEBNISSE

Der Aufwand bei der Zubereitung der Ketogenen Diät wurde von der Gesamtgruppe der Eltern insgesamt in 26% (6 von 23) als großes Problem beurteilt. Für 48% (11 von 23) stellte der Aufwand dagegen nur ein kleines Problem und für 26% (6 von 23) kein Problem dar. Die Eltern der Non-Responder sahen im Aufwand ein größeres Problem im täglichen Leben als die Eltern der Responder (s. Tab. 20).

Akzidentelle Diätfehler stellten bei den Respondern in 27% (4 von 15) ein kleines Problem und in 27% (4 von 15) ein großes Problem dar, während dieses Problem bei den Non-Respondern nicht auftrat (s. Tab. 20). Kohlenhydrate in Form von Medikamenten wurden bei 27% der Responder (4 von 15) als kleines Problem gewertet, während es bei den Non-Respondern ebenfalls nicht auftrat (s. Tab. 20).

Der Geschmack der Ketogenen Diät wurde von 61% (14 von 23) der Eltern als unproblematisch, von 26% (6 von 23) als kleines Problem und von 13% (3 von 23) als großes Problem gewertet. Nur Eltern von Non-Respondern bewerteten den Geschmack der Ketogenen Diät als großes Problem (s. Tab. 20).

Der finanzielle Aufwand stellte für 26% der Eltern (6 von 23) ein kleines Problem und für 9% (2 von 23) ein großes Problem dar (s. Tab. 20).

Für 52% der Eltern (12 von 23) ist die beschränkte Abwechslung der Ketogenen Diät kein Problem, von 26% (6 von 23) wurde sie als kleines Problem und von 22% als großes Problem beurteilt (s. Tab. 20).

Tab. 20: Praktische Probleme bei der Durchführung der Ketogenen Diät

Gesamtgruppe (23)	kein Problem	kleines Problem	großes Problem
Aufwand	6 (26%)	11 (48%)	6 (26%)
akzidentelle Diätfehler	17 (24%)	4 (17%)	2 (9%)
Medikamente mit Kohlenhydraten	19 (83%)	4 (17%)	0 (0%)
Schlechter Geschmack	14 (61%)	6 (26%)	3 (13%)
Finanzieller Aufwand	15 (65%)	6 (26%)	2 (9%)
Fehlende Abwechslung	12 (52%)	6 (26%)	5 (22%)

Responder (15 von 23)	kein Problem	kleines Problem	großes Problem
Aufwand	5 (33%)	6 (40%)	4 (27%)
akzidentelle Diätfehler	10 (67%)	4 (27%)	1 (7%)
Medikamente mit Kohlenhydraten	11 (73%)	4 (27%)	0 (0%)
Schlechter Geschmack	10 (67%)	5 (33%)	0 (0%)
Finanzieller Aufwand	9 (60%)	5 (33%)	1 (7%)
Fehlende Abwechslung	8 (53%)	4 (27%)	3 (20%)

Non-Responder (8 von 23)	kein Problem	kleines Problem	großes Problem
Aufwand	1 (13%)	5 (63%)	2 (25%)
akzidentelle Diätfehler	7 (88%)	0 (0%)	1 (12%)
Medikamente mit Kohlenhydraten	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Schlechter Geschmack	4 (50%)	1 (13%)	3 (38%)
Finanzieller Aufwand	6 (75%)	1 (13%)	1 (13%)
Fehlende Abwechslung	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)

6 DISKUSSION

Als größtes Problem wurde der Aufwand bei der Zubereitung der Ketogenen Diät gewertet, gefolgt von fehlender Abwechslung und schlechtem Geschmack.

Beim Vergleich Responder - Non-Responder fällt auf, dass Aufwand und Geschmack von den Eltern der Responder als weniger problematisch als von den Eltern der Non-Responder eingeschätzt wurden. Die Wahrnehmung dieser Probleme wird vom Erfolg der Ketogenen Diät also deutlich beeinflusst.

Es ist nicht überraschend, dass Eltern von Patienten, bei denen die Ketogene Diät erfolgreich ist, die Einschränkungen der Therapie am besten tolerieren (Hemingway 2001, S. 904).

Bei den Respondern entsteht hingegen häufiger das Problem akzidenteller Diätfehler oder die Behandlung mit kohlenhydrathaltigen Medikamenten, was wohl auf die längere Therapiedauer zurückzuführen ist.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass für den überwiegenden Anteil der Eltern die Einschränkungen der Ketogenen Diät kein oder nur ein geringes Problem darstellen und sie im täglichen Leben mit der Ernährungstherapie für ihre Kinder gut zurecht kommen.

H LEBENSQUALITÄT UNTER KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND

Bisher gibt es keine publizierte Studie über den Einfluss der Ketogenen Diät auf die Lebensqualität der Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie. Kinder mit schwerer, schlecht kontrollierter Epilepsie sowie deren Familien können durch die Erkrankung eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität erfahren (Hoare 2000, S. 643).

Es ist vorstellbar, dass bei effektiver Anfallskontrolle die Ketogene Diät einen positiven Effekt auf die Lebenszufriedenheit dieser Patienten hat. Durch die Einschränkungen dieser strikten Diät sind aber auch negative Effekte denkbar.

2 ZIELSETZUNG

Im Folgenden wird darüber berichtet, wie die Eltern der von uns betreuten Patienten den Einfluss der Ketogenen Diät auf die Lebensqualität ihrer Kinder und der gesamten Familie einschätzen.

3 METHODE

Auf der Grundlage der veröffentlichten Instrumente (Baker 1998, S. A7; Hoare 2000, S. 643-644; Camfield 2001, S. 112) wurde ein Fragebogen mit 3 x 18 Fragen entwickelt, die die Bedeutung verschiedener Aspekte auf die Lebensqualität der Familie sowie die Zufriedenheit mit diesen Aspekten vor und unter Ketogener Diät erfassen (Abb. 13).

Der Fragebogen wurde von den Eltern, deren Kinder noch unter Ketogener Diät waren, während der stationären Kontrollaufenthalte ausgefüllt. Eltern von Patienten, die die Ketogene Diät schon beendet hatten, wurde der Fragebogen zugeschickt.

Die Eltern gaben an, welche Bedeutung die einzelnen Aspekte für ihre Lebenszufriedenheit hatten. Diesen Angaben wurden Zahlenwerte von 1 bis 5 zugeordnet, wobei 1 für „unwichtig“ und 5 für „extrem wichtig“ stand. Anschließend bewerteten die Eltern ihre Zufriedenheit mit jedem dieser Einzelaspekte. Den Angaben über die Zufriedenheit mit den unterschiedlichen Aspekten wurden Zahlenwerte von 2 (= vollkommen zufrieden) bis -2 (= kann die Situation nicht akzeptieren) zugeordnet. Diese Zahlenwerte wurden mit 1 bis 5 multipliziert, je nach der Bedeutung, welche die Eltern diesem Aspekt zugeordnet hatten.

Das arithmetische Mittel der Einzelwerte der verschiedenen Aspekte ergab einen allgemeinen Punktwert zur Lebensqualität (P-LQ) für jede erfasste Familie. Die Mediane dieser allgemeinen Punktwerte vor und unter Ketogener Diät sowie die Ergebnisse der Einzelaspekte wurden sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die Responder und die Non-Responder getrennt verglichen. Die Auswertung erfolgte mit Excel 2000 von Microsoft Office®.

4 PATIENTEN

Der Fragebogen wurde von den Eltern von 22 Patienten ausgefüllt (Rücklaufquote 79%). 11 der Kinder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung seit im Median (Streubreite) 86 (6 bis 212) Wochen unter Ketogener Diät, 10 dieser Kinder waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung als Responder zu betrachten, auch wenn 2 später als Sekundärversager gewertet werden mussten.

Abb. 13: Fragebogen zur Lebenszufriedenheit

Wie wichtig sind folgende Punkte für Ihre Zufriedenheit?		extrem wichtig	sehr wichtig	wichtig	weniger wichtig	unwichtig
1 dass Ihr Kind keine/sehr wenige Anfälle hat					
2 dass Ihr Kind ruhig schläft					
3 dass Ihr Kind tagsüber ausgeglichen ist					
4 dass Ihr Kind schmerzfrei ist					
5 dass Ihr Kind wach und aufmerksam seine Umwelt wahrnimmt					
6 dass Ihr Kind Freude und Zufriedenheit ausdrücken kann					
7 dass Sie Kontakt mit Ihrem Kind aufnehmen können					
8 dass Ihr Kind ein gutes Verhältnis mit seinen Geschwistern hat					
9 dass die Geschwister nicht zu kurz kommen					
10 dass Ihr Kind möglichst wenig im Krankenhaus ist					
11 dass Ihr Kind nicht zu viele Medikamente nehmen muss					
12 dass die Nahrungsaufnahme keine Probleme bereitet					
13 dass Sie in der Öffentlichkeit mit Ihrem Kind nicht auffallen					
14 dass Sie soziale Kontakte und Unternehmungen pflegen können					
15 dass Sie spontan etwas unternehmen können					
16 dass Sie auf Ausflüge/in Urlaub fahren können					
17 dass Sie keinen Streit in der Familie haben					
18 dass Sie beruflich Erfolg haben					

Wie zufrieden waren Sie mit folgenden Punkten vor dem Hintergrund der Erkrankung Ihres Kindes (vor Ketogener Diät)?		vollkommen zufrieden	im Großen und Ganzen zufrieden	kann die Situation akzeptieren	habe Probleme, die Situation zu akzeptieren	kann die Situation gar nicht akzeptieren
1	mit der Anfallssituation Ihres Kindes					
2	mit dem Schlaf Ihres Kindes					
3	mit der Ausgeglichenheit Ihres Kindes					
4	mit der Schmerzsituation Ihres Kindes					
5	mit der Wachheit/ Aufmerksamkeit Ihres Kindes					
6	damit, wie Ihr Kind Freude und Zufriedenheit ausdrücken kann					
7	mit der Kontaktmöglichkeit zu Ihrem Kind					
8	mit dem Verhältnis Ihres Kindes zu seinen Geschwistern					
9	mit der Situation der Geschwister (keine Benachteiligung,...)					
10	mit Häufigkeit und Dauer der Krankenhausaufenthalte					
11	mit Medikamenten, die Ihr Kind nehmen muss (Anzahl, komplizierte Einnahmeverfahren)					
12	mit der Nahrungsaufnahme Ihres Kindes					
13	damit, wie sehr Sie in der Öffentlichkeit auffallen					
14	mit Ihren sozialen Kontakten und Unternehmungen					
15	mit Ihrer Möglichkeit zu spontanen Aktivitäten					
16	mit Ihrer Möglichkeit zu Ausflügen/ Urlaub					
17	mit der Harmonie in der Familie					
18	mit Ihrem beruflichen Erfolg					

Wie zufrieden sind Sie mit folgenden Punkten vor dem Hintergrund der Erkrankung Ihres Kindes (unter Ketogener Diät)?		vollkommen zufrieden	im Großen und Ganzen zufrieden	kann die Situation akzeptieren	habe Probleme, die Situation zu akzeptieren	kann die Situation gar nicht akzeptieren
1	mit der Anfallssituation Ihres Kindes					
2	mit dem Schlaf Ihres Kindes					
3	mit der Ausgeglichenheit Ihres Kindes					
4	mit der Schmerzsituation Ihres Kindes					
5	mit der Wachheit/ Aufmerksamkeit Ihres Kindes					
6	damit, wie Ihr Kind Freude und Zufriedenheit ausdrücken kann					
7	mit der Kontaktmöglichkeit zu Ihrem Kind					
8	mit dem Verhältnis Ihres Kindes zu seinen Geschwistern					
9	mit der Situation der Geschwister (keine Benachteiligung...)					
10	mit Häufigkeit und Dauer der Krankenhausaufenthalte					
11	mit den Medikamenten, die Ihr Kind nehmen muss (Anzahl, komplizierte Einnahmевorschriften)					
12	mit der Nahrungsaufnahme Ihres Kindes					
13	damit, wie sehr Sie in der Öffentlichkeit auffallen					
14	mit Ihren sozialen Kontakten und Unternehmungen					
15	mit Ihrer Möglichkeit zu spontanen Aktivitäten					
16	mit Ihrer Möglichkeit zu Ausflügen/ Urlaub					
17	mit der Harmonie in der Familie					
18	mit Ihrem beruflichen Erfolg					

Insgesamt waren 64% der Kinder (14 von 22) Responder; 14% (3 von 22) waren anfallsfrei, 18% (4 von 22) hatten eine 90 bis 99%-ige Anfallsreduktion und 32% (7 von 22) eine 50 bis 90%-ige Anfallsreduktion. 8 Kinder hatten eine < 50%-ige Anfallsreduktion und wurden als Non-Responder gewertet. Zum Zeitpunkt der Initiierung der Ketogenen Diät waren die Patienten im Median 3,1 (0,75 bis 13,25) Jahre alt. 32% (7 von 22) waren Mädchen.

5 ERGEBNISSE

Der allgemeine Punktwert zur Lebensqualität kann Werte von -10 (sehr schlechte Lebenszufriedenheit) bis +10 (sehr gute Lebenszufriedenheit) annehmen. In der Gesamtgruppe stieg der Ausgangswert von median (Streubreite) 0,78 (-10,00 bis 3,38) vor Ketogener Diät auf 1,32 (-2,78 bis 10,00) Punkte unter Ketogener Diät. Bei den Respondern betrug der Anstieg 2 Punkte von median (Streubreite) 0,83 (-10,00 bis 3,38) vor Ketogener Diät auf 2,83 (0,50 bis 10,00) unter Ketogener Diät, bei den Non-Respondern fiel der Punktwert von median (Streubreite) 0,63 (-2,78 bis 1,89) vor auf -1,28 (-2,78 bis 1,11) unter Ketogener Diät (s. Tab. 21 und Abb. 14). Die Veränderungen der Einzelparameter bei den Respondern und Non-Respondern sind in Tabelle 22 dargestellt.

Die vier Aspekte mit den deutlichsten Änderungen bei den Respondern waren Anfallssituation, Schmerzen, Ausgeglichenheit und Medikamente, deren Punktwerte sich um 15, 10, 9 bzw. 7 Punkte besserten. Die Punktwerte für Essen sowie Ausflüge und Urlaub verschlechterten sich um je 3 Punkte.

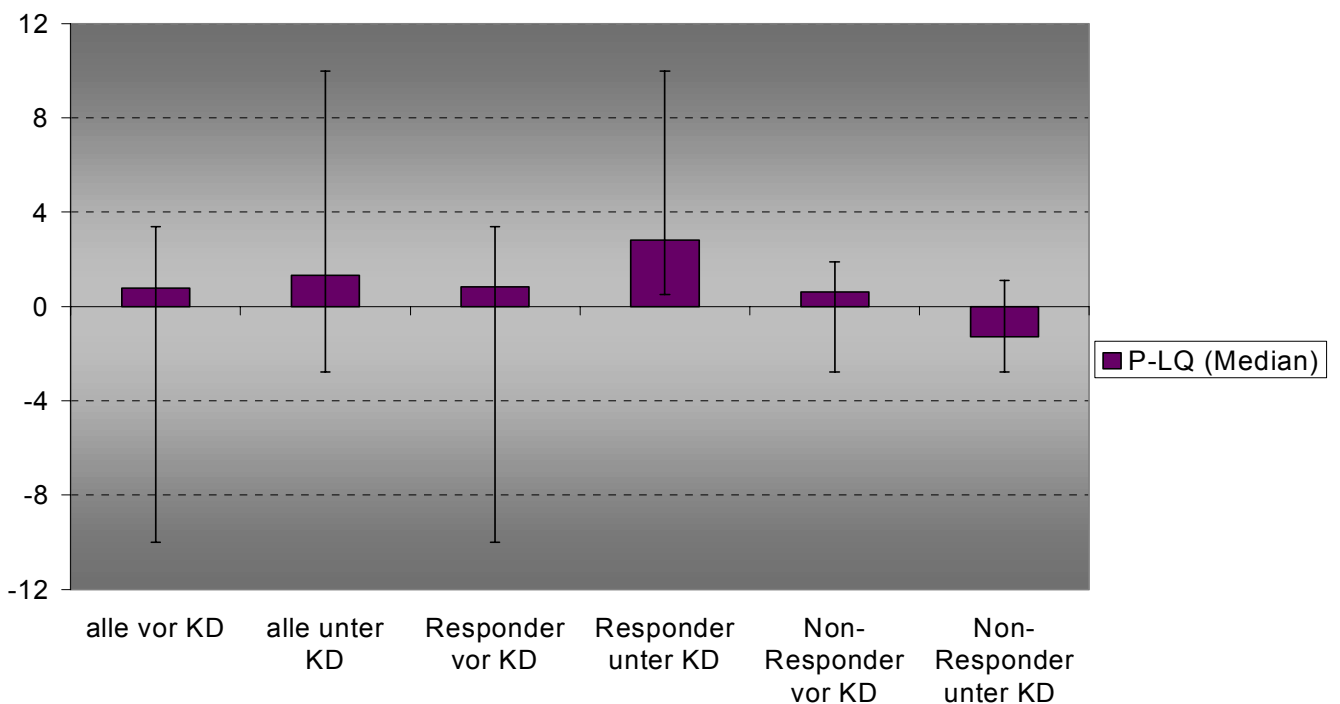
Bei den Non-Respondern verbesserte sich kein Punktwert. Die Fähigkeit des Kindes, Gefühle zu zeigen, wurde um 5 Punkte, die Aspekte Schlaf, Krankenhausaufenthalte und Essen um je 4 Punkte schlechter bewertet.

Tab. 21: Veränderungen des allgemeinen Punktwerts zur Lebensqualität unter KD

	alle vor KD	alle unter KD	Responder vor KD	Responder unter KD	Non-Responder vor KD	Non-Responder unter KD
Median	0,78	1,32	0,83	2,83	0,63	-1,28
Minimum	-10,00	-2,78	-10,00	0,50	-2,78	-2,78
Maximum	3,38	10,00	3,38	10,00	1,89	1,11

Abb. 14:

Veränderung des allgemeinen Punktwerts zur Lebensqualität unter Ketogener Diät



6 DISKUSSION

Diese Untersuchung über den Einfluss der Ketogenen Diät auf die Lebensqualität von Kindern mit pharmakoresistenten Anfällen und deren Familien zeigt eine starke Abhängigkeit der Lebenszufriedenheit vom Ansprechen auf die Ketogene Diät. Bei den Respondern wurde eine Verbesserung der Lebenszufriedenheit, bei den Non-Respondern hingegen eine Verschlechterung der Lebensqualität angegeben. Eine effektive Anfallskontrolle bedeutet für Epilepsiekranken eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, ist aber nicht der einzige Gesichtspunkt. Die angegebene Verbesserung der Lebensqualität beruhte bei den Respondern am deutlichsten auf der Verbesserung der Anfallskontrolle, gefolgt von der positiveren Beurteilung der Schmerzsituation und der Ausgeglichenheit des Kindes. Auch bei den einzunehmenden Medikamenten zeigte sich eine größere Zufriedenheit. Negativ beurteilt wurden auch bei den Respondern der Einfluss der Ketogenen Diät auf Probleme beim Essen sowie bei Ausflügen und Urlaub.

Bei den Non-Respondern führte eine schlechtere Bewertung der Aspekte Schlaf, Möglichkeit Gefühle auszudrücken, Essen und Krankenhausaufenthalte insgesamt zu einer schlechteren Bewertung der Lebensqualität, während der positive Einfluss der Anfallskontrolle fehlte. Fragen der Lebensqualität sind für die Patienten von großer Bedeutung, spielen in der ärztlichen Behandlung aber meist eine untergeordnete Rolle (Camfield 2001, S. 110).

Diese Untersuchung wurde mit einem selbst entworfenen Fragebogen durchgeführt.

Die Gruppe der erfassten 22 Patienten mit einer Responder-Rate von 64% ist nicht ganz repräsentativ für die Gesamtgruppe unserer Patienten (54% Responder), da die Rücklaufquote bei den Respondern mit 88% höher lag als bei den Non-Respondern mit 66%. Die getrennte Auswertung Responder versus Non-Responder dürfte dies ausgleichen.

Diese Studie zeigt die Bedeutung des Therapieerfolgs für die Lebensqualität. Während es bei den Respondern unter Ketogener Diät zu einer Verbesserung der Lebenszufriedenheit kommt, führen die Einschränkungen dieser Therapieform bei den Non-Respondern zu einer schlechteren Beurteilung der Lebensqualität unter Ketogener Diät.

Insgesamt unterstützt diese Studie die Beobachtung, dass die positiven Effekte der Ketogenen Diät die Einschränkungen überwiegen, wenn sie sich als effektiv in der Kontrolle der Anfälle erweist.

Tab. 22: Veränderungen der Einzelparameter zur Lebensqualität unter Ketogener Diät

	Responder			Non-Responder		
	vor KD	unter KD	Differenz	vor KD	unter KD	Differenz
<i>Anfallssituation</i>	-5	10	+15	-5	-5	0
<i>Schlaf</i>	0	4	+4	4	0	-4
<i>Ausgeglichenheit</i>	-4	5	+9	0	0	0
<i>Schmerzen</i>	-5	+5	+10	0	0	0
<i>Wachheit</i>	0	4	+4	-4	-4	0
<i>Gefühle</i>	0	5	+5	0	-5	-5
<i>Kontaktmöglichkeit</i>	0	5	+5	-5	-5	0
<i>Kontakt zu den Geschwistern</i>	3	4	+1	3	3	0
<i>Situation der Geschwister</i>	0	4	+4	0	0	0
<i>Krankenhausaufenthalte</i>	-3	0	+3	0	-4	-4
<i>Medikamente</i>	-3	4	+7	0	0	0
<i>Essen</i>	3	0	-3	4	0	-4
<i>Auffallen in der Öffentlichkeit</i>	2	2	0	2	2	0
<i>Soziale Kontakte</i>	2	3	+1	0	0	0
<i>Spontaneität</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Ausflüge und Urlaub</i>	3	0	-3	0	0	0
<i>Harmonie in der Familie</i>	6	6	0	3	3	0
<i>Beruflicher Erfolg</i>	2	2	0	1	0	-1

I BEHANDLUNG DES GLUCOSE-TRANSPORTER- DEFEKTS MIT KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Der Glucose-Transporter-Defekt wurde erstmals 1991 von DeVivo beschrieben (Klepper 2002, S. 295-296), seither sind etwas mehr als 70 Fälle bekannt (Klepper 2002, S. 295). Damit ist der GLUT 1-Defekt ein noch nicht lange bekanntes und seltenes Krankheitsbild. Diese Störung des Glucose-Transports über die Bluthirnschranke (Klepper 2002, S. 295) ist charakterisiert durch globale Entwicklungsverzögerung, erworbene Microcephalie, komplexe Bewegungsstörungen und infantile, meist pharmakoresistente Krampfanfälle (DeVivo 2002, S. 3S17; Klepper 2002, S. 296-297). Verminderte Glucose- und Laktatspiegel im Liquor ohne begleitende Hypoglycämie sind diagnostisch nahezu beweisend (De Vivo 2002, S. 3S20).

Die Ketogene Diät ist die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit und stellt die Therapie der Wahl dar, nicht nur aus theoretischen Überlegungen, sondern auch aufgrund der nachgewiesenen Effektivität (Klepper 2002, S. 301). Während es unter Ketogener Diät bei bis zu 90% der Patienten zu Anfallsfreiheit kommt (DeVivo 2002, S. 3S21; Klepper 2001, S. 1385), sind Verbesserungen der Bewegungsstörung und der mentalen Retardierung nicht gesichert (Klepper 2002, S. 301).

Es wird der Verlauf einer Patientin mit GLUT 1-Defekt, bei der im Alter von 4 Jahren eine Ketogene Diät begonnen wurde, berichtet.

2 FALLBERICHT

S.V. ist das 3. Kind einer 34-jährigen Mutter. Beide Eltern sind microcephal, 2 Schwestern der Mutter leiden an Epilepsie. Das Mädchen zeigte ab dem 2. Lebenshalbjahr eine verzögerte motorische Entwicklung, sie konnte mit 10 Monaten sitzen, unkoordiniertes Krabbeln und Stehen war mit 16 Monaten möglich. Es lag eine Spastik der unteren Extremität und eine Rumpfataxie vor. Sie entwickelte keine Sprache bis auf „Mama“ und „Papa“. Im Alter von 3 Monaten traten die ersten Anfälle in Form tonischer Krämpfe mit Zyanose auf. Später kamen auch Anfälle mit Blickstarre, Apnoe und postiktalem Schlaf, Myoklonien und tonisch-klonische Episoden hinzu. Im Alter von 4 Monaten fiel die Stagnation des Kopfwachstums auf.

Die antikonvulsive Therapie mit Phenobarbital, Valproat und Lamotrigin blieb ohne deutlichen Erfolg. Im Alter von 3,8 Jahren wurde auswärts dreimal eine unerklärte Hypoglycorrhachie mit einem Liquor-/Serum-Glucose-Quotient von zuletzt 0,35 gemessen und damit, zusammen mit der Klinik, die hochgradige Verdachtsdiagnose eines Glucose-Transporter-Defekt gestellt. Biochemische und molekulargenetische Untersuchungen sind derzeit noch nicht abgeschlossen. Bei hochgradigem Verdacht auf Glucose-Transporter-Defekt wurde im Alter von 3,9 Jahren eine Ketogene Diät begonnen, seither besteht Anfallsfreiheit. In 10 Monaten unter Ketogener Diät kam es zu deutlichen Entwicklungsfortschritten: die non-verbale Kommunikation durch Mimik und Gestik nahm zu, ebenso wie das Sprachverständnis und S. begann, Silbenketten zu bilden. Sie ist in der Lage, an der Hand zu laufen und hat eine bessere Rumpfkontrolle, die spastische Biparese ist rückläufig. Das Wachstum des Kopfumfangs beschleunigte sich, so dass er jetzt knapp über der 3. Perzentile liegt. Lamotrigin konnte ausgeschlichen werden, ohne dass es zu Anfallsrezidiven kam. Das EEG zeigt einen Normalbefund.

3 DISKUSSION

Bei der beschriebenen Patientin mit Glucose-Transporter-Defekt kam es unter Ketogener Diät zu persistierender Anfallsfreiheit, sowie auch zu einer deutlichen Akzeleration der Entwicklung im motorischen und sprachlichen Bereich.

Der beschriebene Fall stimmt mit den Beobachtungen aus der Literatur überein.

Die Diagnose wurde bei dieser Patientin erst im Alter von 3,8 Jahren gestellt. Erst daraufhin konnte mit der Ketogenen Diät eine effektive Behandlung begonnen werden.

Obwohl dieses Krankheitsbild sehr selten und noch nicht lange bekannt ist, sollte eine Abklärung bei typischer Klinik (Anfälle im Säuglingsalter, Entwicklungsretardierung, sekundäre Microcephalie) baldmöglichst erfolgen, da mit der Ketogenen Diät eine effektive Behandlungsoption zur Verfügung steht.

J BEHANDLUNG DES PYRUVAT- DEHYDROGENASE-MANGELS MIT KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Der Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel ist eine neurometabolische Erkrankung mit Laktatazidose und führt zu schweren neurologischen Symptomen wie Krampfanfällen, Ataxie, spastischen und extrapyramidalen Bewegungsstörungen, Bulbärparalyse, psychomotorischer Retardierung bis hin zum Leigh-Syndrom (subakute nekrotisierende Encephalomyopathie) und meist zum Tod im frühen Kindesalter (Falk 1976, S. 713; Wijburg 1992, S. 147; Wexler 1997, S. 1655; De Meirleir 2002, S. 3S28-3S29). Die Ketogene Diät wird seit beinahe drei Jahrzehnten in der Therapie des Pyruvat-Dehydrogenase-Mangels eingesetzt (Wexler 1997, S. 1655). Es wurden stabilere Krankheitsverläufe, klinische Fortschritte und Normalisierung der Laktatazidämie beschrieben (Falk 1976, S. 720; Cederbaum 1976, S. 718; Wijburg 1992, S. 150).

Für Störungen der Pyruvat-Decarboxylase ($E_{1\alpha}$), die am häufigsten betroffen ist, wurde gezeigt, dass ein frühzeitiger Behandlungsbeginn mit Ketogener Diät und eine möglichst radikale Kohlenhydratreduktion zu einer verlängerten Überlebensdauer und zu einer verbesserten Prognose führt (Wexler 1997, S. 1660).

Im Folgenden wird über einen Jungen mit Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und Störungen im Bereich der Atmungskette, welcher mit Ketogener Diät behandelt wurde, berichtet.

2 FALLBERICHT

M.H. wurde im Alter von 4,2 Jahren vorgestellt. Er war bereits kurz nach der Geburt durch Trinkschwäche und rezidivierende Bronchitiden aufgefallen. Im Alter von 5 Monaten wurde auswärts mittels Muskelbiopsie die Diagnose eines Pyruvat-Dehydrogenase-Mangels sowie Störungen der Atmungskette im Bereich der Komplexe I und IV gestellt.

Bei der Vorstellung vor Beginn der Ketogenen Diät war der Junge in schwerst reduziertem Allgemeinzustand, agitiert, deutlich hypoton und trotz PEG-Ernährung in ausgeprägt kachektischem Zustand. Schrittweise wurde der Fettanteil über 4 Wochen auf 90% bezüglich der Gesamtkalorien erhöht und der Kohlenhydratanteil auf 3% vermindert.

Innerhalb eines Monats kam es zu deutlicher Gewichtszunahme, der Junge wurde ruhiger und begann, vermehrt auf seine Umgebung zu reagieren. Die Laktatwerte sanken von 4 mmol/l in den Normbereich.

M. befindet sich seit mittlerweile 16 Monaten unter Ketogener Diät und zeigt weiterhin eine gute Gewichtszunahme mit Überschreiten der 3. Perzentile und kleine Fortschritte im Bereich der Motorik und der sozialen Interaktion.

Als Nebenwirkung der Ketogenen Diät fand sich eine Hyperkalziurie und der sonographische Verdacht auf eine beginnende Nephrokalzinose. Die Calciumzufuhr wurde reduziert.

3 DISKUSSION

Bei gesichertem Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel zeigt dieser Junge unter Ketogener Diät eine deutliche Besserung seines Ernährungs- und Allgemein-Zustandes sowie eine Normalisierung der Laktatazidämie. Desweiteren kam es zu Gewichtszunahme und zu kleinen Fortschritten auf dem Gebiet der Motorik und der sozialen Interaktion.

Wie in der Literatur beschrieben (Falk 1976, S. 720; Wijburg 1992, S. 151; Wexler 1997, S. 1659), führte die Ketogene Diät bei diesem Patienten mit Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel und zusätzlichen Störungen im Bereich der Atmungskette zu einer Verbesserung seines klinischen Zustands und seiner laborchemischen Befunde.

K BEHANDLUNG EINES ATMUNGSKETTEN- DEFEKTS MIT KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Atmungsketten-Defekte (Synonym: Störungen der oxidativen Phosphorylierung) führen zu vielgestaltigen Krankheiten mit gewebsspezifischem Muster oder Multisystembefall sowie großer klinischer Heterogenität (Hoffmann 1997, S. 1; DiMauro 2002, S. 3S35), welche von im Neugeborenenalter tödlich verlaufenden Formen bis zu einer isolierten, milden Myopathie reicht (Freisinger 2003, S. 159). Durch den intrazellulären Energiemangel sind stark energieabhängige Gewebe wie Gehirn, Herz, Niere, Leber und Muskel besonders betroffen (Hoffmann 1997, S. 1; Freisinger 2003, S. 159).

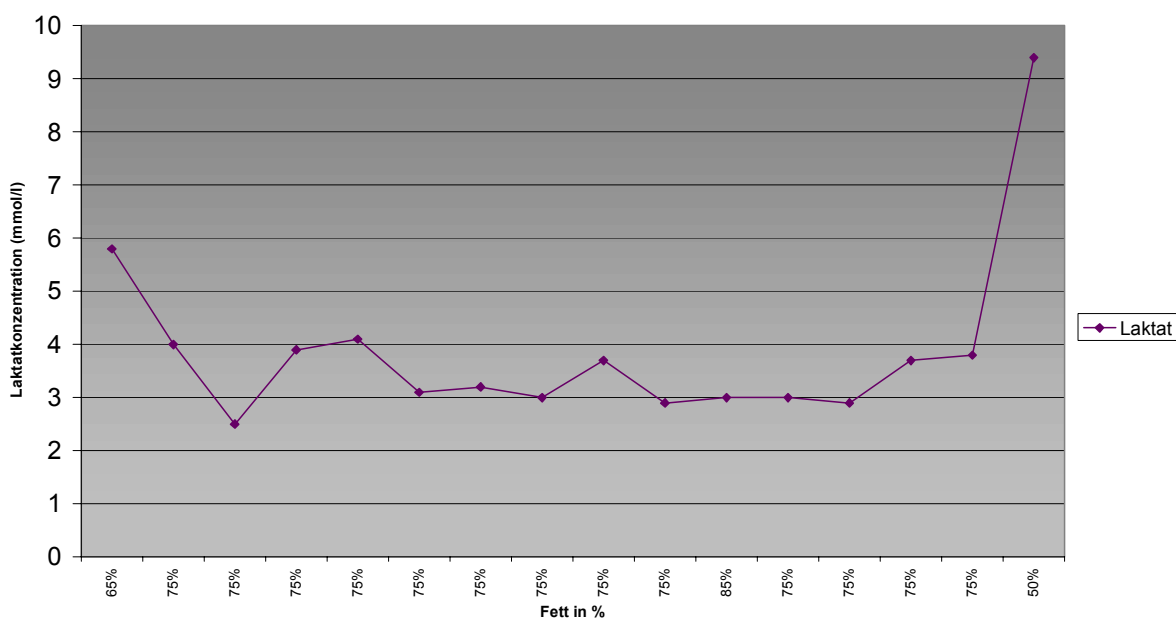
Bezüglich des Einsatzes der Ketogenen Diät (bzw. einer fettreichen Kost) bei Störungen der oxidativen Phosphorylierung gibt es noch wenig Erfahrung. Die biochemische Grundlage für die Wirksamkeit einer fettreichen Kost besteht darin, dass Reduktionsäquivalente aus der β -Oxidation unter Umgehung von Komplex I an Komplex II der Atmungskette abgegeben werden können (DeVivo 1999, S. 501) und aus Fetten somit eine alternative Energiequelle für die besonders energieabhängigen Gewebe wie Gehirn und Muskel bereitgestellt werden kann. Für Störungen im Komplex I der Atmungskette wird die Ketogene Diät deshalb nach den Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin als "hilfreich" empfohlen (Hoffmann 1997, S. 4). Dieser Fallbericht beschreibt den Krankheitsverlauf eines Mädchens mit einem Defekt im Komplex I der Atmungskette, welches mit Ketogener Diät behandelt wurde.

2 FALLBERICHT

V.N. ist ein minderwüchsiges, mental retardiertes Mädchen, welches im Alter von 4,1 Jahren einen ersten, sekundär generalisierten Krampfanfall mit begleitender schwerer Laktatazidose zeigte (Laktat 9,48 mmol/l; pH 7,165; BE -11,3). Im Rahmen der Stoffwechsel-Diagnostik erfolgte eine Muskelbiopsie, die biochemische Untersuchung des Muskel-Biopsats ergab eine verminderte Aktivität der NADH-CoQ-Oxyreduktase, dem Komplex I der Atmungskette.

Vor Beginn der Ketogenen Diät zeigte die spontan gewählte Nahrungszusammensetzung bereits einen Fettanteil von 65% bezogen auf die Gesamtkalorien.

Abb. 15: Veränderung der Laktatkonzentration unter Ketogener Diät bei einem Kind mit Atmungsketten-Defekt



Die Steigerung des Fettanteils auf 85% führte zu einer Reduktion der Laktatkonzentration auf 3 mmol/l (s. Abb. 15), welche bei einer Reduktion des Fettanteils auf 75% stabil blieb. Eine Ketose mit β -Hydroxybutyrat-Werten um 3 mmol/l stellte sich ein. Klinisch kam es zu einer Verbesserung der Ataxie und zu Fortschritten in der Sprache. Anfallsrezidive traten nicht auf. Unter Ketogener Diät verstärkte sich vorübergehend die bereits vorbestehende Fütterungsproblematik, doch es gelang, dieses Problem durch Modifikation der Diät zu lösen, ohne Sondenernährung durchführen zu müssen.

Nach 9 Monaten unter Ketogener Diät kam es bei normalen Triglyceriden zu einer leichten Pankreatitis mit Oberbauchschmerzen und einer Serum-Pankreas-Amylase von 77 U/l ($N < 66$) und Serum-Lipase von 145 U/l ($N < 60$), ohne morphologische Veränderungen im CT. Eine Reduktion des Fettanteils der Nahrung auf 50% führte im Verlauf von 2 Monaten zu einer Normalisierung der Pankreaswerte. Es kam jedoch auch zu einem deutlichen Anstieg der Laktatwerte (s. Abb. 15).

3 DISKUSSION

Bei der beschriebenen Patientin konnte durch eine Ketogene Diät mit 75% der Kalorien als Fett eine Reduktion des Serum-Laktats erreicht werden und es kam zu motorischen und sprachlichen Fortschritten.

Nach 9 Monaten unter Ketogener Diät trat bei der beschriebenen Patientin eine Pankreatitis auf. Pankreatitis in Assoziation mit Ketogener Diät ist beschrieben (Holt 1996, S. 109; Stewart 2001, S. 682). Dieser Fall zeigt neben dem Nutzen der Ketogenen Diät bei der Behandlung von Atmungsketten-Defekten auch die Bedeutung des systematischen Monitorings auf Nebenwirkungen bei Patienten unter Ketogener Diät.

L BEHANDLUNG DES RETT-SYNDROMS MIT KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Das Rett-Syndrom ist mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:10-15 000 eine häufige Ursache für geistige Behinderung bei Mädchen (Amir 1999, S. 185). Molekulargenetisch lässt sich bei 70 bis 80% der Mädchen mit Rett-Syndrom eine Mutation im MeCP2-Gen auf dem Genlocus Xp28 nachweisen (Cheadle 2000, S. 1120; Huppke 2000, S. 1370; Vacca 2001, S. 650).

Klinisch ist das Rett-Syndrom charakterisiert durch Verlust von erlernten sinnvollen Handfunktionen, Regression des Verhaltens, schwere Sprachstörung, schwere psychomotorische Retardierung, stereotype Handbewegungen, Ataxie und Apraxie nach unauffälliger Pränatal- und Perinatalperiode und unauffälliger psychomotorischer Entwicklung in den ersten 6 Monaten. Desweiteren kommt es bei normalem Kopfumfang bei Geburt zur Verlangsamung des Kopfwachstums (Trevathan 1988, S. 426).

Patientinnen mit Rett-Syndrom zeigen eine progressive Verschlechterung ihrer motorischen, geistigen und sozialen Fähigkeiten.

Bisher gibt es nur eine Arbeit, welche die Effekte der Ketogenen Diät bei Patientinnen mit Rett-Syndrom beschreibt. 1986 berichteten Haas et al. über positive Effekte einer Ketogenen Diät auf Anfallsfrequenz und Verhalten bei Mädchen mit Rett-Syndrom und therapierefraktärer Epilepsie (Haas 1986, S. 227-237).

Der folgende Fallbericht beschreibt den Verlauf einer Patientin mit Rett-Syndrom, die auf die Behandlung mit Ketogener Diät angesprochen hat (Liebhaber 2003a, S. 75; Liebhaber 2003b, S. 595).

2 FALLBERICHT

Die 12-jährige L.D. wurde termingerecht und komplikationslos als erstes Kind ihrer gesunden Eltern geboren.

Im ersten Lebensjahr fiel sie durch vermehrte Unruhe, Schlafstörungen, Schreien, Trinkschwäche und schließlich durch verzögerte statomotorische Entwicklung auf. Sie erlernte mit 12 Monaten zu krabbeln und mit 21 Monaten frei zu laufen.

Die Sprachentwicklung setzte zeitgerecht ein, blieb jedoch auf niedrigem Niveau stehen.

Sie sprach nur kurze, einzelne Sätze und verfügte über einen sehr geringen Wortschatz. Im Alter von 4 Jahren traten atypische Absencen und Myoklonien auf. Das EEG zeigte parallel zu den Anfällen hypersynchrone Muster. Die Anfälle traten statusartig in einer Frequenz von bis zu 40 Ereignissen/Stunde auf. Valproat, Vigabatrin und Clobazam blieben erfolglos, Carbamazepin, Mesosuximid und Phenytoin wurden nicht vertragen. Letztlich führte die Kombination von Phenobarbital und Sultiam zu einer Reduktion der Anfälle auf 20 bis 30/Tag. Neben der Anfallsproblematik traten zunehmend eine geistige Retardierung, Abbau kognitiver Funktionen, autistische Verhaltenszüge und ein Kleinwuchs in Erscheinung. Wegen der therapieresistenten Anfälle wurde im Alter von 8 Jahren eine klassische Ketogene Diät (4:1) nach dem Protokoll des Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center begonnen, während die antikonvulsive Therapie mit Phenobarbital und Sultiam unverändert fortgeführt wurde. Die Ketogene Diät führte zu einer Anfallsreduktion auf 10 Anfälle/Tag. Mutter und Lehrerin berichteten von einer deutlichen Besserung von Aufnahmefähigkeit, Kontaktfreudigkeit, Verhalten und Sprache. Die Patientin begann, in längeren, zusammenhängenden Sätzen, mehr und klarer zu sprechen, sie erwarb einen deutlich größeren Wortschatz. Ein Ersatz von Phenobarbital durch Lamotrigin brachte eine weitere Reduktion der Absenceartigen Zustände auf 5/Tag. Bei akzidentellen Auslassversuchen (Diätfehlern), die mit verminderter Ketonurie verbunden waren, kam es vermehrt zu Anfällen. Die letzten EEG-Untersuchungen zeigten außer einer retardierten Grundaktivität keine pathologischen Befunde. Im Alter von 11 Jahren fielen erstmals Handstereotypien und Hyperventilation auf. Die Diagnose eines Rett-Syndrom wurde durch den Nachweis einer Mutation im MeCP2-Gen bestätigt. Als Nebenwirkung der Ketogenen Diät kam es bei der Patientin zu Obstipation, welche sich durch Magnesiumgabe gut behandeln ließ. Desweiteren fand sich nach 4,15 Jahren unter Ketogener Diät im EKG eine verlängerte QT-Zeit (QT_c 0,464s). Nach der Reduktion der Ketogenen Ratio auf 3:1 befand sich die QT-Zeit wieder im oberen Normbereich.

3 DISKUSSION

Die beschriebene Patientin zeigt für ein Mädchen mit Rett-Syndrom einen außerordentlich milden Verlauf mit deutlicher Anfallsreduktion und deutlicher Verhaltensverbesserung unter Ketogener Diät. Die bei der Patientin nachgewiesene Mutation ist bisher nur bei Patientinnen mit klassischem Rett-Syndrom beschrieben, welche einen klinisch schwereren Verlauf zeigten (Cheadle 2000, S. 1372; Huppke 2000, S. 1123; Vacca 2001, S. 650).

Die Ketogene Diät führte bei diesem Mädchen zu einer deutlichen Reduktion der Anfälle und zur Verbesserung ihrer Verhaltensauffälligkeiten. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Haas 1986 überein, der bei 4 von 5 Mädchen mit Rett-Syndrom, die wegen therapierefraktärer Epilepsie mit Ketogener Diät behandelt wurden, ein Rückgang der Anfallsfrequenz um 50 bis 100% beschrieb. Außerdem führte die Ketogene Diät bei allen 5 Mädchen - in unterschiedlichem Ausmaß - zur Verbesserung des sozialen Verhaltens und der motorischen Funktionen (Haas 1986, S. 227-237).

Dieser Fallbericht stützt die von Haas et al. beschriebene Beobachtung des positiven Einflusses einer Ketogenen Diät auf Epilepsie und Verhalten bei Patientinnen mit Rett-Syndrom.

Die Verlängerung der QT-Zeit wird bei Rett-Syndrom häufiger beobachtet als bei der restlichen Bevölkerung (Guideri 1999, S. 147), ist aber auch als Nebenwirkung der Ketogenen Diät beschrieben (Best 2000, S. 2329). In dem beschriebenen Fall konnte durch Reduktion des Ketogenen Verhältnisses die QT-Zeit normalisiert werden.

M PROPOFOL-INFUSIONS-SYNDROM IN ASSOZIATION MIT KETOGENER DIÄT

1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Wie an anderer Stelle dargelegt (s. Seite 55-66), gilt die Ketogene Diät als sichere Therapieform, die gut toleriert wird. Die Mehrheit der Nebenwirkungen wie Obstipation, Erbrechen, Hyperlipidämie und Nephrokalzinose sind gut behandelbar und reversibel. Schwere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Ketogenen Diät sind rar und nur wenige wurden in den 8 Jahrzehnten, in denen die Ketogene Diät eingesetzt wird, berichtet. Diese kritischen Komplikationen umfassen reversible dilatative Kardiomyopathie (Best 2000, S. 2328), schwere Hypoproteinämie und hämolytische Anämie (Ballaban-Gil 1998, S. 745), akute fulminante Pankreatitis mit letalem Ausgang (Stewart 2001, S. 682), sowie nicht reversible Läsion der Basalganglien (Erickson 2002, S. 449).

Propofol wird für die Therapie des refraktären Status epilepticus empfohlen (Lowenstein 1998, S. 975; Shorvon 2001, S. ii24). Unter längerdauernder Propofolinfusion kann es zu metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperlipidämie und Herzversagen kommen (Kang 2002, S. 1454).

Trotz dieses seltenen, aber mit einer hohen Letalität behafteten Propofol-Infusions-Syndroms, das 1992 erstmals beschrieben wurde (Kang 2002, S. 1454), wird das Medikament weiterhin verwendet (Lowenstein 1998, S. 975; Shorvon 2001, S. ii24).

Nachfolgend wird über einen Patienten berichtet, der unter Ketogener Diät an einem Propofol-Infusions-Syndrom verstarb.

2 FALLBERICHT

C.S. wurde im Alter von 10 Jahren wegen ventrikulärer Rhythmusstörungen und progressivem Myokardversagen in unsere Intensivstation aufgenommen.

Wegen seiner schwer zu behandelnden kryptogenen fokalen Epilepsie, die ab dem 4. Lebensmonat aufgetreten war, wurde er in einem auswärtigen Epilepsiezentrum behandelt. Er zeigte multifokale myoklonische, tonische und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, welche sich als außerordentlich resistent gegenüber allen Antikonvulsiva in Monotherapie und Kombinationen, sowie in hohen Dosierungen erwiesen hatte. EEG-Video-Monitoring erbrachte keine Indikation für Epilepsiechirurgie. Während des vorangegangenen halben Jahres hatte sich die Epilepsie zunehmend maligne entwickelt, mit schwer zu beherrschenden, rezidivierenden epileptischen Sten und nicht-convulsivem elektrischen Status epilepticus. Auch Thiopental-Anästhesie brachte keinen dauerhaften Erfolg, darunter entwickelte er eine Larynxstenose, die eine Tracheostomie erforderlich machte.

Als der letzte Status epilepticus auftrat, war er mit Valproat (Serumspiegel bis 150 mg/l), Phenytoin und Clobazam eingestellt. Phenytoin und Clobazam wurden abgesetzt, Oxcarbazepin hinzugefügt und Propofol-Anästhesie eingesetzt, um den Status zu durchbrechen. Propofol-Dauerinfusion wurde gegenüber Thiopental bevorzugt, da bei einer Bronchoskopie unter Propofol ein positiver Effekt auf die Anfälle zu beobachten gewesen war. Zusätzlich wurde eine klassische Ketogene Diät begonnen.

8 Tage später, als die kardialen Probleme auftraten, wurde er mit Ketogener Diät und Propofol-Anästhesie (8 mg/kg/h) behandelt. Die Dosisreduktion der Propofol-Narkose war begonnen worden. Zusätzlich erhielt er Oxcarbazepin 35 mg/kg/d, Valproat 130 mg/kg/d (Serumspiegel 90 mg/l) und die wiederholt auftretenden Anfälle wurden mit Chloralhydrat durchbrochen. Er entwickelte einen Rechtsschenkelblock, ventrikuläre Arrhythmie und Kreislaufinstabilität, sowie erhöhten Sauerstoffbedarf. Er erhielt Lidocain und bei in Salven auftretenden polymorphen ventrikulären Extrasystolen Magnesium bei Verdacht auf Torsade de Pointes; die Arrhythmie verschwand. Zusätzlich wurde mit Dopamin begonnen.

Zu dieser Zeit entwickelte er eine Hyperlipidämie (Triglyceride 5200 mg/dl; Cholesterin 440 mg/l), eine Rhabdomyolyse (CK bis 18900 U/l, CK-MB 700 U/l, Myoglobinurie) und eine metabolische Azidose mit Serum-Laktat von 6,4 mmol/l. Propofol (ein Triglycerid-haltiges Öl) und die Ketogene Diät wurden abgesetzt. Die ketotische Stoffwechsellage wurde mit Glucose-Insulin-Infusion durchbrochen. Bei steigender Temperatur und CrP-Anstieg bis 189 mg/l wurde eine Antibiose mit Cefotiam begonnen.

8 Stunden nach den ersten Rhythmusstörungen traten Bigeminus und ventrikuläre Extrasystolen in Salven auf. Mittels Esmolol konnte vorübergehend ein Sinusrhythmus wiederhergestellt werden. Der Kreislauf konnte nur durch intensive Katecholamin-Therapie (Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin) stabilisiert werden. 15 Stunden nach dem ersten Auftreten der ventrikulären Rhythmusstörungen wurde er in unsere Kinderintensivstation verlegt. Bei Aufnahme hatte er eine ventrikuläre Tachykardie (130/min). In der Echokardiographie zeigte sich eine verminderte Kontraktilität des linken und rechten Ventrikels, sowie Zeichen der pulmonalen Hypertension, wie ein dilatierter rechter Ventrikel, Trikuspidal-Insuffizienz II°, dilatierte Vena Cava und Lebervenen und eine vergrößerte Leber. Der ZVD betrug 15 mmHG. Die ventrikuläre Tachykardie erwies sich als lidocainresistent. Nach der zweiten Injektion von Ajmalin fiel die Herzfrequenz auf 110/min und der Blutdruck auf einen MAD von 35 mmHg. Die nachfolgende Reanimation mit Adrenalin und Defibrillation bei Kammerflimmern blieb ohne Erfolg.

3 DISKUSSION

Neben Herzversagen sind Rhabdomyolyse, Hyperlipidämie und metabolische Azidose charakteristisch für das Propofol-Infusions-Syndrom (Kang 2002, S. 1454). Dieser Patient zeigte alle diese Symptome. Er verstarb an ventrikulären Rhythmusstörungen und Myokardversagen ohne Hinweise auf eine vorbestehende Herzerkrankung, weder in seiner Vorgeschichte, noch in vorangegangenen kardialen Untersuchungen.

Für Propofol, ein ultrakurz wirkendes Sedativum, sind negativ inotrope Effekte bekannt; Tod an Myokardversagen nach längerer Propofolinfusion wurde bei mehreren Kindern und einigen Erwachsenen berichtet (Parke 1992, S. 615; Cannon 2001, S. 1055; Kang 2002, S. 1454-1455). Unterschiedliche Rhythmusstörungen bei Patienten unter Propofolinfusion wurden beobachtet, wobei Bradyarrhythmie am häufigsten ist (Parke 1992, S. 615; Kang 2002, S. 1454), ventrikuläre Tachykardie aber ebenso vorkommt (Stelow 2000, S. 578).

Kardiale Nebenwirkungen kommen auch unter Ketogener Diät vor. Schwere, aber reversible linksventrikuläre Dilatation und Dysfunktion sowie reversible QT-Zeit-Verlängerung wurde bei einem Sechsjährigen beobachtet, welcher seit 1 Jahr und 8 Monaten unter Ketogener Diät und ohne Antikonvulsiva stabil gewesen war (Best 2000, S. 2328).

QT-Zeit-Verlängerung, die zu ventrikulären Arrhythmien prädestiniert, konnte in 15% (3 von 20) der Patienten unter Ketogener Diät nachgewiesen werden (Best 2000, S. 2329).

Hypertriglyceridämie, eines der charakteristischen Symptome des Propofol-Infusions-Syndroms, kommt auch unter Ketogener Diät vor (Ballaban-Gil 1998, S. 745), Rhabdomyolyse wurde hingegen nicht in Zusammenhang mit Ketogener Diät berichtet.

Der beschriebene Patient verstarb an einem Propofol-Infusions-Syndrom. Inwieweit die Co-Therapie mit Ketogener Diät durch ihre kardiotoxischen und pro-arrhythmischen Nebenwirkungen verstärkend gewirkt haben mag, bleibt unklar. Dieser Todesfall kann und muss dennoch nicht als Nebenwirkung der Ketogenen Diät gewertet werden.

Medikamenteninteraktionen bei der antikonvulsiven Polytherapie einschließlich der Ketogenen Diät sollte ausreichend Beachtung geschenkt werden.

N ZUSAMMENFASSUNG

Die Ketogene Diät ist eine streng bilanzierte, sehr fettreiche, an Kohlenhydraten stark reduzierte Ernährungsform mit ausreichendem Eiweiß- und Energiegehalt. Sie hat ihre Indikationen in der Behandlung des Glucose-Transporter-Defekts, des Pyruvat-Dehydrogenase-Mangels, bei Atmungsketten-Defekten und bei pharmakoresistenten Epilepsien. Das zunehmende Interesse an der Ketogenen Diät in der Therapie der pharmakorefraktären Anfallsleiden spiegelt sich in einem deutlichen Anstieg der Publikationen zu diesem Thema seit Mitte der 1990er-Jahre wider.

Während eine erste Auswertung der Effektivität der Ketogenen Diät bei Kindern mit pharmakoresistenten Epilepsien im deutschsprachigen Raum im Rahmen des „1. Workshops Ketogene Diät“ 2000 eine unbefriedigende Effektivität gezeigt hatte, konnte bei den von uns betreuten Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz $\geq 50\%$ bei 54% und eine Anfallsreduktion $\geq 90\%$ bei 32% der Patienten erreicht werden. Anfallsfrei wurden 11% (3 von 28) der Patienten. Damit konnten wir für die von uns behandelten Patienten die Raten an Response und Anfallsfreiheit der amerikanischen Studien zeigen.

Bei fast allen Patienten, die längere Zeit mit Ketogener Diät behandelt wurden, kam es zu Nebenwirkungen, wobei erhöhte Calcium-Ausscheidung im Urin (83%), vermindertes Längenwachstum (60%), metabolische Azidose (53%), Nephrokalzinose (36%) sowie Obstipation (39%), Durchfall (35%) und Erbrechen (39%) am häufigsten vorkamen. Bei keinem Patienten kam es zu einer bedrohlichen Nebenwirkung.

Im Rahmen der Arbeit wurde auch untersucht, inwieweit die Ketogene Diät als sehr restriktive Therapie zu praktischen Problemen im täglichen Leben der Familien unserer Patienten führt. Diese Probleme (Aufwand, mangelnde Abwechslung, schlechter Geschmack) wurden bei den Respondern als deutlich weniger schwerwiegend als bei den Non-Respondern gewertet. Für den überwiegenden Anteil der Eltern stellen die Einschränkungen der Ketogenen Diät kein oder nur ein geringes Problem dar.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Ketogenen Diät auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien wurde die Lebenszufriedenheit unter Ketogener Diät bei den Respondern als besser bewertet, während die Einschränkungen dieser Therapieform bei den Non-Respondern zu einer schlechteren Beurteilung der Lebensqualität unter Ketogener Diät führten.

In Form von Fallberichten wurde der Verlauf von 4 Patienten mit Glucose-Transporter-Defekt, Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel, Atmungskettendefekt und Rett-Syndrom beschrieben, welche von der Therapie mit Ketogener Diät profitierten.

Erstmals wurde auch über das Auftreten eines Propofol-Infusions-Syndrom unter Ketogener Diät berichtet. Der Tod dieses Patienten ist somit nicht als Nebenwirkung der Ketogenen Diät zu bewerten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach ca. 2-jähriger Epilepsiedauer und dem Scheitern von 3 fachgerecht eingesetzten Antikonvulsiva die Behandlung mit Ketogener Diät an einem spezialisierten Zentrum mit erfahrenem Team angeboten werden sollte, wenn eine epilepsiechirurgische Behandlung nicht in Frage kommt, da die Ketogene Diät eine sichere und effektive Therapieoption für diese Kinder darstellt.

O LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Aksu, F.
Levetiracetam bei Kindern mit therapierefraktären Epilepsien: Eine Literaturübersicht.
Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 1 (2002) 21-24
- 2) Amir, R.E., Van den Veyver, I.B., Wan, M., Tran, C.Q., Francke, U., Zoghbi, H.Y.
Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2.
Nature Genet. 23 (1999) 185-188
- 3) Amiri, M.M., Karia, R.M., Sachdeo, R.C., Glauser, T.A., Schachter, S.C., D'Souza, J., Beydoun, A.
Seizure-free rates in oxcarbazepine clinical trials.
Epilepsia 42 (2001) 176
- 4) Bainbridge, J.L., Gidal, B.E., Ryan, M.
The ketogenic diet.
Pharmacotherapy 19 (1999) 782-786
- 5) Baker, G.A.
Quality of life and epilepsy: The Liverpool experience.
Clin. Ther. 20 (1998) A2-A12
- 6) Ballaban-Gil, K., Callahan, C., O'Dell, C., Pappo, M., Moshé, S., Shinnar, S.
Complications of the ketogenic diet.
Epilepsia. 39 (1998) 744-748
- 7) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M.
Die ketogene Diät als Behandlungsmöglichkeit therapierefraktärer Epilepsien.
Pädiat. Prax. 62 (2002/2003) 231-240
- 8) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E., Gempel, K.
Die Ketogene Diät, Renaissance einer vergessenen Therapie: Grundlagen, Indikationen und Effektivität.
Kinder- und Jugendmedizin 2 (2003a) 76-86
- 9) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E., Gempel, K.
Die Anwendung der Ketogenen Diät: Kontraindikationen, Durchführung, Nebenwirkungen.
Kinder- und Jugendmedizin 3 (2003b) 120-126
- 10) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Gempel, K.
Ketogene Diät: Geschichte, Physiologie, Indikationen.
In: „Diät bei angeborenen Fettstoffwechselstörungen und ketogene Diät“, Dokoupil, K., Riemann, E. (Hrsg.), SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn, 2003c, 90-100
- 11) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E.
Effektivität der Ketogenen Diät zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien im Kindesalter.
In: „Aktuelle Neuropädiatrie“, Korinthenberg, R. (Hrsg.), Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 2003d, 577-582
- 12) Baumeister, F.A.M., Liebhaber, G.M., Riemann, E.
Effektivität der Ketogenen Diät bei therapierefraktären Epilepsien.
Monatsschr. Kinderheilkd. 151 (2003e) 640-645
- 13) Ben-Menachem, E.
New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments.
Curr. Opin. Neurol. 13 (2000) 165-170
- 14) Berg, A.T., Levy, S.R., Novotny, E.J., Shinnar, S.
Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control-study.
Epilepsia 37 (1996) 24-30
- 15) Bergqvist, A.G.C., Chee, C.M., Bettler, J.E.
Zinc deficiency resulting from the ketogenic diet.
Epilepsia 40 (1999) 133
- 16) Bergqvist, A.G.C., Chee, C.M., Lutchka, L., Rychick, J., Stallings, V.A.
Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: A complication of the ketogenic diet.
Epilepsia 44 (2003) 618-620

- 17) Berry-Kravis, E., Booth, G., Sanchez, A.C., Woodbury-Kolb, J.
Carnitine levels and the ketogenic diet.
Epilepsia 42 (2001a) 1445-1451.
- 18) Berry-Kravis, E., Booth, G., Taylor, A., Valentino, L.A.
Bruising and the ketogenic diet: evidence for diet-induced changes in platelet function.
Ann. Neurol. 49 (2001b) 98-103
- 19) Besag, F.M.C., Wallace, S.J., Culac, O., Alving, J., Spencer, S.C., Hosking, G.
Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood.
J. Pediatr. 127 (1995) 991-997
- 20) Besag, F.M.C., Culac, O., Alving, J., Mullens, E.L.
Long-term safety and efficacy of lamotrigine (Lamictal®) in pediatric patients with epilepsy.
Seizure 6 (1997) 51-56
- 21) Best, T.H., Franz, D.N., Gilbert, D.L., Nelson, D.P., Epstein, M.R.
Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet.
Neurology 54 (2000) 2328-2330
- 22) Betsey, D., de Menezes, M.S., Stapleton, B.
Nephrolithiasis associated with ketogenic diet treatment.
Epilepsia 39 (1998) 168
- 23) Camfield, C., Breau, L., Camfield, P.
Impact of pediatric epilepsy on the family: A new scale for clinical and research use.
Epilepsia 42 (2001) 104-112
- 24) Camfield, P., Camfield, S.
Antiepileptic drug therapy: When is epilepsy truly intractable?
Epilepsia 37 (1996) S60-S65
- 25) Cannon, M., Glazier, S.S., Bauman, L.A.
Metabolic acidosis, rhabdomyolysis, and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion.
J. Neurosurg. 95 (2001) 1053-1056
- 26) Carmant, L., Holmes, G.L., Sawyer, S., Rifai, N., Anderson, J., Mikati, M.
Efficacy of felbamate in therapy for partial epilepsy in children.
J. Pediatr. 125 (1994) 481-486
- 27) Cederbaum, S.D., Blass, J.P., Minkoff, N., Brown, W.J., Cotton, M.E., Harris, S.H.
Sensitivity to carbohydrate in a patient with familial intermittent lactic acidosis and pyruvate dehydrogenase deficiency.
Pediatr. Res. 10 (1976) 713-720
- 28) Cilio, M.R., Kartashov, A.I., Vigeveno, F.
The long-term use of felbamate in children with severe refractory epilepsy.
Epilepsy Res. 47 (2001) 1-7
- 29) Cheadle, J.P., Gill, H., Fleming, N., Maynard, J., Kerr, A., Leonard, H., Krawczak, M., Cooper, D.N., Lynch, S., Thomas, N., Hughes, H., Hultén, M., Ravine, D., Sampson, J.R., Clarke, A.
Long-read sequence analysis of the MECP2 gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location.
Hum. Mol. Genet. 2000; 9: 1119-1129
- 30) Chugani H.T., Conti J.R.
Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography.
J. Child Neurol. 11 (1996) 44-48
- 31) Chugani, H.T. Chugani, D.C.
Basic Mechanisms of childhood epilepsies: studies with positron emission tomography.
In: "Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in Neurology." Vol. 79.
Delgado-Escueta, A.V., Wilson, W.A., Olsen, R.W., Porter, R.J. (Ed.)
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, 3rd edition, chapter 60, 883-891
- 32) Coppola, G., Capovilla, G., Mantagnini, A., Romeo, A., Spanò, M., Tortorella, G., Veggiotti, P., Viri, M., Pascotto, A.
Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: An Italian multicenter open trial.
Epilepsy Res. 49 (2002) 45-48

- 33) Cornford, E.M., Gee, M.N., Swartz, B.E., Mandelkern, M.A., Bland, W.H., Landaw, E.M., Delgado-Escueta, A.V.
Dynamic [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and hypometabolic zones in seizures: reduced capillary influx.
Ann. Neurol. 43 (1998a) 801-808
- 34) Cornford, E.M., Hyman, S.H., Cornford, E.M., Landaw, E.M., Delgado-Escueta, A.V.
Interictal seizure resections show two configurations of endothelial Glut 1 glucose transporter in the human blood-brain barrier.
J. Cereb. Blood Flow Metab. 18 (1998b) 26-42
- 35) Couch, S.C., Schwarzman, F., Carroll, J., Koenigsberger, D., Nordli, D., Kecklbaum, R.J., DeFelice, A.
Growth and nutritional outcome of children treated with the ketogenic diet.
J. Am. Diet Ass. 99 (1999) 1573-1575
- 36) Delgado, M.R., Mills, J., Sparagana, S.
Hypercholesterolemia associated with the ketogenic diet.
Epilepsia 37 (1996) 108
- 37) DeMeirleir, L.
Defects of Pyruvate Metabolism and the Krebs Cycle.
J. Child Neurol 17 (2002), S. 3S26-3S34
- 38) Demeritte, E.L., Ventimiglia, J., Coyne, M., Nigro, M.A.
Organic acid disorders and the ketogenic diet.
Ann. Neurol. 40 (1996) 305
- 39) Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizer Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizer Vereinigung für Ernährung (SVE).
Referenzwerte für Nährstoffzufuhr, Umschau Braus Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 2001, 1. Auflage
- 40) DeVivo, D.C., Bohan, T.P., Coulter, D.L., Dreifuss, F.E., Greenwood, R.S., Nordli, D.R., Shields, W.D., Stafstrom, C.E., Tein, I.
L-Carnitine Supplementation in childhood epilepsy: Current perspectives.
Epilepsia 39 (1998) 1216-1225
- 41) DeVivo, D.C., DiMauro, S.
Mitochondrial Diseases
In: „Pediatric Neurology. Principles & Practice“, Swaiman, K.F.; Ashwal, S. (Eds.), Mosby Inc., St. Louis, 1999, 3rd edition, Chapter 27, 494-509
- 42) DeVivo, D.C., Leary, L, Wang, D.
Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects.
J. Child Neurol. 17 (2002) 3S15-3S25
- 43) DiMauro, S., Andreu, A.L., DeVivo D.C.
Mitochondrial disorders.
J. Child Neurol. 17 (2002) 3S35-3S47
- 44) Dodson, E.W.
Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial.
Epilepsia 34 (1993) S18-S24
- 45) Doss, M.O.
Porphyrien und Porphyrinstoffwechselstörungen
In: „Innere Medizin“, Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K. (Hrsg.).
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1998, 4. Auflage, Kapitel 13.4, 929-940
- 46) Duchowny, M., Pellock, J.M., Graf, W.D., Billard, C., Gilman, J., Casale, E., Womble, G., Risner, M., Manasco, P. for the Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group.
A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children.
Neurology 53 (1999) 1724-1731
- 47) Erickson, J.C., Jabbari, B., Difazio, M.P.
Basal ganglia injury as a complication of the ketogenic diet.
Mov. Dis. 18 (2002) 448-451

- 48) Falk, R.E., Cederbaum, S.D., Blass, J.P., Gibson, G.E., Kark P.R.A., Carrel R.E.
Ketogenic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency.
Pediatrics 58 (1976) 713-721
- 49) Freeman, J.M., Kelly, M.T., Freeman, J.B.
The epilepsy diet treatment – An introduction to the ketogenic diet.
Demos Vermande, New York, 1996, 2nd edition
- 50) Freeman, J.M., Vining, E.P.G., Philla, D.J., Pyzik, P., Casey, J.C., Kelly, M.T.
The efficacy of the ketogenic diet - 1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children.
Pediatrics 102 (1998) 1358-1363
- 51) Freisinger, P., Baumeister, F.A.M.,
Ketogene Diät bei Erkrankungen des Energiestoffwechsels.
In: „Diät bei angeborenen Fettstoffwechselstörungen und ketogene Diät“, Dokoupil, K., Riemann, E. (Hrsg.), SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn 2003, 157-163
- 52) Furth, S.L., Casey J.C., Pyzik, P.L., Neu, A.M. Docimo, S.G., Vining, E.P.G., Freeman, J.M., Fivush, B.A.
Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet.
Pediatr. Nephrol 15 (2000) 125-128
- 53) Garson, A.J.
Diagnostic Electrocardiography
In: “Paediatric Cardiology”, Anderson, R.H., Baker, E.J., Rev. Macartney, F.J., Rigby, M.L., Shinebourne, E.A., Tynan, M. (Eds.), Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto 2002, 295-378
- 54) Gempel, K., Pontz, B.F., Baumeister, F.A. M.
Kontraindikationen der Ketogenen Diät (Biochemie, Diagnostik, Monitoring)
In: „Diät bei angeborenen Fettstoffwechselstörungen und ketogene Diät“, Dokoupil, K., Riemann, E. (Hrsg.), SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn 2003, 101-108
- 55) Gilbert, D.L., Pyzik, P.L., Freeman, J.M.
The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum β -hydroxybutyrate than with urine ketones.
J. Child Neurol. 15 (2000) 787-790
- 56) Glauser, T.A.
Topiramate bei katastrophalen Epilepsien des Kindesalters.
J. Child Neurol. 15 (2000a) S14-S21
- 57) Glauser, T.A., Nigro, M., Sachdeo, R., Rasteris, L.A., Weinstein, S., Abou-Khalil, B., Frank, L.M., Grinspan, A., Guarino, T., Bettis, D., Kerrigan, J., Geoffroy, G., Mandelbaum, D., Jacobs, T., Mesenbrink, R., Kramer, L., D’Souza, J., and the Oxcarbazepine Pediatric Study Group.
Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures.
Neurology 54 (2000b) 2237-2244
- 58) Glauser, T.A., Sachdeo, R.C., Bebin, M., Wheless, J.W., D’Souza, J.
Two-year long safety and efficacy data of oxcarbazepine in children with refractory partial epilepsy.
Epilepsia 43 (2002a) 57-58
- 59) Glauser, T.A., Pellock, J.M., Bebin, E.M., Fountain, N.B., Ritter, F.J., Jensen, C.M., Shields, W.D.
Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: An open-label trial.
Epilepsia 43 (2002b) 518-524
- 60) Goodell, W., Chez, M.G., Buchanan, C.P., Hammer, M.S., Loeffel, M.F.
Bone marrow suppression from copper deficiency in 2 patients on the ketogenic diet.
Ann. Neurol. 44 (1998) 568
- 61) Guideri, F. Acampa, M., Hayek, G., Zappella, M., Di Perri, T.
Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death.
Neuropediatrics 30 (1999) 146-148
- 62) Gute Nachricht Bibel. Die Bibel in heutigem Deutsch. Die Gute Nachricht des Alten und Neuen Testaments.
Deutsche Bibelgesellschaft, Stuttgart, 1990, 2. Auflage

- 63) Haas, R.H., Rice, M.A., Trauner, D.A., Merritt, T.A.
Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome.
Am. J. Med. Genet. 24 (1986) 225-246
- 64) Hahn, T.J., Halstead, L.R., DeVivo, D.C.
Disordered mineral metabolism produced by ketogenic diet therapy.
Calcif. Tissue Int. 28 (1979) 17-23
- 65) Hassan, A.M., Keene, D., Whiting, S.E., Jacob, P.J., Champagne, J.R., Humphreys, P.
Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood.
Pediatr. Neurol. 21 (1999) 548-552
- 66) Heil, W., Schluckließ, F., Zawta, B.
Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene. Präanalytik.
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim 1996, 4. Auflage
- 67) Hemingway, C., Freeman, J.M., Pillas, D.J., Pyzik, P.L.
The ketogenic diet: A 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively.
Pediatrics 108 (2001) 898-905
- 68) Herzberg, G.Z., Fivush, B.A., Kinsman, S.L., Gearhart, J.P.
Urolithiasis associated with the ketogenic diet.
J. Pediatr. 117 (1990) 743-745
- 69) Hoare, P., Mann, H., Dunn, S.
Parental perception of the quality of life among children with epilepsy or diabetes with a new assessment questionnaire.
Qual. Life Res. 9 (2000) 637-644
- 70) Hoffmann G.F., Lehnert W.
Leitlinien zur Erbliehen Laktatazidose.
In „Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.
<http://www.uni-duesseldorf.de> (1997)
- 71) Holland, K.D., Wyllie, E.
Use of Topiramate in Localization-Related Epilepsy in Children.
J. Child Neurol. 15 (2000) S3-S6
- 72) Holt, P.J., Barry, P.M., O’Leary, E.D.
Successes, failures, and adverse events on the ketogenic diet.
Epilepsia 37 (1996) 109
- 73) Hoyt, C.S., Billson, F.A.
Optic neuropathy in ketogenic diet.
Br. J. Ophthalmol 63 (1979) 191-94
- 74) Huppke, P., Laccone, F., Kramer, N., Engel, W., Hanefeld, F.
Rett syndrome: analysis of MECP2 and clinical characterization of 31 patients.
Hum. Mol. Genet. 9 (2000) 1369-1375
- 75) Huttenlocher, P.R., Wilbourn, A.J., Signore, J.M.
Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy.
Neurology. 21 (1971) 1097-1103
- 76) Huttenlocher, P.R.
Ketonemia and seizures: Metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy.
Pediatr. Res. 10 (1976) 536-540
- 77) Institute für Klinische Chemie der Städtischen Krankenhäuser Münchens.
Leistungsverzeichnisse der Institute für Klinische Chemie, Städtische Krankenhäuser München
Kema Druck, München, 2000, 1. Auflage
- 78) Janigro, D.
Blood-brain barrier, ion homeostasis and epilepsy: possible implications towards the understanding of ketogenic diet mechanisms.
Epilepsy Res. 37 (1999) 223-232
- 79) Kang, T.M.
Propofol infusion syndrome in critically ill patients.
Ann. Pharmacother. 36 (2002) 1453-1456

- 80) Katyal, N.G., Koehler, A.N., McGehe, B., Foley, C.M., Crumrine, P.K.
The ketogenic diet in refractory epilepsy: The experience of children's hospital of Pittsburgh
Clin. Pediatr. 39 (2000) 153-159
- 81) Kielb, S., Koo, H., Bloom, D., Faerber, G.J.
Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet.
J. Urology 164 (2000) 464-466
- 82) Kinsman, S.L., Vining, E.P.G., Quaskey S.A., Mellits, D., Freeman, J.M.
Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: Review of 58 cases.
Epilepsia 33 (1992) 1132-1136
- 83) Klepper, J., Burkart P., Ecker D., Brockmann K., Baumeister F.A.M.
Indikation und Anwendung der ketogenen Diät im Kindesalter.
Workshop Report, 1. Workshop Ketogene Diät, 14.-15. Dezember 2000 Essen.
Monatsschr. Kinderheilkd. 149 (2001) 1383-1390
Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT 1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review.
Eur. J. Pediatr. 161 (2002) 295-304
- 84) Klepper, J., Leiendecker, B., Voit, T.
Einleitung der Ketogenen Diät im Säuglingsalter.
In: „Aktuelle Neuropädiatrie“, Korinthenberg, R. (Hrsg.), Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 2003, 569-572
- 85) Korn-Merker, E., Holtmann, M., Krause, M., Opp, J., Tokarewski, M., Boenigk, H.E.
Oxcarbazepine: experiences in 142 children and adolescents with difficult-to-treat epilepsies.
Epilepsia 42 (2001) 181
- 86) Kossoff, E.H., Pyzik, P.L., Furth, S.L., Hladky.H.D., Freeman, J.M., Vining, E.P.G.
Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet.
Epilepsia 43 (2002) 1168-1171
- 87) Laffel, L.
Ketonkörper: Ein Überblick über Physiologie, Pathophysiologie und Anwendung bei der Überwachung von Diabetes.
Diabetes Metab. Res. Rev. 15 (1999) 412-426
- 88) Lefevre, F., Aronson, N.
Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy.
Pediatrics 105 (2000) e46-e52
- 89) Leino, R.L., Gerhart, D.Z., Duelli, R., Enerson, B.E., Drewes, L.R.
Diet-induced ketosis increases monocarboxylate transporter (MCT1) levels in rat brain.
Neurochem. Int. 38 (2001) 519-527
- 90) Liebhaber, G.M., Riemann, E., Baumeister, F.A.M.
Ketogenic diet in Rett syndrome
J.Child Neurol. 18 (2003a) 74-75
- 91) Liebhaber, G.M., Riemann, E., Baumeister, F.A.M.
Ketogene Diät bei Rett-Syndrom: Ein Fallbericht
In: „Aktuelle Neuropädiatrie“, Korinthenberg, R. (Hrsg.), Novartis Pharma Verlag, Nürnberg, 2003b, 594-596
- 92) Liebhaber, G.M., Baumeister, F.A.M.
Nebenwirkungen und Komplikationen der Ketogenen Diät
In: „Diät bei angeborenen Fettstoffwechselstörungen und ketogene Diät“, Dokoupil, K., Riemann, E. (Hrsg.), SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn 2003, 129-139
- 93) Likhodii, S.S., Burnham, W.M.
Ketogenic diet: does acetone stop seizures?
Med. Sci. Monit. 8 (2002) HY19-24
- 94) Lin, M.-I., Mitschel, W.G., chen, L.S., Davis, K.A.
Symptomatic carnitine depletion is uncommon in children on ketogenic diet.
Epilepsia 39 (1998) 168
- 95) Lowenstein, D.H., Alldredge, B.K.
Status epilepticus
NEJM 338 (1998) 970-976

- 96) Matalon, R, Stumpf, D.A., Michals, K., Hart, R.D., Parks, J.K., Goodman, S.I.
Lipoamide dehydrogenase deficiency with primary lactic acidosis: Favorable response to treatment with oral lipoic acid.
J. Pediatr. 104 (1984) 65-69
- 97) Matos, V., van Melle, G., Boulat, O., Merkert, M., Bachmann, C., Guignard, J.-P.
Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population.
J. Pediatr. 131 (1997) html 1-10
- 98) Maydell, B.V. Wyllie, E., Akhtar, N., Kotagal, P., Powaski, K., Cook, K., Weinstock, A., Rothner, A.D.
Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures.
Pediatr. Neurol. 25 (2001) 208-212
- 99) Minassian, B.A.
Lafora's Disease: Towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis.
Pediatr. Neurol. 25 (2001) 21-29
- 100) Morton, L.D., Pellock, J.M.
Overview of Childhood Epilepsy and Epileptic Syndromes and Advances in Therapy.
Curr. Pharm. Des. 6 (2000) 879-900
- 101) Motte, J., Trevathan, E., Arvidsson, J.F.V., Barrera, M.N., Mullens, E.L., Manasco, P., and the Lamictal Lennox-Gastaut Study Group.
Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome.
NEJM 337 (1997) 1807-1812
- 102) Muller-Schwarze, A.B., Tandon, P., Liu, Z., Yang, Y., Holmes, G.L., Stafstrom, C.E.
Ketogenic diet reduces spontaneous seizures and mossy fiber sprouting in kainic acid model.
NeuroReport 10 (1999) 1517-1522
- 103) National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)
Ketogenic Diet in Lafora Disease.
<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00007124>
- 104) Nordli, D.R. Jr., De Vivo, D.C.
The ketogenic diet revisited: Back to the future.
Epilepsia 38 (1997) 743-749
- 105) Nordli, D.R. Jr. Kuroda, M.M., Carroll, J., Koenigsberger, D.Y., Hirsch, L.J., Bruner, H.J., Seidel, W.T., DeVivo, D.C.
Experience with the ketogenic diet in infants.
Pediatrics 108 (2001) 129-133
- 106) Panico, L.R., Demartini, M.G., Ríos, V.G., Carniello, M.A.
Dieta cetogénica en la epilepsia refractaria infantil: respuesta electroclínica, complicaciones y efectos secundarios.
Rev. Neurol. 31 (2000) 212-220
- 107) Parke, T.J., Stevens, J.E., Rice, A.S.C., Greenaway, C.L., Bray, R.J., Smith, P.J., Waldmann, C.S., Verghese, C.
Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports.
BMJ 305 (1992) 613-616
- 108) Pulsifer, M.B., Gordon, J.M., Brandt, J., Vining, E.P.G., Freeman, J.M.
Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study.
Dev. Med. Child Neurol. 43 (2001) 301-306
- 109) Rho, J.M., Anderson, G.D., Donevan, S.D., White, H.S.
Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in L-(+)-β-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo.
Epilepsia 43 (2002) 358-361
- 110) Ríos, V.G., Panico, L.R., Demartini, M.G., Carniello, M.A.
Complicaciones en el tratamiento de la epilepsia con dieta cetogénica.
Rev. Neurol. 33 (2001) 909-915

- 111) Ritter, F.J., Leppik, I.E., Greifuss, F.E., the Felbamate study Group in Lennox-Gastaut syndrome.
Efficacy of Felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome).
NEJM 328 (1993) 29-33, html 1-10
- 112) Rutledge, S.L., Kinsman, S.L., Geraghty, M.T., Vining, E.P.G., Thomas, G.
Hypocarnitinemia and the ketogenic diet.
Ann. Neurol. 26 (1989) 472
- 113) Sankar, R., Soter de Menezes, M.
Metabolic and endocrine aspects of the ketogenic diet.
Epilepsy Res. 37 (1999) 191-201
- 114) Schmidt, D., Elger, C.E.
Praktische Epilepsiebehandlung.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002, 2. Auflage
- 115) Schwartz, R.H., Eaton, J., Bower, B.D., Aynesley-Green, A.
Ketogenic diet in the treatment of epilepsy: Short-term clinical effects.
Dev. Med. Child Neurol. 31 (1989a) 145-151
- 116) Schwartz, R.H., Boyes, S., Aynesley-Green, A.
Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy.
Dev. Med. Child Neurol. 31 (1989b) 152-160
- 117) Schwartzkroin, P.A.
Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet.
Epilepsy Res. 37 (1999) 171-180
- 118) Siemes, H., Bourgeois, B.F.D.
Anfälle und Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001
- 119) Shorvon, S.
The management of status epilepticus.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 70 (2001) ii22-ii27
- 120) Stafstrom, C.E.
Animal models of the ketogenic diet: what have we learned, what can we learn?
Epilepsy Res. 37 (1999) 241-259
- 121) Stafstrom, C.E., Spencer, S.
The ketogenic diet: A therapy in search of an explanation.
Neurology 54 (2000) 282-283
- 122) Stelow, E.B., Johari, V.P., Smith, S.A., Crosson, J.T., Apple, F.S.
Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings
Clin. Chem. 46 (2000) 577-581
- 123) Stewart, W.A., Gordon, K., Camfield, P.
Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet.
J. Child Neurol. 16 (2001) 682
- 124) Sum, J.M., Woch, M.A., McNeil, T., Crowley, Y.A., Hahn, J.S.
Success and complications of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy.
Epilepsia 37 (1996) 109
- 125) Swink, T.T., Vining, E.P.G., Fremann, J.M.
The Ketogenic diet: 1997
In: "Advances in Pediatrics", Mosby-Year Book Inc., St. Louis, 1997, Vol 44, Chapter 9, 297-329
- 126) Swoboda, K.J., Specht, L., Jones, H.R., Shapiro, F., DiMauro, S., Korson, M.
Infantile phosphofructokinase deficiency with arthrogryposis: Clinical benefit of a ketogenic diet.
J. Pediatr. 131 (1997) 932-934
- 127) Takeoka, M., Riviello, J.J.Jr., Pfeifer, H., Thiele, E.A.
Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy.
Epilepsia 43 (2002) 1072-1075

- 128) Tallian, K.B., Nahata, M.C., Tsao, C-Y.
Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures.
Ann. Pharmacother. 32 (1998) 349-361
- 129) Thio, L.L., Wong, M., Yamada, K.A.
Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission.
Neurology 54 (2000) 325-331
- 130) Thomas, L.
Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.
TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000, 5. Auflage
- 131) Trevathan, E., Moser, H.W., Opitz, J.M., Percy, A.K., Naidu, S., Holm, V.A., Boring, C.C., Janssen, R.S., Yeargin-Allsopp, M., Adams, M.J.Jr.: The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group.
Diagnostic criteria for Rett syndrome.
Ann. Neurol. 23 (1988) 425-428
- 132) Vacca, M., Filippini, F., Budillon, A., Rossi, V., Mercadante, G., Manzati, E., Gualandi, F., Bigoni, S., Trabanelli, C., Pini, G., Calzori, E., Ferlini, A., Meloni, I., Hayek, G., Zappella, M., Renieri, A., D'Urso, M., D'Esposito, M., MacDonald, F., Kerr, A., Dhanjal, S., Hultén, M.
Mutation analysis of the MECP2 gene in British and Italian Rett syndrome females.
J. Mol. Med. 78 (2001) 648-655
- 133) Vining, E.P.G., Kwiterovich, P., Hsieh, S., Casey, J., Freeman, J.
The effect of ketogenic diet on plasma cholesterol.
Epilepsia 37 (1996) 107
- 134) Vining, E.P.G., Freeman, J.M., Ballabon-Gil, K., Camfield, C.S., Camfield, P.R., Holmes, G.L., Shinnar, S., Shuman, R., Trevathan, E., Wheless, J.W.
The Ketogenic Diet Multi-Center Study Group.
A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet.
Arch. Neurol. 55 (1998) 1433-1437
- 135) Vining E.P.G., Pyzik, P., McGrogan, J., Hladky, H., Anand, A., Kriegler, S., Freeman, J.M.
Growth of children on the ketogenic diet..
Dev. Med. Child Neurol. 44 (2002) 796-802
- 136) Wexler, I.D., Hemalatha, S.G., McConnell, J., Buist, N.R.M., Dahl, H.-H.M., Berry, S.A., Cederbaum, S.D., Patel, M.S., Kerr, D.S.
Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations.
Neurology 49 (1997) 1655-1661
- 137) Wheless, J.W., Baumgartner, J., Ghanbari, C.
Vagus nerve stimulation and the ketogenic diet.
Neurol. Clin. 19 (2001) 371-407
- 138) Wijburg, F.A., Barth, P.G., Bindoff, L.A., Birch-Machin, M.A., van der Blij, J.F., Ruitenbeek, W., Turnbull, D.M., Schutgens, R.B.H.
Leigh syndrome associated with a deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex: Results of treatment with a ketogenic diet.
Neuropediatrics 23 (1992) 147-152
- 139) Woody, R.C., Steele, R.W., Knapple, W.L., Pilkington, N.S.
Impaired neutrophil function in children with seizures treated with the ketogenic diet.
J. Pediatr. 115 (1989) 427-430

P DANKSAGUNGEN

Zuallererst möchte ich Herrn Prof. Dr. P. Emmrich und Herrn Prof. Dr. J. Peters danken, die als Leiter der Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München diese Arbeit ermöglicht und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Baumeister, der mir und dieser Arbeit in den letzten beiden Jahren sehr viel Zeit geschenkt hat und der mit nicht nur eine ausgezeichnete Betreuer, sondern auch ein hervorragender klinischer Lehrer war.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei der Diätassistentin Frau Riemann bedanken, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen hatte und mir viele wertvolle Hinweise und Informationen gab.

Vielen herzlichen Dank auch an Herrn Dr. K. Gempel vom Institut für Klinische Chemie des Krankenhauses München Schwabing, der mir unzählige Fragen geduldig und kompetent beantwortet hat.

Danke sagen möchte ich auch den Schwestern der Station 24b der Kinderklinik Schwabing für all die kleinen Hilfen, die das Leben so sehr erleichtern.

Herrn Dr. Alexander Drzezga aus der Klinik für Nuklearmedizin der Technischen Universität München gilt mein Dank für die Überlassung der Abbildung 5, den Herren Dr. Kai Nüsken und Dr. Christian Plank aus der Abteilung für pädiatrische Nephrologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg für Informationen über den Calcium/Creatinin-Quotienten und die SDS für Körperhöhe und BMI.

Dank auch an Ulrike Vens, Matthias Galiano, Matthias Stadter und Jürgen Kugler für ihre Hilfe bei PC-technischen Problemen.

Vielen herzlichen Dank an meine Schwester, die die einzelnen Kapitel der Doktorarbeit durchgearbeitet hat und mir gute Hinweise für letzte Verbesserungen gab.

Und nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Mutter, die mit den geschulten Augen einer Lehrerin meine Arbeit auf Rechtschreibfehler überprüft hat, meinem Vater für die Hilfe mit dem Computer und allen beiden dafür, dass sie mich so sehr unterstützt haben und ich mich immer und überall auf sie verlassen kann.