

„Die Effektivität ketogener Diäten bei refraktärer Epilepsie, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Risikofaktoren – ein systematisches Review“

Bachelorarbeit

Zur Erlangung des akademischen Grades

Bachelor of Science im Fach Diätetik

Hochschule Neubrandenburg



Fachbereich Agrarwirtschaft und Lebensmittelwissenschaften
Studiengang Diätetik

Eingereicht von: Lena Beritsch

1. Prüferin: Prof. Dr. Luzia Valentini

2. Prüferin: Sara Ramminger, M.Sc.

URN: urn:nbn:de:gbv:519-thesis. 2019 - 0052 - 3

Schifferstadt, den 22.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	2
2.1 Arten der ketogenen Diät.....	2
2.1.1 Die klassische ketogene Diät.....	2
2.1.2 Die modifizierte Atkins Diät.....	2
2.1.3 Die niedrig-glykämische Index-Therapie.....	3
2.2 Was sind Ketone und wie werden sie gebildet?	4
2.3 Indikationen für die ketogene Diät	6
2.4 Kontraindikationen.....	7
2.5 Nebenwirkungen der ketogenen Diät.....	8
2.6 Einführung der ketogenen Diät	8
2.7 Dauer der ketogenen Diät.....	9
2.8 Supplemente	9
2.9 Verlaufskontrolle.....	9
3. Methoden	10
3.1 Arten von Studien	10
3.2 Arten von Teilnehmern	10
3.3 Arten von Interventionen	10
3.4 Outcome-Parameter	11
3.5 Suchmethoden zur Identifizierung von Studien	12
3.6 Qualitätsassessment	12
3.7 Flussdiagramm der Literatursauswahl	13
4. Ergebnisse	14
4.1 Epilepsie.....	14
4.2 kardiovaskuläre Risikofaktoren	20
4.3 Diabetes mellitus Typ 2	23
5. Studiencharakteristika	31
6. Assessment von Verzerrungen nach dem RoB-Tool	35
7. Diskussion.....	38
8. Schlussfolgerung.....	41

Abkürzungsverzeichnis

kD	ketogene Diät
MAD	modifizierte Atkins Diät
LGIT	low glycemic index therapy
RCT	randomized controlled trial
sign.	signifikant
HBO	β-Hydroxybutyrat
CRP	C-reaktives Protein
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
MCT	medium-chain triglycerides
LCT	long-chain triglycerides
HDL-C	high density lipoprotein cholesterin
LDL-C	low density lipoprotein cholesterin
BMI	body mass index
IL-6	Interleukin-6
TNF- α	Tumornekrosefaktor- alpha
IL-1Ra	Interleukin-1-Rezeptorantagonist
IL-10	Interleukin-10
HbA1c	Hämoglobin A1c
RoB-Tool	Risk of bias tool
VLED	very low energy diet
VLCKD	very low carbohydrate ketogenic diet
LGID	low glycaemic index diet

Die in der Abschlussarbeit gewählte männliche Form bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen.

Abstrakt (deutsch)

Hintergrund: Die ketogene Diät (kD) wird seit den 1920er Jahren als Therapie bei refraktärer Epilepsie im Kindesalter eingesetzt und ist dafür bekannt, die Häufigkeit von Anfällen zu reduzieren oder in manchen Fällen sogar vollständig zu beseitigen und den Bedarf an Medikamenten zu verringern. Auch bei metabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) zeigt eine kD positive Effekte. So lassen sich Blutparameter wie das HbA1c oder Insulin senken und die Blutlipidprofile verbessern. Jedoch führt die Diät häufig zu Beschwerden wie gastrointestinalen Nebenwirkungen.

Ziele: Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer kD bei Patienten mit Epilepsie, Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und T2DM anhand der gegebenen Literatur zu untersuchen.

Suchmethoden: Eine computergestützte Literaturrecherche wurde von Juni bis September 2018 in MedLine (PubMed) und der Cochrane Library durchgeführt.

Auswahlkriterium: Englischsprachige (randomisierte) kontrollierte Studien, die detailliert über die Auswirkungen der kD berichten, wurden ausgewählt. Die Studien wurden nach dem Cochrane Risk of Bias Tool bewertet. Insgesamt 18 Studien (Epilepsie n=7, kardiovaskuläre Risikofaktoren n=3, Diabetes n=8) wurden in die anschließende Analyse eingeschlossen.

Hauptergebnisse: Beim Krankheitsbild der refraktären Epilepsie zeigt eine kD signifikante (sign.) Anfallsreduktionen (>50%ige Verringerung) bei 30,5-65% der Probanden. Sign. Senkungen des HbA1c, Insulinspiegels und der Blutglucose wurden bei T2DM-Patienten beobachtet. Im Vergleich konnten Parameter wie die Blutlipidprofile und das Körpergewicht ebenso sign. durch eine Energiereduktionsdiät gesenkt werden. Insgesamt lagen die Abbruchraten der Teilnehmer in den Studien bei 0-46%.

Schlussfolgerung: Die kD ist eine effektive, aber sehr restriktive Diät, die unter medizinischer Überwachung durchgeführt werden sollte. Die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen und die stark einschränkende Ernährungsweise führen oft zu teils hohen Abbruchraten und erfordern eine große Compliance der Patienten.

Schlüsselwörter: Ketone, Anfallsreduktion, ketogene Diät, low-carb, Diabetes mellitus, Kardiovaskuläre Erkrankungen, Epilepsie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Abstract (English)

Background: The ketogenic diet (kD) has been used as a therapy for refractory epilepsy during childhood since the 1920s and is known to reduce or, in some cases, completely eliminate the frequency of seizures and to reduce the need for medication. In metabolic diseases such as diabetes mellitus type 2 (T2DM) kDs show positive effects. This allows blood parameters such as HbA1c or serum insulin to be lowered and blood lipid profiles to be improved. However, the diet often leads to adverse reactions such as gastrointestinal side effects.

Objectives: The aim of this systematic review is to investigate the efficacy, safety, and tolerability of kDs in patients with epilepsy, risk factors for cardiovascular diseases, and T2DM using the literature provided.

Search Methods: A computerized literature review was conducted from June to September 2018 on MedLine (PubMed) and the Cochrane Library.

Selection criteria: Randomized controlled trials that report in detail on the effects of kDs were selected. The studies were evaluated according to the Cochrane Risk of Bias Tool. A total of 18 trials (epilepsy n=7, cardiovascular risk factors n=3, diabetes n=8) were included in the subsequent analysis.

Main results: In the case of refractory epilepsy, kDs show significant (sign.) seizure reductions (>50% reduction) in 30.5-65% of the subjects. Reductions in HbA1c, serum insulin and -glucose were observed in T2DM patients. In comparison parameters such as blood lipids and body weight could also sign. be lowered by an energy restricted diet. Overall, the drop-out rates of participants in the trials were 0-46%.

Conclusion: The kD is an effective but very restrictive diet that should be conducted under medical supervision. The frequent gastrointestinal side effects and the severely restricted diet often lead to high dropout rates and require high patient compliance.

Keywords: ketones, seizure reduction, ketogenic diet, low-carb, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, epilepsy

1. Einleitung

Unter der kD versteht man eine sehr fettreiche, kohlenhydratarme Diät, die den metabolischen Zustand des Fastens imitiert [1]. Dadurch wird der Körper in den Stoffwechselzustand der Ketose versetzt, bei der Ketonkörper zur Sicherstellung der Energie gebildet werden. Der sehr hohe Fettanteil der kD veranlasst die Produktion von Ketonkörpern in der Leber aus Fettsäuren aus dem Speisefett. Diese Ketonkörper werden anstelle von Glucose aus Kohlenhydraten als Hauptenergiequelle genutzt. „Keto-gene Diät“ bedeutet also eine Diät, bei der Ketone erzeugt werden [2, 3].

Die kD wurde 1921 in den USA entwickelt und wird somit schon seit fast 100 Jahren angewandt [4]. Als Haupteinsatzgebiet bei Epilepsie im Kindesalter wurde die kD seither verwendet, weit vor der Entwicklung von Antiepileptika in den späten 1930er Jahren. In den darauffolgenden Jahrzehnten nahm ihr Gebrauch allerdings wieder ab, bis sie in den 1990er Jahren als Ergänzung oder Alternative zur Medikation wieder vermehrt eingesetzt wurde [4].

Trotz der langjährigen Verwendung von kDs als diätetische Maßnahme bei Krankheiten wie der refraktären Epilepsie ist die Anzahl von qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) aus den letzten Jahren begrenzt. Vor allem Studien zu therapeutischen Einsätzen der kD bei metabolischen Erkrankungen fehlen. Diese Übersicht zielt darauf ab, die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit verschiedener kDs anhand der vorhandenen Literatur zu überprüfen und zu bewerten.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Arten der ketogenen Diät

Der Begriff kD ist als Überbegriff für eine extrem kohlenhydratarme und sehr fettreiche Diät zu verstehen. Allerdings gibt es nicht „die“ kD, sondern diverse Varianten dieser Diät. Die häufigste Anwendung im klinischen Alltag finden [3]:

- klassische kD
- modifizierte Atkins Diät (MAD)
- niedrig-glykämische Index-Therapie (LGIT)

Sowohl die MAD als auch die LGIT sind durch einen geringen Fettanteil schmackhafter und bekömmlicher als die klassische kD. Dadurch sind sie leichter praktisch durchführbar und verbessern die Compliance [3].

2.1.1 Die klassische ketogene Diät

Die klassische kD ist eine sehr fettreiche, streng kohlenhydratarme Diät [3]. Sie wird durch das Gewichtsverhältnis von Fett zu Eiweiß und Kohlenhydraten, also Lipid zu Nicht-Lipid, definiert. Für jeden Patienten wird die Zusammenstellung der Diät individuell berechnet. Der Gesamtenergiebedarf wird anhand der Empfehlungen der D-A-CH-Referenzwerte ermittelt, der Proteinbedarf richtet sich nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung [3]. Der Fettanteil liegt je nach Verhältnis bei 82-90%. Bei Kindern über zwei Jahren wird meist das Verhältnis 4:1 Lipid zu Nicht-Lipid festgelegt. Bei Kindern unter zwei Jahren und Kindern, die durch eine hohe Ketose gut auf die kD ansprechen oder bei Kindern mit schwieriger Compliance kann das Verhältnis auf 3:1 festgelegt werden. Sowohl mittelkettige Triglyzeride (MCT) als auch langkettige Triglyceride (LCT) erzielen eine Ketose. Da MCT-Fette häufig gastrointestinale Beschwerden auslösen, wird in der Regel die klassische kD mit LCT-Fetten eingesetzt [4].

2.1.2 Die modifizierte Atkins Diät

Die MAD ist im Vergleich zur klassischen kD weniger restriktiv, aber dennoch weiterhin sehr kohlenhydratarm und fettreich [3]. Eine Besonderheit stellt der hohe Eiweißanteil mit ca. 35% dar. Berechnet wird nur die Kohlenhydratzufuhr, die zwischen 10-20g am Tag betragen soll [5]. Die Fettzufuhr soll bei 60-65% der Gesamtenergie liegen, wird aber nicht zusätzlich berechnet [3]. Der Gesamtenergiebedarf richtet sich nach den individuellen Empfehlungen (lt.

D-A-CH-Referenzwerten) für das jeweilige Alter der Patienten und wird ebenfalls nicht berechnet. Dadurch ist die MAD wesentlich einfacher und leichter durchführbar [1, 3].

2.1.3 Die niedrig-glykämische Index-Therapie

Die LGIT ist eine Ernährungsform, bei der komplexe Kohlenhydrate (ca. 40-60g/Tag) mit einem glykämischen Index <50 in jeder Mahlzeit mit Protein und Fett kombiniert und möglichst gleichmäßig über den Tag verteilt werden [3]. Der Fettanteil sollte bei ca. 60% der Gesamtenergiezufuhr liegen [4]. Wie bei der MAD werden lediglich die zugeführten Kohlenhydrate berechnet. Der Gesamtenergiebedarf richtet sich nach den Empfehlungen der D-A-CH-Referenzwerte und muss nicht zusätzlich berechnet werden. Auch bei dieser Form der kD ist eine relativ hohe Eiweißzufuhr von ca. 30% gegeben [3].

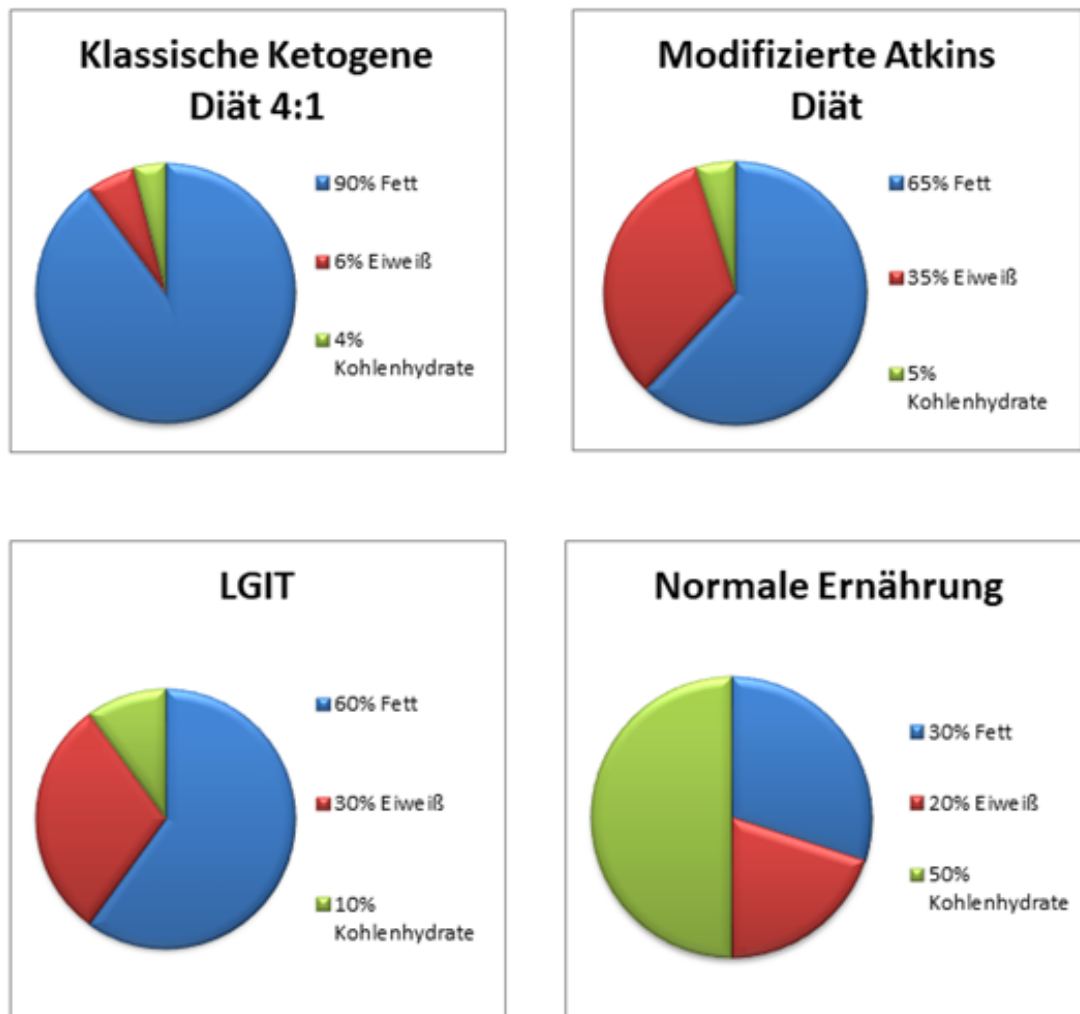


Abbildung 1: Übersicht verschiedener Varianten der kD vs. normale Ernährung

2.2 Was sind Ketone und wie werden sie gebildet?

Ketone sind Metabolite, die in der Leber beim Fettsäureabbau synthetisiert werden [6]. Unter normalen Stoffwechselbedingungen entstehen täglich 10-30g Ketone. Sie enthalten mindestens drei Kohlenstoffatome und eine nicht endständige Carbonylgruppe. Die wichtigsten Ketone heißen Aceton, β -Hydroxybutyrat (HBO) und Acetoacetat. Während des Fastens werden Ketone aus dem Fettabbau bei der β -Oxidation produziert und sind alternative Energieträger für Körperorgane wie das zentrale Nervensystem, Muskeln, Herz und Nierenrinde [6].

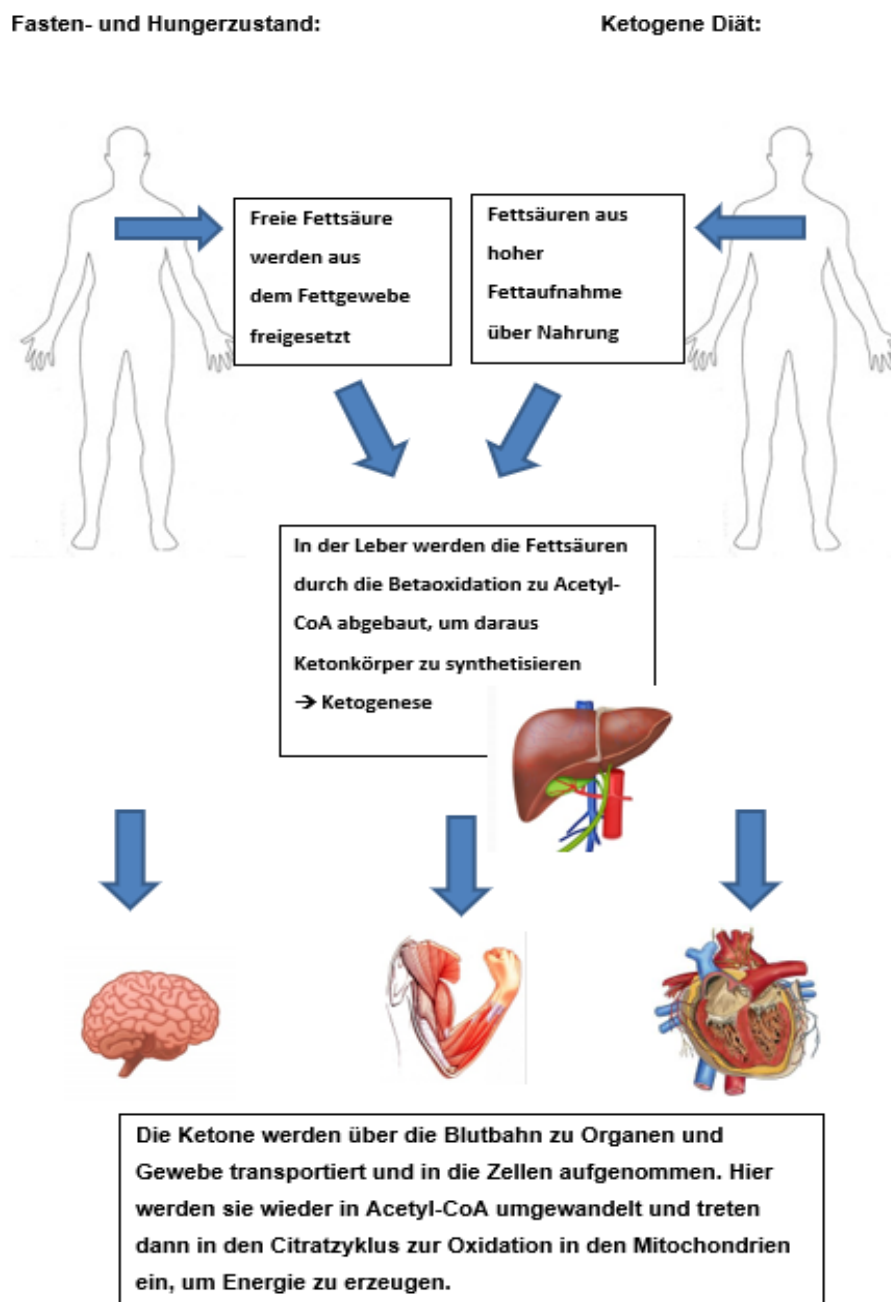


Abbildung 2: Übersicht der metabolischen Wirkung einer Ketose

Ketogenese:

Wenn unter normalen Stoffwechselbedingungen die Kohlenhydratzufuhr stark reduziert wird ($<50\text{g/Tag}$) oder gänzlich fehlt, führt dies zu einer Verringerung des Insulinspiegels und somit zu einer Verringerung der Lipogenese und Fetteinlagerung im Körper [7]. Nach wenigen Tagen sind die Glucosereserven für die Fettoxidation und Energiebereitstellung aufgebraucht. Fehlt Glucose im Stoffwechsel, kann nicht genügend Oxalacetat, welches für den Krebszyklus benötigt wird, gebildet werden. Dieses wird hauptsächlich aus Pyruvat hergestellt, was wiederum aus Glucose gewonnen wird. Eine normale Fettoxidation über die Zufuhr von Oxalacetat im Krebszyklus kann dadurch nicht stattfinden [7].

Da Fettsäuren die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, kann das zentrale Nervensystem Fett nicht als Energiequelle nutzen. Es verwendet deshalb im Normalzustand Glucose. Nach drei bis vier Tagen ohne ausreichende Kohlenhydratzufuhr ist das zentrale Nervensystem gezwungen, eine alternative Energiequelle zu finden: die Ketonkörper. Diese entstehen aus der Überproduktion von Acetyl-CoA in der Mitochondrienmatrix der Leber. Dieser Vorgang wird Ketogenese genannt. Unter normalen Bedingungen und adäquater Zufuhr von Kohlenhydraten über die Nahrung ist die Produktion von freiem Acetoacetat vernachlässigbar und wird schnell durch verschiedene Gewebe, insbesondere die Skelett- und Herzmuskeln, metabolisiert. Unter den Bedingungen der Überproduktion von Acetoacetat akkumuliert es oberhalb des Normalniveaus und wird teilweise in die zwei anderen Ketonkörper (HBO und Aceton) umgewandelt, was zur Ketonämie und Ketonurie führt [7, 8].

Unter normalen Bedingungen ist die Konzentration von Ketonkörpern sehr niedrig ($<0,3\text{mmol/l}$) im Vergleich zu Glucose ($\sim 4\text{mmol/l}$) [8]. Wenn die Ketonkörper eine Konzentration von circa 4mmol/l erreichen, werden sie vom Körper zur Energiegewinnung herangezogen. Dazu werden zwei Acetyl-CoA-Moleküle aus HBO gebildet, die schließlich in den Krebszyklus eingeschleust werden. Ketonkörper können mehr Energie produzieren als Glucose aufgrund ihrer metabolischen Effekte, wie das hohe chemische Potential von HBO, das zu einer Erhöhung der Adenosintriphosphat-Hydrolyse führt [8].

Während der Ketose bleibt der Blutglucosespiegel trotz reduzierter Kohlenhydratzufuhr in physiologischen Spiegeln [7]. Das resultiert aus der Bildung von Glucose aus glucogenen Aminosäuren und Glycerin. Bei der physiologischen Ketose erreicht die Ketonämie ein Maximum von $7\text{-}8\text{mmol/l}$. Sie wird nicht höher, da das zentrale Nervensystem die Ketonkörper anstelle von Glucose als Energiequelle effizient verwendet. Ausnahme ist die diabetische Ketoazidose, bei der Werte von über 20mmol/l bei gleichzeitiger Senkung des Blut-pH-Wertes auftreten können [6, 7].

2.3 Indikationen für die ketogene Diät

Die Hauptindikation für eine kD ist die pharmakoresistente Epilepsie im Kindes- und Jugendalter, also kein Ansprechen auf mindestens zwei fachkundig eingesetzte Antikonvulsiva [3]. Weitere Indikationen können ein Glukosetransporter-1-Defekt oder Pyruvatdehydrogenase-Mangel sein.

Auch bei folgenden Erkrankungen wurde eine kD zunehmend erfolgreich eingesetzt [3]:

- West-Syndrom
- Dravet-Syndrom
- FIRES (Febrile infection-related epilepsy syndrome)
- Doose-Syndrom (myoklonisch-astatische Epilepsie)
- Fokale pharmakoresistente Epilepsie zur Überbrückung vor Epilepsiechirurgie
- Mitochondriopathien mit isoliertem Komplex-I Defekt der Atmungskette

Bei den anschließenden Erkrankungen gibt es Einzelberichte zur Wirksamkeit einer kD [3]:

- isolierte metabolische Erkrankungen wie Glykogenose Typ III, V oder Succinat-Semi-Aldehyd-Dehydrogenase-Mangel
- epilepsieassoziierte metabolische Erkrankungen
- Autismus und bipolare Störungen
- Rett-Syndrom
- Landau-Kleffner-Syndrom
- Phosphofruktokinase-Mangel mit Arthrogrypose
- Tumorerkrankungen
- Morbus Alzheimer
- Morbus Parkinson

2.4 Kontraindikationen

Die Durchführung einer kD und ob diese für den jeweiligen Patienten geeignet ist, liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes. Folgende Krankheiten gelten als Kriterium, eine kD nicht durchzuführen [3]:

- Fettsäureoxidationsstörungen
- Ketogenesedefekte/Ketolysedefekte
- Gluconeogenesedefekte
- Hyperinsulinismus
- Pyruvatcarboxylasemangel
- Mangelnde Compliance von Patienten und Familie/ Schule etc.

Relative Kontraindikation:

Im Gegensatz zu den oben genannten absoluten Kontraindikationen kann eine kD bei folgenden Erkrankungen unter Umständen mit großer Vorsicht durchgeführt werden, wenn der behandelnde Arzt dies als sinnvoll erachtet [3]:

- Atmungskettendefekte
- Nephrolithiasis, renale tubuläre Azidose
- Leber-/Nieren-/ Pankreaserkrankungen
- Intermittierende Porphyrie
- Kardiomyopathie, kardiale Arrhythmien, Long-QT-Syndrom
- Osteoporose, Osteopenie
- ungeklärte metabolische Erkrankung
- Lipidstoffwechselstörungen
- Selenmangel
- Einnahme von Carboanhydrase-Hemmer

2.5 Nebenwirkungen der ketogenen Diät

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen einer kD sind Verstopfung (14%), Gewichtsverlust (13%), Wachstumsprobleme (13%), Anorexie (13%), Übelkeit/ Erbrechen (5%), Verhaltensprobleme oder Reizbarkeit (4%), erhöhte Cholesterin- oder Triglyceridwerte (4%), Lethargie (4%), Hypercalciurie (2,5%), erhöhte Leberenzyme (2,4%), Nephrolithiasis (1,9%), Durchfall (1,6%) und Hypoglykämie (1,3%) [4, 7].

Dehydration, Hypoglykämie, Ketoazidose und Ungleichgewichte der Elektrolyte gehören zu den häufigsten stoffwechselbedingten Nebenwirkungen von kDs [8]. Dehydration tritt häufiger auf, wenn die Ketose durch eine Fastenperiode initiiert wird. Durch eine schrittweise Einführung der kD lässt sich dies vermeiden. Fällt der Blutglucosespiegel zu stark ab, sodass eine Hypoglykämie auftritt, werden kohlenhydrathaltige Getränke wie Orangensaft verabreicht [8].

Zu den häufigsten gastrointestinalen Symptomen zählt die Obstipation, die durch die geringe Ballaststoffzufuhr auftritt [8]. Der extrem hohe Fettgehalt von kDs verlängert die Verweildauer der Nahrung im Magen. Dies kann Übelkeit und Erbrechen zur Folge haben. Weniger gastrointestinale Beschwerden treten bei einer kD mit dem Lipid zu Nicht-Lipid Verhältnis von 3:1 auf. In der Regel sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen temporär und erfordern keinen Abbruch der Diät [8, 9].

Zustände wie Fieber, Erbrechen oder Infekte können zu einem Flüssigkeitsmangel führen und dadurch eine Ketoazidose auslösen [3]. Dies sollte rechtzeitig durch eine erhöhte Flüssigkeitsmenge ausgeglichen werden.

Langzeitnebenwirkungen der Diät sind bisher noch unzureichend untersucht [3]. Das Wachstum bei Kindern unter einer kD scheint möglicherweise leicht beeinträchtigt zu sein. Die Gabe von kohlenhydratarmen Multivitaminpräparaten mit Calcium und Vitamin D wird daher empfohlen [10]. Ein potientiell Arteriosklerose-Risiko wird derzeit noch diskutiert, die wenigen bisherigen Daten sind allerdings widersprüchlich [3].

2.6 Einführung der ketogenen Diät

KDs als Therapie bei Krankheiten wie der refraktären Epilepsie werden in der Regel stationär eingeleitet [3]. Anwendung im klinischen Bereich findet vor allem die klassische kD. Der Krankenhausaufenthalt beträgt fünf bis sieben Tage, bei einer schwierigen Einleitung eventuell auch länger. Die Einleitung kann sowohl mit als auch ohne initiales Fasten erfolgen. Beim initialen Fasten werden die Ketose und die Anfallsfreiheit schneller erreicht. Findet die Einleitung ohne Fasten statt, wird schrittweise von Normalkost auf die kD umgestellt. Somit

entsteht die Ketose langsamer als unter Fasteneinleitung, wodurch seltener Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, eine Hyperketose oder Dehydratation auftreten. Blutglucose, Blut- und Urinketone sowie die Blutgase werden dabei regelmäßig bestimmt [2].

Nach Erreichen eines Blutketonwertes von $>2\text{mmol/l}$, spätestens aber nach 24 Stunden beim Säugling bzw. nach 48 Stunden beim Kleinkind oder Schulkind während des Fastens, wird die erste ketogene Mahlzeit (ein Drittel der Tagesmenge) im festgesetzten 4:1 oder 3:1 Verhältnis angeboten. Je nach Verträglichkeit wird die Menge innerhalb von zwei bis drei Tagen auf die volle Tagesmenge gesteigert. Alternativ kann auch das Verhältnis aller Mahlzeiten schrittweise (z.B. 1:1, 2:1, 3:1, 4:1) erhöht werden [1, 3].

2.7 Dauer der ketogenen Diät

Bei einer effektiven Anfallskontrolle von pharmakoresistenten Epilepsien kann die kD nach zwei Jahren langsam ausgeschlichen werden [4]. Der antikonvulsive Effekt kann auch nach Absetzen der Diät anhalten [11]. Zum Beenden der Diät sollte die Ketose langsam und schrittweise beendet werden durch Reduktion einer 4:1 Diät auf 3,5:1, 3:1, dann 2,5:1 usw. [3]. Zum Beenden der MAD wird die Kohlenhydratmenge circa jeden zweiten Tag um 5g gesteigert (10-15g/Woche), bis zum Erreichen der altersentsprechenden Empfehlung. Gleichzeitig wird die Protein- und Fettzufuhr angepasst [3].

2.8 Supplemente

Bei einer Ernährung mit der kD fehlen die meisten Vitamine, Calcium, Phosphor und Magnesium [3]. Deshalb sollten individuell, je nach Empfehlung für das jeweilige Alter (lt. D-A-CH- Referenzwerten) Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente bei allen kDs von Beginn an in Form von kohlenhydratfreien Präparaten supplementiert werden, um Mangelzustände zu vermeiden [1, 3].

2.9 Verlaufskontrolle

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus sollte die Ketose regelmäßig kontrolliert werden. Für Verlaufskontrollen ist die tägliche Messung der Ketonkörper im Urin mittels Teststreifen ausreichend. Nach Erreichen einer stabilen Ketose genügen stichprobenartige Kontrollen zwei- bis dreimal pro Woche. Nach einem Jahr stabiler Ketose können die Intervalle auf einen Abstand von sechs Monaten ausgedehnt werden [2, 5]. Es wird empfohlen, die kD mindestens drei Monate lang beizubehalten, um die Wirksamkeit beurteilen zu können [12]. Sprechen die Patienten durch eine Verringerung der Anfallshäufigkeit von $\geq 50\%$ auf die Diät an, sollte diese mindestens zwei Jahre lang fortgeführt werden.

3. Methoden

3.1 Arten von Studien

In das Review wurden randomisierte kontrollierte in-vivo-Studien inkludiert, die über die kD oder ähnliche diätetische Interventionen bei Menschen mit Epilepsie, T2DM und kardiovaskulären Risikofaktoren berichten und nach 1990 durchgeführt wurden. Ausgeschlossen wurden alle Studien mit geringerer Evidenz wie unkontrollierte Studien und in-vitro-Studien.

3.2 Arten von Teilnehmern

Die Teilnehmer der Studien waren Erwachsene und Kinder mit Epilepsie-Diagnose unabhängig von ihrem Anfallstyp oder Epilepsie-Syndrom, Erwachsene mit der Diagnose T2DM und kardiovaskulären Risikofaktoren.

3.3 Arten von Interventionen

Ketogene Diätgruppen:

Jede Diät zur Herstellung von Ketonen. Es gibt mehrere Formen der kD, die je nach dem einen unterschiedlichen Anteil der verschiedenen Lipide besitzt. Die zwei wichtigsten Vertreter der Diät sind die klassische kD und die MAD.

Kontrollgruppe:

Scheindiät als Kontrollbehandlung, von der angenommen wird, dass sie keinen Effekt auf die Verbesserung der Erkrankung hat.

Eine Diät, die energiereduziert ist und einen verminderten Fettanteil enthält, die aber keine Ketose induzieren kann.

3.4 Outcome-Parameter

Die nachfolgenden Endpunkte beziehen sich auf die in den inkludierten Studien genannten Outcome-Parameter und sind nach den jeweiligen Krankheitsbildern eingeteilt.

Epilepsie:

- Anfallsfreiheit (Verringerung der Anfallshäufigkeit um 100%)
- Anfallsreduzierung (Verringerung der Anfallshäufigkeit um 50% oder mehr)
- Nebenwirkungen
- Serum- HBO
- Serumacetoacetat
- Nüchternglucose
- Interleukin-1 β (IL-1 β)
- Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)
- Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA)
- C-reaktives Protein (CRP)
- Interleukin-10 (IL-10)

kardiovaskuläre Risikofaktoren:

- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Körpergewicht
- Fettsäureprofil: Triglyceride, low density lipoprotein Cholesterin (LDL-C) und high density lipoprotein Cholesterin (HDL-C)
- Body Mass Index (BMI)
- Serumketonkörper
- Nüchterninsulin
- Nüchternglucose
- Hämoglobin A1c (HbA1c)
- Taillenumfang
- BMI
- Körpergewicht
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Serumketonkörper
- Fettsäureprofil
- Hepatic glucose output

3.5 Suchmethoden zur Identifizierung von Studien

Eine elektronische Suche im Zeitraum von Juni bis September 2018 wurde an folgenden Online-Plattformen durchgeführt:

- Cochrane Zentralregister über RCTs
- MEDLINE (PubMed)

Es wurden nur Originalstudien mit vollem Textzugriff für das Review verwendet. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ohne Zugriff auf den vollen Text befindet sich im Anhang. Das Suchschema kam durch folgende Schlag- und Suchworteingabe zustande:

Suchstrategie:

- #1 „ketogenic diet“
- #2 „ketogenic diet cancer“
- #3 „ketogenic diet epilepsy“
- #4 „ketogenic diet diabetes“
- #5 „low carbohydrate diet“
- #6 „randomized cotrolled trial“
- #7 „in vivo“ oder „human“

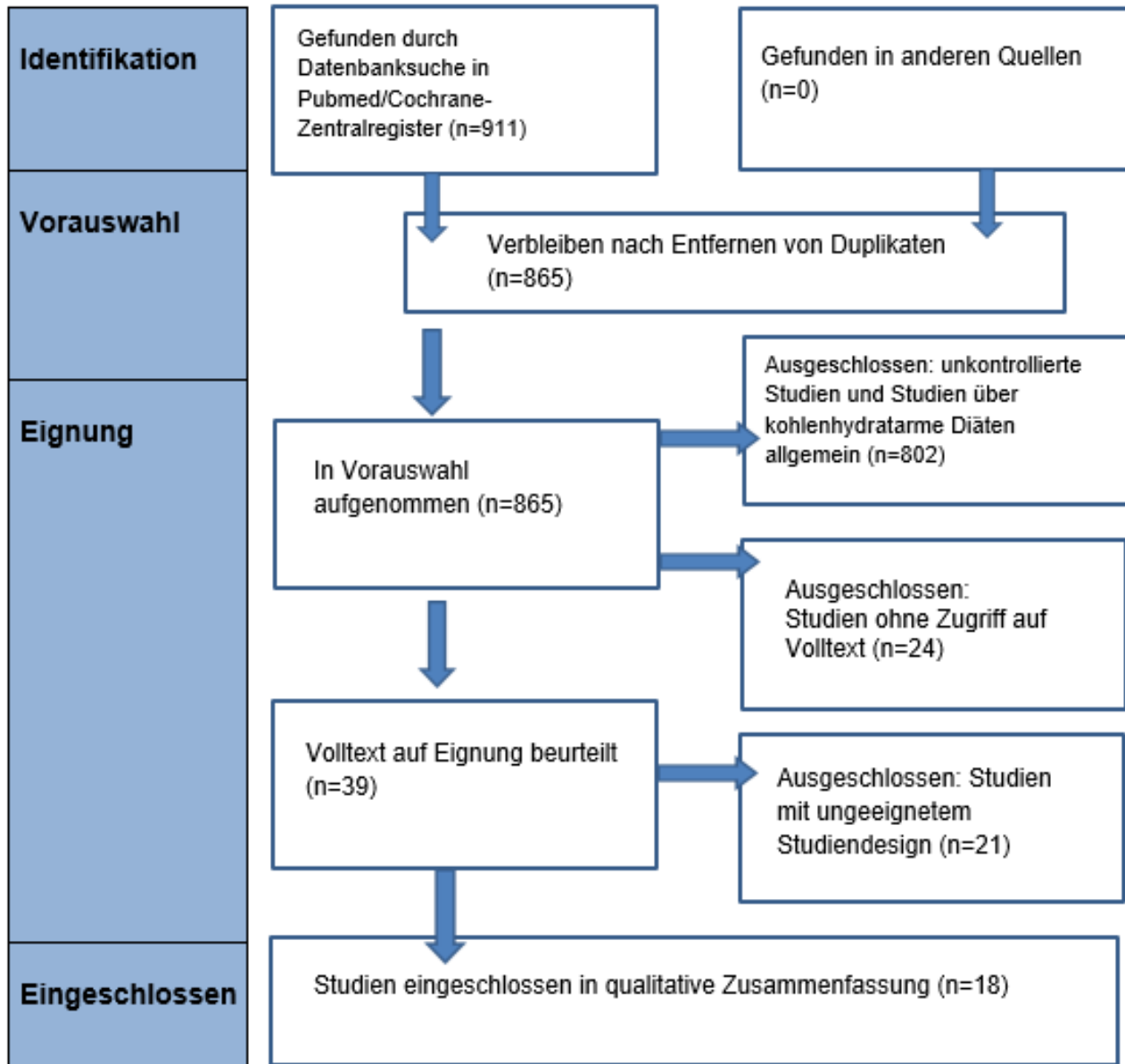
3.6 Qualitätsassessament

Um mögliche Bias festzustellen wurde das Risk-of-Bias-Tool (RoB-Tool) der Cochrane Collaboration verwendet [13]. Jedes dort enthaltene Qualitätskriterium wird mit „geringes Risiko für Bias“, „hohes Risiko für Bias“ oder „unklares Risiko für Bias“ bewertet. Dazu zählen folgende Bereiche:

1. Selection-Bias: Generierung der Randomisierungssequenz und verdeckte Gruppenzuteilung
2. Performance-Bias: Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal
3. Detection-Bias: Verblindung der Endpunkterhebung

4. Attrition-Bias: Unvollständige Daten zu Endpunkten
5. Reporting-Bias: Selektives Berichten
6. Andere Ursachen für Bias

3.7 Flussdiagramm der Literatursuche



4. Ergebnisse

Von Juni bis September 2018 wurden insgesamt 18 Studien im Erscheinungszeitraum von 1996 bis 2017 gefunden und in die Kategorien Epilepsie (n=7), kardiovaskuläre Risikofaktoren (n=3) und Diabetes mellitus Typ 2 (n=8) eingeteilt.

4.1 Epilepsie

Hintergrund: Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des Gehirns, die Menschen jeden Alters betrifft [14]. Etwa 50 Millionen Menschen auf der ganzen Welt leiden an Epilepsie. Somit gehört sie zu einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit. Ein epileptischer Anfall ist ein vorübergehendes Auftreten von Symptomen aufgrund einer pathologisch ungehemmten oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn. Die Anfälle äußern sich je nach Gebiet und Ausprägung erheblich. Sie reichen von nur kurz andauernden motorischen Auswirkungen über Aussetzer, Abläufe mit Zuckungen einer Extremität bis hin zu komplexeren Bewegungs- und Bewusstseinssepsiden und zu klassischen tonisch-klonischen Anfällen [14]. Die Ursachen der Epilepsie sind umfassend und reichen von genetischen Dispositionen (z.B. Ionenkanal- oder Transmitterzeptormutationen, tuberöse Sklerose) über verschiedene Stoffwechseldefekte, angeborene und perinatal erworbene Hirnfehlbildungen/-schäden, Entzündungs- und Traumafolgen bis hin zu Hirntumoren, vaskulären Läsionen, etc. [15]. Die häufigste Form der Epilepsie, die sechs von zehn Personen mit dieser Störung betrifft, wird idiopathische Epilepsie genannt und hat keine erkennbare Ursache. Epilepsie mit bekannter Ursache wird sekundäre Epilepsie oder symptomatische Epilepsie genannt. Die Ursache für sekundäre (oder symptomatische) Epilepsie können sein: Hirnschädigungen durch pränatale oder perinatale Verletzungen (z.B. Sauerstoffverlust oder ein Trauma während der Geburt, niedriges Geburtsgewicht), angeborene Anomalien oder genetische Zustände mit assoziierten Hirnfehlbildungen, schwere Kopfverletzungen, Schlaganfälle, die die Menge an Sauerstoff auf das Gehirn beschränkt, Infektionen des Gehirns wie Meningitis, Enzephalitis, Neurozystizerkose, bestimmte genetische Syndrome oder Hirntumore [14].

Bis zu 70% der Kinder und Erwachsenen mit Epilepsie können durch eine tägliche Medikamentengabe von Antiepileptika erfolgreich behandelt werden, sodass ihre Anfälle vollständig kontrolliert werden können. Darüber hinaus können Arzneimittel nach zwei bis fünf Jahren erfolgreicher Behandlung und Anfallsfreiheit bei etwa 70% der Kinder und 60% der Erwachsenen ohne nachfolgenden Rückfall abgesetzt werden [14].

Seit den 1920ern wurde die kD als ein wirksames Mittel bei der Behandlung schwerer Epilepsien im Kindesalter anerkannt. Somit gibt es zahlreiche Forschungen und klinische Versuche, um die praktische Nützlichkeit einer kD zu demonstrieren. Trotz dieser langjährigen Untersuchungsperiode ist der Wirkungsmechanismus einer kD bei Epilepsie bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt, um ihn zu verstehen. Aktuell wird davon ausgegangen, dass die chronische Ketose das zerebrale Energieniveau anhebt, vermehrt und inhibitorische Neurotransmitter wie Gamma-Aminobuttersäure sowie die Entstehung freier Sauerstoffradikale vermindert [16]. Auch die Kohlenhydratrestriktion und die Ketonkörper als solche werden als direkter antikonvulsiver Mechanismus diskutiert [2]. Vermutlich bewirkt eine komplexe Interaktion mehrerer Effekte, welche die synaptische Funktion stabilisieren und damit die zerebrale Krampfbereitschaft senken, den antikonvulsiven Effekt ketogener Diäten.

Obwohl die Wirkmechanismen nicht klar sind, gilt die kD zusammen mit der medikamentösen Therapie inzwischen als Bestandteil eines integrativen Ansatzes in den großen Epilepsiezentren der ganzen Welt [15]. Durch eine kD kann die Medikamenteneinnahme verringert werden und die damit einhergehenden schweren Nebenwirkungen, die oft mit Antiepileptika verbunden sind, reduziert werden [17]. Allerdings wird in der Literatur auch häufig über Nachteile der kD berichtet, die sich durch eine schwierige Verträglichkeit der Diät und teils hohen Abbruchraten (zwischen 7-56%) bemerkbar machen [18, 19].

Studien zu verschiedenen Formen der ketogenen Diät

Klassische ketogene Diät: Unterschiede zwischen dem Lipid zu Nicht-Lipid Verhältnis 4:1 vs. 3:1:

Seo et al. verglichen in ihrer Studie, ob es Wirkungsunterschiede einer kD mit dem Verhältnis 3:1 zu 4:1 gibt [20]. Dazu wurden 67 Kinder mit refraktärer Epilepsie randomisiert und jeweils einer 3:1 kD oder einer 4:1 kD zugeteilt. Die kD begann mit einem Drittel der benötigten Kalorien am ersten Tag, zwei Drittel am zweiten Tag und der vollen Kalorienzufuhr ab dem dritten Tag, ohne vorherige Nüchternheit oder Flüssigkeitsbeschränkung. Nach drei Monaten war die antiepileptische Wirksamkeit bei der 4:1 Diät höher als bei der 3:1 Diät ($p < 0,05$). 22 von 40 Probanden (55%), die eine 4:1 Diät und 11 von 36 Probanden (30,5%), die eine 3:1 Diät erhielten waren anfallsfrei. Die Toleranz der Probanden der 3:1 kD war besser als bei den Probanden der 4:1 Diät. Gastrointestinale Symptome wurden bei fünf Patienten (13,9%) mit der 3:1 Diät und 14 (35%) Patienten mit der 4:1 Diät beobachtet ($p < 0,05$). Der häufigste

nachteilige Laborbefund war Hypercholesterinämie, der in beiden Gruppen beobachtet wurde. Davon waren elf (30,6%) Patienten mit der 3:1 Diät und 16 (40,0%) Patienten mit der 4:1 Diät betroffen. Patienten, die mit der 4:1 Diät begannen und auf die 3:1 Diät wechselten, behielten die antiepileptische Wirksamkeit bei, während die Umstellung von Patienten, die unter der 3:1 Diät nicht anfallsfrei waren, auf ein 4:1 Verhältnis eine erhöhte Anfallsreduktion hervorrief. Komplikationen der kD und Laborparameter unterschieden sich nicht sign. zwischen den beiden Gruppen. 35 (87,5%) der Patienten, die mit der 4:1 Diät und 30 (83,3%) der Patienten, die mit der 3:1 Diät begannen, konnten die kD für sechs Monate aufrechterhalten ($p>0,05$) [20].

Klassische ketogene Diät vs. MCT ketogene Diät:

Neal et al. untersuchten die Wirksamkeit und Verträglichkeit der klassischen kD verglichen mit der MCT kD [21]. Dazu wurden 125 Probanden randomisiert und einer klassischen kD ($n=61$) oder MCT kD ($n=64$) zugeteilt. Die klassische kD wurde mit einem Lipid zu Nicht-Lipid Verhältnis von 2:1 begonnen und allmählich auf ein Verhältnis von 4:1 erhöht. Die MCT Diät bestand im Durchschnitt aus ca. 12-15% Kohlenhydraten, 10% Eiweiß und 30% LCT-Fetten. Das MCT-Fett wurde schrittweise über einen Zeitraum von sieben bis zehn Tagen von 40-45% auf 60% des Gesamtenergiebedarfes erhöht (wenn notwendig und toleriert). Kohlenhydrate wurden nur reduziert, um die Ketose zu verbessern, wenn eine Erhöhung der MCT-Fette wegen schlechter Toleranz nicht möglich war. Beide Diäten wurden vollständig mit Vitaminen und Mineralstoffen ergänzt. Der Proteinbedarf wurde anhand der angegebenen Mindestanforderungen der WHO für das jeweilige Alter festgelegt.

Nach sechs Monaten erhöhten sich die HBO-Werte sign. stärker bei Kindern der MCT kD, als bei Kindern unter der klassischen kD ($p<0,01$). Dies war nach zwölf Monaten für Acetoacetat der Fall. Es gab keine sign. Unterschiede in der Verträglichkeit, ausgenommen von vermehrten Berichten über Energiemangel bei der klassischen kD (nach drei Monaten) und Erbrechen (nach zwölf Monaten). Außerdem gab es keine statistisch sign. Unterschiede in der Anfallshäufigkeit zwischen den beiden Gruppen (klassische kD: 40,8% vs. MCT kD: 53,2%; $p>0,05$). Nach dreimonatiger Behandlung konnte bei 26 Kindern mit klassischer kD und 27 Kindern mit MCT Diät die Dosis der Antiepileptika-Medikation herabgesetzt werden ($p=0,841$). Nach zwölf Monaten unterbrachen 57 Kinder (46%) die Behandlung mit den beiden Diätformen. Die Gründe für das Abbrechen waren die fehlende Wirksamkeit der Diät oder Nebenwirkungen [21].

Modifizierte Atkins Diät vs. normale Ernährung:

Sharma et al. untersuchten die Wirksamkeit der MAD [22]. Dazu wurden Kinder im Alter von zwei bis 14 Jahren randomisiert und für einen Zeitraum von drei Monaten entweder zur MAD oder zur Gruppe mit normaler Ernährung ohne diätetische Einschränkungen eingeteilt. In der Gruppe der MAD war die Kohlenhydrataufnahme auf 10g/Tag beschränkt. Die Teilnehmer wurden zu einer hohen Aufnahme von Fett ermutigt, die Proteinaufnahme war nicht eingeschränkt und es gab keine Kalorienbeschränkung. Jedes Kind erhielt zusätzlich ein zuckerfreies, fettlösliches Vitamin- und Calciumpräparat. Die Kinder der Kontrollgruppe ernährten sich normal, ohne zusätzliche Nahrung und behielten ihre antikonvulsive Medikation bei.

Der durchschnittliche prozentuale Anteil der Anfälle im Vergleich zum Ausgangswert nach drei Monaten betrug 59% in der Diätgruppe im Vergleich zu 99,5% in der Kontrollgruppe ($p=0,003$). Der Anteil der Kinder mit $>90\%$ Anfallsreduktion (MAD: 30% vs. normale Ernährung: 7,7%; $p=0,005$) und $>50\%$ Anfallsreduktion war in der Gruppe mit MAD sign. höher (MAD: 52% vs. normale Ernährung: 11,5%; $p<0,001$). Fünf Kinder dieser Gruppe waren nach drei Monaten anfallsfrei im Vergleich zu 0 Kindern in der Kontrollgruppe. Die häufigste Nebenwirkung der MAD war Obstipation, was bei 46% der Kinder beobachtet wurde. Andere Nebenwirkungen waren Anorexie (18%), Lethargie (6%) und Erbrechen (10%). Eltern von 23 Kindern mit MAD berichteten von verbesserter Aufmerksamkeit und Interaktion [22].

Klassische ketogene Diät vs. modifizierte Atkins Diät:

Kim et al. wollten mit ihrer Studie die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer klassischen kD mit der MAD zur Behandlung von refraktärer Epilepsie im Kindesalter vergleichen [23]. Dazu wurden 104 Patienten im Alter von eins bis 18 Jahren randomisiert und der jeweiligen Diätgruppe zugeteilt. Alle Patienten der kD Gruppe erhielten eine diätetische Therapie mit einer schrittweisen Einführung zum Lipid zu Nicht-Lipid Verhältnis von 4:1. Die Patienten der MAD Gruppe erhielten im ersten Monat 10g/Tag Kohlenhydrate, außerdem wurde empfohlen, die Kalorienzufuhr auf 75% der empfohlenen Tagesmenge zu beschränken. Patienten mit übermäßiger Lethargie wurde eine 100kcal-Zugabe während der ersten drei Monate der Therapie erlaubt. Darüber hinaus wurden die Diäten aller Patienten in beiden Gruppen mit Multivitaminen, Calcium, Vitamin D und L-Carnitin ergänzt.

Die Gruppe der klassischen kD hatte nach drei Monaten (kD: 38,6% vs. MAD: 47,9%; $p=0,29$) und nach sechs Monaten (kD: 33,8% vs. MAD: 44,6%; $p=0,26$) eine gering höhere, nicht sign. Responderrate im Vergleich zur MAD Gruppe ($p>0,3$). Bei Patienten im Alter von ein bis zwei Jahren, die eine klassische kD konsumierten, waren die Raten der Anfallsfreiheit nach drei Monaten günstiger, als bei denjenigen, die eine MAD konsumierten (kD: 53% vs. MAD: 20%; $p=0,047$). Nach sechs Monaten waren noch 53% der kD Gruppe und 25% der MAD Gruppe anfallsfrei ($p=0,1$). Vorteile in Bezug auf eine bessere Verträglichkeit und weniger starke Nebenwirkungen wurden bei der MAD Gruppe beobachtet. Sechs (14%) der 51 Patienten, die in die kD Gruppe eingeteilt worden waren, setzten die Diät wegen lebensbedrohlicher oder störender Nebenwirkungen nicht fort. Drei dieser Patienten brachen aufgrund einer metabolischen Azidose ab, zwei Patienten aufgrund der Entwicklung einer schweren Infektion, ein Patient wegen Nephrolithiasis und ein Patient wegen Osteoporose. Acht Patienten (16%) in der kD Gruppe und acht Patienten (15%) in der MAD Gruppe brachen die Diäten aufgrund von Intoleranz ab. Zwei Patienten (4%) in der kD Gruppe und sechs Patienten (11%) in der MAD Gruppe beendeten aufgrund einer eingeschränkten oder negativen Wirksamkeit die Therapie [23].

In einer dänischen Studie von Miranda et al. wurde die Wirkung einer MAD prospektiv an 33 Kindern mit refraktärer Epilepsie untersucht und mit den Daten von 50 Kindern, die zuvor mit der klassischen kD behandelt wurden, verglichen [24]. Die MAD wurde mit 10g Kohlenhydraten pro Tag begonnen und konnte bei guter Anfallskontrolle auf bis zu 15-20g/Tag gesteigert werden. Die Kalorien, Eiweiß und Mahlzeitenfrequenz wurden nicht beschränkt. Eine hohe Fettaufnahme wurde empfohlen. Dabei sollte mehr pflanzliches Fett als tierisches Fett verwendet werden. Außerdem erhielten die Probanden täglich ein Vitamin- und Calciumsupplement.

Alle Patienten erreichten innerhalb der ersten Woche eine Ketose (im Mittel $2,5\text{mmol/l} \pm 0,8-4,4\text{mmol/l}$ HBO). Nach drei Monaten waren 52% der MAD-Patienten Responder, darunter 42%, die eine Anfallsreduktion von $>90\%$ hatten. Nach sechs Monaten waren noch 39% Responder. Insgesamt blieben 52% mindestens zwölf Monate bei der MAD. Obwohl die Patienten der kD Gruppe eine höhere Tendenz zu Respondern aufwies, erreichte dies nicht das Signifikanzniveau. Nach sechs Monaten waren 39% unter einer MAD und 60% unter der klassischen kD Responder. Insgesamt wurden während der Diät keine sign. Reduktionen von Medikamenten durchgeführt. Sechs Kinder (18%) profitierten jedoch von Medikamentenreduktionen (vier wurden von zwei auf ein Medikament reduziert, ein Kind wurde aus der Medikation genommen und bei einem Kind konnte die Medikamentendosis

reduziert werden). Die Messungen von freiem Cholesterin, Triglyceriden, LDL-C und HDL-C in der MAD Gruppe zeigten keine sign. Erhöhungen oberhalb der Referenzwerte bei 94% der Kinder. Nur bei zwei Patienten wurde vereinzelt ein Cholesterinwert gemessen, der höher als 8mmol/l war und anschließend bei der nächsten Messung wieder unter 8mmol/l abfiel. Nach zwölf Monaten blieben noch 17 (52%) MAD-Patienten zur Auswertung übrig, von denen 27% Responder waren [24].

Auch Porta et al. führten eine Studie zum Vergleich der klassischen kD durch, die sie mit den Daten von 27 Kindern retrospektiv verglichen [25]. Die klassische kD wurde ohne anfängliches Fasten und Flüssigkeitsrestriktion eingeführt. Die gesamte Kalorienmenge wurde gestaffelt und innerhalb von drei Tagen (Tag 1: 1/3, Tag 2: 2/3 und Tag 3: 3/3) verabreicht. Alle Patienten erhielten die kD mit einem Lipid zu Nicht-Lipid Verhältnis von entweder 4:1 oder 3:1. Die MAD bestand aus 60% Fett, 30% Eiweiß und 10% Kohlenhydraten und wurde ebenfalls ohne anfängliches Fasten eingeführt. Im ersten Monat waren die Kohlenhydrate auf 10g/Tag begrenzt, konnten jedoch in Intervallen von mindestens einem Monat um 5g/Tag erhöht werden. Wenn Schwierigkeiten mit der Beschränkung der Kohlenhydrate auftraten, konnten die Kohlenhydrate bis zu einem Maximum von 10% pro Tag gesteigert werden.

Nach drei Monaten verzeichneten elf von 17 (64%) Patienten unter der klassischen kD, verglichen mit zwei von zehn (20%) Patienten unter der MAD eine Anfallsverbesserung ($p=0,03$). Nach sechs Monaten gab es keine sign. Unterschiede (kD: 7/17 (41%) vs. MAD: 2/10 (20%); $p=0,24$) mehr. Bei zwei Patienten wurde die klassische kD nach fünf bzw. elf Monaten durch die MAD ersetzt. Als Nebenwirkung wurden leichte Verdauungsstörungen bei drei Probanden beobachtet. Nach zwölf Monaten befolgten noch 29% der Patienten die klassische kD und 20% der Patienten die MAD [25].

Studie zur schrittweisen Einführung einer ketogenen Diät vs. Fasten:

Bergqvist et al. untersuchten, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit bei einer schrittweisen Einführung der klassischen kD oder einer Standard-Initiation, der ein 24-48h-Fasten vorausgeht, gibt [9]. Dazu wurden Kinder im Alter von eins bis 14 Jahren mit therapierefraktärer Epilepsie randomisiert und einer Fasten-Gruppe oder einer Gruppe mit schrittweiser Einführung zugeteilt.

Anfangs wurde die Anfallshäufigkeit täglich für 28 Tage vor der Aufnahme aufgezeichnet und für die dreimonatige Studiendauer fortgesetzt. 48 Probanden, 24 in jeder Gruppe, wurden randomisiert. In der Fasten-Gruppe hatten 29% eine >90%ige Anfallsreduktion, 58% der Kinder eine >50%ige Reduktion der Anfälle und 21% waren anfallsfrei. In der Probandengruppe mit schrittweiser Einführung hatten 46% der Patienten eine >90%ige Anfallsreduktion, 67% eine Reduktion von >50% und 21% waren anfallsfrei. Beide Gruppen waren in der Wirksamkeit äquivalent ($p=0,033$). Nach drei Monaten betrug die durchschnittliche prozentuale Anfallsreduktionsrate bei der Fasten-kD 78% und bei der kD mit schrittweiser Einführung 94%. Kinder der Fasten-Gruppe verloren sign. mehr Gewicht ($p=0,006$) und hatten schwerere Episoden von Hypoglykämien ($p<0,001$) und mehr Behandlungen aufgrund von Azidosen und Dehydration. Die Ketose trat bei den Probanden in der Fasten-Gruppe früher ein, am Ende der Initiationsphase wurde jedoch kein Unterschied im Grad der Ketose durch Messungen der Serum-HBO-Spiegel gefunden [9].

4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hintergrund: Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Erkrankungen des Herzens und der Blutgefäße [26]. Sie umfassen koronare Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Erkrankungen, rheumatische Herzkrankheiten etc. Vier von fünf Todesfällen durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind auf Herzinfarkte und Schlaganfälle zurückzuführen. Zu den Risikofaktoren zählen: Hypertonie, Hyperglykämie und erhöhte Blutlipide, sowie Übergewicht und Adipositas [26].

Viele neuere Studien scheinen zu zeigen, dass die Reduktion von Kohlenhydraten (auf Niveaus, bei denen eine physiologische Ketose induziert wird) zu sign. Vorteilen der Blutlipidprofile führen kann [27-29]. Der Effekt einer sehr kohlenhydratarmen Diät scheint besonders Einfluss auf Triglyceride zu nehmen, es gibt aber auch sign. positive Effekte auf die Gesamtcholesterinreduktion und die Erhöhung des HDL-C. Darüber hinaus wurde berichtet, dass kDs die Größe und das Volumen von LDL-C erhöhen können. Dadurch verringert sich das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, da lediglich kleinere LDL-Partikel eine höhere Atherogenität aufweisen [4]. Trotz der positiven Forschungsergebnisse bestehen Bedenken hinsichtlich der negativen Auswirkungen einer kD auf Blutlipidprofile und kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche v.a. das LDL-C betreffen [30, 31]. Des Weiteren ist bekannt, dass direkte ernährungsbedingte Auswirkungen auf die gesamte endogene Cholesterinsynthese durch eine kD stattfindet. Das Schlüsselenzym HMG-CoA-Reduktase der Cholesterin-Biosynthese, an dem auch Statine wirken, wird durch Insulin aktiviert. Das bedeutet, dass ein

Anstieg der Blutglucose und folglich der Anstieg des Insulinspiegels zu einer erhöhten endogenen Cholesterinsynthese führt. Eine Reduktion der Kohlenhydrate in der Nahrung hat den gegenteiligen Effekt. Ergänzt durch die Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese bildet dies wahrscheinlich den Mechanismus, über den die physiologische Ketose Lipidprofile verbessern kann [32].

Neben den Blutlipiden rücken auch neuartige biochemische Marker, die mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung stehen, wie Adipozytokine und zelluläre Adhäsionsmoleküle weiter in den Fokus. Sie sind beteiligt an Prozessen wie systemischen Entzündungen, intrazellulärer Signalübertragung und Zellmigration und können somit die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen fördern [33]. Adipozytokine werden aus Fettzellen ausgeschieden und regulieren Stoffwechselwege im Körper [34-36].

Auch in der Kohortenstudie „Nurse's Health Study“ wurde festgestellt, dass Diäten mit niedriger glykämischer Belastung über einen Zeitraum von 20 Jahren mit einem niedrigeren Herzinfarktrisiko verbunden sind [37]. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass Menschen ihre Kalorienaufnahme insgesamt reduzieren, wenn sie angewiesen werden, die Aufnahme von Kohlenhydraten ohne Erwähnung der Kalorienaufnahme auf ein niedriges Niveau zu beschränken [30].

Studien ketogener Diäten bei kardiovaskulären Risikofaktoren:

Paoli et al. stellten die Hypothese auf, dass eine ketogene Mittelmeerdiät mit Phytoextrakten in Kombination mit einer Omega-3-Supplementierung positive Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und Entzündungen haben könnte [38]. Sie analysierten dazu 34 männliche, übergewichtige Probanden im Alter zwischen 25 und 65 Jahren, die insgesamt gesund waren. Die Probanden folgten vier Wochen lang einem ketogenen Diätprotokoll und wurden in eine kD ohne Supplementation oder eine kD mit Omega-3-Supplementation zugeteilt. Die kD bestand aus einem kommerziellen Protokoll (KEMEPHY: ketogene Mittelmeerdiät mit Phytoextrakten). Die Nahrung bestand hauptsächlich aus Rindfleisch, Geflügel, Fisch, rohem und gekochtem grünen Gemüse ohne Einschränkungen, Aufschnitt, Eiern und Käse. Die erlaubten Getränke waren Tee, Mokka-Kaffee und Kräuterteeextrakte. Zu vermeidende Lebensmittel und Getränke waren Alkohol, Brot, Nudeln, Reis, Milch, Joghurt, löslicher Tee und Gerstenkaffee. Um die Einhaltung der Diät zu erleichtern, wurde jedem Probanden eine Vielzahl von speziellen Mahlzeiten auf Protein- und Ballaststoffbasis zu Verfügung gestellt.

Während der kD nahmen die Probanden außerdem jeden Morgen ein Multivitamin-Mineralstoff-Präparat ein.

Tabelle: Übersicht Energie- und Nährwertverteilung kD vs. kDO3

	Ketogene Diät Gruppe	Ketogene Diät+Omega3 Gruppe
Kcal/Tag	1187± 89	1218± 105
Protein (%)	43,4 ± 3,2	43,2 ± 4
Fett (%)	45,8 ± 4	53,7 ± 5,2
Kohlenhydrate (%)	10,8 ± 2,1	10,5 ± 1,8

Beide Gruppen zeigten eine sign. Abnahme des BMI (kD: -1,47kg/m² vs. kDO3: -1,21kg/m²; p<0,05) und der Fettmasse (kD: -5,4kg vs. kDO3: -5,9kg; p<0,005) mit ähnlichen Ergebnissen in kD und kDO3, während die fettfreie Körpermasse keine sign. Veränderungen aufwies. Beide Gruppen zeigten eine Abnahme des Gesamtcholesterins (kD: -15,97mg/dl vs. kDO3: -17,87mg/dl) und LDL-C (kD: -9,81mg/dl vs. kDO3: -9,42mg/dl) ohne sign. Unterschied zwischen beiden Gruppen. Das HDL-C zeigte jeweils keine sign. Veränderung bei beiden Diäten. Triglyceride nahmen in beiden Gruppen sign. ab, mit einer größeren Abnahme bei kDO3 (kD: -40,54mg/dl vs. kDO3: -45,25mg/dl; p<0,05). Auch der Insulinspiegel nahm zwischen den beiden Gruppen sign. ab (kD: -1,9µIU/ml vs. kDO3: -4,8µIU/ml; p<0,05). Adiponektin stieg nur in der KDO3 Gruppe sign. an (kD: +0,65µg/ml vs. kDO3: +1,3µg/ml; p<0,05). IL-1β (kD: -0,89pg/ml vs. kDO3: -1,85pg/ml) und IL-6 (kD: -1,33pg/ml vs. kDO3: -2,9pg/ml, p<0,05) nahmen nur in der KDO3 Gruppe ab, während TNF-α (kD: -1,53pg/ml vs. kDO3: -2,43pg/ml; p<0,05) in beiden Gruppen abnahm, in der mit Omega-3 ergänzten Gruppe jedoch sign. stärker. Die entzündungshemmenden IL-1-RA und IL-10 zeigten keine sign. Veränderungen [38].

Foraker et al. führten eine weitere Studie durch, um kardiovaskuläre Marker bei übergewichtigen oder adipösen prämenopausalen Frauen zu untersuchen [39]. Diese wurden einer low-carb kD (VLCKD) oder einer low-fat Energiereduktionsdiät (VLED) zugeteilt.

Die VLCKD bestand aus 40% Kohlenhydraten, 30% Eiweiß und 30% Fett. Die VLED bestand aus 20% Fett, 20% Eiweiß und 60% Kohlenhydraten. Alle Frauen erhielten Beratungen in Bezug auf ihre jeweilige kalorienreduzierte Diät, zusammen mit einer individualisierten Verordnung über körperliche Aktivität, um den Gewichtsverlust zu fördern. Jeder Teilnehmer wurde dazu angewiesen, jeden Tag 10.000 Schritte zu gehen und die körperliche Aktivität zu steigern.

Die Blutdruck- und Blutlipidwerte innerhalb der Gruppen unterschieden sich nicht sign. ($p>0,3$). Das Gesamtcholesterin, LDL-C und HDL-C zeigten nichtlineare Trends über die Studiendauer ($p<0,01$). Anfänglich nahmen sie ab, kehrten jedoch nach Studienabschluss wieder auf ein Niveau zurück, das mit dem Ausgangswert vergleichbar war ($p>0,20$). Lediglich der systolische Blutdruck zeigte sign. Senkungen bei der Analyse beider Gruppen gemeinsam (-2mm/Hg ; $p<0,01$). Der diastolische Blutdruck und die Blutlipide zeigten bei beiden Gruppen keine sign. Veränderungen. Der letzten Studienuntersuchung standen noch 66% der Frauen, die an der VLED teilnahmen und 50% der Frauen, die an der VLCKD teilnahmen, zur Verfügung [39].

In der Studie von Hu et al. wurden die Auswirkungen einer VLCKD ($<40\text{g KH/Tag}$) gegenüber einer VLED ($<30\%$ Fett/Tag) auf Biomarker wie Entzündung, Adipozyten-Dysfunktion und endotheliale Dysfunktion in einer zwölfmonatigen klinischen Studie bei 148 übergewichtigen Erwachsenen untersucht [40]. Nach zwölf Monaten hatten die Teilnehmer der VLCKD einen sign. größeren Anstieg des Adiponektins (VLCKD: $+2544\text{ng/ml}$ vs. VLED: $+1208\text{ng/ml}$; $p=0,009$) und eine größere Abnahme des interzellulären Zelladhäsionsmolekül-1 ($p=0,031$) als bei einer VLED. Änderungen bei anderen Markern für kardiovaskuläre Krankheiten unterschieden sich nicht sign. zwischen den Gruppen. Im Durchschnitt verloren Teilnehmer der VLCKD Gruppe nach zwölf Monaten $5,3\text{kg}$ und Teilnehmer der VLED Gruppe $1,5\text{kg}$ [40].

4.3 Diabetes mellitus Typ 2

Hintergrund: T2DM resultiert aus der ineffektiven Insulinverwertung des Körpers [41]. Die Mehrheit der Menschen mit Diabetes mellitus auf der ganzen Welt leidet an der Typ-2-Form. Diese ist weitgehend das Ergebnis von übermäßigem Körpergewicht und körperlicher Inaktivität. Die Symptome können denen des Typ-1-Diabetes ähneln, sind jedoch oft weniger stark ausgeprägt. Infolgedessen wird die Krankheit häufig erst mehrere Jahre nach Beginn der Erkrankung diagnostiziert, wenn bereits Komplikationen aufgetreten sind. Als Prävention haben sich einfache Lebensstiländerungen als wirksam erwiesen, um das Auftreten von T2DM zu verhindern oder zu verzögern. Diese bestehen hauptsächlich aus dem Erreichen und Erhalten eines gesunden Körpergewichtes und körperlicher Aktivität von mindestens 30 Minuten pro Tag [41]. Die Überernährung und Umwandlung von Kohlenhydraten aus der Nahrung in Triglyceride, erhöht das Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen erheblich. Wenn die Kohlenhydrataufnahme auf ein Maß beschränkt ist, bei dem es nicht in

Fett umgewandelt wird, bessern sich die Anzeichen und Symptome der Insulinresistenz oder verschwinden oft vollständig [32]. Die Daten deuten darauf hin, dass sehr kohlenhydratarme Diäten und ausreichende körperliche Bewegung die Blutzuckerkontrolle verbessern und das Körpergewicht bei Personen mit T2DM verringern können [42]. Vor allem die Insulin-, Blutglucosespiegel und das HbA1c lassen sich durch eine VLCKD verbessern [43]. Auch die Wirksamkeit auf einen Gewichtsverlust durch eine VLCKD als Therapie bei adipösen Diabetikern wurde erfolgreich beobachtet [28]. Dieser Gewichtsverlust führt dazu, dass sich die Insulinsensitivität verbessert und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, die bei T2DM Patienten häufiger vorkommen, gesenkt wird [44].

Studien über ketogene Diäten bei Diabetes mellitus Typ 2:

Bereits 1996 wollten Gumbiner et al. feststellen, eine hoch-ketogene VLCKD die hepatische Glukoseproduktion und Hyperglykämien wirksamer reduzieren kann als eine niedrig-ketogene VLED bei adipösen Patienten mit nicht-insulinpflichtigem T2DM [45]. Dafür wurden sieben Patienten für drei Wochen einer hoch-ketogenen VLCKD und sechs Patienten für drei Wochen einer niedrig-ketogenen VLED unterzogen. Danach wurden die Diäten durch ein Cross-over für weitere drei Wochen gekreuzt, sodass alle Patienten beide Diäten durchliefen.

Nach den Baseline-Untersuchungen begannen alle Patienten mit der VLCKD oder VLED. Die Diät bestand aus Formulanahrung (als Pulver) plus in Wasser zugesetztes Distelöl. Die Diäten waren so konzipiert, dass das Energiedefizit bei allen Patienten gleich war. Alle Diäten enthielten 1,2g Eiweiß pro Kilogramm des Idealkörpergewichts. Der Kohlenhydrat- und Fettgehalt wurde so konzipiert, dass entweder eine Ketose induziert wurde (20% Kohlenhydrate, 25% Fett am Tag) oder diese unterdrückt wurde (78% Kohlenhydrate/Tag). Außerdem konsumierten alle Patienten 2l Wasser am Tag und nahmen energiefreie Ballaststoffpräparate zur Verhinderung von Obstipation ein.

Nach der Diät war der Gewichtsverlust nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Der orale Glucosetoleranztest war niedriger während der Behandlung mit der hoch-ketogenen VLCKD als mit der niedrig-ketogenen VLED. Außerdem gab es eine starke Korrelation zwischen basalem hepatischen Glucose-output und Nüchternplasmaketonkörpern. Im Gegensatz dazu waren keine Unterschiede von Nüchterninsulin, Plasmainsulin und C-Peptid-Konzentrationen zwischen den Gruppen erkennbar [45].

Westman et al. testeten, ob eine 24-wöchige VLCKD bei Patienten mit T2DM zu einer besseren glykämischen Kontrolle führen würde [46]. Dazu wurden 84 Probanden randomisiert und entweder einer VLCKD oder einer niedrig-glykämischen Energiereduktionsdiät (LGID) zugeteilt. Die VLCKD bestand aus <20g Kohlenhydraten/Tag, die Kalorienaufnahme wurde nicht eingeschränkt. Zugelassene Nahrungsmittel waren unbegrenzte Mengen tierischer Lebensmittel wie Fleisch, Fisch und Eier, begrenzte Mengen an Käse, Salat und nicht-stärkehaltigem Gemüse. Die Teilnehmer wurden aufgefordert täglich mindestens sechs Gläser energiefreier Flüssigkeit zu trinken. Außerdem wurde empfohlen zwei- bis dreimal täglich während der ersten zwei Wochen eine in Wasser gelöste Bouillon zu trinken, um mögliche Nebenwirkungen zu reduzieren. Die LGID bestand zu 55% aus Kohlenhydraten und enthielt 500 Kalorien weniger, als der individuell berechnete Gesamtenergiebedarf haben sollte.

Von Beginn bis zur 25. Woche war die Reduktion des Gewichtes und des HbA1c für die VLCKD höher als für die LGID Gruppe. Die VLCKD Teilnehmer verloren im Mittel 11,1kg Körpergewicht, während die LGID Teilnehmer 6,9kg verloren ($p=0,008$), obwohl die LGID-Teilnehmer eine geringere Gesamtenergiezufuhr hatten. Während der 24-wöchigen Interventionsdauer konsumierten die VLCKD Teilnehmer täglich 1550 ± 440 kcal, im Vergleich dazu konsumierten die LGID-Teilnehmer täglich 1335 ± 372 kcal. Der HbA1c der VLCKD Gruppe sank um 1,5% vs. 0,5% in der LGID Gruppe ($p=0,03$). Die Nüchtern-Blutglucose verbesserte sich für beide Gruppen gleichermaßen über die 24 Wochen. Zu Beginn der Studie nahmen 22 Probanden der LGID Gruppe und 20 Probanden der VLCKD Gruppe Medikamente ein. Am Ende der Studie war die Reduktion der Medikamente bei Teilnehmern der VLCKD Gruppe höher, als bei Teilnehmern der LGID Gruppe (VLCKD: 95,2% vs. LGID: 62% $p<0,01$) [46].

Eine Studie von Goday et al. bewertete die Kurzzeitsicherheit und Verträglichkeit einer VLCKD und einer VLED in einem interventionellen Gewichtsverlust-Programm einschließlich Lebensstil und Verhaltensmodifikation bei Patienten mit T2DM [47]. 89 Männer und Frauen im Alter von 30 und 65 Jahren mit T2DM und einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m² nahmen an dieser Studie mit einer Dauer von vier Monaten teil. 45 Probanden wurden der VLCKD und 44 Probanden der VLED zugewiesen. Jede Nahrungszubereitung der VLCKD enthielt 15g Eiweiß, 4g Kohlenhydrate, 3g Fett und drei spezifische Wirkstoffe (20µg Chrom, 0,8g Ginseng und 0,4mg Biotin) und stellte 90-100 kcal zu Verfügung. Diese Methode bestand aus drei Stufen: aktive Stufe, metabolische Stabilisierung und Erhaltungsstufe. Die aktive Stufe bestand aus einer sehr kalorienarmen Diät (600-800 kcal pro Tag), wenig Kohlenhydraten

(<50g pro Tag) und wenig Fett (~10g Olivenöl pro Tag). Die Menge an Proteinen mit hoher biologischer Wertigkeit lag zwischen 0,8g und 1,2g pro kg Körpergewicht.

Diese Methode erzeugt drei ketogene Phasen:

- In Phase eins aßen die Patienten fünfmal täglich Proteinzubereitungen mit einer hohen biologischen Wertigkeit und Gemüse mit niedrigem glykämischen Index
- In Phase zwei wurde eine der Protein-Portionen durch natürliches Eiweiß z.B. Fleisch/Fisch entweder zum Mittagessen oder zum Abendessen ersetzt
- In Phase drei ersetzte eine weitere Portion an natürlichem Eiweiß die zweite Portion der Zubereitung

Während dieser ketogenen Phasen wurden den Probanden Ergänzungen von Vitaminen und Mineralstoffen wie Kalium, Natrium, Magnesium, Calcium und Omega-3-Fettsäuren durch Supplemente bereitgestellt. Dieses aktive Stadium wurde beibehalten, bis die Patienten den größten Teil des Gewichtsverlustes erzielten. Daher waren die ketogenen Phasen in Abhängigkeit von den Patienten und dem Gewichtsverlustziel zeitlich variabel, sie dauerten jedoch insgesamt zwischen 30 und 45 Tagen.

Die Standard Diät zielte auf eine tägliche Energieeinschränkung von 500-1000kcal, entsprechend dem Grundumsatz jedes Individuums, ab. Die diätetische Zusammensetzung der Makronährstoffe sollte eine tägliche Aufnahme von <30% Fett, 10-20% Eiweiß und 45-60% Kohlenhydrate enthalten.

Der Test auf die Sicherheit und Verträglichkeit beinhaltete Parameter der Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin, Blutharnstoff, Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin und die Glomeruläre Filtrationsrate), Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Gesamt-Bilirubin), Plasma-Harnsäure und Kalium. Es gab keine sign. Unterschiede in den Laborsicherheitsparametern zwischen den beiden Studiengruppen. Veränderungen der Albumin-zu-Kreatinin-Ratio in der VLCKD waren nicht sign. und mit der Kontrollgruppe vergleichbar. Kreatinin und Blut-Harnstoff-Stickstoff änderten sich weder im Vergleich zum Ausgangswert noch zwischen den Gruppen sign. Gewichtsverlust und Verringerung des Taillenumfangs in der VLCKD (Gewicht: -14,7kg, Taille: -12cm) waren sign. größer als bei der Kontrollgruppe (Gewicht: -5,05kg, Taille: -5,4cm). Die Abnahme des HbA1c und der Nüchtern-Blutglucose war in der VLCKD Gruppe größer (HbA1c: -0,9%, Blutglucose: -28mg/dl) als in der Kontrollgruppe (HbA1c: -0,4%, Blutglucose: -17,2mg/dl), $p < 0,05$. Über 85% der Probanden der VLCKD Gruppe erzielten einen Gewichtsverlust von über 10% im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 16,7%. Bei den Blutlipiden wurde nach vier Monaten in beiden Ernährungsgruppen keine sign. Veränderung des Gesamtcholesterins, LDL-C und HDL-C

beobachtet. Die VLCKD induzierte jedoch eine sign. Abnahme der Triglyceride, was in der VLED Gruppe nicht beobachtet wurde (VLCKD: -35,9mg/dl vs. VLED: -17,8mg/dl, $p < 0,05$). Es gab keine sign. Unterschiede in den Labor-Sicherheitsparametern zwischen den beiden Gruppen [47].

Saslow et al. randomisierten 34 Erwachsene T2DM Patienten mit einem HbA1c von $>6,0\%$ und erhöhtem Körpergewicht (BMI >25) in eine VLCKD Gruppe oder eine VLED Gruppe mit mäßigem Kohlenhydratgehalt und eingeschränkter Kalorienzufuhr [48]. Alle Teilnehmer wurden außerdem ermutigt, körperlich aktiv zu sein. Die Probanden, die der VLCKD zugewiesen wurden, erhielten die Anleitung eine sehr kohlenhydratarme Diät mit einer Gesamtaufnahme von 20-50g Kohlenhydraten/Tag zu befolgen. Des Weiteren sollte der Blutketongehalt (gemessen an HBO) zwischen 0,5 und 3 mmol/l liegen.

Die Teilnehmer, die die alternative Diät befolgten, wurden dazu angehalten, ihren Fettkonsum zu senken und 500kcal/Tag der Gesamtenergiemenge weniger zu konsumieren, um einen Gewichtsverlust zu induzieren. Der Kohlenhydratgehalt sollte 45-50% der Gesamtkalorien pro Tag ausmachen.

Nach zwölf Monaten verringerten die Teilnehmer in der VLCKD Gruppe ihren HbA1c-Spiegel stärker, als die Teilnehmer der Kontrollgruppe (VLCKD: -0,5% vs. VLED: -0,2%, $p = 0,007$). Im Durchschnitt verloren die Teilnehmer der VLCKD nach zwölf Monaten 8,3% ihres Körpergewichtes, während die VLED Gruppe 3,8% ihres Körpergewichtes verloren (VLCKD: -7,9kg vs. VLED -1,7kg, $p < 0,001$). Ein Anstieg des LDL-C in der VLCKD Gruppe war nach sechs Monaten zu verzeichnen, der jedoch nach zwölf Monaten nicht mehr sign. war. Das Verhältnis von Triglyceriden zu HDL-C, welches ein Risiko für die koronare Herzkrankheit darstellt, nahm in der VLCKD Gruppe im Vergleich zur VLED Gruppe ab [48].

In einer weiteren Studie von Saslow et al. wurde ein Online-Interventionsprogramm zur Gewichtsreduzierung bei adipösen T2DM Patienten untersucht [42]. Die 32-wöchige Online-Intervention basierte auf früheren Empfehlungen der American Diabetes Association für ein Online-Diät-Programm, das auf einer Teller-Diät basiert.

Die VLCKD bestand aus einer reduzierten Kohlenhydratzufuhr von 20-50g pro Tag mit dem Ziel, die Kohlenhydrataufnahme auf ein Niveau zu beschränken, bei dem geringe Mengen an Ketonkörpern produziert werden und somit eine ernährungsbedingte Ketose induziert wird. Der Gesamtenergiebedarf wurde nicht eingeschränkt.

Die Teller-Diät, entwickelt nach dem „Create Your Plate“-Prinzip der American Diabetes Association, wurde modifiziert und für die Kontrollgruppe verwendet. Alle Portionen basierten auf einem 23 cm großen Teller. Die Hälfte des Tellers bestand aus nicht-stärkehaltigem Gemüse, ein Viertel aus kohlenhydrathaltigen Nahrungsmitteln und ein Viertel aus mageren proteinhaltigen Nahrungsmitteln. Teilnehmer dieser Gruppe wurden angewiesen 45% bis 50% des Gesamtenergiebedarfes aus Kohlenhydraten zu decken. Die üblich verzehrte Eiweißmenge sollte beibehalten werden und der Fettkonsum sollte allgemein gesenkt werden. Insgesamt sollte der Gesamtenergiebedarf um 500kcal reduziert werden.

Nach 32 Wochen verringerten die Teilnehmer der VLCKD Gruppe ihren HbA1c-Spiegel stärker als die Teilnehmer in der Kontrollgruppe (VLCKD: -0,8% vs. VLED: -0,3%; $p=0,002$). Auch der Gewichtsverlust der VLCKD Gruppe war größer als in der Kontrollgruppe (VLCKD: -12,7kg vs. VLED: -3kg; $p=0,001$). Mindestens 5% Gewichtsreduktion erlangten 90% der Teilnehmer verglichen mit 29% der Kontrollgruppe; $p=0,01$. Auch der Triglyceridspiegel konnte in der VLCKD Gruppe stärker gesenkt werden, als in der Kontrollgruppe (VLCKD: -60,1mg/dl vs. VLED: -6,2mg/dl; $p=0,01$) [42].

In einer weiteren Studie, die den Gewichtsverlust bei T2DM Patienten untersuchte, wurden die Teilnehmer zu einer VLCKD oder einer VLED zugeteilt [49]. Gardner et al. beobachteten dabei, wie sich diese Diäten auf die Insulinresistenz und den Gewichtsverlust von 61 Probanden mit einem BMI zwischen 28-40kg/m² auswirken.

Die VLED Gruppe wurde angewiesen täglich maximal 20g Gesamtfett zu sich zu nehmen. Die VLCKD Gruppe wurde angewiesen täglich maximal 20g Kohlenhydrate aufzunehmen. Ziel war es, innerhalb der ersten acht Wochen die niedrigste Fett- oder Kohlenhydrataufnahme zu erreichen. Die zweite Stufe bestand darin, langsam Fett oder Kohlenhydrate in Schritten von 5g/Tag zu der Diät hinzuzufügen und dann für ein bis vier Wochen diese Menge beizubehalten, bevor weitere 5g hinzugefügt wurden. Die dritte Stufe bestand darin, die niedrigste Fett- oder Kohlenhydratmenge herauszufinden, von der die Teilnehmer glaubten, sie langfristig beibehalten zu können. Die vierte Stufe bestand in der Förderung einer hohen Nährstoffdichte. Beide Diätgruppen erhielten ähnliche Anweisungen zur Trinkmenge, Verringerung der Zufuhr von zugesetztem Zucker, Weißmehlprodukten und zur Vermeidung von Transfetten. Es gab keine Einschränkung der Kalorienzufuhr.

Die Teilnehmer wurden je nach Insulinsensitivität (IS) oder -resistenz (IR) zunächst in zwei Gruppen eingeteilt. Aus diesen zwei Gruppen wurden dann wieder jeweils zwei Gruppen

gebildet: eine VLCKD Gruppe und eine VLED Gruppe, sodass am Ende vier Gruppen entstanden.

Der durchschnittliche Gewichtsverlust nach sechs Monaten war in allen vier Gruppen ähnlich und nicht sign. (VLCKD-IR: -9,6kg, VLCKD-IS: -8,6kg, VLED-IR: -7,4kg und VLED-IS: -10,4kg). Mit wenigen Ausnahmen haben sich die Risikofaktoren in allen Gruppen positiv verändert. Die Triglyceridkonzentrationen fielen in allen vier Gruppen, jedoch nicht sign. (VLCKD-IR: -35,1mg/dl, VLCKD-IS: -32,2mg/dl, VLED-IR: -34,1mg/dl und VLED-IS: -9,6mg/dl). Sowohl der diastolische als auch der systolische Blutdruck nahm für alle vier Gruppen ab, erreichte jedoch ebenfalls nicht das Signifikanzniveau. Zu Beginn der Studie erfüllten 40% der Teilnehmer die Kriterien des metabolischen Syndroms, was nach sechs Monaten insgesamt nur noch bei 15% der Fall war. Bei keinem der oben genannten Risikofaktoren wurden sign. Gruppenunterschiede nach sechs Monaten festgestellt. Die Veränderungen des LDL-C waren statistisch unterschiedlich zwischen den Gruppen, wobei ein Anstieg für die VLCKD und ein Rückgang für VLED unabhängig vom Insulinresistenz-Status war (VLCKD-IR: +6,5mg/dl, VLCKD-IS: +17,8mg/dl, VLED-IR: -14,4mg/dl und VLED-IS: -20,8mg/dl; $p=0,006$). Der durchschnittliche Nüchtern-Insulinspiegel nahm in allen Gruppen sign. ab (VLCKD-IR: -12,7 μ U/ml, VLCKD-IS: -3,8 μ U/ml, VLED-IR: -8,2 μ U/ml und VLED-IS: -4,5 μ U/ml; $p=0,003$) [49].

Jonasson et al. untersuchten die Effekte einer zweijährigen Diät auf Entzündungsmarker bei Patienten mit T2DM [50]. Die Probanden wurden randomisiert und entweder in eine VLED (55-60% Kohlenhydrate vom Gesamtenergiebedarf) oder eine VLCKD (20% Kohlenhydrate vom Gesamtenergiebedarf) zugeteilt.

Sowohl die VLED als auch VLCKD führten zu einer ähnlichen Verringerung des Körpergewichts nach sechs Monaten, während vorteilhafte Wirkungen auf die glykämische Kontrolle (Verringerung des HbA1c) nur in der VLCKD beobachtet wurden (VLCKD: -4mmol/mol vs. VLED: -1mmol/mol; $p<0,05$). Gesamtcholesterin und LDL-C änderten sich nicht sign. in beiden Gruppen. Das HDL-C erhöhte sich nur in der VLCKD Gruppe sign. von 1,1 mmol/l auf 1,2 mmol/l; $p<0,05$. Nach sechs Monaten waren die Spiegel von IL-1Ra (VLCKD: 978pg/ml vs. VLED: 1216pg/ml) und IL-6 (VLCKD: 2,15pg/ml vs. VLED: 3,39pg/ml) in der VLCKD Gruppe sign. niedriger als in der VLED Gruppe; beide $p<0,05$. Der BMI sank in der VLCKD Gruppe von 34 auf 32kg/m² ($p<0,001$) und in der VLCKD Gruppe von 32 auf 30kg/m² ($p<0,001$) [50].

Davis et al. untersuchten die Effektivität einer VLCKD oder VLED auf Gewichtsverlust und glykämische Kontrolle bei T2DM Patienten [51]. Dazu wurden 105 übergewichtige Erwachsene mit T2DM nach drei, sechs und zwölf Monaten untersucht.

Die VLCKD wurde nach der Atkins-Diät modelliert und mit einer zweiwöchigen Phase der Kohlenhydratrestriktion von 20-25g täglich in Abhängigkeit vom Ausgangsgewicht begonnen. Die VLED wurde dem Diabetes-Präventionsprogramm nachempfunden und sollte eine tägliche Fettmenge von 25% des Gesamtenergiebedarfes nicht überschreiten. Außerdem erhielten die Probanden Anweisung, jede Woche 2,5 Stunden an körperlicher Aktivität zu erreichen.

Während der ersten drei Monate verlor die VLCKD Gruppe durchschnittlich 1,7kg/Monat und in den Monaten drei bis zwölf durchschnittlich 0,23kg/Monat. Die VLED Gruppe verlor dagegen mit einer langsameren Rate von 1,2kg/Monat an Gewicht und blieb während der Monate drei bis zwölf mit einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von $<0,01\text{kg/Monat}$ stabil. Nach einem Jahr gab es in beiden Gruppen eine Gewichtsreduktion von 3,4%, der Gewichtsverlust war in beiden Gruppen gleich (VLCKD: $-3,1\text{ kg} \pm 4,8\text{kg}$ vs. VLED: $-3,1\text{ kg} \pm 5,8\text{kg}$). Es gab keine sign. Veränderung in HbA1c in beiden Gruppen nach einem Jahr. Ein Zusammenhang zwischen Medikamentenveränderungen und HbA1c wurde beobachtet, da Erhöhungen der Insulindosis oder Sulfonylharnstoffdosis mit etwas höheren HbA1c-Spiegeln assoziiert waren. Bei den insulinpflichtigen Teilnehmern war die Dosis in der VLCKD Gruppe um durchschnittlich 10 ± 14 Einheiten reduziert und nach zwölf Monaten um 4 ± 19 Einheiten in der VLED Gruppe erhöht ($p=0,12$). Von den Teilnehmern konnten 26% ihre Sulfonylharnstoffdosis reduzieren. Nach zwölf Monaten war eine Reduktion von $1,6 \pm 3,6\text{ mg}$ in beiden Gruppen zu beobachten.

Der systolische Blutdruck und der diastolische Blutdruck waren bei den Studiengruppen zu Studienbeginn ähnlich und änderten sich über die zwölf Monate nicht. Auch die Blutlipide unterschieden sich nicht sign. zwischen den Gruppen. Allerdings wurde eine stärkere Zunahme des HDL-C in der VLCKD Gruppe beobachtet (VLCKD: $0,16 \pm 0,27\text{mmol/l}$ vs. VLED: $0,06 \pm 0,21\text{mmol/l}$; $p=0,002$) [51].

5. Studiencharakteristika

Autor	Studientyp	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Epilepsie						
Seo et al. 2007	RCT	76 (36/40)	3:1 kD	4:1 kD	6 Monate	3:1 Verhältnis: 30,5% anfallsfrei 4:1 Verhältnis: 55% anfallsfrei; p=0,04
Neal et al. 2009	RCT	125 (64/61)	MCT kD	Klassische kD	12 Monate	MCT: 68,9% Responder klassisch: 66,5% Responder (p>0,05) Effektivität und Toleranz bei beiden Gruppen vergleichbar
Sharma et al. 2013	RCT	102 (50/52)	MAD	keine diätetische Einschränkung	3 Monate	MAD: 52% Responder Normale Ernährung: 11,5% Responder(p<0,001)
Kim et al. 2015	RCT	104 (53/51)	MAD	klassische kD	6 Monate	MAD: 44,6% Responder klassische kD: 33,8% Responder (p=0,26)
Miranda et al. 2011	CT	88 (33/55)	MAD	klassische kD	12 Monate	MAD: 60% Responder klassische kD: 39% Responder (p=0,06)
Porta et al. 2009	CT	27 (10/17)	MAD	klassische kD	6 Monate	MAD: 20% Responder klassische kD: 41% Responder (p=0,24)
Bergqvist et al. 2005	RCT	48 (24/24)	Beginn einer kD durch Fasten	Beginn einer kD ohne Fasten	3 Monate	Fasten: 58% Responder Kein Fasten: 67% Responder, weniger Gewichtsverlust, Hypoglykämien, Dehydratationen und Azidosen (p<0,05)

Autor	Studientyp	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Paoli et al. 2015	RCT	35 (18/17)	kD + Omega-3-Supplement	kD	4 Wochen	Gesamtcholesterin-, LDL-C- und Glukosespiegel sign. Reduktion bei beiden Gruppen kD03: sign. Verringerung bei IL-1 β , IL-6, TNF- α und Triglyceriden und Insulinspiegeln
Foraker et al. 2014	RCT	79 (38/41)	VLCKD	VLED	52 Wochen	Nichtlineare Abfälle der Blutlipide; kehrten zum Ursprungswert zurück
Hu et al. 2015	RCT	148 (75/73)	VLCKD	VLED	12 Monate	VLCKD: Anstieg Adiponektin (p=0,009) und Verringerung ICAM-1 (p=0,031)

Autor	Studientyp	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Diabetes mellitus Typ 2						
Gumbiner et al. 1996	Randomisierte Cross-over-Studie	13 (7/6)	VLCKD	VLED	6 Wochen	Gewichtsverlust nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen OGTT bei VLCKD Gruppe niedriger (p<0,05)
Westman et al. 2008	RCT	84 (38/46)	VLCKD	LGID	3 Monate	VLCKD: Verringerung HbA1c (-1,5% vs. -0,5%, p = 0,03), Körpergewicht (-11,1 kg vs. -6,9 kg, p = 0,008) und HDL-C (+5,6 mg/dl vs. 0 mg/dl, p<0,001) Diabetesmedikation bei 95,2% der VLCKD vs. 62% der LGID Teilnehmer reduziert oder eliminiert (p<0,01)
Goday et al. 2016	RCT	89 (45/44)	VLCKD	VLED	4 Monate	Höhere Reduktionen durch VLCKD auf Parameter wie: Gewichtsverlust, Taillenumfang, HbA1c, Blutglucose und Triglyceride (p<0,05)
Saslow et al. 2017	RCT	34 (16/18)	VLCKD	VLED	12 Monate	VLCKD: HbA1c -0,5% vs. VLED -0,2% (p=0,007), Gewichtsverlust -7,9kg vs. -1,7kg (p<0,001), höhere Reduktion der Medikamente (p<0,001)

Autor	Studientyp	Probanden	Intervention	Kontrollgruppe/ Placebo	Dauer	Relevante Resultate
Diabetes mellitus Typ 2						
Saslow et al. 2017	RCT	25 (13/12)	Online Interventionsprogramm mit VLCKD	Online Interventionsprogramm mit Standardempfehlungen	32 Wochen	VLCKD: größere Verringerung der HbA1c-Spiegel ($p=0,002$), der Triglyceride $-60,1\text{mg/dl}$ vs. $-6,2\text{mg/dl}$ und größerer Gewichtsverlust $-12,7\text{kg}$ vs. -3kg ($p<0,001$)
Gardner et al. 2015	RCT	61 (30/31)	VLCKD unterteilt in Insulinresistent/Insulinsensitiv	VLED unterteilt in Insulinresistent/Insulinsensitiv	6 Monate	Gewichtsverlust in allen Gruppen sign., $p=0,006$ Abnahme des Nüchtern-Insulinspiegels in allen vier Gruppen; $p<0,05$
Jonasson et al. 2013	RCT	59 (29/30)	VLCKD	VLED	2 Jahre	Ähnliche Gewichtsreduktion in beiden Gruppen VLCKD: IL-1Ra Erhöhung auf 978pg/ml vs. VLED: 1216pg/ml
Davis et al. 2009	RCT	105 (55/50)	VLCKD	VLED	12 Monate	Keine sign. Veränderung des HbA1c, Gesamtchol., Triglyceride, LDL-C und Blutdruck in beiden Gruppen VLCKD: Erhöhung HDL-C $+0,16\text{mmol/l}$ vs. VLED: $+0,06\text{mmol/l}$ ($p=0,002$)

6. Assessment von Verzerrungen nach dem RoB-Tool

	Selection-Bias		Performance-Bias	Detection-Bias	Attrition-Bias	Reporting-Bias	Andere Bias
Autor	Randomisierte Sequenzgeneration	Verdeckte Gruppenweisung	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	Verblindung der Endpunkterhebung	Unvollständige Daten zu Endpunkten	Selektives Berichten zu Endpunkten	
Epilepsie							
Seo et al. 2007							
Neal et al. 2009							
Sharma et al. 2013							
Kim et al. 2015							
Miranda et al. 2011							






































= geringes Risiko



















































= unklares Risiko



= hohes Risiko

	Selection-Bias		Performance-Bias	Detection-Bias	Attrition-Bias	Reporting-Bias	Andere Bias
Porta et al. 2009							
Bergqvist et al. 2005							
Kardiovaskuläre-Faktoren							
Paoli et al. 2015							
Foraker et al. 2014							
Hu et al. 2015							

	Selection-Bias	Performance-Bias	Detection-Bias	Attrition-Bias	Reporting-Bias	Andere Bias
Diabetes mellitus Typ 2						
Gumbiner et al. 1996						
Westman et al. 2008						
Goday et al. 2016						
Saslow et al. 2017						
Saslow et al. 2017						
Gardner et al. 2015						
Jonasson et al. 2013						
Davis et al. 2009						

7. Diskussion

In den vergangenen Jahren gab es bereits Reviews zur kDs als Therapie bei diversen Erkrankungen, welche sich jedoch hauptsächlich auf Epilepsie konzentrierten [52-54] oder sowohl Tierstudien als auch unkontrollierte Studien inkludierten [30, 32, 55-57].

Epilepsie:

Die erfassten Responderraten einer kD nach drei Monaten erreichten Werte von 30,5% - 65% in den eingeschlossenen Studien. Die unterschiedlichen Formen der kDs und Lipid zu Nicht-Lipid Verhältnisse lieferten dabei meist äquivalente Studienergebnisse. In der Studie von Seo et al. zeigte eine kD mit einem Lipid zu Nicht-Lipid Verhältnis von 4:1 jedoch eine größere antiepileptische Wirkung als ein Verhältnis von 3:1 [20]. Allerdings war die Ernährungstoleranz bei einem Verhältnis von 3:1 größer.

In der Studie von Bergqvist et al. wurde kein sign. Unterschied zwischen dem Beginn einer kD durch Fasten oder einer schrittweisen Einführung in Bezug auf die Responderraten gefunden [9]. Jedoch wurde über häufigere Nebenwirkungen wie Hypoglykämien, Azidosen, Dehydration und Gewichtsverlust bei der Einleitung einer kD durch Fasten berichtet. Die Ergebnisse legen nahe, dass bei Kindern mit refraktärer Epilepsie eine allmähliche Initiierung der kD zu weniger Nebenwirkungen führt und insgesamt besser toleriert wird, während die Wirksamkeit der kD erhalten bleibt [9].

Studien zur Wirksamkeit der MAD berichteten über Responderraten von bis zu $\leq 65\%$ und weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen, sowie einer besseren Akzeptanz der Diät im Vergleich zu einer klassischen kD [22-25]. Eine MAD als primäre Wahl für die Behandlung von therapierefraktärer Epilepsie bei Kindern könnte in Betracht gezogen werden, wobei die Gruppe um Kim et al. eine klassische kD als erste Behandlungsform bei Patienten unter zwei Jahren aufgrund ihrer Forschungsergebnisse als besser geeignet erachten [23]. Auch in dieser Studie berichten die Autoren, dass die Komplikationen einer klassischen kD oder einer MAD meist gastrointestinale Störungen, Energiemangel, Hyperurikämie, Dyslipidämie, Infektionen und Stoffwechselstörungen wie Azidose waren und bei der MAD seltener auftraten. So waren Hyperkalziurie, Nephrolithiasis und Osteopenie in der klassischen kD Gruppe während der späten Periode der Diät häufiger. Es konnte also kein definitiver Vorteil in Bezug auf die Wirksamkeit einer klassischen kD gegenüber der MAD festgestellt werden. Stattdessen hatte die MAD Vorteile einer besseren Verträglichkeit und weniger auftretenden Nebenwirkungen [23].

In fast allen eingeschlossenen Studien zu Epilepsie wurde die Wirksamkeit von Ernährungsinterventionen lediglich bei Kindern untersucht. Die Belege für den Einsatz diätetischer Interventionen bei Erwachsenen mit Epilepsie scheinen noch vereinzelt zu sein. Daher ist weitere Forschung nötig, um den Einsatz und die Wirksamkeit der kD bei erwachsenen Epilepsiepatienten zu beurteilen.

Insgesamt ist das Bias-Risiko für alle inkludierten Studien als relativ gering anzusehen. Allerdings wurden bei keiner der Studien die Teilnehmer oder das Studienpersonal verblindet, da dies unter den gegebenen Umständen schwer umsetzbar gewesen wäre. In der Studie von Seo et al. wurde die Generation der Randomisierungssequenz nicht ausführlich beschrieben [20]. Porta et al. und Miranda et al. wandten bei ihren Studien keine randomisierte Gruppenzuweisung an, was zu einem hohen Risiko für einen Selection Bias führt [24, 25]. Porta et al. und Bergqvist et al. weisen außerdem eine geringe Studienpopulationen (27 und 48 Teilnehmer) auf [9, 25]. Des Weiteren betrug die Studiendauer bei Bergqvist et al. und Sharma et al. lediglich drei Monate.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass sowohl die klassische kD als auch die MAD eine ähnliche Wirksamkeit bei Kindern mit refraktärer Epilepsie zu haben scheinen. Die klassische kD zeigt oft Trends zu höheren Responderraten, allerdings fiel die Toleranz und Verträglichkeit einer MAD in allen inkludierten Studien positiver aus.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Die drei inkludierten Studien zeigen, dass eine kD ähnliche Erfolge wie eine Energiereduktionsdiät erzielt. Paoli et al. zeigten im Vergleich zu den anderen zwei Studien sign. positivere Ergebnisse durch eine kD auf Parameter wie Gesamtcholesterin, LDL-C, Blutglucose, Triglyceride, Insulin, inflammatorische Zytokine und Adiponektin [38]. Im Gegensatz dazu kamen Foraker et al. und Hu et al. zu ähnlichen, aber nicht sign. Ergebnissen bei ihren Studien [39, 40]. Insgesamt erzielten aber alle Probanden, die eine kD erhielten, Verbesserungen des Körpergewichtes, Blutdruckes, der Blutlipide etc., ähnlich wie durch eine Energiereduktionsdiät. Somit sind die Ergebnisse einer VLCKD vergleichbar mit denen einer VLED.

Im Studiendesign von Paoli et al. [38] und Hu et al. [40] wurde lediglich angegeben, dass eine Randomisierung stattfand, jedoch nicht genau erläutert, wie diese durchgeführt wurde. Außerdem erhöhen die geringe Probandenzahl und ein kurzer Beobachtungszeitraum das Risiko für eine Verzerrung in der Studie von Paoli et al. Auch das Studienpersonal und

Studienteilnehmer konnten in diesen Studien nicht verblindet werden. Insgesamt ist das Bias Risiko als recht hoch einzustufen.

Diabetes mellitus Typ 2:

Bei den Studien wurden die Langzeiteffekte einer VLCKD oder VLED auf Körpergewicht, HbA1c und Lipidprofile bei Personen mit T2DM untersucht. Obwohl in vier von neun Studien sign. positivere Ergebnisse durch eine VLCKD erzielt wurden, konnten bei den übrigen fünf Studien keine sign. Unterschiede zwischen den beiden Diäten festgestellt werden. So zeigten die Studien von Westman et al., Goday et al. und Saslow et al., dass sich eine kD positiv auf Gewicht, HbA1c, HDL-C, Triglyceride, Blutglucosespiegel und die Diabetesmedikation auswirken kann (statistisch sign. im Vergleich zu einer VLED) [42, 46-48]. Es zeigte sich, dass sogar ein leichter Verlust von 5-10% des ursprünglichen Körpergewichts die Blutzuckerkontrolle, Hyperinsulinämie und andere metabolische Anomalien sign. verbessern kann. Die restlichen Studien zeigten keine Unterschiede in Bezug auf diese Faktoren. Durch beide Diätformen (VLCKD und VLED) ließen sich diabetesrelevante Parameter verbessern. In Bezug auf die Blutlipide berichteten zwei von acht Studien über stärkere Reduktionen der Triglyceride bei einer VLCKD [42,47] und zwei Studien über einen sign. Anstieg der HDL-C-Werte in dieser Gruppe [46,51]. Auch in Bezug auf eine Gewichtsreduktion wurden ähnliche Ergebnisse durch eine VLCKD oder eine VLED erzielt, wobei sich die Wirkung auf Entzündungsparameter unterschieden. Nur bei der VLCKD konnte der subklinische Entzündungszustand bei T2DM sign. verbessert werden [50].

Bewertungen hinsichtlich der möglichen negativen Auswirkungen der Mineralien- und Vitamingehalte gab es nicht. Eine VLCKD kann allerdings zu einer eingeschränkten Aufnahme von Ballaststoffen, Obst, Gemüse und Milchprodukten und somit zu einem Mangel an Mikro- und Makronährstoffen führen.

Daten zur Sicherheit der VLCKD zeigen, dass sie gut verträglich ist und eine medizinische Ernährungstherapie als Option für Patienten mit T2DM bietet. Die Diät hatte keine negativen Auswirkungen auf Parameter der Nierenfunktion (Plasma-Kreatinin, Blutharnstoff, Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin und die Glomeruläre Filtrationsrate), Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Gesamt-Bilirubin), Plasma-Harnsäure und Kalium [47].

Die Studienergebnisse von Gumbiner et al. sind mit einem hohen Risiko für Bias zu beurteilen, da sowohl die Studiendauer sehr gering war und die Studienpopulation extrem klein war [45]. Außerdem liegt ein Selection Bias vor, da keine Randomisierung durchgeführt wurde. Auch

die Studienergebnisse von Saslow et al. sind durch die kleine Studienpopulation von lediglich 34 bzw. 27 Teilnehmern kritisch einzustufen [42, 48]. Insgesamt sind die Studien mit einem relativ hohen Bias-Risiko einzuordnen.

8. Schlussfolgerung

Die kD ist eine effektive, aber sehr restriktive Diät, die immer unter medizinischer Überwachung durchgeführt werden sollte. Als Therapie bei refraktärer Epilepsie im Kindesalter konnte bei vielen Patienten eine hohe Anfallsreduktion, teilweise sogar bis hin zu Anfallsfreiheit, erreicht werden. Eine kD zur Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren konnte durch positive Erfolge belegt werden, allerdings führten Energiereduktionsdiäten mit einem moderaten Kohlenhydratanteil zu vergleichbaren Ergebnissen und sind weniger restriktiv. In Bezug auf T2DM liefern die inkludierten Studien gemischte Ergebnisse, da einerseits ähnliche Auswirkungen von kDs im Vergleich zu Energiereduktionsdiäten auf den Gewichtsverlust verzeichnet wurden, manche Studien aber sign. bessere Ergebnisse durch eine kD erzielen konnten. Mögliche positive Ergebnisse auf die Insulinspiegel, Nüchtern-Blutglucose oder HbA1c scheinen durch eine kD eher erreicht zu werden, als durch eine Energiereduktionsdiät alleine. In der Gesamtheit ist die kD eine sehr einschränkende Ernährungsweise, die häufig gastrointestinale Nebenwirkungen hervorruft und ein hohes Maß an Compliance erfordert.

Vor allem bei dem Krankheitsbild der refraktären Epilepsie im Kindesalter kann eine kD als wirkungsvoll angesehen werden. Die teils hohen Abbruchraten deuten aber darauf hin, dass die möglichen Nebenwirkungen wie gastrointestinales Beschwerden und die große Einschränkung der normalen Ernährung bei der Entscheidung für eine solche Ernährungsform nicht außer Acht gelassen werden sollten.

Es ist dringend notwendig, weitere Untersuchungen durchzuführen, um diese Ergebnisse zu bestätigen und um die Mechanismen einer physiologischen Ketose besser zu verstehen.

Literaturverzeichnis

1. Neal, Elizabeth et al. Guidelines for practical implementation of the ketogenic diet for dietary management of epilepsy and neurometabolic disease PART 1. Nestlé Health Science Vitaflo. 2012 [zitiert am 12.07.2018].
URL: <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/via/documents/ketogenic%20diet%20guidelines%20-%20part%201.pdf>.
2. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48(1):43-58.
3. Klepper J, Della Marina A, Elpers C, Feucht M, Leiendecker B, van Teefelen-Heithoff A, et al. S1-Leitlinie 022/021. Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie Ketogene Diäten Stand. 2014;4.
4. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Practical neurology*. 2016;16(3):208-14.
5. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008;49:37-41.
6. Schlieper CA. Grundfragen der Ernährung. Hamburg: Dr Felix Büchner - Handwerk und Technik. 19. Auflage. 2007; 265.
7. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *Journal of child neurology*. 2006;21(3):193-8.
8. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: a practical guide for pediatricians. *Pediatric annals*. 2016;45(12):e446-e50.
9. Bergqvist AC, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*. 2005;46(11):1810-9.
10. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Kriegler S, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Developmental medicine and child neurology*. 2002;44(12):796-802.
11. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia*. 2007;48(1):187-90.
12. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist A, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17.
13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.

14. World Health Organization. Epilepsy. 08.02.2018 [zitiert am 29.08.2018].
URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
15. Elger C, Berkenfeld R. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2017.
16. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatric neurology*. 2007;36(5):281-92.
17. Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia*. 2005;46(9):1533-8.
18. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatric neurology*. 2006;35(1):1-5.
19. Sharma S, Gulati S, Kalra V, Agarwala A, Kabra M. Seizure control and biochemical profile on the ketogenic diet in young children with refractory epilepsy—Indian experience. *Seizure*. 2009;18(6):446-9.
20. Hee Seo J, Mock Lee Y, Soo Lee J, Chul Kang H, Dong Kim H. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios—comparison of 3: 1 with 4: 1 diet. *Epilepsia*. 2007;48(4):801-5.
21. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1109-17.
22. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2013;54(3):481-6.
23. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(1):51-8.
24. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet? *Seizure*. 2011;20(2):151-5.
25. Porta N, Vallée L, Boutry E, Fontaine M, Dessein A-F, Joriot S, et al. Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet. *Seizure*. 2009;18(5):359-64.
26. World Health Organization. Cardiovascular disease. 17.05.2017 [zitiert am 19.11.2018]. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/.
27. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular

- risk factors in healthy women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(4):1617-23.
28. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(3):229-41.
 29. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*. 2009;44(4):297-309.
 30. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2006;166(3):285-93.
 31. Blackburn G, Phillips J, Morreale S. Physician's guide to popular low-carbohydrate weight-loss diets. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2001;68(9):761, 5-6, 8-9, 73-4.
 32. Paoli A, Rubini A, Volek J, Grimaldi K. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(8):789.
 33. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
 34. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(23):2749-69.
 35. Ng TW, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Barrett PH. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes*. 2005;54(3):795-802.
 36. Kanaya AM, Wassel Fyr C, Vittinghoff E, Harris TB, Park SW, Goodpaster BH, et al. Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):350-6.
 37. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(19):1991-2002.
 38. Paoli A, Moro T, Bosco G, Bianco A, Grimaldi KA, Camporesi E, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3) supplementation on some cardiovascular risk factors with a ketogenic Mediterranean diet. *Marine drugs*. 2015;13(2):996-1009.

39. Foraker RE, Pennell M, Sprangers P, Vitolins MZ, DeGraffinreid C, Paskett ED. Effect of a low-fat or low-carbohydrate weight-loss diet on markers of cardiovascular risk among premenopausal women: A randomized trial. *Journal of Women's Health*. 2014;23(8):675-80.
40. Hu T, Yao L, Reynolds K, Whelton PK, Niu T, Li S, et al. The effects of a low-carbohydrate diet vs. a low-fat diet on novel cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2015;7(9):7978-94.
41. World Health Organization. Diabetes. 30.10.2018 [zitiert am 19.11.2018]. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
42. Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, et al. An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Journal of medical Internet research*. 2017;19(2).
43. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *Journal of postgraduate medicine*. 2017;63(4):242-51.
44. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:391-406.
45. Gumbiner B, Wendel JA, McDermott MP. Effects of diet composition and ketosis on glycemia during very-low-energy-diet therapy in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(1):110-5.
46. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & metabolism*. 2008;5(1):36.
47. Goday A, Bellido D, Sajoux I, Crujeiras A, Burguera B, García-Luna PP, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & diabetes*. 2016;6(9):e230.
48. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutrition & diabetes*. 2017;7(12):304.
49. Gardner CD, Offringa LC, Hartle JC, Kapphahn K, Cherin R. Weight loss on low-fat vs. low-carbohydrate diets by insulin resistance status among overweight adults and adults with obesity: A randomized pilot trial. *Obesity*. 2016;24(1):79-86.
50. Jonasson L, Guldbrand H, Lundberg AK, Nystrom FH. Advice to follow a low-carbohydrate diet has a favourable impact on low-grade inflammation in type 2 diabetes compared with advice to follow a low-fat diet. *Annals of medicine*. 2014;46(3):182-7.

51. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson C, Stein D, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(7):1147-52.
52. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(2).
53. Bessone SK, Kossoff EHW. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy AU - Winesett, Steven Parrish. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2015;15(6):621-8.
54. Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Non-pharmacological interventions for people with epilepsy and intellectual disabilities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(9).
55. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*. 2017;9(5).
56. Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *BioMed research international*. 2014;2014.
57. Branco AF, Ferreira A, Simoes RF, Magalhaes-Novais S, Zehowski C, Cope E, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond. *European journal of clinical investigation*. 2016;46(3):285-98.

Anhang

Liste der ausgeschlossenen Studien ohne Volltext:

1.	Dozières-Puyravel B, François L, de Lucia S, Goujon E, Danse M, Auvin S. Ketogenic diet therapies in France: State of the use in 2018. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2018; 86:204-6.
2.	Vlachos D, Ganotopoulou A, Stathi C, Koutsovasilis A, Diakoumopoulou E, Doulgerakis D, Katsilambros N. A low-carbohydrate protein sparing modified fast diet compared with a low glycaemic index reduced calorie diet in obese type 2 diabetic patients. 2011. <i>Diabetologia</i> . 2011; 54: 355.
3.	Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. <i>Journal of Child Neurology</i> . 2008;23(7):758-61.
4.	Liu Y-MC, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. <i>Journal of the American Dietetic Association</i> . 2003;103(6):707-12.
5.	Oguni M, Inoue N, Takahata K, Koseki M. Is Modified Atkins Diet Therapy Applicable for Adults with Intractable Epilepsy Patients?-A Short Trial in Adult Volunteers. <i>Epilepsy & Seizure</i> . 2011;4(1):7-14.
6.	Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. <i>Epilepsia</i> . 2018; 59.
7.	Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Roy AG. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. <i>Seizure</i> . 2018;58:41-6.
8.	McDonald TJ, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, et al. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. <i>Seizure</i> . 2018; 60:132-138.
9.	Koutsovasilis A, Vlachos D, Diakoumopoulou E, Ganotopoulou A, Stathi C, Doulgerakis D, et al. A Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet Compared With A Low Glycemic Index Reduced Calorie Diet In Obese Type 2 Diabetic Patients: 731 accepted poster. <i>Obesity facts</i> . 2012;5:196.
10.	IJff DM, Postulart D, Lambrechts DA, Majoie MH, de Kinderen RJ, Hendriksen JG, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: a randomized controlled trial. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2016;60:153-7.

11.	Singh M, Gulati S, Aggarwal A, Chakrabarty B, Pandey R, Tripathi M, et al. efficacy Of Modified Atkins Diet Versus Ketogenic Diet In Children With Refractory Epilepsy Aged 1 Year To 18 Years: A Randomized Controlled Trial (rct): p1000. <i>Epilepsia</i> . 2015;56:245.
12.	Raju KV, Gulati S, Kabra M, Agarwala A, Sharma S, Pandey RM, et al. Efficacy of 4: 1 (classic) versus 2.5: 1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. <i>Epilepsy research</i> . 2011;96(1-2):96-100.
13.	El-Rashidy O, Nassar M, Abdel-Hamid I, Shatla R, Abdel-Hamid M, Gabr S, et al. Modified A tkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> . 2013;128(6):402-8.
14.	Sondhi V, Agarwala A, Chakrabarty B, Jauhari P, Lodha R, Pandey R, et al. Dietary Therapy In Epilepsy Treatment (DIET-Trial): A Randomised Non-Inferiority Trial Comparing KD, MAD & LGIT for Drug Resistant Epilepsy. <i>Neurology</i> ; 2018; 19:S35.006
15.	Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles HS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie MJ. The MCT-ketogenic diet as a treatment option in refractory childhood epilepsy: A prospective study with 2-year follow-up. <i>Epilepsy & Behavior</i> . 2015;51:261-6.
16.	Hulshof H, Carpay J, Jansen F, Braun KP. the Modified Atkins Diet In Patients With Refractory Epilepsy And Severe Intellectual Disability-Design Of A Randomized Controlled Trial: p633. <i>Epilepsia</i> . 2014;55:205.
17.	Westman EC, Yancy Jr WS, Olsen MK, Dudley T, Guyton JR. Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. <i>International journal of cardiology</i> . 2006;110(2):212-6.
18.	Sanz-París A, Calvo L, Guallard A, Salazar I, Albero R. High-fat versus high-carbohydrate enteral formulae: effect on blood glucose, C-peptide, and ketones in patients with type 2 diabetes treated with insulin or sulfonylurea. <i>Nutrition</i> . 1998;14(11-12):840-5.
19.	Neal EG, Chaffe HM, Lawson MS, Schwartz R, Cross HJ. The ketogenic diet as a treatment for children with intractable epilepsy: early drop out rate and efficacy. <i>Epilepsia</i> . 2005;46:230.
20.	Neal EG, Chaffe HM, Lawson M, Schwartz R, Edwards NC, Cross HJ. Growth Of Children On Classical And Mct Ketogenic Diets: Ph. 05. <i>Epilepsia</i> . 2006;47:15.
21.	Christodoulides S, Neal E, Fitzsimmons G, Chaffe H, Jeanes Y, Aitkenhead H, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on

	vitamin and mineral levels. Journal of human nutrition and dietetics. 2012;25(1):16-26.
22.	Bosco G, Cenci L, Grimaldi K, Parmagnani A, Paoli A, et al. Hunger-related hormones, body composition and metabolism in overweight subjects two months after a mediterranean ketogenic diet weight loss program. Eating and weight disorders. 2014; 19(3), 423.
23.	Yoon J-R, Lee E, Dong Kim H, Soo Lee J, Chul Kang H et al. Comparison of ketogenic diet and modified atkins diet in children with epilepsy : a randomized controlled trial. Epilepsy currents. 2014; 14, 401.
24.	Inuzuka L, Bustamante VCT, Funayama SS, Bianchin MM, Rosset SRE, Machado HR, Sakamoto AC, Fernandes RMF et al. Ketogenic diet: clinical and neurophysiological findings in refractory epilepsy. Epilepsia, 2005, 46 Suppl 8, 28.

Interessenkonflikt

Frau Lena Beritsch erklärt, dass bei der Erstellung der Arbeit kein Interessenkonflikt bestand.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lena Beritsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Bachelorarbeit mit dem Thema: „Die Effektivität ketogener Diäten bei refraktärer Epilepsie, Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Risikofaktoren – ein systematisches Review“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift