

## SONDERBERICHT

# Das optimale klinische Management von Kindern, die mit der ketogenen Diät behandelt werden: Die Empfehlungen der *International Ketogenic Diet Study Group*

\*Eric H. Kossoff, †Beth A. Zupec-Kania, ‡Per E. Amark, §Karen R. Ballaban-Gil, ¶A. G. Christina Bergqvist, #Robyn Blackford, \*\*Jeffrey R. Buchhalter, ††Roberto H. Caraballo, †††J. Helen Cross, ‡Maria G. Dahlin, §§Elizabeth J. Donner, ¶¶Joerg Klepper, §Rana S. Jehle, ##Heung Dong Kim, §§Y. M. Christiana Liu, \*\*\*Judy Nation, #Douglas R. Nordli, Jr., †††Heidi H. Pfeifer, †††Jong M. Rho, §§§Carl E. Stafstrom, †††Elizabeth A. Thiele, \*Zahava Turner, ¶¶¶Elaine C. Wirrell, ###James W. Wheless, \*\*\*Pierangelo Veggiotti, \*Eileen P. G. Vining and The *Charlie Foundation*, and the Practice Committee of the Child Neurology Society

\*The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA; †Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA; ‡Karolinska Hospital, Stockholm, Schweden; §Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA; ¶Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, USA; #Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois, USA; \*\*Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Arizona, USA; ††Hospital de Pediatria, Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentinien; †††Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, Großbritannien; §§Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; ¶¶¶Kinderklinik ides Klinikums Aschaffenburg, Deutschland; ##Severance Children's Hospital, Seoul, Südkorea; \*\*\*Royal Children's Hospital, Melbourne, Australien; †††Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; †††Barrow Neurologic Institute, Phoenix, Arizona, USA; §§§University of Wisconsin – Madison, Madison, Wisconsin, USA; ¶¶¶Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ###Le Bonheur Children's Medical Center, Memphis, Tennessee, USA; und \*\*\*\*Universität Pavia, Pavia, Italien.

Übersetzung: Heike Christine Lebeau, Lebeau Medical Translations, Velen-Ramsdorf

### Zusammenfassung

Die ketogene Diät (KD) ist eine bewährte, effektive, nicht-medikamentöse Therapieform bei pharmakoresistenter Epilepsie im Kindesalter. Die KD wird auf der ganzen Welt unterschiedlich praktiziert; bei ihrer Verabreichung sind zum Teil erhebliche Abweichungen festzustellen. Es werden besser standardisierte Protokolle und Management-Empfehlungen für den klinischen und investigativen Einsatz der KD benötigt. Im Dezember 2006 berief die *Charlie Foundation* ein Gremium von 26 pädiatrischen Epileptologen und Diätassistent/innen aus neun Ländern ein, die über besondere Fachkenntnis hinsichtlich der KD verfügen. Diese Gruppe wurde ins Leben gerufen, um ein Konsensus-Statement zum klinischen Management der KD zu verfassen. Unter Mitwirkung des Praxiskomitees der Child Neurology Society entstand ein Manuskript, das sich mit Themen wie Patientenauswahl, Beratung und Evaluierung vor der KD, die spezifische Auswahl einer diätetischen Behandlung, Implementierung, Supplementierung, Follow-up-Management, Überwachung unerwünschter Nebenwirkungen und potenzielles Absetzen der KD auseinandersetzt. In dieser Arbeit werden auf Best Evidence basierende Empfehlungen vorgestellt sowie übereinstimmende bzw. kontrovers beurteilte Bereiche, offene Fragen und künftige Forschungsgebiete.

Suchwörter: Kinder, Konsensus, Diät, Epilepsie, ketogen.

Angenommen am 20. Juni 2008; Online-Frühpublikation xxxxxx xxxx.

Korrespondenzadresse: Eric Kossoff, Suite 2158 - 200 North Wolfe Street, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD, USA. E-Mail: [ekossoff@jhmi.edu](mailto:ekossoff@jhmi.edu)

Wiley Periodicals, Inc.  
© 2008 International League Against Epilepsy

Die ketogene Diät (KD) ist eine nicht-pharmakologische Behandlungsform, die weltweit bei Kindern mit unbehandelbarer Epilepsie eingesetzt wird (Stafstrom & Rho, 2004; Kossoff & McGrogan, 2005; Freeman et al., 2007). Sie wurde seit 1921 bis vor einigen Jahren fast unverändert zur Behandlung von Epilepsie-Patienten im Kindesalter verwendet (Freeman et al., 2007). Das Originalprotokoll sieht eine fettreiche, aber kohlenhydratarme Ernährung vor und wurde an der Mayo-Klinik in Rochester, MN, USA entwickelt (Wilder, 1921) und durch das Johns Hopkins Hospital in Baltimore, MD, USA (Freeman et al., 1998) bekanntgemacht. Die KD wurde traditionell im Krankenhaus nach 48-stündigem Fasten eingeleitet; hierzu wurde Kalorienzufuhr in Form der KD über einen Zeitraum von drei Tagen schrittweise gesteigert. Der medizinische Zustand und die Ernährung der Kinder wurden dann in periodischen Abständen ambulant überwacht. In den letzten zehn Jahren wurde jedoch weltweit untersucht, welche Kinder von der KD profitieren können und wie das ideale Protokoll für Implementierung und Follow-up der KD aussehen sollte. Im Gegensatz zur Therapie mit Antikonvulsiva kann die KD auf viele verschiedene Arten erfolgen und jede dieser Varianten kann sinnvoll sein.

Bei aller inhärenten Variabilität besteht ein Bedarf an standardisierten KD-Protokollen, die den Neurologen und Diätassistent/inn/en bei der Aufnahme der KD-Therapie in ihren jeweiligen Einrichtungen Orientierungshilfen bieten und bei multizentrischen Forschungsstudien als Wegweiser dienen können. Bisher gibt es keine internationalen KD-Empfehlungen; lediglich in Deutschland wurde der Versuch einer Publikation auf nationaler Ebene unternommen (Klepper et al., 2004). In Anerkennung der Tatsache, dass derzeit für die meisten Fragen zum klinischen Management der KD nicht genügend Klasse-I-Evidenz vorliegt, um einen Praxisparameter zu erstellen (Henderson et al., 2006), berief die *Charlie Foundation* bei der Konferenz der American Epilepsy Society im Dezember 2006 in San Diego, CA, USA ein internationales Komitee aus Neurologen und Diätassistent/inn/en mit besonderer Fachkenntnis im Bereich der KD ein. Die Aufgabe dieser Konsensusgruppe bestand darin, praktische Empfehlungen als Orientierungshilfe beim Management der KD zu erstellen.

## Methoden

Jim Abrahams, Gründer der *Charlie Foundation*, Beth Zupec-Kania, RD (registered dietitian in the American Dietetic Association), CD (certified dietitian in the state of Wisconsin) und Diätassistentin der *Charlie Foundation*, und Dr. Eric Kossoff, Medizinischer Direktor des Zentrums für Ketogene Diät am Johns Hopkins Hospital, wählten Experten im Bereich der klinischen Anwendung der KD aus. Die ausgewählten Kliniker hatten mindestens eine durch Peer Review geprüfte Arbeit zum Thema KD publiziert oder waren Mitglied einer Einrichtung, die Arbeiten zum Thema KD veröffentlicht hat. Dabei wurde versucht, nicht mehr als drei Experten von einer Einrichtung einzuberufen. Auf diese Weise wurden 26 Kliniker ausgewählt, darunter 7 (27 %) Diätassistent/inn/en. Elf Teilnehmer (42 %) waren nicht in den USA angesiedelt. Dr. Kossoff und die übrigen 24 Experten (mit Ausnahme von Frau Zupec-Kania) erhielten keine direkte finanzielle Unterstützung der *Charlie Foundation*; auch wurde das Konsensus-Statement in keiner Weise bezuschusst. Die Mitglieder des Gremiums wurden gebeten, entweder allein oder paarweise anhand einer von den Hauptautoren (E.K. und B.Z.K.) erarbeiteten Liste klinischer Themen einen Kapitelbeitrag aufgrund ihrer persönlichen Erfahrung zu verfassen. Die Autoren wurden angewiesen, sich bei jedem Kapitel kurz zu fassen (2-3 Absätze) und sich primär auf Veröffentlichungen nach Peer Review zu konzentrieren, sofern vorhanden. Bei Mangel an Veröffentlichungen wurden die Autoren gebeten, sich bei ihren Empfehlungen auf ihre eigenen fachlichen Erfahrungen oder die Erfahrungen der Einrichtung zu stützen. Die so entstandenen Kapitelbeiträge wurden durch E.K. zusammengetragen, zu einem Gesamtdokument zusammengefügt und dann zur Prüfung per E-Mail an alle Mitglieder der Gruppe übersandt. Im Anschluss gingen von den Mitgliedern des Konsensusgremiums zahlreiche Kommentare und Änderungen zu den einzelnen Empfehlungen ein, und es zeigte sich, dass bestimmte Themen kontroverser diskutiert wurden als andere. Über die Bereiche, bei denen sich kein Konsens erreichen ließ, wurde ein 15 Punkte umfassender Fragebogen an alle 26 Mitglieder des Gremiums gesandt, um einen Gruppenkonsens zu erzielen. Die Ergebnisse dieser Umfrage wurden dann in das Manuskript eingearbeitet, wobei zu den einzelnen Themen Prozentangaben der Empfehlungen gemacht wurden. Danach wurde das komplette Manuskript noch einmal von allen Mitgliedern durchgesehen, bevor es zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Seitdem wird dieses Konsensus-Statement von der Child Neurology Society unterstützt, die die Vollversion des Manuskripts ebenfalls einer Prüfung unterzogen hat.

## KONSENSUS-EMPFEHLUNGEN

### Auswahl der Patienten

Die meisten Personen, die Epilepsie entwickeln, sprechen auf eine pharmakologische Behandlung an, aber bei rund 20-30 % kommt es zu einer medizinisch refraktären Epilepsie (Sillanpää & Schmidt, 2006). Bei dieser Population können alternative oder nicht-medikamentöse Therapieformen wie z.B. eine diätetische Behandlung sehr wirksam sein und sollten daher ernsthaft in Erwägung gezogen werden.

In der Vergangenheit war der Einsatz der KD dadurch begrenzt, dass nur wenige Einrichtungen über Erfahrungen mit ihrer Anwendung verfügten bzw. auf die Wirksamkeit der Diät vertrauten (Freeman et al., 2007). In den letzten zehn Jahren ist die Rolle der KD bei der Behandlung der refraktären Epilepsie durch die steigende Zahl von Publikationen und die steigende Zahl von Einrichtungen belegt, die die KD anbieten (Kossoff & McGrogan, 2005; Henderson et al., 2006; Freeman et al., 2007).

Die KD kann eine wirksame Behandlung der Epilepsie bei Patienten vom Kindesalter bis in das Erwachsenenalter hinein darstellen. Jahrelang ging man davon aus, dass es problematisch sein würde, die Ketose bei Kleinkindern aufrecht zu erhalten und trotzdem den altersgemäß hohen Wachstumsanforderungen Rechnung zu tragen; daher behandelte man betroffene Kleinkinder nicht routinemäßig mit dieser Diät (Nordli et al., 2001). Jugendliche und Erwachsene wurden in der Regel nicht als Kandidaten für die KD betrachtet, obwohl Daten vorliegen, die auf einen Nutzen für diese Populationen hindeuten (Barborka, 1930; Sirven et al., 1999; Mady et al., 2003; Kossoff et al., 2008a). Die Umfrage ergab, dass 10 Mitglieder (38 %) der Konsensusgruppe erwachsenen Patienten eine diätetische Therapie anbieten. Unabhängig von Alter, Anfallstyp oder Ätiologie scheint die KD einem Drittel der Patienten eine Senkung der Krampffrequenz um über 90 % zu ermöglichen (Henderson et al., 2006).

Traditionell wurde die KD als „letzte Behandlungsoption“ nach Feststellung des refraktären Charakters der Erkrankung betrachtet, meist definiert als Therapieversagen von mindestens drei Antikonvulsiva. Aufgrund ihrer Wirksamkeit, der geringen Chance einer Verbesserung durch weitere Studien zu Antikonvulsiva und aufgrund der Verfügbarkeit leichter implementierbarer Alternativen wie z.B. der modifizierten Atkins-Diät (Kossoff et al., 2006) und der LGIT (Low Glycemic Index Treatment)-Therapie (Pfeifer & Thiele, 2005) schlagen wir vor, die diätetische Behandlung schon früher als therapeutische Option für schwer behandelbare Epilepsie in Betracht zu ziehen. Den Umfrageergebnissen zufolge glauben 81 % der Gruppenmitglieder, dass die KD bei Kindern bereits angeboten werden sollte, wenn zwei Antiepileptika erfolglos angewendet wurden.

#### **Tabelle 1. Epilepsiesyndrome und Erkrankungen, bei denen die KD sich als besonders günstig erwiesen hat**

##### Wahrscheinlicher Nutzen (mindestens zwei Publikationen)

- Glukosetransporterprotein 1 (GLUT-1)-Mangel
- Pyruvatdehydrogenase-Mangel (PDHD)
- Myoklonisch-astatische Epilepsie (Doose-Syndrom)
- Tuberöse-Sklerose-Komplex
- Rett-Syndrom
- Schwere Myoklonus-Epilepsie im Kindesalter (Dravet-Syndrom)
- Infantile Spasmen
- Kinder, die nur Formelnahrung erhalten (Kleinkinder oder enteral ernährte Patienten)

##### Möglicher Nutzen (ein Fallbericht bzw. eine Serie)

- Bestimmte mitochondriale Störungen
- Glykogenose Typ V
- Landau-Kleffner-Syndrom
- Lafora-Krankheit
- Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)

Es gibt mehrere spezifische Störungen, bei denen die Gruppe der Ansicht war, dass die KD potenziell sogar früher eingesetzt werden könnte (Tabelle 1). Die Diät ist die Behandlung der Wahl bei zwei Störungen des Energiestoffwechsels im Gehirn, nämlich beim GLUT1-Mangel-Syndrom (Klepper & Leiendecker, 2007) und bei Pyruvatdehydrogenase-Mangel (PDHD) (Wexler et al., 1997). Beim GLUT1-Mangel-Syndrom ist der Glukosetransport durch die Blut-Hirn-Schranke gestört, was zu Krämpfen, Entwicklungsverzögerungen und einer komplexen motorischen Störung führt (Klepper & Leiendecker, 2007). 24 Mitglieder (92 %) der Konsensusgruppe glauben, dass die KD bei GLUT1-Mangel-Syndrom als First-Line-Therapie eingesetzt werden sollte. Bei PDHD, einer schweren mitochondrialen Erkrankung mit laktischer Azidose und schweren Behinderungen, kann Pyruvat nicht zu Acetyl-CoA verstoffwechselt werden (Wexler et al., 1997). Bei beiden Störungen liefert die KD Ketone, die den Stoffwechseldefekt umgehen und dem Gehirn als alternative Energiequelle dienen.

Die KD wird auch bei bestimmten epileptischen und genetischen Syndromen als besonders wirksam beschrieben. Myoklonus-Epilepsien wie z.B. die schwere myoklonische Epilepsie im Kindesalter (Dravet-Syndrom) und die myoklonisch-astatische Epilepsie wie von Doose beschrieben (Oguni et al., 2002; Laux et al., 2004; Caraballo et al., 2005, 2006; Kilaru & Bergqvist, 2007; Korff et al., 2007), scheinen gut auf die KD anzusprechen. Die KD kann auch bei Kindern mit West-Syndrom vorteilhaft sein, bei denen mit

Kortikosteroiden und anderen Arzneimitteln kein Erfolg erzielt wird (Nordli et al., 2001; Kossoff et al., 2002b; Eun et al., 2006). Von drei Epilepsie-Zentren wird auch über den Nutzen der KD bei tuberöser Sklerose berichtet (Kossoff et al., 2005; Coppola et al., 2006a; Kossoff et al., 2007c; Martinez et al., 2007).

## **Tabelle 2. Kontraindikationen der KD**

### Absolute Kontraindikationen der KD

- Carnitinmangel (primär)
- Carnitinpalmityltransferase (CPT) I oder II-Mangel
- Carnitintranslokasemangel
- $\beta$ -Oxidationsdefekte
- Mittelketten-Acyldehydrogenase-Mangel (MCAD)
- Langketten-Acyldehydrogenase-Mangel (LCAD)
- Kurzketten-Acyldehydrogenase-Mangel (SCAD)
- Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Mangel
- Mittelketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Mangel
- Pyruvatcarboxylase-Mangel
- Porphyrie

### Relative Kontraindikationen der KD

- Unfähigkeit zur Aufrechterhaltung einer entsprechenden Ernährung
- Chirurgischer Fokus im Neuroimaging und im EEG-Videomonitoring
- Noncompliance der Eltern oder der Pflegeperson

Die vorläufigen Erfahrungen zeigen auch einen gewissen therapeutischen Nutzen der KD bei symptomatischen Epilepsien infolge von Lafora-Krankheit (Cardinali et al., 2006), Rett-Syndrom (Haas et al., 1986; Liebhaber et al., 2003; Giampietro et al., 2006), Landau-Kleffner-Syndrom (Bergqvist et al., 1999) und subakuter sklerosierender Panenzephalitis (Bautista, 2003). Einzelne Berichte beschreiben weiterhin den Einsatz der Diät bei Stoffwechselstörungen wie Phosphofruktokinase-Mangel (Swoboda et al., 1997), Glykogenose Typ V (Busch et al., 2005) und Störungen der mitochondrialen Atmungskettenkomplexes (Kang et al., 2007a). Bei mehreren spezifischen Störungen ist die KD kontraindiziert (Tabelle 2). Die Stoffwechselanpassung an die KD besteht in einer Verschiebung von Kohlehydraten zu Lipiden als primäre Energiequelle. Daher kann es bei Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels unter der KD oder beim Fasten zu einer schweren Verschlechterung kommen. Daher müssen Kinder vor Beginn der KD auf Störungen von Fettsäuretransport und -oxidation gescreent werden. Langkettige Fettsäuren werden durch Carnitin durch die Mitochondrialmembran transportiert, erleichtert wird dieser Prozess durch Carnitinpalmityltransferase (CPT) I und II sowie durch Carnitintranslokase (Tein, 2002). In den Mitochondrien werden die Fettsäuren in zwei Kohlenstoffeinheiten Acetyl-CoA  $\beta$ -oxidiert, die dann in den Tricarboxylinsäurezyklus eintreten können und zur Energieproduktion oder Bildung von Ketonkörpern verwendet werden. Bei Vorliegen einer angeborenen Stoffwechselstörung an beliebiger Stelle dieser Bahn kann es beim Fasten oder unter der KD zu einer dramatischen katabolischen Krise (Koma, Tod) kommen. Ein Mangel an Pyruvatcarboxylase - einem mitochondrialen Enzym, das die Konversion von Pyruvat in Oxaloacetat katalysiert - beeinträchtigt die Funktion des Tricarboxylinsäurezyklus und die Energieproduktion bei Patienten, die mit der KD behandelt werden. Und schließlich ist die KD kontraindiziert bei Porphyrie, einer Störung der Häm biosynthese mit Porphobilinogendeaminase-Mangel; der Mangel an Kohlehydraten bei der KD kann eine akute intermittierende Porphyrie verschlimmern. Im Gegensatz zu früheren vereinzelten Berichten wurde die KD in einer Einzelfall-Serie als sichere und wirksame Therapieoption bei mitochondrialen Erkrankungen beurteilt, insbesondere bei solchen mit Komplex-I-Erkrankungen (Kang et al., 2007a).

Der klinische Verdacht eines angeborenen Stoffwechselfehlers gründet sich auf Entwicklungsverzögerungen, Kardiomyopathie, Bewegungsintoleranz, Myoglobinurie und rasche Ermüdung (Sankar & Sotero de Menezes, 1999). Das Vorliegen eines dieser klinischen Merkmale deutet darauf hin, dass das Kind getestet werden sollte, um vor Beginn der KD einen angeborenen Stoffwechselfehler auszuschließen. Obwohl es sich hier nicht um eine echte Kontraindikation handelt, liegen neuerdings Berichte darüber vor, dass bei Kindern mit einer stark fokalen Epilepsie mit der KD weniger gute Erfolge erzielt werden als mit einer chirurgischen Resektion (Stainman et al., 2007). In diesem Falle kann durch die KD eine Periode mit geringerer Anfallshäufigkeit und weniger Antikonvulsiva erreicht werden, aber nur selten eine längerfristige anfallsfreie Response. Die Konsensusgruppe war geteilter Meinung darüber, ob die KD bei Kindern mit eindeutig resezierbaren Läsionen eingesetzt werden sollte; 15 Mitglieder (58 %) bieten die KD in solchen Fällen an, sofern die Familie im Vorfeld umfassend beraten wurde. Es gibt mehrere unkontrollierte Studien und Tiermodelle, die den potenziellen Nutzen der KD auch bei anderen neurologischen Störungen als Epilepsie und den vorbeschriebenen Stoffwechselstörungen beschreiben. Hierzu zählen die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Parkinson, Alzheimer, Migräne, Autismus, Narkolepsie, Hirntumoren und traumatische Hirnverletzungen (Freeman et al., 2007). Derzeit liegt jedoch noch nicht ausreichend Evidenz dafür vor, um die KD bei diesen Störungen zu empfehlen (vom investigativen Einsatz abgesehen).

### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Die KD ist bei Kindern stark zu empfehlen, bei denen zwei bis drei Antikonvulsiva versagt haben, unabhängig vom Alter und Geschlecht des Kindes und insbesondere bei solchen mit symptomatischen generalisierten Epilepsieformen. Sie ist bei zwei Störungen des Hirnstoffwechsels als Therapie der Wahl zu betrachten, nämlich bei GLUT-1-Mangel-Syndrom und PDHD. Bei den besonderen Epilepsiesyndromen wie Dravet-Syndrom, infantilen Spasmen, myoklonisch-astatischer Epilepsie und tuberösem Sklerose-Komplex könnte die KD früher vorgeschlagen werden. Von begrenztem Nutzen ist die KD dagegen bei Kindern, bei denen sich ein chirurgischer Eingriff zur Behandlung der Epilepsie anbietet. Vor Beginn der KD sollten angeborene Stoffwechselstörungen ausgeschlossen werden, die zu schweren Stoffwechselkrisen führen können. Hierzu zählen Störungen des mitochondrialen Fettsäuretransports,  $\beta$ -Oxidation und sonstige mitochondriale Zytopathien.

### **Evaluierung und Beratung vor Diätbeginn**

Vor Beginn der KD ist eine Vorstellung in der Klinik notwendig und empfehlenswert. Dieser Besuch dient der Identifizierung des Anfallstyps, dem Ausschluss von Stoffwechselstörungen, die eine Kontraindikation für die KD darstellen, sowie der Untersuchung auf mögliche Komplikationen (z.B. Vorliegen von Nierensteinen, Dyslipidämie, Lebererkrankungen, Gedeihstörungen, gastroösophagealer Reflux, schlechte orale Aufnahme, Konstipation, Kardiomyopathien und chronische metabolische Azidose) (Tabelle 3). Das KD-Team sollte alle aktuell verwendeten Arzneimittel auf den Kohlenhydratgehalt prüfen und den Patienten gegebenenfalls auf kohlenhydratärmere Präparate umstellen. Vor Beginn der Diät ist es besonders wichtig, auch die möglichen psychosozialen Probleme der KD zu besprechen. Der Arzt sollte sicherstellen, dass die Eltern bzw. die Pflegeperson versteht, welche wichtige Rolle sie bei der Einhaltung der KD des Kindes spielen. Insbesondere muss er ihnen erklären, wie wichtig das strikte Befolgen der Diät, das Meiden von Kohlenhydraten, die Supplementierung von Multivitaminen und Mineralien und das Erkennen potenzieller unerwünschter Nebenwirkungen ist. Hierbei sollten auch mögliche Verhaltenszüge oder Wesensmerkmale des Kindes identifiziert werden, die die erfolgreiche Durchführung der Diät in Frage stellen könnten, und es muss festgestellt werden, ob das Kind Lebensmittelallergien oder –unverträglichkeiten aufweist. Auch kulturelle bzw. religiöse Präferenzen müssen bei den Ernährungsplänen berücksichtigt werden.

Vor der Aufnahme der KD werden mehrere Laboruntersuchungen empfohlen (Tabelle 3). Falls in der persönlichen oder familiären Anamnese des Patienten Nierensteine vorkommen, sollten eine Ultraschalluntersuchung der Niere und eine nephrologische Untersuchung stattfinden. Im Rahmen der diagnostischen Untersuchung einer progressiven epileptischen Enzephalopathie sollten auch eine Liquoruntersuchung (Glukose, Protein, Laktat, Folatmetaboliten, Aminosäuren und eventuell Neurotransmitter) sowie eine vollständige Harnstoffwechseluntersuchung erfolgen, wenn für die Epilepsie des Kindes keine klare Ätiologie vorliegt. Elektroenzephalogramm (EEG) und Magnetresonanztomographie (MRT) helfen bei der Identifikation von Patienten, bei denen eine chirurgische Resektion in Frage kommt; daher sind diese Untersuchungen hier stark zu empfehlen.

Ein Hauptbestandteil der KD sind die Informationen, die die Familie vor Aufnahme der Diät erhält. In vielen Familien herrschen Vorurteile gegenüber der KD, wie sie eingeleitet wird und wie wirksam sie ist, insbesondere auch deshalb, weil die KD innerhalb derselben Einrichtung bei verschiedenen Patienten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Besonders nützliche Informationen für die Eltern findet man in *The Ketogenic Diet: A Treatment for Epilepsy in Children and Others* (Freeman et al., 2006) sowie in den Publikationen und Videos von Selbsthilfegruppen wie der *Charlie Foundation* und *Matthew's Friends*. Hochglykämische kohlehydrathaltige Lebensmittel können bereits vor Beginn der KD reduziert werden, um das Kind auf die Ernährungsumstellung vorzubereiten.

Das KD-Team sollte unbedingt bereits vor Beginn der KD die Erwartungen der Eltern mit ihnen diskutieren, um den Erfolg der Diät zu gewährleisten. Viele Familien erwarten von der Diät nicht nur eine Senkung der Anfallshäufigkeit, sondern auch eine Verringerung der Medikation und eine Besserung der kognitiven Fähigkeiten (Farasat et al., 2006). Das Team sollte darauf achten, dass sich die individuellen Erwartungen für jedes Kind in einem realistischen Rahmen bewegen. Auch die zu erwartende Dauer der KD bei nachgewiesenem Erfolg ist den Eltern häufig ein Anliegen, das sie vor Diätbeginn besprechen möchten; es sollte eine Mindestdauer von 3 Monaten vorgeschlagen werden, um genügend Zeit für eine mögliche Besserung einzuräumen. Die Familie sollte auch wissen, welche Probleme kurz- und langfristig auftreten können (wie etwa Übelkeit, Erbrechen, Verhaltensausbrüche und sonstige medizinische Komplikationen) und wie man bei Bedarf mit diesen Problemen umgeht. Ein Sozialarbeiter im Team kann der Familie bei der Umstellung auf die KD behilflich sein, indem er die individuellen Bedürfnisse der Familie ermittelt, die nötigen Hilfsmittel organisiert

und die Familie zur gegenseitigen Unterstützung mit anderen Betroffenen und ihren Angehörigen in Kontakt bringt.

### **Tabelle 3. Empfohlene Untersuchungen vor der KD**

#### **Beratung**

Besprechung der Erwartungen (Senkung der Anfallshäufigkeit und der Medikation, Besserung der kognitiven Fähigkeiten)

Erkennen möglicher psychosozialer Barrieren für die KD

Prüfen der Antikonvulsiva und sonstigen Arzneimittel auf Kohlenhydratgehalt

Empfehlung von Lesestoff/familiengerechte KD-Informationen

Evaluierung der Ernährung

Ausgangsgewicht und –größe sowie des Idealgewicht für die Statur des Kindes

Body Mass Index (BMI) soweit angemessen

Ernährungsanamnese: 3-tägige Lebensmittelaufzeichnung, Lebensmittelvorlieben, Allergien, Abneigungen, Unverträglichkeiten

Festlegen der Diätformulierung: Kleinkind, oral, enteral oder kombiniert

Entscheidung über Diätform (MCT, klassisch, modifizierte Atkins-Diät oder geringer glykämischer Index)

Berechnung von Kalorien, Flüssigkeitsmenge und ketogenem Verhältnis (prozentualer Anteil von MCT-Öl)

Auswahl von Nahrungsergänzungsmitteln gemäß empfohlener Tagesmengen

Laboruntersuchung

Großes Blutbild (einschl. Thrombozyten)

Elektrolyte (einschl. Serumbikarbonat, Gesamteiweiß, Kalzium, Zink, Selen, Magnesium, Phosphat)

Leber- und Nieren-Serumtests (einschl. Albumin, AST, ALT, BUN = Blutharnstickstoff, Creatinin)

Nüchtern-Lipidprofil

Serum-Acylcarnitinprofil

Urinanalyse

Urin-Kalzium und –Creatinin

Antikonvulsiva-Titer (falls zutreffend)

Organische Säuren (Urin)

Serum-Aminosäuren

Sonstige Tests (optional)

Ultraschalluntersuchung der Niere und nephrologische Untersuchung (bei Nierensteinen in der Vorgeschichte)

EEG

MRT

Liquoruntersuchung (bei unklarer Ätiologie)

EKG (Echokardiogramm) bei Herzkrankheiten in der Vorgeschichte

Für die Familie ist es außerdem wichtig zu wissen, was sie während des Klinikaufenthaltes erwartet, zum Beispiel welche Untersuchungen (wie etwa EEG) oder medizinische Interventionen (Infusionen o.ä.) bevorstehen. Die Eltern dürfen Spiele und Bücher mitbringen, damit dem Kind die Zeit nicht lang wird. Während der Schulung können auch Themen wie Zubereitung der Mahlzeiten, Umgang mit Unwohlsein, Reisen, Familienfeiern/Feste sowie Nahrungsergänzungsmittel besprochen werden.

#### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Es gibt mehrere wichtige Vorbedingungen für den Beginn der KD, die erfüllt sein müssen, um die Sicherheit zu gewährleisten und die Erfolgchancen der Behandlung zu optimieren (Tabelle 3).

#### **Die spezifischen Formen der Diät: Angebot und Auswahl**

Häufig wird darüber diskutiert, ob es eine optimale Methode der Verabreichung der KD gibt. Die klassische Diät (mit langkettigen Triglyzeriden oder LCT) ist die traditionellere Form der KD; für sie liegen daher auch umfangreiche Daten vor. Aber in einigen Fällen kann die Mittelkettentriglyzerid (MCT)-Diät vorzuziehen sein (Huttenlocher, 1976; Schwartz et al., 1989; Neal et al., 2008). Bei der klassischen KD ist Fett gleich LCT und stammt primär aus Standardnahrungsmitteln, Eiweiß wird entsprechend der Mindestanforderungen für das Wachstum gegeben und die Kohlenhydrate werden stark eingeschränkt. Durch MCT-Öle werden mehr Ketone pro Kilokalorie Energie erzielt als durch Öle mit langkettigen Triglyzeriden; zudem werden sie wirksamer absorbiert und direkt in die Leber transportiert. Dieses erhöhte ketogene Potenzial bedeutet, dass bei der MCT weniger Gesamtfett benötigt wird, so dass mehr Kohlehydrate und Eiweiß in den Plan aufgenommen werden kann. Die Daten aus Studien, die 20 Jahre auseinander liegen, deuten heute nicht auf eine unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Diätformen hin, wenn sie sachgemäß und in kalkulierter Form angewendet werden (Schwartz et al., 1989; Neal et al., in Druck). Bezüglich der Verträglichkeit kann es Unterschiede geben, jedoch nicht in statistisch signifikantem Ausmaß, wie kürzlich eine randomisierte, kontrollierte Direktvergleichsstudie der beiden Diätformen zeigte (Neal et al., in Druck). Bei der klassischen KD wird das Verhältnis von Fettmenge (in Gramm) zu Eiweiß- plus Kohlenhydratmenge (in Gramm) berechnet; am häufigsten setzt man die Formel „4 g Fett zu 1 g Eiweiß plus Kohlenhydrate“ an (auch als „4:1“-Ansatz bezeichnet). Dies bedeutet, dass 90 % der Energie aus Fett stammt und 10 % aus Eiweiß und Kohlenhydraten zusammen. Manchmal muss die KD in einem geringeren Verhältnis verabreicht werden, um die Eiweiß- oder Kohlenhydrataufnahme zu steigern. Manche Berichte besagen, dass bei der Aufnahme der Diät in den ersten drei Monaten ein 4:1-Verhältnis erfolgreicher sein kann (Seo et al., 2007).

Die Kalorien werden in der Regel auf 80 bis 90 % der empfohlenen altersentsprechenden Tagesmenge beschränkt; jedoch konnte nie belegt werden, dass dies für die Patienten besonders günstig ist (Vaisleib et al., 2004). Weiterhin sollte man bei einem untergewichtigen Kind mit der Kalorienzufuhr beginnen, die dem aktuellen Gewicht entspricht; die Menge kann dann im Laufe der Zeit allmählich gesteigert werden. Bei einem übergewichtigen Kind sollte man ein angemessenes Längenwachstum zulassen, anstatt einen Gewichtsverlust herbeizuführen, obwohl in manchen Fällen ein idealeres Körpergewicht diätetisch indiziert sein kann.

Auch die Flüssigkeitsbeschränkung auf 90 % basiert eher auf der historischen Anwendungsform der Diät als auf wissenschaftlicher Evidenz. Viele Zentren schränken die Flüssigkeitsaufnahme von Kindern während der KD nicht mehr ein. Die traditionelle MCT-Diät besteht aus 60 % Energie aus MCT. Dieser MCT-Anteil kann bei manchen Kindern zu Magen-Darm-Störungen führen; es wurde über Bauchkrämpfe, Durchfall und Erbrechen berichtet. Daher wurde eine modifizierte MCT-Diät entwickelt, bei der 30 % der Energie aus MCT stammt und weitere 30 % aus langkettigen Fettsäuren.

In der Praxis bietet meist ein anfängliches MCT-Niveau irgendwo zwischen diesen beiden Ansätzen das beste Gleichgewicht zwischen Magen-Darm-Verträglichkeit und ausreichender Ketose. Dies lässt sich während der Feinabstimmung nach Bedarf steigern oder senken; viele Kinder vertragen 60 % oder mehr MCT als Energiequelle und benötigen diesen hohen Anteil auch zum Erreichen optimaler Ketonkonzentrationen und einer bestmöglichen Anfallsreduzierung. MCT-Öl wird auch zur Augmentation der traditionellen KD verwendet, um die Ketone zu stimulieren und eine günstige laxative Wirkung zu erzielen. MCT kann der Diät in Form von Öl, Kokosöl oder Emulsion (Liquigen, SHS, Liverpool, Großbritannien) zugesetzt werden. Falls MCT benutzt wird, sollte es bei allen Mahlzeiten eingesetzt werden. Weniger MCT pro Mahlzeit, dafür häufigere Mahlzeiten am Tag werden häufig besser vertragen. Die KD kann als auch als ausschließlich flüssige, auf Formelnahrung basierende Diät angeboten werden (Kossoff et al., 2004a; Hosain et al., 2005). Verträglichkeit und Nebenwirkungen der KD sind bei Kleinkindern ähnlich wie bei älteren Kindern. Die KD lässt sich auch leicht bei enteral ernährten Kindern anwenden. Wie zu erwarten, ist die Compliance-Rate bei enteral ernährten Kindern (einschließlich Gastrostomie und Jejunostomie) sehr hoch und liegt höher als bei den meisten KD-Serien mit fester Nahrung; auch die Wirksamkeit ist hier entsprechend hoch (Kossoff et al., 2004a; Hosain et al., 2005). Eine auf Formelnahrung basierende KD ist für die Diätassistenten meist besser zu berechnen, erfordert weniger Schulungsaufwand bei den Familien und Pflegepersonen und sichert aufgrund der bequemen Flüssigform eine gute Aufrechterhaltung der Ketose, da es seltener zu Fehlern kommt. Zur Zubereitung einer auf Formelnahrung basierenden KD sind derzeit drei Produkte auf dem Markt. KetoCal (in Nordamerika: Nutricia, Rockville, MD, USA; in Europa: SHS) ist eine auf Milcheiweiß basierende Formelnahrung in Pulverform, die mit Wasser zubereitet wird. Hieraus ergibt sich ein KD-Verhältnis von 3:1 oder 4:1; es können jedoch Fett- und Eiweißbausteine zugesetzt werden, um die Diät individuell auf das Kind einzustellen. Ross Carbohydrate Free Soy Formula Base With Iron (Abbott Nutrition, Columbus, OH, USA) liefert Eiweiß, etwas Fett, Vitamine und Mineralien und lässt sich ebenfalls mit einem Kohlenhydratpolymer wie Polycosepulver kombinieren (Abbott Nutrition) sowie mit einer Lipidemulsion wie z.B. Microlipid® (Nestlé, Vevey, Schweiz), um eine ausreichende Fettzufuhr für das gewünschte KD-Verhältnis zu erreichen. Zur Verdünnung wird Ross Carbohydrate Free Formula mit Wasser gemischt. Beide Kombinationen sind mit Vitaminen und Mineralien angereichert; jedoch sollte man in beiden Fällen die altersentsprechenden Anforderungen überprüfen und ggf. eine Supplementierung vornehmen, um die von der National Academy of Sciences angegebenen täglichen Mengeneempfehlungen zu gewährleisten. Weiterhin lässt sich eine Formelnahrung auch aus pürrierter Kleinkindnahrung unter Zugabe einer Fettquelle herstellen. Das Ganze wird dann mit Wasser verdünnt und mit Mikronährstoffen ergänzt. Diese Nahrung kann notwendig sein, wenn das Kind auf Soja und/oder Milcheiweiß enthaltende Nahrung allergisch reagiert. In den letzten Jahren wurden zur Behandlung der Epilepsie noch zwei weitere diätetische Therapien entwickelt: die modifizierte Atkins-Diät und LGIT (Pfeifer & Thiele, 2005; Kossoff et al., 2006; Kang et al., 2007b; Kossoff et al., 2007b). Im Gegensatz zur klassischen KD werden diese beiden Diätformen ohne Krankenhausaufenthalt eingeleitet und das präzise Abwiegen der Lebensmittel und Portionen entfällt. Beide Diätformen sind für die Diätassistenten schneller zu berechnen, erfordern aber mehr Selbständigkeit seitens der Eltern. Bis auf ein einziges Mitglied der Konsensusgruppe bieten alle (96 %) Experten des Gremiums Kindern diese Diätformen an. Die modifizierte Atkins-Diät ähnelt in ihrer Zusammensetzung der klassischen KD und entspricht ungefähr einem ketogenen Verhältnis von 1:1 (Kossoff et al., 2006). Die anfängliche tägliche Kohlenhydratzufuhr beträgt bei der modifizierten Atkins-Diät etwa 10 g (vergleichbar mit der strikten Einleitungsphase der Atkins-Diät zur Gewichtsreduktion) mit einer geplanten Steigerung auf 15-20 g täglich nach ein bis drei Monaten (Kossoff et al., 2007b). Die Eiweiß-, Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr ist nicht eingeschränkt, was die Zubereitung der Mahlzeiten erleichtert. LGIT wurde entwickelt, nachdem man festgestellt hat, dass Kinder unter der klassischen KD stabile Blutzuckerspiegel aufweisen und von der Annahme ausgeht, dass dies zumindest teilweise mit den Mechanismen der KD zusammenhängt (Pfeifer & Thiele, 2005). LGIT ermöglicht eine freiere Handhabung der täglichen Gesamtmenge an Kohlenhydraten bis zu ca. 40-60 g/Tag; allerdings ist die Art der Kohlenhydrate vorgeschrieben – favorisiert werden Kohlenhydrate, die nur

geringe Veränderungen des Blutzuckerspiegels bewirken (d.h. solche mit einem glykämischen Index < 50). In kleineren, unkontrollierten Berichten geht man davon aus, dass beide modifizierte Diäten eine ähnliche Wirksamkeitsrate aufweisen wie die klassische KD. Diese Diäten können auch bei Jugendlichen und Erwachsenen nützlich sein, denen man in der Regel nicht die traditionelle KD anbietet. 11 (42 %) Mitglieder der Konsensusgruppe sind sogar der Ansicht, dass diese Diätformen primär bei Jugendlichen eingesetzt werden sollten. Es besteht Bedarf an größeren, randomisierten Studien zur besseren Abklärung der Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Diäten, ihrer Vergleichbarkeit mit der klassischen KD und ihrem potenziellen Einsatz bei Erwachsenen.

#### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Es gibt keine Evidenz für eine höhere Wirksamkeit der MCT gegenüber LCT, daher sollte sich die Auswahl der spezifischen KD-Form auf den Ernährungsbedarf und die Gewohnheiten des jeweiligen Kindes stützen; jedoch kann sich das beteiligte KD-Team bei der Auswahl an seinen bisherigen Erfahrungen orientieren. Bei Kleinkindern, die noch keine feste Nahrung zu sich nehmen sowie bei enteral ernährten Patienten empfiehlt sich eine ausschließlich flüssige, auf Formelnahrung basierende KD. Es gibt erste Evidenz für den Einsatz der weniger restriktiven modifizierten Atkins-Diät und LGITs, allerdings wurde die optimale Patientenpopulation für diese Diätformen noch nicht klar identifiziert. Die letztgenannten beiden Behandlungsformen sind möglicherweise bei Jugendlichen und Erwachsenen besonders günstig.

#### **Der Beginn der Diät**

Die Praktiken zur Aufnahme der KD stammen von der historischen Verwendung des periodischen Fastens zur Behandlung von Anfallsleiden. Daher ist in vielen Zentren auf der ganzen Welt das Fasten ein Teil der Einleitung der KD. Aus der Befürchtung heraus, dass das Fasten zu Hypoglykämie, Azidose, Übelkeit, Erbrechen, Dehydrierung, Lethargie und manchmal auch zu einer erhöhten Anfallsneigung führen kann, wird die KD in den meisten Zentren stationär eingeleitet, so dass der Patient eng überwacht werden kann und notfalls sofort die entsprechenden Gegenmaßnahmen ergriffen werden können. Die Krankenhausaufnahme ist auch eine gute Gelegenheit für eine intensive Schulung der Eltern bzw. Pflegepersonen, die hier lernen können, wie sie beim Berechnen, Wiegen, der Nahrungszusammenstellung und der KD insgesamt zu Hause richtig umgehen. Traditionell wird die KD nach einer Fastenperiode eingeleitet, in dieser Zeit werden keine kohlehydrathaltigen Flüssigkeiten gegeben und der Serumglukosespiegel wird in Abständen überwacht (Freeman et al., 2006). Die Dauer dieser Phase variiert von 12 Stunden bis „die Urinketonwerte stark angestiegen sind“. Dies kann mehr als 48 Stunden dauern. Kinder sollten nicht länger als 72 Stunden fasten. Die Mahlzeiten werden dann in der Regel täglich um ein Drittel der Kalorienzufuhr gesteigert, bis vollkalorische Mahlzeiten toleriert werden, während das KD-Verhältnis konstant gehalten wird. Bei einem anderen Ansatz beginnt man mit der vollen Kalorienzahl, aber das KD-Verhältnis wird täglich von 1:1 auf 2:1, 3:1 bis hin zu 4:1 gesteigert, um dem Patienten Zeit zu geben, sich an die zunehmende Fettkonzentration zu gewöhnen (Bergqvist et al., 2005). Bei den meisten klinischen Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit der KD war eine Fastenperiode Bestandteil des Protokolls. Jedoch liegen inzwischen retrospektive (Kim et al., 2004) und prospektive Daten vor, die besagen, dass das Fasten für das Erreichen der Ketose nicht notwendig ist und dass Protokolle mit einer allmählichen Einführung der Diät nach drei Monaten das Krampfleiden ebenso wirksam unter Kontrolle halten, und dies mit einer signifikant geringeren Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen in der Einleitungsphase (Bergqvist et al., 2005). Außerdem traten Gewichtsabnahme, Hypoglykämie und Azidose in dieser Studie seltener auf, wenn die Kinder nicht fasteten (Bergqvist et al., 2005). Die Häufigkeit von Erbrechen war bei den beiden Protokollen ähnlich, aber intravenöse Infusionen zur Behandlung von Dehydrierung wurden in der Fastengruppe häufiger benötigt. Dass viele Einrichtungen nach wie vor der KD eine Fastenperiode voranstellen, liegt also eher in den individuellen Praktiken des Krankenhauses begründet als in der Notwendigkeit, die Anfallsneigung zu senken. Es gibt ältere wie auch neuere Evidenz, die besagt, dass das Fasten tatsächlich die Krampfneigung rascher verringert und daher von Vorteil sein kann, wenn eine unmittelbare Reaktion wünschenswert ist (Freeman & Vining, 1999; Kossoff et al., 2008b). Die Mitglieder der Konsensusgruppe waren geteilter Meinung über das Fasten. 15 (58 %) Mitglieder glaubten, dass das Fasten nicht notwendig sei, aber von Nutzen sein könne, 8 (31 %) Mitglieder waren nicht der Ansicht, dass die Patienten fasten sollten, und 3 (11 %) gaben an, dass prinzipiell zu Beginn der KD gefastet werden solle.

Die Hauptgründe dafür, die Einleitung der Diät stationär vorzunehmen, besteht in Sicherheitsaspekten (Behandlung akuter medizinischer Nebenwirkungen) und in der Schulung der Eltern bzw. Pflegepersonen. 23 (88 %) Mitglieder des Gremiums nehmen Kinder routinemäßig bei Beginn der KD stationär auf. Jedoch kann die KD auch ambulant eingeleitet werden, wie zwei retrospektive Studien mit 8 bzw. 37 Patienten zeigen, bei denen keine Fastenperiode eingehalten wurde (Wirrell et al., 2002; Vaisleib et al., 2004). Obwohl bei dem ambulanten Ansatz keine ersten unerwünschten Ereignisse im Hinblick auf die Manifestation einer zugrundeliegenden Stoffwechselstörung auftraten, waren an diesen Studien nicht genügend Patienten beteiligt, als dass man die

Entdeckung relativ seltener Störungen realistisch hätte erwarten können. Die potenziellen Vorteile der ambulanten, allmählichen Einleitung der KD reichen von verringertem Stress für das Kind über das Entfallen der Abwesenheit der Eltern von zu Hause (z.B. im Falle weiterer Kinder) bis zu erheblich niedrigeren Kosten. Eine ambulante Einleitung der KD ist jedoch nur möglich, wenn alle betroffenen Kinder zuvor umfassenden Stoffwechseluntersuchungen unterzogen werden, bei Bedarf in der Nähe medizinisch versorgt werden können und wenn das KD-Team in der Lage ist, die Schulung der Familie auch im ambulanten Umfeld zu leisten. Obwohl die meisten Einrichtungen die KD immer noch stationär einleiten, wie schon beschrieben, waren 19 (73 %) der Mitglieder der Konsensusgruppe der Ansicht, dass in ausgewählten Fällen auch eine ambulante Einleitung der KD möglich ist.

#### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Es liegt zum heutigen Zeitpunkt Evidenz vor, die besagt, dass das traditionelle KD-Protokoll erfolgreich abgewandelt werden kann, um den Diätbeginn zu erleichtern. Eine Fastenperiode kann sinnvoll sein, wenn eine raschere Reaktion beim Patienten erwünscht ist; jedoch ist sie für die langfristige Wirksamkeit nicht notwendig und kann häufiger zu unmittelbaren Nebenwirkungen führen. In ausgewählten Situationen kann die KD auch ambulant eingeleitet werden.

#### **Arzneimittel und die KD**

Die KD wird traditionell bei solchen Patienten eingesetzt, die auf Antikonvulsiva nicht ansprechen. Insbesondere ist es üblich, die KD zusätzlich zu einem bestehenden Medikationsschema zu implementieren. Daher ist – mit Ausnahme von Patienten, bei denen die Medikation aufgrund ausgezeichneten Ansprechens auf die KD im Laufe der Zeit abgesetzt werden kann – noch nicht viel über die Wirksamkeit und Verträglichkeit der KD außerhalb des Zusammenspiels mit Begleitmedikationen bekannt. Erstaunlicherweise ist auch nach jahrzehntelanger Verwendung einer Kombination aus KD und Antikonvulsiva noch immer nicht klar, ob es hier negative oder auch positive pharmakodynamische Wechselwirkungen gibt, und auch über den Einfluss der KD auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Antikonvulsiva ist bisher nur wenig bekannt. Bisher liegen keine Daten vor, die signifikante pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen Antikonvulsiva und der KD belegen, d.h. es wurde für keine bestimmte Kombination aus Antikonvulsiva und der KD nachgewiesen, dass sie eine besonders hohe oder besonders geringe Wirksamkeit in Form eines Schutzes vor Krampfanfällen aufweist. Die KD kann einen synergistischen Vorteil haben, wenn sie in Kombination mit einer nicht-medikamentösen Therapie angewendet wird, etwa in Form einer Nervus-vagus-Stimulation (NVS) (Kossoff et al., 2007a). Die Serumkonzentrationen gängiger Antikonvulsiva nach Korrektur um Dosis- und Gewichtsveränderungen (d.h. Plasmakonzentration in Relation zur Tagesdosis pro kg Körpergewicht) scheinen sich durch die KD nicht zu verändern (Dahlin et al., 2006). Es herrscht historisch auch die Auffassung, dass Valproinsäure nicht mit der KD zusammen eingesetzt werden sollte. Dies geht auf Bedenken wegen der möglichen idiosynkratischen Nebenwirkungen von Valproinsäure zurück wie etwa Hepatotoxizität und sowie auf Bedenken angesichts der Tatsache, dass es sich bei diesem Medikament um eine kurzkettige Fettsäure handelt. Im Allgemeinen befürchten die Ärzte, dass eine gesteigerte Fettsäureoxidation – eine Folge der fettreichen KD – die Gefahr der Hepatotoxizität erhöhen könnte. Trotz dieser Bedenken belegt die neuere klinische Evidenz den sicheren kombinierten Einsatz von Valproinsäure und der KD (Lyczkowski et al., 2005). Während jedoch idiosynkratische Nebenwirkungen nicht unbedingt erhöht sind, sieht es so aus, als könne der sekundäre Carnitinmangel, der auch unter der KD oder bei Gabe von Valproinsäure allein auftreten kann, durch die Kombination verschlimmert werden (Coppola et al., 2006b). Es ist auch bekannt, dass die KD eine transitorische, oft aber klinisch asymptomatische metabolische Azidose auslösen kann. Wird die KD einer bestehenden Medikation mit carbonischen Anhydrasehemmern (CAH-Hemmer, z.B. Topiramid und Zonisamid) hinzugefügt, so kann dies in der Tat eine vorbestehende metabolische Azidose verschlimmern, aber die stärksten Rückgänge der Serumbikarbonat Spiegel treten schon bald nach der Aufnahme der Diät auf (Takeoka et al., 2002). Daher empfiehlt sich eine sorgsame Überwachung der Bikarbonat Spiegel, insbesondere bei Gabe dieser Antikonvulsiva. Klinisch symptomatische Patienten (Erbrechen, Lethargie) sollten ein Bikarbonat Supplement erhalten. Der Einsatz von Bikarbonat Supplementen kann bei Kindern mit Azidose weitere gesundheitliche Vorteile mit sich bringen, wie etwa eine Besserung der Knochendichte; dies ist jedoch bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen. CAH-Hemmer können die Gefahr von Nierensteinen separat steigern; es scheint aber in Kombination mit der KD keine erhöhte Häufigkeit von Nierensteinen vorzuliegen (Kossoff et al., 2002a). Dennoch sollten mit CAH-Hemmern behandelte Kinder noch sorgfältiger auf Lithiasen beobachtet werden; eventuell sollte man empirisch eine Behandlung mit oralen Citraten wie z.B. Polycitra K (Cypress Pharmaceuticals, Madison, MS, USA) einleiten (Sampath et al., 2007). Aus der routinemäßigen Nieren-Surveillance per Ultraschall geht jedoch keine Evidenz hervor, die ein automatisches Absetzen dieser Antikonvulsiva vor Beginn der KD nahelegen würde.

Das Absetzen der Medikamente ist häufig ein Hauptziel der KD und wird häufig nach mehrmonatigem Erfolg empfohlen. Jedoch gibt es Daten, die belegen, dass die Antikonvulsiva bereits im ersten Monat der KD erfolgreich reduziert werden können (Kossoff et al., 2004b). Exazerbationen von Anfallsleiden sind wahrscheinlicher bei der Dosissenkung von Phenobarbital oder Benzodiazepinen, so dass hier bei einer Reduzierung mit Vorsicht vorzugehen ist. Und abschließend kann die Einnahme von Kohlenhydraten bei einigen Kindern rasch eine Reversion der unter der KD erreichten Ketose bewirken, was ein Wiederauftreten des Krampfleidens nach sich ziehen kann (Huttenlocher, 1976). Der behandelnde Arzt sollte bedenken, dass praktisch alle Medikamente, auch Antikonvulsiva, Kohlenhydrate oder Zucker als Zusatzstoffe enthalten (Lebel et al., 2001), und wo immer möglich nach Alternativen suchen.

### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Derzeit liegen nur wenige Daten über konsistente positive Wechselwirkungen zwischen der KD und Antikonvulsiva vor. Die KD kann in Kombination mit VNS gut funktionieren. Umgekehrt wird die KD im Hinblick auf ihre Wirksamkeit oder mögliche Nebenwirkungen nicht durch bestimmte Antikonvulsiva negativ beeinflusst. Wenn die KD erfolgreich verläuft, können häufig die Medikamente im Laufe der ersten paar Monate verringert werden, obwohl insbesondere bei der Dosissenkung von Phenobarbital und Benzodiazepinen mit Vorsicht vorzugehen ist.

### **Supplementierung während der Diät**

Eine ausgewogene Ernährung enthält normalerweise ausreichend Vitamine und Mineralien; aufgrund der Mengeneinschränkungen bei Obst, Gemüse, angereicherten Getreideprodukten und kalziumhaltigen Lebensmitteln bei der KD ist eine Supplementierung sehr wichtig, besonders in Bezug auf den Vitamin-B-Komplex (Tabelle 4). Die Nahrungsmittel der KD enthalten wenig Vitamin D und Kalzium und es liegen Daten über verringerte Vitamin-D-Spiegel bei Kindern mit Epilepsie vor; daher sollte sowohl Vitamin D als auch Kalzium supplementiert werden (Bergqvist et al., 2007). Einige Mitglieder der Konsensusgruppe schlugen eine zusätzliche Supplementierung vor (z.B. Zink, Selen, Magnesium, Phosphor), jedoch verfügen wir derzeit nicht über eine ausreichende Evidenz, die eine solche Supplementierung in einem Maße nahelegen würde, die über Standard-Multivitaminpräparate hinausgeht. Es sollten nur kohlenhydratfreie oder nur minimal kohlenhydrathaltige Multivitamin- und Mineralpräparate verwendet werden. Einige der nachstehend besprochenen Vitamine und Supplemente stehen in bestimmten Ländern nur begrenzt zur Verfügung. In den USA heißen die gängigen Präparate Centrum (Wyeth, Madison, NJ, USA) und Bugs Bunny Sugar-free (Bayer, Morristown, NJ, USA). Multibionta (Seven Seas, Marfleet, Großbritannien) ist ein Multivitamin supplement, das auch in flüssiger Form angeboten wird. Ein relativ neues Vitamin für KD- und Allergiepatienten ist NanoVM (Solace Nutrition, Rockville, MD, USA); dieses Produkt ist praktisch kohlenhydratfrei. Es ist so formuliert, dass es 100 % des Mikronährstoffbedarfs von Kindern abdeckt und wird für zwei Altersgruppen separat angeboten (1-3 Jahre bzw. 4-8 Jahre).

### **Tabelle 4. Empfohlene Supplementierung für Kinder während der KD**

Allgemeine Empfehlungen  
Multivitamine mit Mineralstoffen (und Spurenelementen)  
Kalzium mit Vitamin D  
Optional: zusätzliche Supplementierung  
Orale Citrate (Polycitra K)  
Laxantien: Miralax, Mineralöl, Glycerinsuppositorien  
Zusätzlich Selen, Magnesium, Zink, Phosphor, Vitamin D  
Carnitin (Carnitor)  
MCT-Öl oder Kokosöl (MCT-Quelle)  
Salz (Natrium als Zusatz zu Bausteinnahrung bei Kindern ab 1 Jahr)

Alle genannten Supplemente sollten wenn irgend möglich in Form von kohlenhydratfreien Präparaten eingesetzt werden.

Es liegen Daten vor, die den präventiven Einsatz oraler Citrate zur Verringerung der Gefahr von Nierensteinen unterstützen (Polycitra K noch deutlicher als Bicitra). In einer retrospektiven Studie war dieses Risiko bei Verwendung solcher Präparate dreimal geringer; viele Kinder, die in dieser Studie eine Nephrolithiasis entwickelten, hatten kein Polycitra K erhalten, obwohl sie gelegentlich grenzwertige Anstiege des Kalzium/Creatinin-Verhältnisses im Urin aufwiesen (Sampath et al., 2007). Der empirische Einsatz von Citraten bei allen KD-Kindern kann vernünftig sein, jedoch wurde ihre Rolle bei der Verhinderung von Nierensteinen bisher nicht prospektiv und in kontrollierter Weise studiert. Citrate können auch die Azidose und theoretisch den Rückgang der Knochendichte verringern. Jedoch liegen Daten vor, die darauf hindeuten, dass die Absorption von Folsäure in einem alkalischen Umfeld durch den Einsatz von Bicarbonat gesenkt wird, wodurch das Risiko

einer Megaloblastenanämie ansteigen kann (Benn et al., 1971). Zu den häufigen Nebenwirkungen der KD kann gastrointestinale Dysmotilität zählen; jedoch wurde eine empirische Supplementierung zur Linderung dieses Problems bisher nicht studiert. Den Kindern werden wegen gastroösophagealem Reflux häufig H<sub>2</sub>-Blocker oder Protonenpumpenhemmer verschrieben, aber meist erst nach Auftreten entsprechender Beschwerden. Noch häufiger ist eine Konstipation unter der KD, und die Eltern sollten über Präventionsmethoden aufgeklärt werden (ballaststoffreiche Gemüsesorten, ausreichend Flüssigkeit und bei Bedarf kohlenhydratfreie Laxantien). Die Carnitin-Supplementierung wird kontrovers diskutiert – diese Frage wird von den verschiedenen Zentren weltweit unterschiedlich gehandhabt. Durch sekundäre Hypocarnitinämie können schwere systemische Komplikationen wie Hepatitis und Kardiomyopathien auftreten, obgleich dies relativ selten der Fall ist (Berry-Kravis et al., 2001). Zu den relativ häufigen Symptomen einer Hypocarnitinämie zählen allgemeine Schwäche, extreme Müdigkeit und nachlassende Muskelkraft; all dies wird bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie oft beobachtet. Eine sekundäre Hypocarnitinämie wird insbesondere bei jüngeren Patienten durch längeren Gebrauch von Antikonvulsiva (z.B. Valproinsäure), schlechten Ernährungszustand und Langzeitbehandlung mit KD ausgelöst (Coppola et al., 2006b). In einigen Ländern gestaltet sich die Laboruntersuchung von Serumcarnitin schwierig, und Carnitinsupplemente können teuer sein, wenn sie nicht von der Kasse übernommen werden; zudem sind sie noch ein weiteres Medikament, das vom Patienten oft dreimal täglich eingenommen werden muss. 77 % der Mitglieder der Konsensusgruppe ermitteln bei KD-Beginn den Carnitinspiegel und 81 % prüfen ihn bei den nachfolgenden Arztbesuchen erneut. Die Mehrheit der Mitglieder empfiehlt, Carnitin nur dann oral zu supplementieren, wenn entweder ein niedriger Spiegel vorliegt (65 %) oder entsprechende Symptome vorhanden sind (27 %).

#### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Die Daten unterstützen den routinemäßigen Einsatz kohlehydratarmer Multivitamin- und Mineralstoffsupplemente bei der KD. Dagegen liegen keine Daten für den empirischen Einsatz von Antazida, Laxantien oder Carnitin während der KD vor. Orale Citrate scheinen die Gefahr einer Nephrolithiasis zu verringern, jedoch wurde der Nutzen ihres empirischen Gebrauchs bisher nicht dokumentiert.

#### **Die Betreuung der Kinder während der KD**

Ein mit der KD behandeltes Kind sollte regelmäßig durch einen Neurologen und eine/n Diätassistentin/Diätassistenten untersucht werden, die mit der KD vertraut sind (Tabelle 5). Bei der Entlassung aus der Klinik sollten die Eltern die Telefonnummern und E-Mail-Adressen der Mitglieder des KD-Teams erhalten, insbesondere die Kontaktinformationen der Diätassistentin/des Diätassistenten. Nach der Entlassung ist das Kind mindestens alle drei Monate zu untersuchen; in den Zeiträumen dazwischen sollte ebenfalls ein Follow-up-Kontakt erfolgen, besonders dann, wenn die erwartete Urinketose nicht aufrecht erhalten werden kann. Kinder unter einem Jahr sollten bereits nach 2 bis 4 Wochen erneut vorgestellt werden; hier sollte auch häufig Kontakt mit dem KD-Team gehalten werden. Weitere Populationen, die besondere Aufmerksamkeit benötigen, sind Kinder mit Zerebralparese, deren Wachstumsparameter im Bereich der 5. Perzentile oder darunter liegen, sowie alle Kinder, denen die KD dauerhaft Probleme bereitet bzw. die kurz nach Beginn der KD erkranken. Nach einer KD-Dauer von einem Jahr können die Arztbesuche in halbjährlichen Abständen erfolgen, in der Zwischenzeit sollte telefonisch Kontakt gehalten werden. Ab diesem Zeitpunkt befürwortet die große Mehrheit der Konsensusgruppe (96 %) eine routinemäßige, mehrmals wöchentlich durchzuführende Urinketose-Untersuchung durch die Eltern. Über den Nutzen der  $\beta$ -Hydroxybutyrat (BOH)-Messung liegen bisher nur wenige Daten vor; eine Studie scheint zu dem Schluss zu kommen, dass Serum-BOH eine bessere Korrelation mit der Anfallskontrolle aufweist (Gilbert et al., 2000). Viele Mitglieder der Gruppe waren der Ansicht, dass die Ermittlung der Serum-BOH-Werte bei den Routinebesuchen in der Klinik wertvoll ist, aber nur vier Mitglieder (15 %) schlugen vor, die BOH-Messung zu Hause durch die Eltern durchführen zu lassen. Es ist sinnvoll, die Serum-BOH-Werte in solchen klinischen Situationen zu ermitteln, in denen die Urinketose nicht mit der erwarteten Anfallskontrolle übereinstimmt (z.B. fehlende Urinketose trotz Anfallsfreiheit oder starke Urinketose bei verstärkter Krampfneigung). Hier empfehlen sich neben einer umfassenden Untersuchung einschließlich präzisen Wachstumsparametern wie Körpergewicht und Größe auch Laboruntersuchungen unter besonderer Beachtung von Serumalbumin und Gesamtprotein, um sicherzustellen, dass das Kind während der KD ausreichend Eiweiß und Kalorien erhält. In der Regel steigen die Nüchtern-Cholesterin- und -Triglyzeridwerte an; diese sollten überwacht werden. Die Entscheidung über das Absetzen der Antikonvulsiva hängt davon ab, wie gut das Kind auf die Diät anspricht (siehe voriges Kapitel). Die meisten Zentren führen nicht routinemäßig Ultraschalluntersuchungen (Niere, Carotiden), EKGs oder Knochendichtemessungen durch. Neun Mitglieder (35 %) der Konsensusgruppe ordnen nach mehreren Monaten der KD-Behandlung ein Routine-EEG an.

Während der KD muss eine kontinuierliche Unterstützung und Kontrolle des Ernährungszustands erfolgen. Im ersten Jahr der Diät sollten Kalorienzufuhr und Wachstumsparameter mindestens in vierteljährlichen Abständen geprüft werden, um eine alters- und längenwachstumsgerechte Gewichtszunahme zu gewährleisten. Kleinkinder

unter einem Jahr sollten zur Vorbeugung von Wachstumsstörungen noch häufiger überwacht werden (Vining et al., 2002). Falls das Kind ständig hungrig ist oder seine Mahlzeiten nicht aufisst, ist die Kalorienzufuhr entsprechend anzupassen. Es liegen allerdings keine Daten vor, die darauf hindeuten, dass sich eine übermäßige Gewichtszunahme oder –abnahme ungünstig auf die durch die KD erzielte Anfallsreduzierung auswirkt (Hamdy et al., 2007). Das ketogene Verhältnis bei der klassischen KD und der prozentuale Anteil von MCT-Öl bei der MCT-Diät können bei nachlassender Ketose und rückläufiger Anfallsreduzierung auch nach oben bzw. bei Unverträglichkeit der Diät, schwerer Dyslipidämie, schlechtem linearem Wachstum oder einer exzessiven, zur Lethargie führenden Ketose nach unten angepasst werden. In einer Einzelstudie zur Untersuchung einer nach Plan ausgeführten Senkung des ketogenen Verhältnisses nach drei Monaten von 4:1 auf 3:1 wurde kein Nachlassen der Anfallsreduzierung festgestellt, ebenso wurde bei Erhöhung des Verhältnisses keine signifikante weitere Besserung der Anfallsreduzierung beobachtet (Seo et al., 2007). In der Regel wird ein ketogenes Verhältnis über 4,5:1 aufgrund des erhöhten Risikos von Nebenwirkungen und der schlechten Compliance nur wenige Monate lang angewendet. Bei Kindern, die extreme Probleme mit der Einhaltung einer strengeren Diätform haben, insbesondere bei Teenagern und älteren Jugendlichen, kann das Verhältnis auf 2:1 oder 1:1 reduziert werden. Eine solche freiere Handhabung der Diät ähnelt dem Ansatz des geringen glykämischen Index oder der modifizierten Atkins-Diät (Pfeifer & Thiele, 2005; Kossoff et al., 2006).

### **Tabelle 5. Empfehlungen für die Follow-up-Untersuchungen in der KD-Klinik<sup>a</sup>**

#### Beurteilung des Ernährungsstatus (examinierte Diätassistentin)

- Messung von Körpergröße, Gewicht, Idealgewicht für die Statur, Wachstumsgeschwindigkeit, BMI (falls sinnvoll)
- Ist die verordnete Diät noch angemessen (Kalorien, Eiweiß, Flüssigkeit)
- Prüfung der Vitamin- und Mineralstoffsupplemente anhand der Richtlinien über die empfohlenen täglichen Mengen
- Überprüfung der Diät-Compliance
- Bei Bedarf Anpassung der Therapie zur Verbesserung der Compliance und Verringerung der Anfallsneigung

#### Ärztliche Untersuchung (Neurologe)

- Wirksamkeit der Diät (Erfüllt die KD die Erwartungen der Eltern?)
- Verringerung der Antikonvulsiva (falls zutreffend)
- Soll die KD fortgesetzt werden?

#### Laboratoruntersuchung

- Großes Blutbild (einschließlich Thrombozyten)
- Elektrolyte (einschließlich Serumbikarbonat, Gesamteiweiß, Kalzium, Magnesium, Phosphat)
- Leber- und Nieren-Serumprofile (einschließlich Albumin, AST, ALT, Blutharnstickstoff = BUN, Creatinin)
- Nüchternlipidprofil
- Serum-Acylcarnitinprofil
- Urinanalyse
- Urin-Kalzium und -Creatinin
- Antikonvulsiva-Titer (sofern zutreffend)

#### Optional

- Serum- $\beta$ -Hydroxybutyrat (BOH)-Titer
- Zink- und Selenspiegel
- Ultraschalluntersuchung der Niere
- Knochendichte (DEXA)
- EEG

<sup>a</sup>Im ersten Jahr der KD sollten die Untersuchungen mindestens vierteljährlich stattfinden.

Bei Patienten mit erhöhtem Dehydrierungsrisiko wie z.B. Kinder mit hohem Aktivitätslevel, fieberhaften Erkrankungen oder Kleinkinder sowie bei hohen Umgebungstemperaturen kann eine freiere Handhabung der Flüssigkeitszufuhr in Betracht gezogen werden, denn kohlenhydratarme Diäten wirken diuretisch und die Zufuhr von Flüssigkeit aus den begrenzten Lebensmittelmengen der KD ist minimal. Es ist sinnvoll, die Familien hinsichtlich der angemessenen Flüssigkeitsmenge als Tagesziel zu beraten. Kann diese Flüssigkeitsmenge nicht eingehalten werden, gibt die Messung des spezifischen Uringewichts Aufschluss: ein Wert im Normalbereich (<1,015) deutet auf eine ausreichende Hydrierung hin. Bei jedem Arztbesuch, nach Ansicht der Konsensusgruppe aber definitiv nach median 2 Jahren (Bereich 0,5 – 4 Jahre) sollte eine umfassende Neubeurteilung der KD mit ihren Risiken und Vorteilen erfolgen. Bei der Entscheidung darüber, wie lange die KD für das Kind fortgesetzt wird, sollte den Eltern ein starkes Mitspracherecht eingeräumt werden; ausgenommen sind Fälle mit klaren medizinischen Faktoren.

#### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Das erfolgreiche Management von KD-Kindern setzt im ersten Jahr der Diät dreimonatliche Kontrolluntersuchungen voraus; die Eltern sollten zudem jederzeit die Möglichkeit haben, sich bei erfahrenen Experten Rat zu holen. Bei Kleinkindern und anderen Patientengruppen mit erhöhtem Nährstoffmangelrisiko

sind kürzere Untersuchungsabstände empfehlenswert. Alle Kinder sollten jeweils von einem erfahrenen pädiatrischen Neurologen und einer Diätassistentin/einem Diätassistenten untersucht werden. Bei diesen Besuchen erfolgt die Überprüfung des Ernährungszustands, Laboruntersuchungen sowie eine Besprechung und Entscheidung über das Fortsetzung oder Absetzen der KD und der Antikonvulsiva.

### **Nebenwirkungen der KD**

Es liegen zwar zahlreiche klinische Studien über die KD vor, jedoch wurden Nebenwirkungen hierbei nicht immer konsequent berichtet. Die Diät kann aber Nebenwirkungen haben, daher müssen die beteiligten Neurologen und Diätassistent/inn/en sehr aufmerksam sein (Ballaban-Gil et al., 1998; Wheless, 2001).

Stoffwechselanomalien sind relativ leichte Nebenwirkungen der KD und umfassen Hyperurikämie (2-26 %), Hypokalziämie (2 %), Hypomagnesiämie (5 %), rückläufige Aminosäurenkonzentrationen und Azidose (2-5 %) (Schwartz et al., 1989; Chesney et al., 1999; Kang et al., 2004). Zu gastrointestinalen Symptomen wie Erbrechen, Konstipation, Diarrhö und Bauchschmerzen kommt es bei 12-50 % der Kinder (Kang et al., 2004). Wie bereits beschrieben wurde auch Carnitinmangel nachgewiesen (Berry-Kravis et al., 2001). Hypercholesterinämie wird bei 14-59 % der KD-Kinder (Chesney et al., 1999; Kwiterovich et al., 2003; Kang et al., 2004) beobachtet und 3-7% der Kinder entwickeln eine Nephrolithiasis (Furth et al., 2000; Kossoff et al., 2002a; Sampath et al., 2007). Die Calculi setzen sich zusammen aus Harnsäure (50 % der Steine), Kalziumoxalat, Kalziumphosphat oder es handelt sich um gemischte Steine aus Kalzium und Harnsäure. In der Regel machen diese Steine kein Absetzen der KD erforderlich und auch eine Lithotripsie ist nur selten erforderlich. Wie vorbeschrieben scheint Polycitra K der Steinbildung entgegenzuwirken (Sampath et al., 2007). Die Daten über den Effekt der KD auf das Wachstum der Kinder sind widersprüchlich. Eine retrospektive Untersuchung des linearen Wachstums ergab, dass 86 % der KD-Kinder eine Wachstumsverzögerung aufwiesen, die vom mittleren Alter, der Diättdauer sowie der Eiweiß- und Energiezufuhr pro kg Körpergewicht unabhängig war (Williams et al., 2002). Eine prospektive Studie mit 237 Kindern ergab, dass jüngere KD-Kinder schlechter wachsen, während ältere Kinder ein „fast normales“ Wachstum erzielten (Vining et al., 2002). Obwohl die MCT-Diät einen höheren Eiweißgehalt hat, scheint hier zwischen den verwendeten Diätformen kein Unterschied vorzuliegen (Neal et al., in Druck).

Ganz vereinzelt wurde über kardiale Anomalien bei KD-Kindern berichtet wie etwa Kardiomyopathien oder Verlängerung des QT-Intervalls (Best et al., 2000; Bergqvist et al., 2003; Kang et al., 2004). Die Mechanismen dieser Komplikationen sind noch ungeklärt; ein Fall war mit einem Selenmangel assoziiert, andere dagegen nicht. Auch über Pankreatitiden wurde berichtet (Stewart et al., 2001; Kang et al., 2004). Die Langzeitkomplikationen bei Kindern, die länger als zwei Jahre mit der KD behandelt werden, sind bisher nicht systematisch studiert worden; in der Literatur gibt es nur einen Bericht, der sich mit dieser kleinen Untergruppe beschäftigt (Groesbeck et al., 2006). In dieser Population war das Risiko von Knochenfrakturen, Nierensteinen und Wachstumsverzögerungen erhöht, aber es wurden keine Dyslipidämien festgestellt (Groesbeck et al., 2006). Bei Kindern, die langfristig mit der KD – oder auch mit Antikonvulsiva – behandelt werden, kann eine periodische Dichtung der Knochendichte mittels DEXA von Vorteil sein. Insbesondere müssen die Langzeitauswirkungen dieser fettreichen Diät auf das Herz-Kreislauf-System noch abgeklärt werden.

Es gab keine bestimmten Nebenwirkungen, die nach Ansicht der Konsensusgruppe automatisch zum Abbruch der Diät führen sollten. Alle Mitglieder der Gruppe waren der Auffassung, dass die Nebenwirkungen der KD stets im Verhältnis zum klinischen Nutzen für das jeweilige Kind zu betrachten sind.

### **Die Beendigung der KD**

Zeitpunkt und Methode der Beendigung der KD sind individuell zu bestimmen und hängen von der Response des Patienten auf die Diät ab. Den meisten Eltern wird empfohlen, die Diät mindestens drei Monate lang durchzuführen, auch wenn sie scheinbar wirkungslos ist (Freeman et al., 2006). Die Konsensusgruppe stimmte überein, dass die KD mindestens 3,5 Monate (Standardabweichung 2,2 Monate) lang eingesetzt werden sollte, bevor eine Beendigung in Betracht gezogen wird. Neuere Daten deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit der KD bei Ansprechen des Patienten schnell einsetzt: 75 % der Kinder reagierten innerhalb von 14 Tagen positiv auf die diätetische Behandlung (Kossoff et al., 2008b). Somit könnte man die Wirksamkeit vermutlich schon bei einer kürzeren KD-Dauer beurteilen. Sollte sich zu Beginn der KD die Krampfneigung für mehr als einige wenige Tage ansteigen, so sollte die Diät sofort abgesetzt werden (ähnlich wie bei Antikonvulsiva). Beschließt die Familie, die KD trotz mangelnder eindeutiger Anfallsinderung länger als sechs Monate anzuwenden, so ist dies letzten Endes ihre eigene Entscheidung und sollte unterstützt werden. Bei Kindern mit einer Anfallsinderung von > 50 % wird die KD häufig nach ca. 2 Jahren beendet; jedoch hat sich die Diät bei Kindern mit fast vollständiger Anfallsfreiheit (Anfallsreduktion > 90 %) und geringen Nebenwirkungen selbst über lange Zeiträume von 6 bis 12 Jahren als günstig erwiesen (Groesbeck et al., 2006). Der Zeitraum von zwei Jahren basiert auf dem Zeitraum, den man traditionell für Antikonvulsiva ansetzt, die bei Anfallsfreiheit häufig nach

zwei Jahren abgesetzt werden. Bei Kindern mit GLUT-1, PDHD oder tuberösem Sklerose-Komplex kann eine längere KD-Dauer erforderlich sein als bei anderen Störungen. 19 Mitglieder (73 %) der Gruppe führen vor dem Absetzen der KD routinemäßig ein EEG durch. 80 % der Kinder, die durch die Diät anfallsfrei wurden, bleiben dies auch nach Absetzen der Diät (Martinez et al., 2007). Jedoch ist das Rezidivrisiko bei Kindern mit epileptiformem EEG, strukturellen Anomalien im Neuroimaging und/oder tuberösem Sklerose-Komplex höher (Martinez et al., 2007). Die Diät kann zwar in Notfällen abrupt beendet werden (in der Regel auf der Intensivstation), jedoch wird sie meist über einen Zeitraum von zwei bis drei Monaten ausgeschlichen, indem man das ketogene Verhältnis von 4:1 auf 3:1 und dann auf 2:1 senkt, dann werden die ketogenen Nahrungsmittel weiterhin gegeben, aber die Kalorien- und Flüssigkeitszufuhr wird nach Belieben erhöht. Nach Verlust der Urinketose können kohlehydratreiche Lebensmittel wieder aufgenommen werden. Diese Empfehlung beruht auf der traditionell praktizierten Vorgehensweise und ahmt das allmähliche, über mehrere Wochen verteilte Ausschleichen der Antikonvulsiva nach (Freeman et al., 2006). Während dieser Zeit empfiehlt die Gruppe, die Supplementierung mit Nahrungsergänzungsmitteln fortzusetzen. Bei Verschlechterung des Krampfleidens kann die KD wieder auf die zuvor als wirksam ermittelte Diätform gesteigert werden. In der Mehrheit (58 %) dieser Fälle lässt sich entweder durch die KD oder durch Antikonvulsiva wieder eine Anfallsinderung herbeiführen (Martinez et al., 2007).

### *Schlussfolgerungen des Komitees*

Eine Beendigung der KD sollte in Erwägung gezogen werden, wenn die KD nach drei Monaten keinen Erfolg zeigt bzw. wenn sie zwei Jahre mit vollem Erfolg durchgeführt wurde. Bei GLUT-1 und PDHD ist jedoch eine längere Diätdauer erforderlich, die je nach der individuellen Response bei pharmakoresistenter Epilepsie auch durchaus angemessen sein kann. Bei Anfallsfreiheit der Kinder sollte vor Beendigung der Diät routinemäßig ein EEG und eine Prüfung der klinischen Daten erfolgen; zudem sollten die Eltern über das Rezidivrisiko aufgeklärt werden, das insgesamt bei 20 % liegt. Kinder mit epileptiformem EKG, abnormem MRT und/oder tuberösem Sklerose-Komplex sind einem höheren Risiko ausgesetzt. Während des Absetzens der Diät empfehlen die Mitglieder der Konsensusgruppe allgemein eine langsame Umstellung im Laufe von 2-3 Monaten wie oben beschrieben; ausgenommen sind Fälle, in denen eine Beendigung der Diät dringend erforderlich ist.

## **Schlussfolgerungen**

Dieses Konsensus-Statement ist das Ergebnis erstmaliger internationaler Bemühungen zur Identifikation von Gemeinsamkeiten im klinischen Einsatz der KD. Im Hinblick auf viele wichtige Fragen wie Auswahl der besten Kandidaten für die KD, der Beratung der Familien vor Beginn der Diät, der Supplementierung, dem Management der KD-Kinder hinsichtlich Ernährung, Laboruntersuchungen, möglichen Nebenwirkungen und Beendigung der Diät herrschte bei den meisten Mitgliedern der Gruppe eine übereinstimmende Meinung. Unterschiedliche Ansichten bestanden primär bei der Auswahl der einzuleitenden Diät (klassische KD-Form, MCT, modifizierte Atkins-Diät oder LGIT) und bezüglich der Frage, in welcher Weise die Einleitung erfolgen sollte (ambulant oder stationär, vorgeschobene Fastenperiode oder allmähliche Einleitung). Das Verfassen dieses Konsensuspapiers lässt darauf schließen, dass multizentrische und multinationale KD-Forschungsprotokolle für spezifische Epilepsiesyndrome geschaffen werden könnten, denen alle Einrichtungen zustimmen und die ein einheitliches KD-Management ermöglichen würden. Außerdem zeigen diese Ergebnisse, dass für die weitere KD-Forschung noch signifikanter Diskussionsbedarf besteht, insbesondere bezüglich der Identifikation der besten Methoden zur Einleitung der KD und dem Einsatz alternativer diätetischer Behandlungsformen.

## **Danksagungen**

Diese Arbeit wurde beim „International Symposium on Dietary Therapies for Epilepsy and other Neurological Disorders“ im April 2008 in Phoenix, Arizona vorgestellt.

Interessenskonflikte: Wir bestätigen, dass wir die Positionserklärung der Zeitschrift zur Frage ethisch einwandfreier Publikationen gelesen haben und dass die vorliegende Arbeit die dort beschriebenen Richtlinien erfüllt. Die Dres. Kossoff, Cross, Rho, Veggiotti sowie Frau Blackford und Pfeifer werden für ihre Forschungs- und/oder Beratungsarbeit durch Nutricia unterstützt. Die Dres. Cross, Kossoff und Frau Wheless werden für ihre Forschungsarbeit durch Cyberonics unterstützt. Dr. Kossoff wird für seine Beratertätigkeit durch Atkins Nutritionals, Inc. unterstützt. Die Dres. Rho und Wheless sind als Redner für Ortho McNeil tätig. Dr. Wheless ist als Redner und Berater für Abbot und Eisai tätig.

## **Literatur**

(siehe Original-Publikation)