



KETOGENE DIÄT BEI PHARMAKORESISTENTER EPILEPSIE

Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Für den Inhalt verantwortlich: *Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger,
A-1031 Wien, Kundmanngasse 21, Tel. +43.171132-3616,
e-mail: ewg@hvb.sozvers.at*

Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellungen	3
2	Kurzbericht	4
3	Ketogene Diät	5
3.1	Grundlagen	5
3.2	Wirkmechanismus	5
3.3	Kontraindikationen	6
3.4	Nebenwirkungen und Mangelerscheinungen	7
3.5	Praktische Durchführung und Spezialnahrungen	7
3.5.1	Modell Universitätskinderklinik Wien (AKH)	8
4	Methodik	10
4.1	Literaturauswahl	10
4.1.1	Einschlusskriterien	10
4.1.2	Ausschlusskriterien	11
4.2	Literatursuche	11
4.3	Suchstrategien	12
5	Ergebnisse	13
5.1	Systematische Übersichtsarbeiten & Meta-Analyse bis 2006	15
5.2	Studien-Update 2004 - 2008	16
5.3	Charakteristika der einbezogenen Studien	17
5.4	Evidenz	22
6	Diskussion	23
7	Schlussfolgerung	24
8	Referenzen	25

1 Fragestellungen

- Kann die ketogene Diät die Häufigkeit von epileptischen Anfällen reduzieren?
- Können die diätetischen Richtlinien für eine ketogene Diät mit konventionellen Nahrungsmitteln erreicht werden oder sind Spezialnahrungen/ Supplemente erforderlich?

2 Kurzbericht

Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Metaanalysen und systematischen Reviews zur Effektivität der ketogenen Diät bei Kindern mit therapieresistenter Epilepsie in den Datenbanken von Pubmed/ MEDLINE, Cochrane Database und CRD (Centre for Reviews and Dissemination) durchgeführt und ein Studien-Update für die Jahre nach Publikation der aktuellsten Übersichtsarbeit angeschlossen (Zeitraum überlappend). Weiters erfolgte eine manuelle Suche in den Quellenverzeichnissen relevanter Literatur und nach derzeit laufenden Studien bei ClinicalTrials.gov und Current Controlled Trials Ltd. Nach Auswahl der Primärstudien nach in der Arbeit dargestellten Kriterien wurde eine formale und inhaltliche Synopsis erstellt und in weiterer Folge eine Bewertung der Zielgröße vorgenommen.

Ergebnisse

Es wurden 4 prospektive Studien und ein RCT als relevant identifiziert.

Es deuten sowohl die prospektiven Studien (ohne Kontrollgruppe; bei 55-79% der Kinder) als auch ein RCT (bei 38% der Kinder) auf eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von >50% nach 3 Monaten mit ketogener Diät hin. Es sind jedoch die Ergebnisse aufgrund von geringer Studienzahl, geringer Evidenzgüte (größtenteils Studien ohne Vergleichsarm), fehlender Verblindung und meist geringer Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren.

Nebenwirkungen waren vorhanden und wurden dokumentiert.

Schlussfolgerung

Für Kinder mit schwer zu behandelnder, therapieresistenter Epilepsie kann die ketogene Diät bei mehr als einem Drittel der Patienten eine effektive ergänzende Therapieoption sein.

Für Säuglinge sind Spezialprodukte für eine altersadäquate Ernährung erforderlich. Es besteht in diesem Fall kein zusätzlicher Bedarf an Mikronährstoffen. Sobald das Kind Breikost oder Normalkost essen kann, ist die Durchführung der ketogenen Diät mit herkömmlichen Nahrungsmitteln möglich. Allerdings sollten dann ergänzend kohlenhydratfreie Mikronährstoffpräparate nach ärztlicher Verordnung für die Dauer der Diät (max. 3 Jahre) eingenommen werden.

Darüber hinaus kann bei Vorliegen einer Schluckstörung, Nahrungs- oder Flüssigkeitsverweigerung vorübergehend eine kohlenhydratarme Sondennahrung verordnet werden.

Autorin: Mag. Bettina Maringer

Peer-Review: Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth

3 Ketogene Diät

3.1 Grundlagen

Die ketogene Diät (KD) ist eine sehr restriktive, fettreiche, stark kohlenhydratreduzierte, isokalorische, individuell berechnete Ernährungsform, die den metabolischen Zustand des Fastens imitiert. Die kontrollierte Ketose soll eine Therapieoption zur Reduktion der epileptischen Anfälle darstellen.

Der erste wissenschaftliche Bericht über den Einfluss des Fastens auf Epilepsien erschien 1921 in Amerika. Damals standen an antikonvulsiven (krampferhindernden) Medikamenten nur Brom und Phenobarbital zur Verfügung. Mit der Entwicklung weiterer Antikonvulsiva und dem Fortschreiten der Epilepsiechirurgie geriet die KD in Vergessenheit, erlebt jedoch seit 1995 eine Renaissance in der Behandlung von Kindern mit therapieresistenter Epilepsie¹.

Die Prävalenz der Epilepsie im Kindesalter beträgt etwa 0,5%². Bei 20- 30% führt eine medikamentöse antikonvulsive Behandlung nicht zu einer zufrieden stellenden Anfallskontrolle. Die Leitlinien definieren „pharmakoresistent“ als „mangelnde Anfallskontrolle trotz mindestens zwei fachkundig eingesetzter Antikonvulsiva“¹⁰.

Ökonomische Evaluationen weisen darauf hin, dass die Gesamttherapiekosten nach erfolgreicher Durchführung der Diät niedriger sind als vor der KD^{3,4,5}. Die Kosten (direkte und indirekte) liegen meist deutlich niedriger als eine vergleichbare antikonvulsive (Mehrfach)Therapie⁹.

Bei effektiver Anfallskontrolle kann die KD nach 2-3 Jahren langsam ausgeschlichen werden. Der antikonvulsive Effekt kann anschließend trotz Normalkost anhalten. Sollte die KD nach 2-3 Monaten erfolglos sein, kann sie innerhalb weniger Tage beendet werden^{6,10}.

Die Therapie und Schulung sollte nur von einem erfahrenen Team (Pädiater, Diätologen, Pflegepersonal) durchgeführt werden.

3.2 Wirkmechanismus

Ketonkörper (Acetoacetat, β -Hydroxybutyrat, Aceton) entstehen aus dem Abbau von Fettsäuren in der Leber. Da die Neuronen des Gehirns die im Blut transportierten Fettsäuren nicht verwerten können und den Energiebedarf aus der Oxidation von Ketonkörpern decken, sichert dieser Stoffwechselweg dem menschlichen Gehirn das Überleben in Hungerperioden. Anstelle von Glukose werden Ketonkörper zur Hauptquelle der Energiegewinnung, was eine Kaskade biochemischer Reaktionen und einen antikonvulsiven Effekt bewirken kann.

Die Synthese der Ketonkörper (Ketogenese) erfolgt im Hungerzustand aus den

Fettsäuren des Fettgewebes, bei der KD aus den Fettsäuren der Nahrung. Ein niedriger Insulinspiegel (bedingt durch einen geringen Kohlenhydratanteil in der Ernährung) ist entscheidend für die Ketogenese, da Insulin die Lipogenese stimuliert und die Ketogenese inhibiert. Glukagon, Adrenalin und Wachstumshormon fördern die Synthese der Ketonkörper¹.

Die antikonvulsiven und antiepileptischen Wirkmechanismen der KD sind noch weitgehend unklar. Vermutlich ist es kein einzelner Wirkmechanismus, sondern eine Interaktion mehrerer Effekte, die die zerebrale Krampfbereitschaft senken¹⁰. Es wird außerdem von positiven Effekten auf Konzentration, Aufmerksamkeit, Entwicklung und Sozialverhalten berichtet⁶. Im Gegensatz zu den meisten Antikonvulsiva hat die KD keinen sedierenden Effekt.

Die KD soll laut NICE-Leitlinien (2004) Erwachsenen nicht empfohlen werden, stellt aber bei Kindern eine Therapieoption dar⁷. Jüngere Kinder scheinen besser auf die KD anzusprechen als Erwachsene, möglicherweise weil Ketone im Kindesalter vermehrt produziert, aus dem Blut extrahiert und im Gehirn verwertet werden⁹. Auch ist die Compliance kleinerer Kinder höher als bei größeren Kindern oder bei Erwachsenen.

Die Unterschiede in der Effektivität der KD sind nicht geklärt. Möglicherweise sind ungleiche Diätprotokolle (Unterschiede im Nährstoffverhältnis oder der initialen Fastenphase) und Betreuungskonzepte dafür verantwortlich⁵. Die Effektivität scheint jedoch wenig von der Epilepsie- oder Anfallsform abzuhängen⁶.

3.3 Kontraindikationen

Die Leitlinien der Neuropädiatrie unterscheiden absolute und relative Kontraindikationen für die KD, die in Tabelle 1 dargestellt werden¹⁰:

Tabelle 1: Kontraindikationen für KD

Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
Fettsäureoxidationsstörung	Unklare Bewusstseintrübung
Ketolyse-/ Ketogenesedefekte	Reduzierter Allgemeinzustand, konsumierende Erkrankung
Glukoneogenesedefekte	Ungeklärte Grunderkrankung
Mangelnde Compliance	Nierensteine, renale tubuläre Azidose
Hyperinsulinismus	Herzrhythmusstörungen, v. a. long-QT-Syndrom
Pyruvatcarboxylase-Mangel	Schwere pulmonale Insuffizienz
	Erkrankungen von Leber, Niere, Pankreas
	Störungen des Lipidstoffwechsels

3.4 Nebenwirkungen und Mangerscheinungen

In der Regel wird die KD gut toleriert. In den meisten Fällen können die Nebenwirkungen durch Modifikation der Diät behoben werden. Auch Sondennahrung stellt hier eine überbrückende Therapiemaßnahme dar. Bei 10-20% der Patienten muss die KD aus medizinischen Gründen abgebrochen werden¹.

In der Umstellungsphase von Normalkost auf KD kann es zu Hypoglykämien, Erbrechen, Durchfall, Dehydration und metabolischer Azidose kommen, wobei Durchfall und Erbrechen unter Einsatz von MCT-Fetten (mittelkettige Triglyceride) häufiger auftreten als unter LCT (langkettige Triglyceride)¹⁰.

Obstipation, Nierensteine und Hypercholesterinämie werden als mittelfristige Nebenwirkungen beschrieben. Das Wachstum kann bei sehr jungen Kindern vorübergehend beeinträchtigt sein. Es wurde bei Einzelfällen Pankreatitis, Verlängerung der QT- Zeit im EKG, dilatative Kardiomyopathie, hämatologische Nebenwirkungen und Schädigung der Basalganglien beschrieben und von Todesfällen berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KD fraglich ist⁸.

Aufgrund der restriktiven Nahrungsauswahl besteht das Risiko einer unzureichenden Versorgung mit Mikronährstoffen. Eine Supplementierung mit kohlenhydratfreien Mikronährstoffpräparaten wird empfohlen. Kritisch ist allgemein die Versorgung von Kalzium und Carnitin, speziell bei Säuglingen Vitamin D und Fluorid. Eine Unterversorgung kann zu reversibler bilateraler Neuropathie der Sehnerven (Thiaminmangel), Kardiomyopathie (Selenmangel), ineffizienter Ketogenese (Carnitinmangel, vor allem in Kombination mit Valproat-Therapie), Wachstumsretardierung und vermehrter Infektneigung (Zinkmangel) sowie Osteomalazie (Mangel von Vitamin D und Calcium) führen^{1,6,9,10}.

Eine engmaschige Betreuung, regelmäßige Kontrolluntersuchungen und gegebenenfalls ein Anpassen der Diät sind daher unerlässlich.

3.5 Praktische Durchführung und Spezialnahrungen

Die Einhaltung der KD erfordert eine ausgeprägte Disziplin von Eltern und Kindern. Für die klassische KD werden herkömmliche Nahrungsmittel verwendet. Die tägliche Berechnung des Speiseplans und das genaue Abwiegen der Nahrungsmittel sind erforderlich.

Nach anfänglichem Fasten (stationär/ ambulant) und Beginn der Ketose (Eintritt der Ketonurie) erfolgt ein Aufbau der KD bis zu einem bestimmten Verhältnis von Fett zu Eiweiß und Kohlenhydraten (ketogener Nährstoff zu antiketogenen Nährstoffen). Bei Kindern älter als 2 Jahre wird ein Verhältnis von 4:1 empfohlen, bei Kindern jünger als 2 Jahre 3:1. Der Energie-, Eiweiß- und Flüssigkeitsbedarf richtet sich nach den altersentsprechenden Empfehlungen. Die Aufnahme von Eiweiß mit hoher biologischer Wertigkeit ist empfehlenswert (z.B. Ei, Rindfleisch, Thunfisch,

Kuhmilch)¹⁰.

Es wird in der Literatur sowohl der Einsatz von LCT- (langkettige Triglyceride: Rapsöl, Olivenöl, Margarine, Butter) als auch von MCT-Fetten (mittelkettige Triglyceride: Spezialfett) beschrieben. MCT-Fette haben eine stärkere ketogene Wirkung als LCT-Fette (somit kann der Anteil von Eiweiß + Kohlenhydraten erhöht werden), führen jedoch auch häufiger zu gastrointestinalen Beschwerden (siehe Kapitel 3.4) und Akzeptanzproblemen.

Als Spezialnahrung steht eine Flaschennahrung (für Säuglinge Ketocal Infant der Firma SHS[®]) und eine Sondennahrung (Ketocal Advance der Firma SHS[®], Vanillegeschmack) zur Verfügung, die eine bedarfsgerechte Versorgung mit Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen ermöglichen. Das kohlenhydratarme Produkt basic-ch der Firma Milupa[®] muss bedarfsgerecht mit Nährstoffen angereichert werden. Das kann vor allem beim Emulgieren des Fettes zu Problemen führen.

Alle Medikamente und Zahnpflegeprodukte müssen frei von Zucker und Zuckeraustauschstoffen sein.

3.5.1 Modell Universitätskinderklinik Wien (AKH)

Im AKH Wien wurden seit 1999 ca. 60 Patienten mit KD behandelt (Alter: 5 Monate bis 27 Jahre), davon wurden 15% anfallsfrei, 46% erlebten eine Verbesserung durch KD (Anfallshäufigkeit, Entwicklung etc.), bei 39 % wurde die KD aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. Eine Evaluierung der Ergebnisse ist derzeit in Ausarbeitung (persönliche Mitteilung, Juli 2008).

Die initiale Fastenphase wird im AKH immer stationär durchgeführt. Im Anschluss daran wird für die ketogene Diät das Nährstoffverhältnis 3:1 oder 4:1 -abhängig vom Alter des Kindes- gewählt (keine Einschleichphase) und die verabreichte Energiemenge (kcal) langsam gesteigert und angepasst.

Bei Säuglingen (bis zum ersten Lebensjahr) wird mit KD gestartet, wenn sich bereits beim 1. antiepileptischen Medikament eine Therapieresistenz zeigt. Es wird Ketocal Infant[®] mit dem Nährstoffverhältnis 3:1 mindestens 3 Wochen verabreicht (keine initiale Fastenphase).

Bei Kindern, die bereits Breikost oder Normalkost essen können, wird die KD mit herkömmlichen Nahrungsmitteln zubereitet und bei Kindern über 2 Jahren mindestens 3 Monate durchgeführt. Ketocal Advance[®] (zum Trinken oder als PEG-Sonde) findet vorübergehend Anwendung in der initialen Fastenphase am Beginn der KD (ca. 2 Tage lang), bei Vorliegen einer Schluckstörung aufgrund mentaler Retardierung, bei drohender Mangelernährung, bei Nahrungs- oder Flüssigkeitsverweigerung.

Eine Supplementation der Mikronährstoffe wird bei Verabreichung von Ketocal[®] (Infant oder Advance) nicht vorgenommen, wenn mit dieser Spezialnahrung ca. 70%

des Tagesbedarfes gedeckt wird. Die KD aus herkömmlichen Nahrungsmitteln wird mit Centrum® (Dosis je nach Körpergewicht) und Calcium 2 x 500 mg ergänzt.

Die Zubereitung der KD mit MCT-Fetten wurde bis dato am AKH noch nicht durchgeführt (höhere Kosten, mögliche gastrointestinale Problematik).

Ein Tagesbeispiel für die Ernährung mit KD ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Tagesbeispiel Ketogene Diät (AKH Wien, 2008)

Kind, 4 Jahre, Nährstoffverhältnis 4:1 (1200 kcal, 117 g Fett, 18 g Eiweiß, 11 g Kohlenhydrate)	
Frühstück	Creme aus Gervais, Öl, Himbeeren
Jause	1 Knäckebrötchen, Butter, Frühstücksspeck
Mittag	Kartoffeln, Spinat + Rapsöl, Ei
Abendessen	Kakao aus Schlagobers, Öl, Kakaopulver (ohne Zucker) Wurst mit Gemüsemaionäse

4 Methodik

4.1 Literatúrauswahl

4.1.1 Einschlusskriterien

(a) Zur Untersuchung der Effektivität der KD werden für die vorliegende Arbeit vorerst systematische Reviews oder Meta-Analysen gesucht, die folgende methodische Elemente beinhalten sollen:

- Explizite Fragestellung
- Beschreibung der Methodik
- primärer Zielparameter zur Überprüfung der Effektivität: Reduktion der Anfälle
- Definition der Auswahlkriterien
- Systematische Literatursuche in Datenbanken und Handsuche
- Auswahl von Studien, die eine Extraktion der Primärdaten ermöglichen
- Publikationssprache: deutsch oder englisch
- Kollektiv: Menschen (jedes Alter und Geschlecht) mit therapieresistenter Epilepsie (jeder Form)
- Intervention: ketogene Diät (LCT, MCT, jede Nährstoffrelation)
- Publikationsdatum nach 1998

(b) Auf Basis der systematische Reviews und Meta-Analysen werden Primärstudien gesucht mit folgenden Einschlusskriterien:

- Kollektiv: Kinder (bis 18 Jahre) mit therapieresistenter Epilepsie (jeder Form)
- Intervention: ketogene Diät (LCT, MCT, jede Nährstoffrelation)
- Studiendauer: mind. 3 Monate
- Publikationssprache: deutsch oder englisch
- Publikation nach 1995
- Prospektives Studiendesign (mit/ ohne Kontrollgruppe)
- Größe des Kollektivs: mindestens 45 Teilnehmer
- Zielparameter: >50% Anfallsreduktion wird als klinisch signifikant definiert (häufig primärer Zielparameter in Medikamentenstudien bei Epilepsie^{16,19})

- Intention-to-treat Analyse
- Beschreibung der Nebenwirkungen

(c) Außerdem wird nach Studien gesucht, die nach der aktuellsten systematischen Übersichtarbeit publiziert wurden (Suchzeitraum überlappend) und unter Punkt (b) genannte Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Es wird in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Evidenz zur ketogenen Diät bei Epilepsie untersucht. Literatur zu Atkins-Diät bei Epilepsie oder ketogener Diät bei anderen Erkrankungen (z.B. Glut1-Defekt, Pyruvatdehydrogenasemangel oder tuberöse Sklerose) wird ausgeschlossen.

4.2 Literatursuche

Folgende Datenbanken wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche Juli 2008 durchsucht:

- PubMed/ MEDLINE
- Cochrane Library

Weiters erfolgte eine Suche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten (health technology assessment) bei folgenden Institutionen:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination)
- DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Informatik)
- INAHTA (International network for agencies for health technology assessment)
- IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)
- LBI-HTA (Ludwig Boltzmann Institut- Health Technology Assessment)
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

Zusätzlich wurde eine manuelle Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter Studien oder Sekundärpublikationen durchgeführt.

Leitlinien der Neuropädiatrie wurden bei der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft e.V. (AWMF) und bei NICE gesucht.

Außerdem wurde überprüft, ob derzeit Studien zu diesem Thema durchgeführt werden: www.clinicaltrials.gov, www.controlled-trials.com

4.3 Suchstrategien

Tabelle 2: Suchstrategie PubMed/ MEDLINE

#9	Search #6 NOT #5 Limits: published in the last 10 years, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, German	86
#7	Search #6 NOT #5	332
#6	Search #2 AND #4	359
#5	Search atkins diet	437
#4	Search ketogenic diet	710
#2	Search "Epilepsy"[MeSH Major Topic]	77245

Tabelle 3: Suchstrategie Cochrane Library

#1	MeSH descriptor Epilepsy explode all trees	1760
#2	(ketogenic diet):ti,ab,kw not (atkins):ti,ab,kw	49
#3	(#1 AND #2)	14

Tabelle 4: Suchstrategie CRD

# 1	<u>epilep*</u>	342
# 2	<u>seizure*</u>	278
# 3	<u>ketogen*</u>	11
# 4	<u>diet</u>	705
# 5	#1 OR #2	469
# 6	#3 AND#4	10
# 7	#5 AND #6	9

5 Ergebnisse

Insgesamt lagen nach der systematischen Literaturrecherche für die Evidenzbeurteilung 3 systematische Reviews, eine Meta-Analyse, 2 prospektive Studien und ein RCT vor. Da die aktuellste Übersichtsarbeit 2006 publiziert worden war, wurde ein Studienupdate ab 2004 durchgeführt. Die Suchstrategien für die Literatursuche in den Datenbanken wurden in Kapitel 4.3 dargestellt.

Die Datenbank PubMed/ MEDLINE lieferte insgesamt 86 Ergebnissen, davon 60 Reviews, davon 3 systematische Reviews und 2 prospektive Studien ab 2004.

Die Suche in der Datenbank des CRD ergab 9 Treffer, davon 3 systematische Reviews, 3 HTAs, 2 ökonomische Evaluationen und eine Untersuchung von psychologischen Interventionen bei Epilepsie. Der HTA-Bericht von Hayes Inc. konnte nicht abgerufen werden¹¹, ein HTA-Bericht aus den USA hatte die ketogene Diät von der Bewertung ausgeschlossen, da nur 4 Studien die Einschlusskriterien erfüllten¹² und die aktuelle Version des schwedischen HTA-Berichtes (2002) wurde nicht übersetzt¹³ (in der 2-seitigen englischen Fassung von 1998 wurde keine Evidenzbeurteilung vorgenommen).

Die Datenbank der Cochrane Library lieferte insgesamt 14 Ergebnisse, davon 3 systematische Reviews, 2 HTAs, 2 ökonomische Evaluationen und 2 prospektive Studien (idem zu PubMed). Bei den HTAs handelte es sich um die oben beschriebenen Berichte von Hayes und Schweden und waren somit für die Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht relevant.

Die manuelle Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter Studien und Sekundärpublikationen brachte eine Meta-Analyse.

Die Suche nach laufenden Studien ergab 2 RCTs, wobei von einem RCT die Zwischenergebnisse kürzlich publiziert wurden (ClinicalTrials.gov Nummer NCT00564915¹⁴). Die Zwischenergebnisse des zweiten RCT (Ketogene Diät versus Antiepileptika, ClinicalTrial.gov Nummer NCT00552526¹⁵) werden für 2011 erwartet (geplantes Studienende 2013).

Keine Ergebnisse lieferte die Suche bei DIMDI, INAHTA, IQWiQ, LBI-HTA und NICE.

Der Selektionsprozess zur Auswahl der relevanten Primärstudien ist in Abbildung 2 dargestellt.

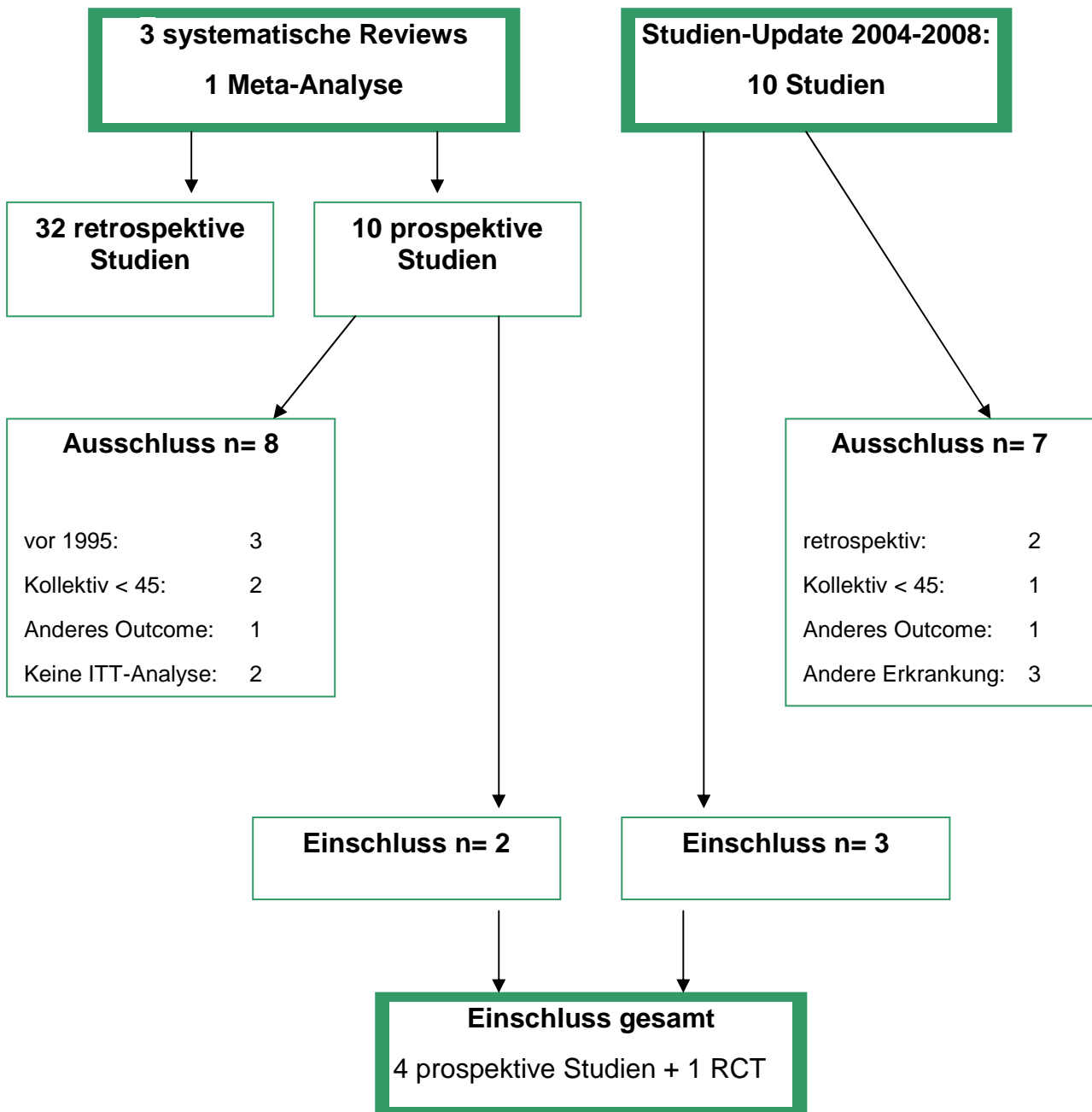


Abbildung 2: Darstellung des Selektionsprozesses

5.1 Systematische Übersichtsarbeiten & Meta-Analyse bis 2006

Lefevre/ Aronson (2000)¹⁶

Alle 11 der hier eingeschlossenen Studien ab 1970 waren ohne Kontrollgruppe. Die Größe des Patientenkollektivs lag zwischen 12-150 (Multicenter-Studie). Über Dosis und Änderung der AEDs (antiepileptic drugs) wurde in den meisten Studien unvollständig berichtet.

Nach dem Poolen der Daten kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass nach Anwendung der KD innerhalb eines Jahres (unterschiedliche Studiendauer: 4 Wochen bis 3/ 6/ 12 Monate) **16% der Patienten anfallsfrei** wurden (95% KI: 11,0-21,7), bei **32%** (95% KI: 25,3-39,8) kam es zu einer **Reduktion von >90% der Anfälle** und bei **55,8%** (95% KI: 41,2-69,7) zu einer **Reduktion von >50% der Anfälle**.

In Ermangelung an RCTs zur ketogenen Diät nehmen die Autoren den Placeboeffekt aus aktuellen AED-Studien (an Erwachsenen) als Referenz. Dieser liege bei 9,8% (bei diesen Patienten zeigte das Placebo einen Effekt), und interpretieren, dass von 55,8% der Patienten mit Anfallsreduktion >50% immerhin bei 45% der Patienten eine Wirksamkeit der Diät vermutet werden kann.

16% der Patienten wurden mit KD anfallsfrei. Bei Epilepsie generell sei bei 1,5 – 4 % der Patienten pro Jahr mit Spontanremissionen zu rechnen, d.h. bei mehr als 10% der Patienten habe die Diät zur Anfallsfreiheit geführt.

Von den eingeschlossenen Studien wiesen 2 ein prospektives Studiendesign auf (Vining et al 1998¹⁷, Freeman et al 1998¹⁸), die im Detail dargestellt werden (siehe Kapitel 5.4).

Levy/ Cooper (2003)¹⁹

Da für den Cochrane Review nur RCTs (randomisierte, kontrollierte Studien) zugelassen wurden und keine Studien die Einschlusskriterien erfüllte, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass es **keine zuverlässige Evidenz zur Effektivität** der KD bei therapieresistenter Epilepsie gebe. Da jedoch große Beobachtungsstudien mit zumindest einem Follow-up nach 3 Monaten einen positiven Effekt auf die Anfallshäufigkeit beobachten, wird die KD als mögliche Option bei schwierigen Patienten mit therapieresistenter Epilepsie beurteilt.

Es wurden in diesem Review 6 prospektive Studien identifiziert, keine jedoch erfüllte die Einschlusskriterien für die vorliegende Arbeit.

Henderson/ Filloux/ Alder et al (2005)²⁰

In diese Meta-Analyse wurden 19 Studien eingeschlossen: 10 prospektive, 9 retrospektive. Nur 13 Studien konnten aufgrund der verfügbaren Daten für die Effektivitätsbeurteilung herangezogen werden (n=422). Die Autoren zeigten auf, dass nach 24 Monaten **52%** der noch vorhandenen Studienteilnehmer eine **Reduktion der Anfälle von >90%** verzeichneten, **24%** dieser Patienten waren sogar **anfallsfrei**. Mittels Odds Ratio zwischen Teilnehmer und Dropouts (errechnet aus den Daten von 11 Studien) wiesen die Autoren darauf hin, dass Kinder, die mindestens 3 Monate die Diät beibehalten, eine ungefähr doppelt so hohe Chance haben, eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit zu erhalten (OR 2,24).

2 der 10 prospektiven Studien erfüllten die Einschlusskriterien für die weitere Analyse in Kapitel 5.4 (Freeman 1998, Vining 1998).

Keene 2006²¹

Die Analyse schloss 15 Studien der Evidenzklasse 2^a ein (N=972), davon waren 13 retrospektiv und 2 prospektiv (ohne Kontrollgruppe). Keene errechnete, dass nach 6 Monaten durchschnittlich **15,6% der Patienten anfallsfrei** waren, bei **33% der Patienten wurde von einer >50%igen Reduktion der Anfälle** berichtet. In 5 Studien wurde von insgesamt 16 Todesfällen während der Diätphase berichtet.

Bei den identifizierten prospektiven Studien handelt es sich um die bereits bei Lefevre/ Aronson (2000) erwähnten Studien von Vining (1998) und Freeman (1998).

5.2 Studien-Update 2004 - 2008

Bergqvist 2005²²

48 Kinder wurden in 2 Interventionsgruppen mit unterschiedlichen Fastenprotokollen randomisiert (1. Tag Fasten und am nächsten Tag Beginn der KD mit der Nährstoffrelation 4:1 versus 1. Tag Beginn der KD mit der Nährstoffrelation 1:1 und langsamer Anstieg bis zum 4.Tag 4:1). Die Medikamente wurden wenn möglich beibehalten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse beider Gruppen als Summe dargestellt (Gesamtergebnis im Originaltext beschrieben).

Nach 3 Monaten wurde bei **63%** der Kinder eine **>50%igen Reduktion der Anfälle** verzeichnet, bei **38%** eine **Reduktion der Anfälle von >90%**, **21%** waren **anfallsfrei**.

^a Evidenzklasse 2: eine unkontrollierte, prospektive Studie oder eine retrospektive Studien mit gutem Studiendesign (...)

Seo 2007²³

76 Kinder wurden entweder in eine Diätgruppe mit dem Nährstoffverhältnis 3:1 (n=36) oder 4: 1 (n=40) randomisiert. Es wurde während des Beobachtungszeitraums keine Änderung der Medikation vorgenommen.

Da auch Bergqvist (2005) und Neal (2008) unterschiedliche Diätprotokolle zuließen, werden die Ergebnisse beider Gruppen (3:1 und 4:1) nun addiert und im weiteren Verlauf als ein Studienkollektiv (ohne Kontrollgruppe) behandelt.

Nach 3 Monaten waren **43%** der Kinder **anfallsfrei**, **4%** konnten eine **Reduktion der Anfälle von >90%** und insgesamt **79%** der Kinder eine **>50%igen Reduktion der Anfälle** verzeichnen. Das in Tabelle 9 dargestellte Ergebnis für die Subgruppe >50%-Reduktion ist die Summe aus den Daten der Gruppen 50-75%, 75-90%, >90% und anfallsfrei. Es kann angenommen werden, dass in der Gruppe >90% nicht die anfallsfreien Fälle enthalten sind.

Neal 2008¹⁴

Im Juni 2008 wurden die ersten Ergebnisse dieses RCT publiziert. 73 Kinder mit therapieresistenter Epilepsie erhielten 3 Monate lang die KD (LCT oder MCT), 72 Kinder erst ab dem 4. Monat und wurden in der Zwischenzeit als Kontrollgruppe geführt. Die Dropout-Rate lag bei 42%. Es wurde eine ITT-Analyse durchgeführt. Während der 3 Monate blieb die medikamentöse Therapie unverändert. Ein Kind aus der Placebogruppe starb vor Studienbeginn (nach Randomisierung).

Nach 3 Monaten wurde bei **38%** (28 Kinder) der KD-Gruppe eine **>50%igen Reduktion der Anfälle** verzeichnet (versus 6% der Placebo-Gruppe, 4 Kinder, $p < 0,0001$), bei **7%** (5 Kinder) der KD-Gruppe (versus 0% in der Placebogruppe) eine **Reduktion der Anfälle von >90%** ($p = 0,582$). **1 Kind** war nach diesem Zeitraum **anfallsfrei**. Insgesamt stieg die Anfallshäufigkeit in der Kontrollgruppe um 37%, während in der Interventionsgruppe ein Rückgang der Anfälle um 38% zu verzeichnen war.

Langzeitergebnisse nach 6 und 12 Monaten Beobachtungszeitraum sind in Vorbereitung.

5.3 Charakteristika der einbezogenen Studien

Es lagen alle einbezogenen Studien im Volltext vor. Die Details der extrahierten Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die 5 ausgewählten Studien wurden im Zeitraum zwischen 1998-2008 in den USA, Großbritannien oder Korea durchgeführt. 4 Studien (Vining 1998, Freeman 1998, Bergqvist 2005, Seo 2007) waren prospektive Untersuchungen ohne Kontrollgruppe, Neal publizierte 2008 den ersten RCT. Alle ausgewählten Studien wiesen eine ITT-

Analyse auf und dauerten zumindest 3 Monate (die Studien von Vining und Freeman sogar 12 Monate).

2 der Studien waren multizentrisch mit einem Kollektiv von 145-150 Patienten, die 3 anderen Studien monozentrisch mit 48-76 Patienten. Die jüngsten Teilnehmer waren 4 Monate, die ältesten 16 Jahre alt. Die Studien waren heterogen bezüglich Epilepsieform, Diätprotokoll (3:1, 4:1, LCT, MCT) und Medikation. Außerdem wurden die Medikamente bei Freeman (1998) und Bergqvist (2005) bei Bedarf während der Studie verändert, blieben aber bei Seo (2007) und Neal (2008) konstant. Bei Vining (1998) findet sich dazu kein Hinweis.

Die Dropout- Rate lag in 3 Studien bei 12-17%, bei Bergqvist findet sich dazu keine Angabe. Im RCT liegt die Dropout-Rate mit 28% am höchsten (Neal, 2008).

Die Untersuchungen wurden hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen geprüft und diese in Tabelle 5 ausführlich dargestellt.

In Tabelle 6 - Tabelle 10 wurden die Ergebnisse in die Kategorien „anfallsfrei“, „Reduktion (der Anfälle) >90%“ und „Reduktion (der Anfälle) >50%“ unterteilt und im Detail aufgelistet.

Die Anzahl der Anfallsfreiheit ist bei den Multicenterstudien auffallend niedriger (1-3%) als bei monozentrischen Studien (12-43%).

Die Gruppe von „Reduktion >90%“ wurde nicht eindeutig und nicht einheitlich definiert (inklusive oder exklusive „anfallsfrei“).

In der Kategorie „Reduktion <50%“ sind Nonresponder und Studienabbrecher zusammengefasst.

Freeman (1998), der eine Subgruppenanalyse nach Alter durchführte, bemerkte einen Rückgang der klinischen Signifikanz ab dem Alter von 8 Jahren, gleichzeitig einen Rückgang der Compliance bzw. Anstieg der Studienabbrüche ab dieser Altersgruppe.

Tabelle 5: Charakteristika ausgewählter, prospektiver Studien

Autor, Jahr Land	N (P/V)	Alter	Diät	Medikation	Drop out nach 3 Monaten	Nebenwirkungen
Vining 1998 USA	51	1- 8 Jahre	4:1	k. A.	6 (12%)	Lethargie, Dehydration, Azidose, Infekt, Obstipation, Erbrechen, Verhaltensänderung
Freeman 1998 USA (Multicenter)	150	4 Monate bis 16 Jahre	3:1/ 4:1 (altersabhängig)	variabel	25 (17%)	Nierensteine, Azidose, Erbrechen, Gewichtsverlust, Status epilepticus, Ataxie, Pneumonie, Herzrhythmusstörungen
Bergqvist 2005 USA	48	1- 14 Jahre	LCT	variabel	k. A.	Pankreatitis, Virusinfekt, RDS, Status epilepticus, Azidose, Dehydration, Tachykardie, Anstieg der Transaminasen, Hypoglykämie und Gewichtsverlust in der initialen Fastenphase
Seo 2007 Korea	76	4 Monate bis 16 Jahre	3:1/ 4:1	konstant	12 (16%)	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, Pneumonie, Sepsis, Fieber
Neal 2008 UK (RCT, Multicenter)	145 (73/72)	2- 16 Jahre	V: MCT/ LCT P: keine Diät	konstant	41 (28%)	Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, Obstipation, Schwäche, Hunger

k. A. keine Angaben, LCT langkettige Triglyceride, MCT mittelkettige Triglyceride, N Gesamtzahl der Studienteilnehmer (zu Beginn), RDS respiratory distress syndrome, RCT randomisierte kontrollierte Studie, USA United States of America, UK United Kingdom

Tabelle 6: Ergebnisse Vining 1998

Vining 1998	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Kollektiv (51=100%)	45 (88%)	35 (69%)	24 (47%)
anfallsfrei	6 (12%)	6 (12%)	5 (10%)
Reduktion >90% (inkl. anfallsfrei)	13 (25%)	15 (29%)	11 (22%)
Red. 50%- 90%	15 (29%)	12 (24%)	9 (18%)
Reduktion >50% (Summe aus >90% und 50%- 90%)	28 (55%) [◇]	27 (53%) [◇]	20 (40%) [◇]
Reduktion <50%	17 (33%)	8 (16%)	4 (8%)

Tabelle 7: Ergebnisse Freeman 1998

Freeman 1998	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Kollektiv (150=100%)	125 (83%) [◇]	106 (71%) [◇]	83 (55%) [◇]
anfallsfrei	4 (3%)	5 (3%)	11 (7%)
Reduktion >90% (exkl. anfallsfrei)	46 (31%)	43 (29%)	30 (20%)
Red. 50%- 90%	39 (26%)	29 (19%)	34 (23%)
Reduktion >50%	89 (59%)	77 (51%)	75 (50%)
Reduktion <50%	36 (24%)	29 (19%)	8 (5%)

Tabelle 8: Ergebnisse Bergqvist 2005

Bergqvist 2005	3 Monate		
Kollektiv (48=100%)			
anfallsfrei	10 [◇] (21%)		
Reduktion >90%	18 [◇] (38%)		
Reduktion >50%	30 [◇] (63%)		
Reduktion <50%	2 (4%) [◇]		

[◇] eigene Berechnungen

Tabelle 9: Ergebnisse Seo 2007

Seo 2007	3 Monate		
Kollektiv (76=100%)	64 (84%)		
anfallsfrei	33 (43%) [◇]		
Reduktion >90%	3 (4%) [◇]		
Reduktion >50% (inkl.>90%,anfallsfrei)	60 (79%) [◇]		
Reduktion <50%	16 (21%) [◇]		

Tabelle 10: Ergebnisse Neal 2008 (RCT)

Neal 2008	3 Monate		6 Monate	12 Monate
	Verum	Placebo		
Kollektiv (145=100%: 73 / 72)	54 (74%) [◇]	49 (68%) [◇]		
anfallsfrei	1 (1%)	0 (0%)		
Reduktion >90%	5 (7%)	0 (0%)		
Reduktion >50%	28 (38%)	4 (6%)		
Reduktion <50% davon Dropouts:	45 (62%) 18(25%) [◇]	68 (94%) 23 (32%) [◇]		

[◇] eigene Berechnungen

5.4 Evidenz

Die klinische Signifikanz der Effektivität einer ketogenen Diät wurde zu Beginn der vorliegenden Arbeit als „Anfallsreduktion >50%“ definiert.

In Tabelle 11 werden nun die Ergebnisse dieser Kategorie zusammengefasst und präsentiert. Bei prospektiven Studien (ohne Kontrollgruppe) konnte bei 55-79% (durchschnittlich 64%) der Teilnehmer ein klinisch signifikanter Effekt der KD beobachtet werden, der in 2 Studien (Vining 1998 und Freeman 1998) nach 12 Monaten Diät bei 40-50% der Patienten noch festgestellt werden konnte.

Der Effekt war in der randomisierten kontrollierten Untersuchung von Neal deutlich schwächer (bei 38% der Kinder), jedoch statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Langzeitbeobachtungen sind hier noch ausständig.

Tabelle 11: Zusammenfassung Anfallsreduktion >50% [Anzahl (%)]

	3 Monate		6 Monate	12 Monate
Vining 1998	28 (55%) [◇]		27 (53%) [◇]	20 (40%) [◇]
Freeman 1998	89 (60%)		77 (51%)	75 (50%)
Bergqvist 2005	30 [◇] (63%)			
Seo 2007	60 (79%) [◇]			
Neal 2008	28 (38%) Verum	4 (6%) Placebo		
	p < 0,0001			

[◇] eigene Berechnungen

6 Diskussion

Es wurde die Effektivität von ketogener Diät bei therapieresistenter Epilepsie nach derzeitiger wissenschaftlicher Evidenz auf Basis von vier prospektiven Studien und einer randomisierten kontrollierten Studie überprüft.

Seit 1920 zeigen (meist retrospektive) Studien einen Behandlungseffekt. Ein Zusammenhang zwischen ketogener Diät bei Epilepsie und klinisch signifikanter Anfallsreduktion >50% konnte in ausgewählten prospektiven Studien bei durchschnittlich 64 % (55-79 %) der Kinder gefunden werden (keine Kontrollgruppe). In Interventionsstudien ohne Kontrollgruppe kann eine gefundene Assoziation zwischen einer Therapie und dem Resultat auch auf Confounder, Placebowirkung, Zufall, Spontanremissionen etc. zurückgehen. Es kann daher zu einer verzerrten Darstellung der wahren Assoziation und Überschätzung der Therapieeffekte führen.

Eine positive Evidenz zur Effektivität bestätigt nun ein aktueller RCT (die erste und einzige kontrollierte Studie): ein klinisch und statistisch signifikanter Effekt der ketogenen Diät wurde bei 38% der Kinder nachgewiesen. Die hohe Drop-out Rate von 28% kann jedoch auf ein Qualitätsmanko hinweisen, das Vorliegen eines Selektionsbias ist möglich.

Die 5 einbezogenen Studien waren heterogen hinsichtlich beobachteter Kohorte (Alter, Anfallsform, Medikation, Epilepsiedauer). Es sind die Ergebnisse aufgrund von geringer Studienzahl, geringer Evidenzgüte (meist Studien ohne Vergleichsarm), fehlender Verblindung und meist geringer Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren.

Die KD ist –ebenso wie die pharmakologische antiepileptische Therapie – mit Risiken und Nebenwirkungen verbunden. Sie ist eine medizinische Therapie, die den zerebralen und metabolischen Stoffwechsel beeinflusst, nicht eine „harmlose Naturkost“. Möglicherweise gibt es ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen bei Kombination der Diät mit Valproat^{1,24}.

Indikation für eine ketogene Diät ist laut Leitlinien der Neuropädiatrie die „mangelnde Anfallskontrolle trotz mindestens zwei fachkundig eingesetzter Antikonvulsiva“⁴². Rubenstein et al. (2005) diskutieren den Einsatz der KD bei Säuglingen noch vor Beginn einer antikonvulsiven Medikation²⁵. Da mit zunehmendem Alter ein Rückgang der Compliance einhergehen kann, ist der Diätversuch so früh als möglich (vor Schuleintritt) zu empfehlen.

Die Einhaltung der vorgeschriebenen Nährstoffrelation ist mit herkömmlichen Nahrungsmitteln möglich. Die Kosten für die klassische ketogene Diät sind nicht höher als für die Ernährung gesunder Kinder. Ein finanzieller Mehraufwand entsteht jedoch durch den Bedarf an kohlenhydratfreien Mikronährstoffpräparaten oder einer kohlenhydratarmen Flaschennahrung (Apotheken- Verkaufspreis laut telefonischer Auskunft vom 28.07.2006: Ketocal Infant der Firma SHS[®] 23,90 €/ 100g im Vergleich zu Pre- Aptamil der Firma Milupa[®] 2,40€/100g).

Kohlenhydratarme Spezialnahrungen wie Ketocal der Firma SHS[®] gewährleisten eine Standardisierung der Nährstoffzufuhr, sind jedoch nur indiziert als Flaschennahrung bei Säuglingen oder als Sondennahrung bei Schluckstörung, Nahrungs- oder Flüssigkeitsverweigerung.

7 Schlussfolgerung

Ein Zusammenhang zwischen ketogener Diät und >50%iger Anfallsreduktion bei Kindern mit Epilepsie konnte in ausgewählten prospektiven Studien gefunden werden. Eine positive Evidenz zur Effektivität dieser Diätform (Rückgang der Anfälle) zeigt nun auch ein aktueller RCT.

Für Kinder mit schwer zu behandelnder, therapieresistenter Epilepsie kann die ketogene Diät bei mehr als einem Drittel der Patienten eine effektive ergänzende Therapieoption sein. Die Behandlungsdauer ist abhängig vom Ergebnis, sollte jedoch nicht länger als 3 Jahre sein. Ein ausbleibender oder geringer Therapieerfolg (Anfallsreduktion <50%) ist möglich, in diesem Fall sollte die Diät nach 3 Monaten abgebrochen werden.

Für Säuglinge sind Spezialprodukte wie z.B. Ketocal Infant der Firma SHS[®] für eine altersadäquate Ernährung erforderlich. Es besteht in diesem Fall kein zusätzlicher Bedarf an Mikronährstoffen (Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente).

Sobald das Kind Breikost oder Normalkost essen kann, ist die Durchführung der ketogenen Diät mit herkömmlichen Nahrungsmitteln möglich. Es entsteht kein finanzieller Mehraufwand für die Nahrungsmittel. Allerdings sollten ergänzend kohlenhydratfreie Mikronährstoffpräparate nach ärztlicher Verordnung für die Dauer der Diät eingenommen werden, um das Auftreten von Sekundärerkrankungen durch Unterversorgung an Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen und somit Therapiefolgekosten zu verhindern.

Darüber hinaus kann vorübergehend bei Schluckstörung, Nahrungs- oder Flüssigkeitsverweigerung eine kohlenhydratarme Sondennahrung (z.B. Ketocal Advance der Firma SHS[®]) erforderlich sein.

Eine Schulung und regelmäßige Verlaufskontrollen an Spezialabteilungen sind erforderlich.

Es besteht Bedarf an weiteren RCTs und Subgruppenanalysen nach Anfallsform, Epilepsiedauer und Alter.

8 Referenzen

-
- ¹ Baumeister FAM: Ketogene Diät – Ernährung als Therapiestrategie. SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn, 2004
- ² Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie (AWMF): Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter. Aktualisierte Fassung 2008. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/022-007.htm>, abgerufen am 11.07.2008
- ³ Mandel A, Ballew M, Jesus E et al: Medical costs are reduced when children with intractable epilepsy are successfully treated with the ketogenic diet. J Am Diet Assoc 2002: 396-398
- ⁴ Gilbert DL, Pyzik PL, Vining EP et al: Medication cost reduction in children on ketogenic diet: data from a prospective study. J Child Neurol 1999 (7): 469-471
- ⁵ Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL: The Ketogenic Diet: One Decade Later. Pediatrics 2007 (119): 535-543
- ⁶ Baumeister FAM, Liebhaber GM: Die ketogene Diät als Behandlungsmöglichkeit bei therapierefraktärer Epilepsien. pädiatr prax 62. Hans Marseille Verlag GmbH München, 2002/2003
- ⁷ National Institute of Clinical Excellence (NICE): Clinical Guidelines 20: The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. October 2004. www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg020NICEguidelineword, abgerufen am 20.07.2008
- ⁸ Freeman J, Veggotti P, Lanzi G et al: The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. Epilepsy Res 2006 (2): 145-80
- ⁹ Leiendecker B, Klepper J: Medikamente und Supplemente bei ketogener Diät im Kindesalter. Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 2005 (3): 98-114
- ¹⁰ Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie (AWMF): Ketogene Diät. Aktualisierte Fassung 2007. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/022-021.htm>, abgerufen am 10.07.2008
- ¹¹ Hayes, Inc: Ketogenic Diet for Refractory Seizure Control. 2002. http://www.hayesinc.com/hayes/products_and_services/knowledge-library/knowledge-library-highlights/full-directory-toc-j-r/, abgerufen am 10.07.2009
- ¹² Agency for Healthcare Research and Quality, 2003: Management of Treatment-Resistant Epilepsy. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 77. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/epilsum.htm>, abgerufen am 10.07.2008
- ¹³ Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU): Ketogenic Diet for Epilepsy, 2002. <http://www.sbu.se/en/Published/Alert/Ketogenic-diet-for-epilepsy/>, abgerufen am 10.07.2008
- ¹⁴ Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al: The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: randomised controlled trial. Lancet Neurol 2008 (7): 500-506

-
- ¹⁵ <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00552526?term=NCT00552526&rank=1>, abgerufen am 09.07.2008
- ¹⁶ Lefevre F., Aronson N: Ketogenic diet for treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000 (105): E46
- ¹⁷ Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil et al: A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998 (55): 1433-1437
- ¹⁸ Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ et al: The efficacy of the ketogenic diet – 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998 (102): 1358-1363
- ¹⁹ Levy R, Cooper P: Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2003. Art.No.: CD001903
- ²⁰ Henderson CB, Filloux FM, Alder SC et al: Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis. *J Child Neurol* 2006 (21): 193-198
- ²¹ Keene D: A Systematic Review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006 (35): 1-5
- ²² Bergqvist AGC, Schall JI, Gallagher PR et al: Fasting versus Gradual Initiation of the Ketogenic Diet: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy. *Epilepsia* 2005 (46): 1810-1819
- ²³ Seo JH, Lee YM, Lee JS et al: Efficacy and Tolerability of the Ketogenic Diet According to Lipid: Nonlipid Ratios-Comparison of 3:1 with 4:1. *Epilepsia* 2007 (48): 801-805
- ²⁴ Wheless JW: The ketogenic Diet: An effective medical therapy with side effects. *J Child Neurol* 2001 (16): 633-635
- ²⁵ Rubenstein JE, Kossoff EH, Pyzik et al: Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol* 2005 (20): 31-34