



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences

Studiengang Ökotrophologie
Bachelorarbeit

Auswirkung einer modifizierten Atkins-Diät mit einem täglichen Kohlenhydratanteil von 15-20g auf die Häufigkeit der Anfälle bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie

Vorgelegt von:

Mona Josephine Lisbeth Froneck



Hamburg

Am 01. Juli.2022

Erstgutachterin: Frau Prof. Dr. Nina Riedel (HAW Hamburg)
Zweitgutachterin: Frau Prof. Dr. Sybille Adam (HAW Hamburg)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Titel	1
Kurzfassung	2
Abstract	3
1. Einleitung.....	4
2. Theoretischer Hintergrund.....	5
2.1. Epilepsien.....	5
2.1.1. Epidemiologie.....	6
2.1.2. Ätiologie	6
2.1.3. Klassifizierung.....	6
2.1.4. Pathophysiologie	8
2.1.5. Symptome eines epileptischen Anfalls.....	9
2.1.6. Diagnostik.....	9
2.1.7. Therapien zur Anfallsprophylaxe	10
2.2. Ketogene Diäten.....	11
2.2.1. Nebenwirkungen.....	12
2.2.2. Physiologie	13
3. Methodik.....	14
3.1. Studienauswahl	15
3.2. PRISMA- Schema.....	15
4. Ergebnisse.....	17
4.1. Übersicht der Studien in Textform	17
4.2. Übersicht der Studienergebnisse in einer PICOR- Tabelle.....	27

5.	Diskussion	33
5.1.	Methodendiskussion	34
5.2.	Ergebnisdiskussion	34
5.2.1.	Stichprobengröße.....	35
5.2.2.	Interventionslängen	36
5.2.3.	Zusammensetzung der Diäten	36
5.2.4.	Drop-out Rate	37
5.2.5.	Nebenwirkungen.....	38
5.2.6.	Limitationen der Studien	39
6.	Fazit und Ausblick.....	40
	Literaturverzeichnis.....	41
	Eidesstattliche Erklärung.....	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vorgehensweise der Klassifikation von Epilepsien (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 58)	7
Abbildung 3: Darstellung der zerebralen Energiestoffwechsel unter Normalkost und unter ketogenen Diäten (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 540)	14
Abbildung 4: Darstellung der systematischen Literaturrecherche anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in einem PRISMA- Schema.....	16
Abbildung 5: Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit vom Ausgangswert bis zum Ende der Intervention (Kverneland, et al., 2018)	22
Abbildung 6: Darstellung der wöchentlichen Anfallshäufigkeit zu Beginn, nach drei und nach sechs Monaten (McDonald, et al., 2021)	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der beiden prozentualen kalorischen Verhältnisse der Makronährstoffe der KKD und MAD im Vergleich zu dem prozentualen kalorischen Makronährstoffverhältnis bei Normalkost mit jeweiliger Ratio [eigene Darstellung, modifiziert nach (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 543)]	12
Tabelle 3: Übersicht der Ergebnisse der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, Gewichtsabnahme während der Intervention und der Dauer der Intervention der jeweiligen Studienteilnehmer*innen [eigene Darstellung, modifiziert nach (Kossoff, Henry, & Cervenka, 2013)]	19
Tabelle 4: Darstellung der wichtigsten Ergebnisse bezüglich Anfallsreduzierung >50% und mediane Anfallsreduzierung vom Ausgangswert beider Gruppen nach dem ersten, zweiten und sechsten Monat [eigene Darstellung, modifiziert nach (McDonald, et al., 2018)]	23
Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse (nach dem ersten und zweiten Monat Intervention) der Variablen: Anfallshäufigkeit pro Monat, Reduzierung der Anfallshäufigkeit >50%, Anfallsfreiheit und BMI der jeweiligen Gruppen [eigene Darstellung, modifiziert nach (Zare, et al., 2017)]	26
Tabelle 2: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien ..	27

Abkürzungsverzeichnis

HDL-C High-Density-Lipoprotein-Cholesterol

KH Kohlenhydrate

KKD Klassische ketogene Diät

LDL Low- density- lipoproteins

LDL-C Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol

LSSS Liverpool Seizure Severity Scale

MAD Modifizierte Atkins Diät

RCT Randomised Controlled Trial

RT Randomised Trial

TC Total cholesterol

TG Triglyceride

Titel

Auswirkung einer modifizierten Atkins-Diät mit einem täglichen Kohlenhydratanteil von 15-20g auf die Häufigkeit der Anfälle bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie

Kurzfassung

Hintergrund: Epilepsien sind neurologische Erkrankungen, welche häufig schon im Kindesalter auftreten. Etwa ein Drittel der Epilepsiepatient*innen leiden an einer pharmakoresistenten Epilepsie, weshalb alternative Therapien zum Einsatz kommen müssen. Viele Studien belegen eine effektive Wirkung auf die Anfallshäufigkeit durch eine modifizierte Atkins Diät (MAD) bei Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie. Jedoch gibt die Forschung nur eine begrenzte Datenverfügbarkeit über die Wirkung bei erwachsenen Patient*innen, daher ist das Ziel dieser Arbeit, die Auswirkung einer MAD mit einem täglichen Kohlenhydrat (KH)- Anteil von 15-20g auf die Anfallshäufigkeit bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie zu untersuchen.

Methodik: Vor diesem Hintergrund wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed.gov, Cochrane Register Library und International Clinical Trials Registry Platform durchgeführt. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden sieben Studien eingeschlossen, darunter zwei Randomised Controlled Trials (RCT).

Ergebnisse: Sechs Studien zeigten signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Reduzierung der Anfälle um >50% mit teilweise sogar Anfallsfreiheit. Die Interventionszeiträumen waren alle unterschiedlich lang. Die siebte Studie, welche einer der beiden RCT ist, zeigte als Ergebnis nur eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um 25-50%, weshalb keine Signifikanz vorliegt. Diese Studie zeigte extreme Veränderungen in beiden Gruppen. Die Drop-out Rate ist in allen sieben Studien sehr hoch ausgefallen, aufgrund des zeitlichen und finanziellen Aufwandes. Zudem haben nur wenige Teilnehmer*innen, trotz signifikanter Anfallsreduktion die Diät nach dem Interventionszeitraum, weiter durchgeführt.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend kann anhand dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei der diätetische Einsatz einer MAD eine mögliche Therapieoption darstellt. Um die Ergebnisse bestätigen zu können sind weitere Studien erforderlich.

Abstract

Background: Epilepsies are neurological diseases that often occur in childhood. About one third of epilepsy patients suffer from pharmaco-resistant epilepsy, which is why alternative therapies have to be used. Many studies show an immense effect on seizure frequency with a modified Atkins diet (MAD) on children with pharmaco-resistant epilepsy. However, research gives limited data availability on the effect in adult patients, therefore the aim of this work is to evaluate the effect of a MAD with a daily carbohydrate (KH)- proportion of 15-20g on seizure frequency on adult patients with pharmaco-resistant epilepsy.

Methods: With this in mind, a systematic literature search was performed in the Pubmed.gov, Cochrane Register Library, and International Clinical Trials Registry Platform databases. Based on the inclusion and exclusion criteria, seven studies were included, including two randomized controlled trials (RCT).

Results: Six trials showed significant results in terms of seizure reduction by >50% ,some with even seizure freedom. The intervention periods were all of different lengths. The seventh study, which is one of the two RCTs, showed only a 25-50% reduction in seizure frequency as a result, which leads to the conclusion that there is no significance. This study showed extreme changes in both groups. The drop-out rate was very high in all seven studies, which can be explained with the fact that the participation is cost- and time-intensive. Furthermore, only a few participants continued the diet after the intervention period, despite significant seizure reduction.

Conclusion: In summary, this study shows that dietary MAD is a possible therapeutic option. Further studies are needed to confirm the results.

1. Einleitung

Die vorliegende Bachelorarbeit beschäftigt sich mit der These, inwieweit sich eine modifizierte Atkins Diät (MAD) mit einem täglichen Kohlenhydrat (KH)- Anteil von 15-20g auf die Häufigkeit der Anfälle bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie auswirkt.

Epilepsie ist eine neurologische Erkrankung, die bei den meisten Patient*innen mit einem oder mehreren Antiepileptika erfolgreich kontrolliert werden kann (Meira, et al., 2019).

Bei etwa einem Drittel der Patient*innen liegt eine refraktäre Epilepsie vor, das bedeutet, dass diese nicht auf die medikamentöse Therapie anspringen, wodurch alternative Möglichkeiten in Frage kommen müssen (Kay, Bauer, Rosenow, Strzelczyk, & Zöllner, 2019, S. 887). Neben der operativen Methode besteht die Möglichkeit der palliativen Chirurgie, der Neuromodulation und der ketogenen Diäten (Meira, et al., 2019).

Die klassische ketogene Diät (KKD) setzt sich aus einem fettreichen, eiweiß- und KH- armen Anteil mit eingeschränkter Kalorien- und Flüssigkeitszufuhr zusammen. Das Ziel dieser Diät ist es, den Zustand des Fastens nachzuahmen, um eine Veränderung des Stoffwechsels zu induzieren. Bei dieser sogenannten Ketogenese werden die Fette als primäre Brennstoffquelle genutzt. Durch den Abbau der Fettsäuren in der Leber werden Ketonkörper gebildet, die für die Ketose im Urin verantwortlich sind. (Meira, et al., 2019) Diese spezifischen Wirkmechanismen auf Neurotransmitter und Metaboliten der ketogenen Diäten kann eine krampflösende Wirkung haben (Vaccarezza et al., 2014, S. 348).

Jüngste Studien haben eine signifikante Verringerung der Anfallshäufigkeit bei der Verwendung der KKD als Behandlung von pharmakoresistenter Epilepsie bei Kindern und Erwachsenen gezeigt (Barborka, 1928; Neal, et al., 2008; Ashrafi, et al., 2016; Raju, et al., 2011).

Dadurch, dass die KKD sehr restriktiv ist und für viele Patient*innen schwer einzuhalten und auf langfristige Sicht durchzuführen war, wurden in den letzten 20 Jahren neue Formen der ketogenen Diät entwickelt. Eine dieser Formen ist die MAD, die den Schwerpunkt dieser wissenschaftlichen Arbeit darstellt. Der Unterschied dieser beiden Diäten ist, dass die MAD zwar auch eine Einschränkung hinsichtlich der täglichen KH- Menge i.d.R. 15-20g aufweist und einen hohen Fettgehalt befürwortet, jedoch bezüglich Protein-, Kalorien- und Flüssigkeitszufuhr keine Richtlinien vorschreibt. (Meira, et al., 2019)

In der Vergangenheit wurden mehrere Studien durchgeführt mit signifikanten Ergebnissen über die Auswirkung der MAD im Vergleich zur KKD auf die Anfallsfrequenz bei Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie (Miranda, et al., 2011; Martin, et al., 2016).

Als Folge dieser Resultate wurden weitere Studien durchgeführt, in denen ausschließlich die MAD als Intervention bei Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie eingesetzt und mit einer ausgewogenen, den Empfehlungen der DGE entsprechenden Ernährungsweise, verglichen wurde.

Auch diese Studien zeigten eine signifikante Wirkung angesichts der Anfallsfrequenz. (Sharma, et al., 2013; Kossoff, et al., 2006)

Jedoch ist die Datenverfügbarkeit bezüglich der Anwendung der MAD bei erwachsenen Epilepsiepatient*innen gering (Martin, et al., 2016). Daher ist das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit konkret folgende Forschungsfrage zu beantworten: Welche Auswirkung hat eine MAD mit einem täglichen KH- Anteil von 15-20g auf die Häufigkeit der Anfälle bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie? Die Beantwortung dieser Fragestellung erfolgt anhand aktueller Fachliteratur und Studien.

2. Theoretischer Hintergrund

Im Folgenden werden nun zunächst die theoretischen Grundlagen betrachtet, die zum Verständnis und zur Durchführung der geplanten methodischen Vorgehensweise notwendig sind. Zu Beginn wird auf das Krankheitsbild der Epilepsien eingegangen, gefolgt von der möglichen Therapieoption ketogener Diäten, insbesondere die MAD.

2.1. Epilepsien

Bei Epilepsien handelt es sich um verschiedene neurologische Erkrankungen, sodass man wegen der Ausprägung der Anfälle und auch aufgrund der Krankheitsverläufe nicht von der einen Epilepsie Erkrankung sprechen kann, sondern von verschiedenen Epilepsiearten, welche dann einem Epilepsiesyndrom zugeordnet werden (AMBOSS GmbH, 2022).

Epilepsien sind Erkrankungen des Gehirns, die durch folgende Zustände von Fisher, et al., (2014) definiert sind:

1. Mindestens zwei unprovizierte (oder reflexartige) Anfälle im Abstand von >24 Stunden
2. Ein unprovizierter (oder reflexartiger) Anfall und eine Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle, die dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60%) nach zwei unprovizierten Anfällen entspricht und innerhalb der nächsten zehn Jahre auftritt
3. Diagnose eines Epilepsiesyndroms

Epilepsiesyndrome stellen Unterformen der Epilepsie dar, die durch bestimmte Epidemiologie, Klinik und diagnostische Befunde beschrieben werden. Man spricht dann von der besonderen Neigung des Gehirns, dass es wiederholt zu epileptischen Anfällen kommt. (AMBOSS GmbH, 2022) Epileptische Anfälle sind laut AMBOSS GmbH (2022) „vorübergehende, elektrophysiologische Dysfunktionen von Nervenzellen und Nervenzellverbänden der Hirnrinde Nervensystems aufgrund synchroner und hochfrequenter Entladungen, die sich auf benachbarte Kortexareale ausbreiten können“. Es kann sich um ein einmaliges Ereignis handeln oder auch wiederholt auftreten. Bei den

epileptischen Anfällen wird zwischen provozierten bzw. akut symptomatischen und unprovozierten Anfällen unterschieden. (Baumgartner & Pirker, 2012, S. 64) In Kapitel 1.2. Ätiologie erfolgt eine vertiefte Differenzierung der Begriffe.

2.1.1. Epidemiologie

Epilepsien zählen mit einer Prävalenz von sieben bis acht von 1000 Menschen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Inzidenz liegt bei 46 von 100.000 Einwohnern pro Jahr. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, jedoch gibt es zwei Altersgipfel: das Kindes- und Jugendalter und das höhere Lebensalter. Meistens treten bei erwachsenen Patient*innen fokale Anfälle und bei Kindern generalisierte Anfälle auf. Worin der Unterschied besteht, wird in dem Abschnitt 2.1.3. Klassifizierung erläutert. Allgemein liegt die Wahrscheinlichkeit an einer Epilepsie zu erkranken bei >5% und einen einmaligen Anfall zu bekommen bei >10%. Die Wahrscheinlichkeit, dass nach einem unprovozierten Anfall ein weiterer folgt, liegt bei Erwachsenen bei 33% und bei Kindern zwischen 42% und 54% (Baumgartner & Pirker, 2012, S. 65).

2.1.2. Ätiologie

Provozierte bzw. akut symptomatische Anfälle entstehen durch einen erkennbaren, unmittelbaren Auslöser und sind durch einen günstigen Verlauf gekennzeichnet (Baumgartner & Pirker, 2012, S. 65). Mögliche Triggerfaktoren sind die Einnahme von Drogen und/oder Medikamenten, Alkohol- oder Medikamentenentzug, Fieber, Elektrolyteentgleisungen, Hypoglykämie, Eklampsie, exzessive körperliche Verausgabung, Schlafentzug und Stroboskoplicht (AMBOSS GmbH, 2022). Sobald diese Triggerfaktoren wegfallen kommt es normalerweise nicht mehr zu weiteren Anfällen (Baumgartner & Pirker, 2012, S. 65).

Bei den unprovozierten Anfällen besteht meistens eine generell erhöhte Epileptogenität. Ursachen hierfür können sein: strukturelle (z.B. Tumore), genetische (z.B. Verlangung zu neuroanatomischen Fehlbildungen), infektiöse (z.B. virale Enzephalitis), metabolische (z.B. Hypoglykämie), immunvermittelte (z.B. Bildung von Antikörpern gegen körpereigene intrazelluläre Antigene). (AMBOSS GmbH, 2022)

2.1.3. Klassifizierung

Früher wurde die Klassifikation anhand der Anatomie des Gehirns umgesetzt. Die aktuelle Forschung hat jedoch gezeigt, dass Epilepsien nicht nur ein Symptom ist, sondern eine Netzwerkerkrankung. Laut Fisher, et al. (2018) können Anfälle auf der Netzwerkebene „in neokortikalen, thalamokortikalen, limbischen und Hirnstammnetzwerken entstehen“.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der Klassifikation, welche dreistufig ist und von der Anfallsform in die Epilepsieart zum Epilepsiesyndrom übergeht. Das Ziel ist es, eine Zuordnung auf allen drei Stufen der Klassifikation zu erreichen. Jedoch kann oftmals zu Beginn das Epilepsiesyndrom nicht klassifiziert werden. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 58).

Die Anfallsformen werden in fokal, generalisiert und unklassifiziert eingeteilt. Bei fokalen Anfällen tritt die epileptogene Aktivität nur in einer der beiden Hemisphären auf. Bei generalisierten Anfällen beginnt die epileptogene Aktivität in einem auf beide Hemisphären verteilten Netzwerken. (AMBOSS GmbH, 2022) Sollte der Beginn der Anfälle noch unbekannt sein z.B., wenn Betroffene bei dem Eintreten alleine sind, so wird dieser Anfall vorerst als unklassifiziert bezeichnet, bis genaueres herausgefunden wird. (Fisher, et al., 2018, S. 277)

Die zweite Stufe behandelt die Epilepsiearten. Es wird zwischen fokalen, generalisierten, kombiniert fokalen und generalisierten und unklaren Epilepsien unterschieden. Bei vielen Epilepsien liegen mehrere Arten von Anfällen vor. Diese Stufe kann die letztmögliche Diagnosestufe sein, falls in der Medizin Tätige nicht in der Lage sind ein Epilepsiesyndrom zuzuordnen. (Scheffer, et al., 2018, S. 299)

Es existieren eine Vielzahl an Epilepsiesyndromen, jedoch besteht keine formelle Klassifikation von Syndromen (Scheffer, et al., 2018, S. 300). Beispiele für Syndrome wären Absenceepilepsie des Kindesalters, juvenile Absenceepilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie, selbstlimitierende Okzipitallappen-, Trontallappen-, Temporallappen-, und Parietallappen- Epilepsien. (Scheffer, et al., 2018, S. 300)

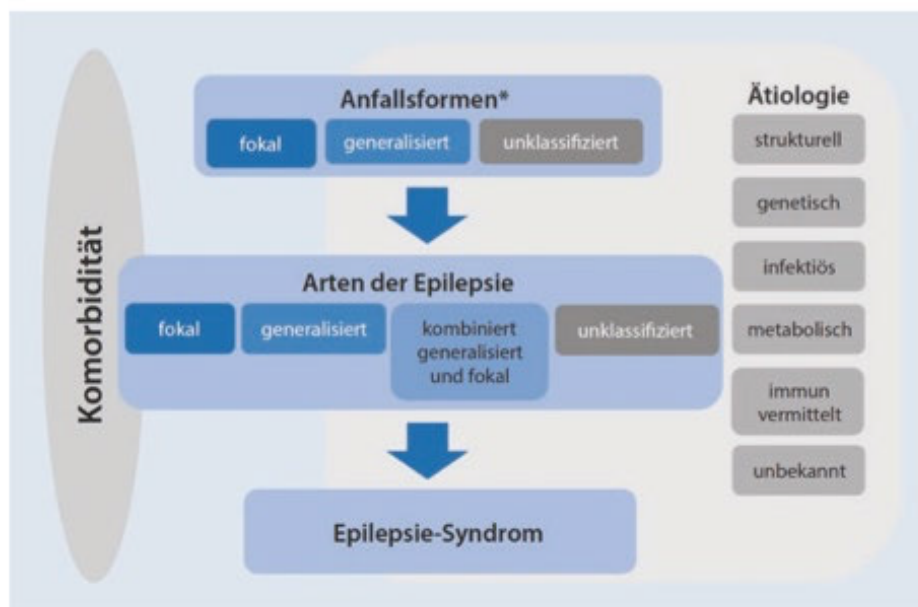


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vorgehensweise der Klassifikation von Epilepsien (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 58)

2.1.4. Pathophysiologie

Aufgrund natürlicher ethischer Limitationen wird in der Pathophysiologie von epileptischen Anfällen auf Tiermodelle zurückgegriffen, welche schließlich auf den Menschen übertragen werden. Die Mechanismen in der Iktogenese sowie der Epileptogenese sind nicht vollständig geklärt und bedürfen weiterer Forschung. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 11)

Die Iktogenese stellt den Verlauf der Entstehung, Ausbreitung und Beendigung epileptischer Anfälle dar. Die epileptischen Anfälle können bei Patient*innen mit Epilepsien, aber auch bei gesunden Menschen auftreten. Die Anfallsschwelle sinkt, aufgrund des Verhältnisses aus inhibitorischen und exzitatorischen Signalen, wodurch eine massive, rhythmische Aktivierung von supratentoriellen neuronalen Netzwerken entsteht. In den Neuronen entstehen Membrandepolarisationen, welche zu Aktionspotentialen führen. Sollte die Depolarisation an der Membran nicht durch Aktivierung von Inhibition beendet werden und sich auf benachbarte Regionen ausbreiten, entsteht ein epileptischer Anfall. Ursachen für die Herabsenkung der Anfallsschwelle können Verschiebungen der Elektrolyte Natrium, Kalzium und Magnesium, metabolische Störungen, zerebrale Läsionen wie Schädel- Hirn-Trauma, ischämischer Schlaganfall oder intrakranielle Blutung, Intoxikation durch z.B. Medikamente oder entzündliche virale, bakterielle oder autoimmun zentrales Nervensystem Erkrankungen sein. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 11-12)

Die Epileptogenese beschreibt die zerebrale Veränderung, die eine Epilepsie manifestiert. Bei Patient*innen mit Epilepsie besteht eine chronisch niedrige Anfallsschwelle, wodurch es immer wieder zu epileptischen Anfällen kommt. Es gibt einige Faktoren bei verschiedenen Epilepsien, die für die niedrige Anfallsschwelle verantwortlich sind und bei deren Eintreten die Wahrscheinlichkeit eines epileptischen Anfalls erhöht wird. Wie genau diese Faktoren wie z.B. spezifische Reize (visuell oder auditiv) die Anfallsschwelle verändern ist noch nicht bekannt. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 13)

Ursache für genetische Epilepsien sind häufig Kanalopathien. Hierbei handelt es sich um genetische Veränderungen von Ionenkanälen, wodurch eine veränderte Homöostase bedingt und somit eine neuronale Erregbarkeitssteigerung gefördert wird.

Die Ursache von strukturellen Epilepsien sind häufig Schlaganfälle und Schädel-Hirn-Traumata, jedoch sind die genauen Mechanismen der dadurch entstehenden epileptischen Anfälle nicht bekannt. Bei den infektiösen Ursachen von Epilepsien spielen Entzündungsprozesse und der im Gehirn entstehende mechanische Druck eine große Rolle bei der Entstehung von epileptischen Anfällen. Wenn immunologische Epilepsien vorliegen, sind als Ursachen die limbischen Enzephalitiden anzusehen. Jedoch gibt es nur Spekulationen darüber, wie genau die Entzündungen des Zentralnervensystems mit den epileptischen Anfällen zusammenhängen. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 14)

2.1.5. Symptome eines epileptischen Anfalls

Das Auftreten der Symptome ist immer davon abhängig, von welchem Teil des Gehirns die abnorme elektrische Aktivität ausgeht. I.d.R. treten die epileptischen Anfälle unvorhersehbar auf, dauern unter zwei Minuten und verschwinden selbstständig ohne jegliche Behandlungsintervention.

Bei epileptischen Anfällen mit fokalem Beginn sind die Symptome vom Ort der elektrischen Aktivität abhängig. Bei Temporallappenanfällen treten orale Automatismen, bei frontalen Anfällen komplexe Bewegungsabläufe und bei Okzipitallappenanfällen visuelle Halluzinationen auf. Diese Anfälle können mit oder ohne Bewusstseinsstörung ablaufen. Zusätzlich kann es dazu kommen, dass Betroffene kurz vor dem Anfall eine Aura haben, also ein bestimmtes Gefühl, das den Anfall ankündigt, wie Sehstörungen, Sprachstörungen, motorische Erscheinungen oder, dass ihnen etwas sehr bekannt (Deja-vu) oder sehr unbekannt (Jamais-vu) vorkommt. (AMBOSS GmbH, 2022)

Bei epileptischen Anfällen mit generalisiertem Beginn treten immer Bewusstseinsstörungen auf. Laut AMBOSS GmbH (2022) gibt es verschiedene Phasen, die hierbei auftreten können, aber nicht unbedingt müssen:

1. Absence: kurze Bewusstseinspause
2. Myoklonische Phasen: ruckartige, unsystematische Muskelzuckungen
3. Klonische Phasen: rhythmische Muskelzuckungen
4. Tonische Phase: Anspannen der Muskulatur
5. Atonische Phase: plötzlicher Tonusverlust der Haltemuskulatur
6. Postiktale Phase: Terminalschlaf, Verwirrtheit

2.1.6. Diagnostik

Nachdem Patient*innen ihren ersten Anfall hatten, ist eine sorgfältige Diagnostik relevant. Ansonsten können durch falsch induzierte Therapien Konsequenzen folgen. Dabei muss zunächst festgestellt werden, ob es sich bei dem vorliegenden Anfall überhaupt um einen epileptischen Anfall handelt. Mögliche Differentialdiagnosen können sein: psychogene nicht-epileptische Anfälle (dissoziative Anfälle), (konvulsive) Synkopen, transiente globale Amnesien, (Non)-Rapid Eye Movement-Schlaf-Verhaltensstörungen, transiente ischämische Attacken und paroxysmale Bewegungsstörungen. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018, S. 17)

Meistens liegen zu Beginn nur wenige Informationen vor, weshalb zusätzlich technische Untersuchungen wie Magnetresonanztomographie (MRT), Elektroenzephalogramm (EEG) oder Laboruntersuchungen zum Einsatz kommen. Durch die Eigen- und Fremdanamnese sollte die Anfallsbeschreibung anhand bestimmter Kriterien so genau wie möglich erfolgen. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2018, S. 17-22)

2.1.7. Therapien zur Anfallsprophylaxe

Dadurch, dass epileptische Anfälle die Lebensqualität einschränken und zusätzlich die Morbidität und Mortalität der Betroffenen erhöhen, ist die Verhinderung eines Anfallrezidives von großem Interesse. Für die Therapie stehen in der Medizin verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. (Kay et al., 2019, S. 887)

Bei symptomatischen Epilepsien muss die Ursache, die für den/die Anfälle verantwortlich war beseitigt werden. Zusätzlich sollten Triggerfaktoren, die einen Anfall begünstigen, vermieden werden. Des Weiteren besteht noch die Möglichkeit der medikamentösen Therapie. (AMBOSS GmbH, 2022)

Medikamentöse Therapien werden eingesetzt, wenn zwei oder mehr Anfälle in einem halben Jahr auftreten oder wenn nach dem ersten Anfall MRT oder EEG passende Befunde zeigen. Diese Therapie ist davon abhängig, ob Anfälle mit fokalem oder generalisiertem Beginn vorliegen. (AMBOSS GmbH, 2022)

Zu Beginn der Therapie werden separat unterschiedliche Antiepileptika verabreicht (Monotherapie), falls keine Besserung eintritt, wird eine Kombination von mehreren Antiepileptika indiziert (Kombinationstherapie) (AMBOSS GmbH, 2022).

Antiepileptika haben das Ziel die Krampfschwelle zu erhöhen, um somit zu verhindern, dass die Anfälle diese überschreiten. Die Auswahl der Antiepileptika ist abhängig von dem vorliegenden epileptischen Syndrom, Ursachen, Anfallsschwere und Anfallsdauer, Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Begleiterkrankungen bzw. Medikamente. Die Dosierung erfolgt nach Verträglichkeit und Wirksamkeit. Der primäre Endpunkt ist die Reduktion der Anfallsfrequenz um 50%. (Kay et al., 2019, S. 887)

Etwa zweidrittel der Patient*innen sind nach einer medikamentösen Therapie anfallsfrei oder weisen eine zufriedenstellende Anfallskontrolle auf. Bei einem Drittel der Patient*innen liegt eine Pharmakoresistenz vor. In diesem Fall besteht unter anderem die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffes. (Kay et al., 2019, S. 887)

Um einen epilepsiechirurgischen Eingriff zu initiieren, muss eine elektroklinische Beschreibung der Epilepsie des/der Patient*in vorliegen. Die meisten Eingriffe sind für epileptische Anfälle mit fokalem Beginn. Zudem muss die Bereitschaft des/der Patient*in zu einer chirurgischen Behandlung seiner/ihrer Epilepsie vorhanden sein. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 489)

Um das effektivste epilepsiechirurgische Verfahren zu wählen, muss zuvor die Wahrscheinlichkeit von Anfallsfreiheit oder von relevanter Reduktion der Anfallsfrequenz und -schwere abgeschätzt, mögliche Komplikationen abgewogen und die erwartbare Verbesserung der Lebensqualität untersucht werden. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 487)

Mithilfe der elektrischen Stimulation kann die Zone des Anfallsursprungs identifiziert werden und zu anderen Bereichen des Gehirns, die nicht-epileptogen sind, abgegrenzt werden. Wenn nur ein

Anfallsursprung gefunden wird, dann kommen meistens resektive, ablative und radiochirurgische Verfahren infrage. Bei epileptischen Anfällen mit generalisiertem Beginn können alle epilepsiechirurgischen Verfahren zum Einsatz kommen. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 489)

Es liegen Studien der Evidenzklasse 1 nur für die Temporallappenteilresektion, die Vagus-Nerv- und Tiefen- Hirnstimulation vor (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 488).

Neben den medikamentösen und operativen Therapiemöglichkeiten besteht auch ein Therapieansatz hinsichtlich einer Anpassung der Ernährung. Oft werden die ketogenen Diäten in Zusammenhang mit der Behandlung von pharmakoresistenten Epilepsiepatient*innen gebracht.

2.2. Ketogene Diäten

Die Auswirkung der ketogenen Diät auf die Frequenz epileptischer Anfälle war bereits in der Antike bekannt. In den letzten 20 Jahren wurden viele verschiedene Studien hinsichtlich dieses Zusammenhanges durchgeführt mit teilweise signifikanten Ergebnissen. Es bestehen ausschließlich Empfehlungen der deutschen S1- Leitlinie von der Gesellschaft für Neuropädiatrie für den Einsatz ketogener Diäten bei schwer behandelbarer Epilepsie im Kindes- und Jugendalter bei Nichtansprechen auf zwei oder mehr Antiepileptika, jedoch keine Empfehlung für Erwachsene.

Die KKD ist strikt und aufwendig in ihrer Durchführung. Das Ziel dieser Diäten ist es, eine reichliche Fettzufuhr bei gleichzeitiger KH-Restriktion umzusetzen, sodass es zu einer hepatischen Ketonkörperbildung (Ketogenese) kommt. Neben der KKD gibt es noch weitere weniger rigide Diätformen, wie die niedrigglykämische Indextherapie, Medium-chain-triglycerides (TG)- Diät und die MAD. Die Diäten unterscheiden sich in der prozentualen Verteilung von Fett, Protein und KH auf den Gesamtenergiebedarf pro Tag. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 539-543)

Die Tabelle 1 stellt eine Übersicht der unterschiedlichen prozentualen Verhältnisse der Makronährstoffzusammensetzung der Normalkost, KKD und MAD dar. Bei der KKD ist die Relation am größten, weshalb diese Diät Form am schwersten umzusetzen ist. Hierbei ist das Verhältnis Fett:Protein:KH bei 90:6:4. Das Verhältnis bei der MAD beträgt 64:30:6. Dadurch, dass diese Diät weniger rigide ist, fällt die Ketose deutlich niedriger aus als bei der KKD. Die Ratio gibt das Masseverhältnis von Fett:KH+Protein an. Auch dieses zeigt, dass die MAD mit einer Ratio von 1,5-2:1 im Gegensatz zu 4:1 bei der KKD deutlich einfacher umzusetzen ist. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 539-543)

Die MAD basiert auf den Grundbausteinen der Atkins-Diät, die in den 1970er Jahren von Dr. Robert Atkins zur Behandlung von Fettleibigkeit entwickelt wurde. Bei dieser Diät wird auf das Low-Carb-Prinzip gesetzt, wodurch als Hauptenergiequelle die Fette fungieren. In dem Jahr 2008 wurden die Ergebnisse des ersten Randomised Controlled Trials (RCT) veröffentlicht, in der die MAD als Intervention für refraktäre Epilepsie bei Kindern und Erwachsenen induziert wurde (Vaccarezza, et

al., 2014, S. 348). Die tägliche Netto KH-Menge, definiert als KH-Menge ohne Ballaststoffe, liegt bei Kindern initial bei 10g und bei Erwachsenen zwischen 15-20g. Dadurch, dass es keine strikten Vorgaben hinsichtlich täglicher Fett-, Protein-, und Kalorienzufuhr gibt, ist die Variabilität der Speisen höher und die Berechnung und Durchführung deutlich simpler als bei der KKD. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 542)

Tabelle 1: Darstellung der beiden prozentualen kalorischen Verhältnisse der Makronährstoffe der KKD und MAD im Vergleich zu dem prozentualen kalorischen Makronährstoffverhältnis bei Normalkost mit jeweiliger Ratio [eigene Darstellung, modifiziert nach (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 543)]

Diätform	Fett (%)	Protein (%)	KH (%)	Ratio
Normalkost	35	15	50	0,3:1
KKD	90	6	4	4:1
MAD	64	30	6	1,5-2:1

Bevor Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie eine der ketogenen Diäten beginnen, müssen einige Basisuntersuchungen getätigt werden: Perzentilenkurve für Größe und Gewicht, EEG, Elektrokardiogramm, Abdomensonografie und spezielle laborchemische Untersuchungen aus Blut und Harn sowie – bei unklarer Ätiologie – MRT und Liquoruntersuchungen. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 543-544) Zudem muss sichergestellt werden, dass die Patient*innen nicht an einer Fettsäureabbaustörung, Glukoseneogenesedefekte, Ketogenesestörung, Ketolysestörung und Hyperinsulinismus leiden (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 542).

Die Makronährstoff Zusammensetzung der einzelnen Diäten muss für jede*n Patient*in individuell berechnet werden. Um die Diät etwas einfacher zu gestalten, besteht die Möglichkeit der Ergänzung von Convenience-Produkten wie z.B. KetoCal in Form von Speisen mit hohem Flüssigkeitsanteil und dem benötigtem Verhältnis der Makronährstoffe. Um sicherzugehen, dass eine Ketose erreicht wird, werden die Ketonkörper im Urin gemessen. Hierbei sollte das Ergebnis mindestens zweifach positiv sein (40-100mg/dl). Während der Diät sollten die antiepileptischen Begleitmedikamente unverändert bleiben. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 543-544)

2.2.1. Nebenwirkungen

Die ketogenen Diäten werden von den meisten Patient*innen gut vertragen, jedoch gibt es einige Nebenwirkungen, die auftreten können. Es besteht die Möglichkeit des Eintretens von Obstipation und Nierensteinen. Zudem kann es zu verminderter Vigilanz und Apathie kommen. Durch den erhöhten Verzehr an Lipiden während der Diät steigt das Risiko einer Dyslipidämie zu erkranken.

Diese stellen ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar, weshalb auf die Auswahl der Fette geachtet werden muss. Dadurch, dass bei diesen Diäten wenig Obst und Gemüse verzerrt werden, aufgrund des hohen KH-Anteils in diesen Lebensmitteln, kann bei den Patient*innen ein Mangel an Vitaminen und Mineralstoffen entstehen. Diese Nebenwirkungen treten je häufiger auf, desto strikter die Diät ist. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 544)

2.2.2. Physiologie

Bei einer Normalkost liegt die Verteilung von KH:Fett:Protein bei 50:35:15. Die Umwandlung von Glucose stellt den größten energieliefernden Prozess für das Gehirn dar. Wenn die Aufnahme von KH jedoch stark reduziert wird, wie bei den ketogenen Diäten, treten andere Mechanismen für die Energiegewinnung in Kraft. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 539)

In Abbildung 3 wird der Energiestoffwechsel unter physiologischen Bedingungen mit dem unter ketogenen Diäten gegenübergestellt. Bei den ketogenen Diäten wird die Energie aus den Ketonkörper Acetoacetat, Aceton und Hydroxybutyrat gewonnen. Dieser Zustand der Stoffwechselfvorgänge wird Ketogenese genannt. Die Ketonkörper sind die transportable Form des Acetyl-CoAs und werden mittels der Lipolyse aus den Nahrungsfetten umgewandelt. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 539) „Die Ketogenese wird hormonell gesteuert, sie wird durch Insulin inhibiert und durch Glukagon, Adrenalin und Wachstumshormonen stimuliert“ (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 539). Da das Gehirn nicht ausschließlich mit Ketonkörpern arbeiten kann, wird ein kleiner Teil Glucose benötigt, welcher durch die Umwandlung von Nicht- KH Vorstufen, Laktat und Glycerol bei der Glukoneogenese entsteht. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 539) Der Mechanismus der Umwandlung der Ketonkörper im Gehirn unterscheidet sich von der Glucoseumwandlung. In der Ketogenese kommt der Monokarboxylattransporter zum Einsatz. Die Stoffwechselfvorgänge, die bei der Energiegewinnung von Glucose stattfinden (Glukosetransporter Typ 1, Glykolyse bis hin zur Pyruvathydrogenase), finden in der Ketogenese nicht statt. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 540) Schmitt, et al. (2021) vermuten, dass die Wirkung der Ketogenese bei Epilepsiepatient*innen auf einer Kompensation von interiktal und iktal gestörtem Glukosemetabolismus und mitochondrialer Dysfunktion beruht. Zudem führen weitere basale Mechanismen der ketogenen Diäten auf verschiedenen Ebenen des Energiestoffwechsels neben einer antiepileptischen Wirksamkeit der Ketone zu einer verminderten Exzitabilität. (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 540-541). Es gibt keine Belege dafür, dass die Wirkung einer ketogene Diät signifikant abhängig vom Anfallstyp oder Epilepsiesyndrom ist (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 541-542).

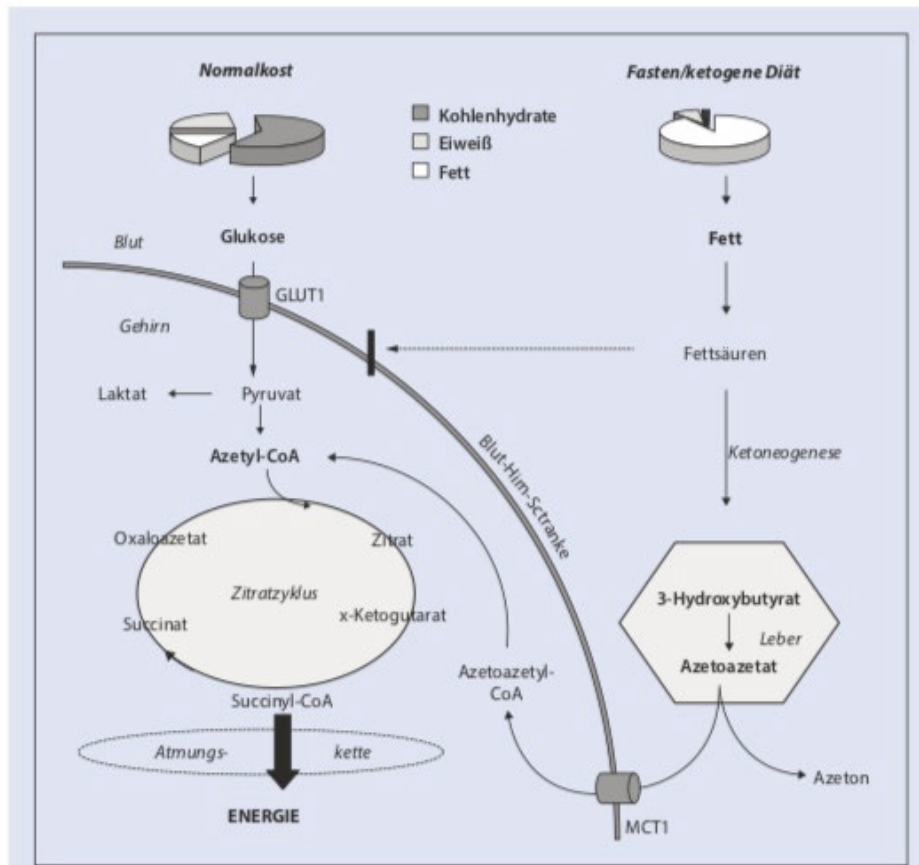


Abbildung 2: Darstellung des zerebralen Energiestoffwechsels unter Normalkost und unter ketogenen Diäten (Schmitt, Stefan, & Holtkamp, 2021, S. 540)

3. Methodik

Die wissenschaftliche Arbeit basiert auf einer systematischen Literaturrecherche, bei der Studien und andere Literatur gesucht wurden, die sich auf die Fragestellung „Welche Auswirkung hat eine MAD mit einer täglichen KH-Menge von 15-20g auf die Häufigkeit der Anfälle bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie?“ beziehen.

Folgende Suchbegriffe wurden in der Suchmaschine Google Scholar eingegeben: *Modifizierte Atkins Diät, Ketogene Diät, Epilepsie, Pharmakoresistente Epilepsie, Ketogene Diäten AND Pharmakoresistente Epilepsie, Modifizierte Atkins Diät AND Pharmakoresistente Epilepsie.*

Die letzte Suchabfrage wurde durchgeführt am 13.05.2022

Aufgrund der geringen Auswahl an qualifizierten Studien mit der Zielgruppe ≥ 18 jährige, wurden auch Studien herangezogen, in denen die Zielgruppe ≥ 16 Jahre alt ist, da in diesen Studien davon ausgegangen wird, dass kein Unterschied hinsichtlich der Wirkung der Diät auf die Anfälle zwischen

16- und 18-jährigen besteht. Die Studien wurden anhand wissenschaftlicher Datenbanken ausfindig gemacht. Dabei wurde auf die Datenbanken Pubmed.gov, Cochrane Register Library und International Clinical Trials Registry Platform zugegriffen. Durch die geringe Anzahl an RCTs und Metaanalysen wurde bei der Recherche zusätzlich klinische Studien mit einbezogen. In der Datenbank PubMed.gov wurde unter folgenden Stichworten gesucht: *Ketogenic diet AND Epilepsy AND Adults*, *Atkins diet AND Epilepsy AND Adults*. In der Datenbank Cochrane Register Library wurde unter folgenden Stichworten gesucht: *Atkins diet AND Epilepsy AND Adults* und in der Datenbank International Clinical Trials Registry Platform wurde unter folgenden Stichworten gesucht: *Atkins diet AND Epilepsy AND Adults*. Dadurch, dass die meisten passenden Studien der beiden Datenbanken Cochrane Register Library und International Clinical Trials Registry Platform Dopplungen mit Studien aus PubMed.gov sind und die restlichen Studien trotz jeglicher Bemühungen und Austausch mit der Bibliothek der Hochschule für angewandte Wissenschaften nicht zugänglich sind, wurden diese beiden Datenbanken nicht in dem PRISMA- Schema erwähnt. Die letzte Suchabfrage wurde durchgeführt am 11.05.2022.

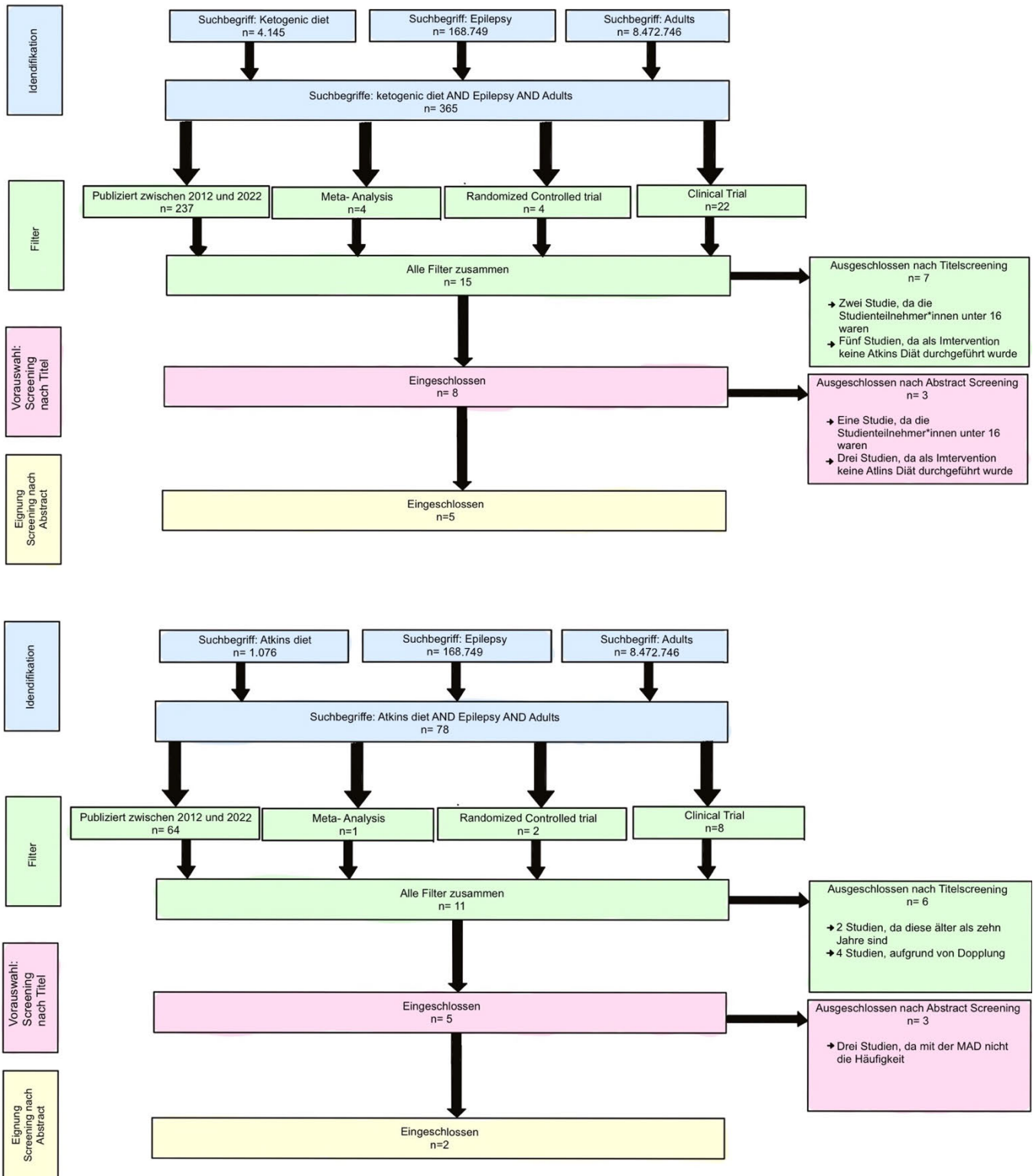
3.1. Studienauswahl

Bei der Studiensuche wurden keine Einschränkungen hinsichtlich Nationalität und der Anzahl der Stichproben getroffen. Es wurden Studien ausgeschlossen, die weder auf Deutsch noch auf Englisch zur Verfügung sind. Aufgrund der fortschreitenden Forschung und der somit nicht vorhandenen Aktualität älterer Studien, ist ein wichtiges Ein- bzw. Ausschlusskriterium, dass die Studien nicht älter als zehn Jahre sein sollten. Dadurch, dass Kinder noch nicht vollständig entwickelt sind, wurden nur Patient*innen ≥ 16 Jahre eingeschlossen. Zudem wurden Studien ausgeschlossen bei denen die Intervention an Tieren durchgeführt wurde und in denen die Teilnehmer*innen ernährungsbedingte Krankheiten aufwiesen, die möglicherweise das Ergebnis beeinflussen könnten. Studien wurden eingeschlossen, die sich mit der Auswirkung der modifizierten Atkins-Diät, definiert mit einer täglichen KH-Menge zwischen 15-20g, auf Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie beschäftigt haben. Zudem waren weitere Einschlusskriterien, Studien in denen die medikamentöse Therapie der Patient*innen während der Intervention weiter fortgesetzt wurden und wenn möglich die Antiepileptika und die Dosis nicht verändert wurden. Der Interventionszeitraum sollte mind. Zwei Monate betragen.

3.2. PRISMA- Schema

Abbildung 4 zeigt das PRISMA- Schema, welches die Studiensuche anhand der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, darstellt. Das Ergebnis sind sieben relevante Studien.

Abbildung 3: Darstellung der systematischen Literaturrecherche anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in einem PRISMA- Schema



4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden alle relevanten Ergebnisse vorgestellt. Mithilfe der systematischen Literaturrecherche, die in dem Kapitel zuvor beschrieben worden ist, werden im Folgenden die Ergebnisse von den sieben eingeschlossenen Studien in alphabetischer Reihenfolge in Textform erläutert und anschließend übersichtlich in einer PICOR- Tabelle dargestellt (vgl. Tabelle 2).

4.1. Übersicht der Studien in Textform

Cervenka, et al., (2012) untersuchten die Auswirkung einer MAD auf die Anfallshäufigkeit, bei erwachsenen Patient*innen mit refraktärer Epilepsie, mit ausschließlicher Kommunikation per E-Mail in einer prospektive, offenen und prinzipienfesten Kohortenstudie. An der drei-monatigen Studie nahmen 22 Patient*innen teil, die ≥ 18 Jahre alt waren, mind. zwei Antiepileptika einnahmen und mind. wöchentlich Anfälle aufwiesen. Die MAD wurde mit einer täglichen Netto KH-Menge von 20g definiert. Zusätzlich wurden fettreiche Lebensmittel empfohlen. Die Behandlung mit Antiepileptika blieb während der Diät unverändert. Laboruntersuchungen wurden zu Beginn der Intervention, nach einem Monat und nach drei Monaten durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Kalender zur Verfügung gestellt, indem täglich die Anfallshäufigkeit, zweiwöchentlich die Urinketonwerte und wöchentlich das Gewicht dokumentiert wurden. Falls Nebenwirkungen aufgetreten sind, wurden diese den Ärzt*innen übermittelt.

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Anzahl der Anfälle festgelegt. Die sekundären Endpunkte waren Nebenwirkungen, Total Cholesterol (TC)- und Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C)-Werte.

Für die Ergebnisse wurde eine Intent-to-treat-Analyse durchgeführt und für die Untersuchung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten wurde ein zweiseitiger t-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% verwendet.

Von den 22 Teilnehmer*innen blieben 21 (95%) nach einem Monat bei der MAD und 14 (64%) nach drei Monaten. Nach einem Monat wiesen neun (43%) eine Anfallsreduzierung von $>50\%$ auf. Darunter einer (5%) mit einer Anfallsreduzierung von $>90\%$. Nach den drei Monaten hatten sechs (27%) eine Verringerung der Anfallshäufigkeit von $>50\%$. Darunter wiesen drei (14%) eine $>90\%$ -ige Verringerung auf und ein/e Teilnehmer*in war anfallsfrei. Die anderen 16 Teilnehmer*innen, die eine Anfallsreduzierung von $<50\%$ hatten, berichteten teilweise über eine Abnahme der Intensität und Dauer der Anfälle. Die mittlere Zeit, bis eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit eingetreten ist, waren sieben Tage (1-21 Tage). Sechs (27%) entschieden sich für eine Fortsetzung der MAD nach Ende der Intervention. Zu den Gründen des Absetzens zählten: mangelnde Wirksamkeit, Einschränkung und folgende Nebenwirkungen: Gewichtsverlust, Durchfall, gastroösophagealer

Reflux, Blähungen, Bauchschmerzen, Schwäche, Menstruationsunregelmäßigkeiten und erhöhte Anfallshäufigkeit.

Der mittlere Gewichtsverlust betrug 3,1kg (0-8,2kg) und es hat keine Gewichtszunahme stattgefunden.

Eine signifikante Nebenwirkung, die am Ende der Studie festgestellt wurde, war ein Anstieg des TC sowie LDL-C. Bei einem Teilnehmer verdoppelte sich der LDL-C-Wert in den drei Monaten Intervention, jedoch führte er die MAD nach dem Interventionszeitraum nach Abwägung weiter fort. Nach einer ausführlichen Ernährungsberatung hinsichtlich Senkung der LDL-C- und TC-Werte, normalisierten sich diese und der Patient wies Anfallsfreiheit auf.

Kossoff, et al. (2013) untersuchten die Auswirkung einer MAD auf erwachsene Patient*innen mit pharmakoresistenter juveniler myoklonischer Epilepsie in der offenen, teils retrospektiven (zwei Patient*innen) und teils prospektiven (sechs Patient*innen) klinischen Studie. An dieser Studie nahmen acht Patient*innen teil. Davon war eine Teilnehmerin jugendlich. Dadurch, dass die Ergebnisse jedes Patienten*in individuell ersichtlich sind, werden nur die der sieben ≥ 16 jährigen in dieser Arbeit berücksichtigt. Alle sieben wurde am John Hopkins Institut mit MAD behandelt in dem Zeitraum von April 2006 bis Juli 2012. Die Dauer der Intervention lag zwischen 0,5 und 40 Monaten. Die MAD war mit einer täglichen Netto KH-Menge von 20g definiert. Es gab keine Einschränkung hinsichtlich der Protein-, Kalorien- oder Flüssigkeitszufuhr. Jedoch wurden fettreiche Lebensmittel empfohlen. Fünf Patient*innen haben in dem ersten Monat der Intervention die ketogene Diätformel KetoCal erhalten.

Während der Intervention wurden die Ketonkörper von den Patient*innen selbst zweiwöchentlich kontrolliert. Zusätzlich wurde in einem Kalender täglich die Anfälle während des gesamten Interventionszeitraums dokumentiert. Alle drei bis sechs Monate wurden Untersuchungen von in der Neurologie Tätigen und Diätassistent*innen veranlasst.

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Anfallshäufigkeit definiert. Die sekundären Endpunkte waren Nebenwirkungen, Gewichtsveränderung und Serumcholesterin.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der sieben ≥ 16 jährigen Studienteilnehmer*innen übersichtlich dargestellt. Patientin eins brach nach zwei Wochen Diät die Intervention, aufgrund von Restriktionen und nicht Einhaltung der Keton-Kontrolle ab. Patientin zwei wies nach 16 Wochen MAD eine Anfallsreduzierung von 90% und eine Gewichtsabnahme von 7,3kg auf. Bei Patientin drei und sechs hat sich die prozentuale Anfallshäufigkeit um 50% reduziert nach zwei bzw. 15 Monaten MAD. Das Gewicht von Patientin drei ist unverändert geblieben, wohingegen bei Patientin sechs eine Gewichtsreduzierung von 6,8kg stattgefunden hat. Die Patientinnen vier und sieben waren nach 23 bzw. 40 Monaten MAD anfallsfrei mit einem Gewichtsverlust von 6,8kg bzw. 7,3kg. Der Patient fünf führte die MAD drei Monate mit dem Ergebnis keiner Anfallsreduzierung, jedoch einer Gewichtsabnahme von 2,7kg durch.

Die Gewichtsabnahme der Patient*innen 2,4,6 und 7 stellten keine Nebenwirkung dar, sondern waren ein sekundäres Ziel. Bei einer*m kam es zu einem vorübergehenden Anstieg des Serumcholesterin-Wertes, welcher sich jedoch nach einer ausführlichen Beratung verbesserte. Zurzeit führen noch 4 (57%) die MAD-Diät durch.

Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse der prozentualen Veränderung der Anfallshäufigkeit, Gewichtsabnahme während der Intervention und der Dauer der Intervention der jeweiligen Studienteilnehmer*innen [eigene Darstellung, modifiziert nach (Kossoff, Henry, & Cervenka, 2013)]

Interventionsgruppe	Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit	Gewichtsabnahme während Intervention	Dauer der Intervention in Monaten
Patientin 1	-	0kg	0,5
Patientin 2	Reduzierung um 90%	7,3kg	16
Patientin 3	Reduzierung um 50%	0kg	2
Patientin 4	Anfallsfrei	6,8kg	23
Patient 5	-	2,7kg	3
Patientin 6	Reduzierung um 50%	6,8kg	15
Patientin 7	Anfallsfrei	7,3kg	40

Kverneland, et al. (2015) untersuchten in einer prospektiven, offenen Interventionsstudie die Auswirkung einer MAD auf die Häufigkeit und Schwere der Anfälle bei Patient*innen mit pharmakoresistenter generalisierter Epilepsie. An dieser Studie nahmen 13 \geq 16-jährige über einen Zeitraum von insgesamt 24 Wochen teil, welche mind. drei Anfälle pro Monat aufwiesen und mind. drei Antiepileptika ohne Veränderung ausprobiert hatten. In den ersten zwölf Wochen, dem Basiszeitraum, wurden die Anfälle der Teilnehmer*innen bei gewohnter Ernährung aufgezeichnet. In den darauffolgenden zwölf Wochen, dem Diätzeitraum, sollten die Teilnehmer*innen eine MAD durchführen, wobei die tägliche Netto KH-Menge 16g entsprach, fettreiche Lebensmittel und eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von mind. zwei bis drei Liter empfohlen wurden. Zusätzlich zu der Diät supplementierten die Patient*innen täglich eine Multivitamin-tablette und 800mg Kalzium. Die Behandlung mit Antiepileptika sollte in beiden Gruppen während des Basis- und Diätzeitraumes unverändert bleiben. In der zehnten Woche des Diätzeitraums wurden ein Drei-Tage-Ernährungsprotokoll angefertigt, anhand dessen das ketogene Verhältnis bestimmt wurde, um die Einhaltung der Diät zu kontrollieren. Außerdem zeichneten die Teilnehmer*innen während des Interventionszeitraums täglich die Art und Häufigkeit der Anfälle auf und maßen zweimal täglich die Ketose im Urin mithilfe von Urinstäbchen. Die Auswirkung der Diät wurde nach der vierten und

12 Woche des Diätzeitraums bewertet. Hierbei wurde ein besonderes Augenmerk auf die relative prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit und die durchschnittliche Ketose gelegt.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Anfallsschwere anhand des Liverpool Seizure Severity Scale (LSSS). Die sekundären Endpunkte waren der Serumspiegel der aktuellen Antiepileptika, Biomarker für die hämatologische Funktion, Lipid- und Glukosewerte, Gesamt-Carnitin-Konzentration, HbA1c-Wert, LDL-C-Konzentration, Verbesserung der Lebensqualität anhand des Fragebogens Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-89), ketogene Verhältnis, tägliche Energiezufuhr und prozentuale Verteilung der Makronährstoffe.

Die Daten wurden mit dem Wilcoxon Signed-Rank-Test für nicht parametrische und dem Student's t-Test für parametrische, kontinuierliche Variablen analysiert.

Von den 13 Teilnehmer*innen begann einer nie mit der Diät, einer brach sie nach zwei Wochen ab und zwei wurden später wegen mangelnder Einhaltung der Diät bzw. Änderung der Antiepileptika-Dosis ausgeschlossen. Drei beendeten die Studie vorzeitig zwischen der vierten und zwölften Woche wegen mangelnder Motivation oder Verschlimmerung der Anfälle. Es schlossen sechs die Studie ab. Bei einer*m kam es zu einer Anfallszunahme in den ersten zwei bis drei Wochen, jedoch ging die Anfallshäufigkeit wieder zurück, gefolgt von schlussendlicher Anfallsfreiheit. Bei vier der sechs Teilnehmer*innen kam es zwischen der fünften und zwölften Woche zu einem Anfallsrückgang von >50%. Drei der vier Responder waren so zufrieden mit den Ergebnissen, dass sie die Diät nach der Intervention fortsetzten. Die mittlere Veränderung der Anfallsschwere betrug -19 (-70-0) und die Lebensqualität verbesserte sich im Durchschnitt um 13 Punkte. Es kam während des gesamten Diätzeitraums zu einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 6,5kg. Die mediane LDL-C-Konzentration stieg um 0,45 mmol/l signifikant an. Ein Studienteilnehmer litt nach dem Absetzen der Diät nach zehn Monaten unter Symptomen von Gallensteinen.

Kverneland, et al. (2018) führten eine offene RCT Studie in Norwegen durch, bei der die Wirksamkeit der MAD bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie untersucht wurde. An dieser Studie nahmen 75 Patient*innen teil, die ≥ 16 Jahre alt waren, mind. drei Antiepileptika einnahmen und mind. drei Anfälle im Monat hatten. Zudem litten sie an fokaler oder multifokaler Epilepsie. Die Verteilung in die Interventions- (n=37) und Kontrollgruppe (n=38) erfolgte zufällig. Der Interventionszeitraum war zwölf Wochen lang. Schließlich begannen 28 mit der MAD. Diese wurde mit einer täglichen Netto KH-Menge von 16g definiert. Zudem wurde eine Flüssigkeitsmenge von zwei bis drei Liter pro Tag zur Vorbeugung von Nierensteinen empfohlen. Als Ergänzung sollten Multivitamin-tabletten und 800mg Kalzium täglich eingenommen werden. 34 Patient*innen wurden schließlich als Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen, da vier sich nicht an die Vorgaben gehalten haben. Diese führte während des Interventionszeitraums ihre gewohnte Ernährungsweise unverändert fort. Insgesamt wurden 62 in die Analyse mit einbezogen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Anzahl der Anfälle. Die sekundären Endpunkte waren der Anteil der Patient*innen mit >50% und >25% Anfallsrückgang, unerwünschte Nebenwirkungen, Gewichtsveränderung, Änderung von Biomarkern, Serumkonzentration von Antiepileptika, Veränderung der Anfallsschwere anhand der überarbeiteten LSSS.

Alle Teilnehmer*innen wurden hinsichtlich der Auswirkung der Diät in der vierten und zwölften Woche untersucht und sollten ein Drei-Tage-Ernährungsprotokoll während der Intervention führen. Zudem wurde die Anfallshäufigkeit während der gesamten zwölf Wochen in einem Tagebuch aufgezeichnet. Zur Kontrolle der Einhaltung der Diät wurden täglich die Ketose-Werte mithilfe von Urinstäbchen gemessen. Für unerwünschte Wirkungen hatten die Teilnehmer*innen die Möglichkeit diese anhand eines halbstrukturierten Fragebogens zu dokumentieren. Um die Entstehung von Nierensteinen während der Intervention auszuschließen, wurden bei allen vor Beginn der Intervention eine Nierenuntersuchung durchgeführt. Die Antiepileptika Therapie wurde unverändert beibehalten.

Die Ergebnisse wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen und mit dem Fisher Exact- oder Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen mit einem Signifikanzniveau von 5% bewertet.

Zudem wurden die Teilnehmer*innen, die die Intervention begannen in die Intention-to-treat-Analyse mit einbezogen. Von den 62 beendeten 24 aus der Interventionsgruppe und 32 aus der Kontrollgruppe die Intervention. Zu den Gründen für den Abbruch zählten erhöhte Anfallshäufigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Zudem wurden als weitere Nebenwirkungen: Reflux, Verstopfungen, Durchfall, verminderte Energiezufuhr, körperliche Leistungsfähigkeit und Appetit. Des Weiteren traten vereinzelt Angstzustände, Unterleibsschmerzen, unerwünschte Gewichtsabnahme, verminderte Schlafqualität, Hautausschlag. Einige Frauen gaben Unregelmäßigkeiten ihrer Menstruation an.

Der TC- und LDL-C-Spiegel ist während der Intervention in der Diätgruppe signifikant angestiegen ($P = .01$ bzw. $P = .001$). Nach der Intervention betrug der mittlere Gewichtsunterschied zwischen den Gruppen vier Kilogramm. Die Gewichtsabnahme war zum Großteil gewollt. Zudem betrug der nicht signifikante mittlere Unterschied des LSSS zwischen den beiden Gruppen sieben Punkte ($p=0.10$). Die mittlere prozentuale Serumkonzentration der Antiepileptika ist in der Interventionsgruppe um 16 % gesunken ($p < .001$), jedoch ohne Korrelation mit der Veränderung der Anfallshäufigkeit ($p = .20$).

Abbildung 5 zeigt die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit vom Ausgangswert bis zum Ende der Intervention. Nach den zwölf Wochen war keiner der Studienteilnehmer*innen anfallsfrei. Bei zweien aus der Interventionsgruppe hat sich die Anfallshäufigkeit verdreifacht und bei zwei Teilnehmer*innen der Kontrollgruppe hat sich die Anfallshäufigkeit um >70% verringert. Drei aus der Interventionsgruppe wiesen nach den zwölf Wochen eine Anfallsreduktion von >50% im Vergleich zu zwei aus der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse zeigen, dass kein signifikanter

Unterschied ($p = .21$) zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anfallshäufigkeit nach Beendigung der Intervention festgestellt wurde.

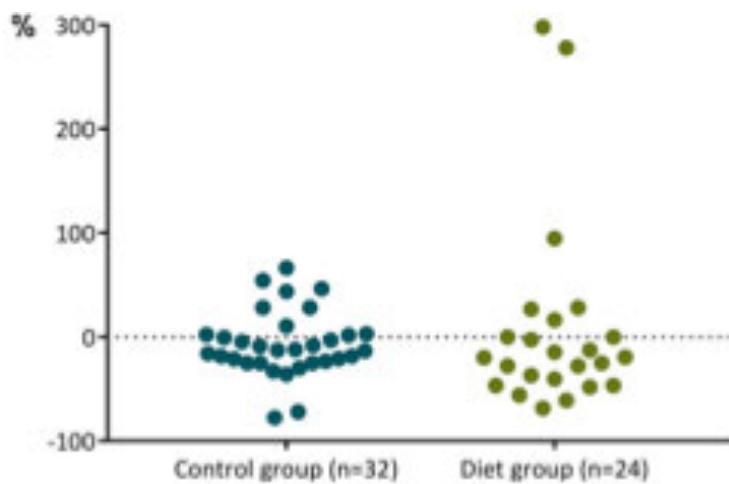


Abbildung 4: Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit vom Ausgangswert bis zum Ende der Intervention (Kverneland, et al., 2018)

McDonald, et al. (2018) untersuchten in einer offenen, prospektiven randomisierten Studie (RT) die Hypothese, ob die tägliche Einnahme von dem Nahrungsergänzungsmittel KetoCal innerhalb des ersten Monats der MAD bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie zu einer verstärkten Anfallsreduktion führt im Gegensatz zur MAD ohne KetoCal. An der zwei-monatigen Studie nahmen 80 ≥ 18 -jährige Patient*innen teil, welche mind. vier zuverlässige quantifizierbare Anfälle pro Monat aufwiesen und mind. zwei Antiepileptika in maximaler Dosis ohne Veränderung der Anfallshäufigkeit einnahmen. Die Verteilung der Studienteilnehmer*innen in die Behandlungsgruppe (n=40) und Kontrollgruppe (n=40) erfolgte mittels Zufallsgenerator. Beide Gruppen führten eine MAD, definiert mit einer täglichen Netto KH-Menge von 20g, in dem Interventionszeitraum durch. Die Interventionsgruppe nahm im ersten Monat zusätzlich einmal täglich eine Flasche KetoCal ein. Das ketogene Getränk setzt sich zusammen aus: 7,32g Protein, 4,1g Kohlenhydrate (davon 1,45g Netto KH), 35,1g Fett und beinhaltet 356kcal pro Flasche. Im zweiten Monat führte die Interventionsgruppe nur die MAD durch. Die Kontrollgruppe erhielt KetoCal im zweiten Monat. Die Studienteilnehmer*innen wurden gebeten ein Drei-Tage-Ernährungsprotokoll zu Beginn der Intervention, nach dem ersten und nach dem zweiten Monat zu führen. Zusätzlich wurde in einem Monatskalender täglich die Urinketone, bis eine Ketose erreicht wird, danach zweiwöchentlich, wöchentlich das Gewicht und täglich die Anfälle eingetragen. Zu Beginn und am Ende der Intervention wurde bei allen Blutuntersuchungen veranlasst.

Der primäre Endpunkt war die Responder-Rate. Die sekundären Endpunkte waren die Gesamtrate der MAD-Einhaltung, Einhaltung der Diät zu bestimmten Zeitpunkten, Erreichen der Ketose und Verstopfungsrate.

24 brachen die Intervention frühzeitig ab oder setzten diese nicht den Vorschriften entsprechend um und wurden daher nicht mit in die Ergebnisanalyse mit einbezogen.

Die Ergebnisse wurden mit dem Fishers Exact Test für kategoriale Variablen und dem Students-t-Test für ungepaarte Daten oder dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% bewertet.

Tabelle 4 zeigt die wichtigsten Ergebnisse bezüglich der Anzahl der Teilnehmer*innen, welche eine Anfallsreduzierung >50% nach ein, zwei und sechs Monaten aufwiesen und die mediane Anfallsreduzierung vom Ausgangswert. In beide Gruppen wiesen >50% eine Anfallsreduzierung von >50% nach einem Monat auf, 52% aus der Kontrollgruppe und 55% aus der Interventionsgruppe und nach zwei Monaten 45% bzw. 48%. 31 führten die MAD nach den zwei Monaten weiter. Die Intent-to-treat-Analyse zeigte nach einem Monat eine >50%-ige Anfallsreduktion in der Kontrollgruppe 47,5% (19/40) und in der Interventionsgruppe 37,5% (15/40).

Die mediane Anfallsreduzierung vom Ausgangswert zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch nahm diese innerhalb der Kontrollgruppe tendenziell zu, während in der Interventionsgruppe die Tendenz leicht sinkend war.

Tabelle 3: Darstellung der wichtigsten Ergebnisse bezüglich Anfallsreduzierung >50% und mediane Anfallsreduzierung vom Ausgangswert beider Gruppen nach dem ersten, zweiten und sechsten Monat [eigene Darstellung, modifiziert nach (McDonald, et al., 2018)]

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe	P- Wert
Anfallsreduzierung >50% (%)			
1 Monat	13/ 25 (52)	17/ 31 (55)	1.000
2 Monate	10/ 22 (45)	13/ 27 (48)	1.000
6 Monate	10/ 12 (83)	10/ 19 (53)	.128
Mediane Anfallsreduzierung vom Ausgangswert			
1 Monat	61.4	52.2	.798
2 Monate	53.3	49.0	.644
6 Monate	74.4	44.4	.074

Nach einem Monat wies die Interventionsgruppe ein signifikant höheres ketogenes Verhältnis (1,25:1 vs. 0,97:1, $p < .001$), eine höhere Fettzufuhr (160,0g vs. 107,5g, $p < .001$) und Kalorienzufuhr (1932,1kcal vs. 1441,6kcal, $p < .001$). Nach zwei Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patient*innen, die im ersten Monat mit KetoCal behandelt wurden, die Diät nach den zwei Monaten fortsetzten, im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher (mediane Dauer der Diät im Behandlungsarm 25 Monate, Spanne 7-49 Monate und im Kontrollarm 20 Monate, Spanne 9-30 Monate).

Geschmack, Konsistenz und Verträglichkeit von der MAD wurden von beiden Gruppen mit einem Medianwert von 8 und die Bequemlichkeit mit einem Medianwert von sechs bis sieben bewertet. MAD zusammen mit KetoCal wurde mit einer besseren Bequemlichkeit und Verträglichkeit bewertet (M=9), jedoch mit einem schlechteren Geschmack (M=6).

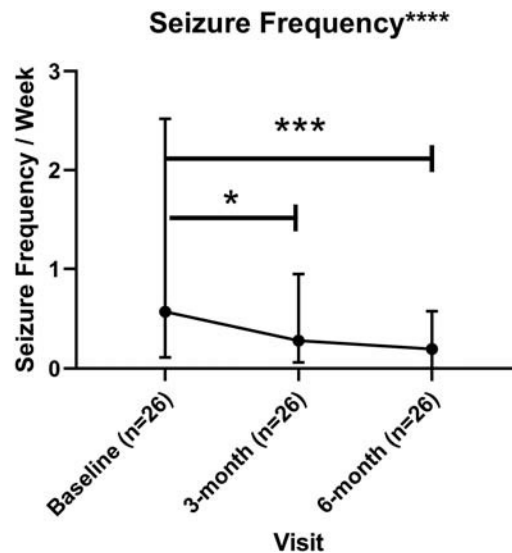
Es wurde keine signifikante Veränderung des Gewichtes in beiden Gruppen festgestellt. Die Patient*innen die mit MAD behandelt wurden wiesen einen statistisch signifikanten Anstieg des medianen Cholesterin- und LDL-C-Spiegels auf. Als weitere Nebenwirkungen gaben sie vereinzelt Zunahme/Änderung des Anfallsmusters, Durchfall, unregelmäßige Menstruation, Mundgeruch, Schläfrigkeit, Nephrolithiasis, Niereninfektion, Übelkeit, leichte Blutergüsse, Scheidengeruch und brüchige Haare/Nägel an. Es zeigte sich ein Trend, dass in der Interventionsgruppe weniger Patient*innen über Verstopfungen berichteten als in der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen wurde die Diät nach sechs Monaten zu über 50% eingehalten.

McDonald, et al. (2021) untersuchten in einer offene, prospektive, longitudinale Prä- und post Kohortenstudie die kurzfristige Auswirkung einer MAD auf serologische und anthropometrische Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie. An der Studie nahmen 65 ≥ 18 -jährige teil, welche ein Antiepileptika über mind. einen Monat, mit quantifizierbaren Anfällen, einnahmen. Als Intervention wurde eine MAD, definiert mit einer täglichen Netto KH-Menge von 20g, über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Veränderung der Anfallshäufigkeit. Die sekundären Endpunkte waren die Urinketone, Größe und Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Hautfaltendicke an vier Stellen, Blutdruck, Serumspiegel von TC, TG, High-Density-Lipoprotein-Cholesterol (HDL-C), berechnetem LDL-C, ApoB und ApoA1. Diese Daten wurden nach drei und sechs Monaten gemessen. Zur Kontrolle wurden die Teilnehmer*innen gebeten im Laufe der Intervention ein Drei-Tage-Ernährungsprotokoll anzufertigen. Außerdem wurde ein Monatskalender bereitgestellt, indem wöchentlich das Gewicht und täglich die Anfälle und die Urinketone, bis eine Ketose erreicht wurde, danach zweiwöchentlich, eingetragen werden sollten. Von den 65 beendeten 31 die Studie. 18 entschieden sich dafür, nicht mit der MAD zu beginnen. Die restlichen 16 vorzeitigen Drop-outs verpassten die Nachbeobachtung oder hörten frühzeitig mit der MAD auf. Die Ergebnisse wurden mit dem Fishers Exact Test für kategoriale Variablen und dem Students-t-Test für gepaarte Daten oder dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von 5% bewertet.

In Abbildung 6 ist die wöchentliche Anfallshäufigkeit zu Beginn, nach drei und nach sechs Monaten dargestellt. Im Vergleich zum Ausgangswert zeigten sich eine signifikante Verringerung der medianen Anfallshäufigkeit pro Woche nach drei ($p = .0309$) und sechs Monaten ($p = .0007$), jedoch keinen Unterschied nach sechs im Vergleich zu drei Monaten ($p = .8018$). Nach drei Monaten lag die

Zahl der Teilnehmer*innen, die eine Verringerung der Anfälle um >50% meldeten bei 44% (17/ 39) bzw. in der Intent-to-treat- Analyse bei 26% (17/ 65). Nach sechs Monaten betrug die Responder-Rate 56% (15/ 27) bzw. 23% (15/ 65).

Abbildung 5: Darstellung der wöchentlichen Anfallshäufigkeit zu Beginn, nach drei und nach sechs Monaten (McDonald, et al., 2021)



Zudem war ein weiteres Ergebnis, dass die, die vor Beginn der Intervention Anzeichen einer Dyslipidämie aufwiesen keine Verschlechterung der serologischen atherogenen Risikomarker aufwiesen, sondern stattdessen im Laufe der Zeit eine Verringerung der TG-Werte im Serum zeigten. Die Teilnehmer*innen, die die sechs Monate Intervention abschlossen, zeigten eine Verringerung von Gewicht, BMI, prozentualem Körperfett sowie Taillen- und Hüftumfang. Zudem fand eine signifikante Erhöhung der kleinen LDL-Partikel, ApoB und ApoA1 im Vergleich zum Ausgangswert statt. Der LDL-C-Spiegel ist leicht angestiegen, wies jedoch keine Signifikanz auf ($p = .437$).

Zare, et al. (2017) untersuchten in einer RCT Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer MAD bei erwachsenen Patient*innen mit refraktärer Epilepsie. An der zwei-monatigen Studie nahmen 66 ≥ 18 -jährige teil, die zwei oder mehr Anfälle pro Monat trotz Behandlung mit mind. zwei Antiepileptika aufzeichneten. Die Einteilung in die Interventionsgruppe ($n = 34$) und in die Kontrollgruppe ($n = 32$) erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Als Intervention wurde eine MAD durchgeführt, welche mit einer täglichen Netto KH-Menge von 15g definiert wurde. Zusätzlich wurden fettreiche Lebensmittel empfohlen. In dieser Studie wurde die prozentuale Makronährstoffverteilung definiert in 4-6% KH, 20-30% Eiweiß, 60-70% Fett. Als Ergänzung nahmen die Patient*innen der Interventionsgruppe täglich eine Multivitamin-tablette und Kalziumpräparate ein. Die Kontrollgruppe führte ihre gewohnte Ernährungsweise unverändert durch. Alle 66 Studienteilnehmer*innen sollten einen Monat vor Beginn täglich ihre

Anfallshäufigkeit aufzeichnen. Während der Intervention blieb die Einnahme der Antiepileptika unverändert und es wurden täglich die Anfälle in einem Monatskalender dokumentiert, welcher wöchentlich telefonisch und nach einem Monat bei einem Klinikbesuch überprüft wurde. Das Gewicht und die Urinketone wurden wöchentlich gemessen.

Der primäre Endpunkt war der Rückgang der Anfallshäufigkeit um mind. 50% nach zwei Monaten Therapie. Die sekundären Endpunkte waren die Auswirkung der Ernährung auf den Gewichtsverlust und die Ketonkörper.

Die Ergebnisse wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben, t-Test für gepaarte Stichproben und Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Dabei wurde ein zweiseitiger $P < .050$ als statistisch signifikant angesehen. Von insgesamt 66 Teilnehmer*innen brachen aus der Interventionsgruppe zwölf frühzeitig ab.

In Tabelle 5 sind die wichtigsten Ergebnisse der Studie, die Anfallshäufigkeit pro Monat, die Reduzierung der Anfallshäufigkeit um über 50% und der BMI der jeweiligen Gruppe, übersichtlich dargestellt. Sechs (17,6%) aus der Interventionsgruppe hatten nach einem Monat einen Anfallsrückgang von >50%. Nach den zwei Monaten Intervention wurde bei zwölf (35,3%) ein Anfallsrückgang von >50% festgestellt. Dies ist im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verringerung um das 2,19-fache. Jedoch ist auch der Cholesterinspiegel in sieben Fällen und die Leberenzyme in fünf Fällen der Interventionsgruppe signifikant angestiegen. Auch der Mittelwert des BMI der Patient*innen hat sich nach zwei Monaten signifikant verringert von $23,07 \pm 3,60$ auf $22,32 \pm 3,52$ kg/m^2 ($p = .038$). In der Kontrollgruppe gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen. Nebenwirkungen der MAD wurden bei den Patient*innen nicht festgestellt.

Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse (nach dem ersten und zweiten Monat Intervention) der Variablen: Anfallshäufigkeit pro Monat, Reduzierung der Anfallshäufigkeit >50%, Anfallsfreiheit und BMI der jeweiligen Gruppen [eigene Darstellung, modifiziert nach (Zare, et al., 2017)]

Variablen	Monat	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	P*
Anfallshäufigkeit pro Monat	Erster	5,26+/- 2,81	6,34+/- 3,06	.141
	zweiter	3,61+/- 1,88	5,84+/- 2,92	< .001
Reduzierung der Anfallshäufigkeit >50% [n (%)]	Erster	6 (17,60)	0 (0)	.037
	zweiter	12 (35,30)	0 (0)	.001
Anfallsfreiheit	Erster	0 (0)	0 (0)	-
	zweiter	0 (0)	0 (0)	-
BMI	Erster	23,07+/- 3,60	22,95+/- 1,80	.860
	zweiter	22,32+/- 3,52	23,02+/- 1,94	.365

4.2. Übersicht der Studienergebnisse in einer PICOR- Tabelle

Tabelle 5: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien

Problem/ Population	Intervention	Control	Outcome	Results
(Cervenka, et al., 2012), „E-Mail management of the Modified Atkins diet for adults with epilepsy is feasible and effective“, Epilepsia, pp. 728-732				
Untersuchung der Auswirkung einer MAD auf die Anfallshäufigkeit bei erwachsenen Patient*innen mit refraktärer Epilepsie	<p>n= 22</p> <p>Dauer: Drei Monate</p> <p>Interventionsgruppe (n=22): <u>ø- Alter:</u> 30 (mind. 18- max. 66) <u>ø- Anfallshäufigkeit/Woche:</u> Fünf (mind. 1- max. 140) <u>Anzahl Antiepileptika während Intervention:</u> zwei (mind. 1- max.6)</p> <p>Intervention: MAD (20g KH (Netto)/Tag), Empfehlung fettreicher Lebensmittel</p>	<p>Keine Kontrollgruppe vorhanden</p> <p>Kontakt mit Ärzt*innen über E- Mail</p> <p>Kontrolle: Laboruntersuchungen zu Beginn der Studie, nach einem Monat und nach drei Monaten</p> <p>Drei-Tage-Ernährungsprotokoll</p> <p>Kalender (Anfallshäufigkeit, Urinketonwerte, Gewicht)</p>	<p>Primär: Veränderung der Anzahl der Anfälle</p> <p>Sekundäre: Nebenwirkungen, TC, LDL-C</p>	<p>Drop-out Rate: 36% Anfallsreduzierung >50%: 27%, davon 14% >90% und 5% anfallsfrei. Bei den Patient*innen, die eine Reduzierung von <50% aufwies wurde über Abnahme der Intensität der Anfälle berichtet.</p>

Fortsetzung Tabelle 2: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien

Problem/ Population	Intervention	Control	Outcome	Results
(Kossoff, Henry, & Cervenka, 2013), „Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy“, Epilepsy& Behavior, pp. 162-164				
Auswirkung einer MAD auf erwachsene Patient*innen mit pharmako-resistenter juveniler myoklonischer Epilepsie	<p>n= 8</p> <p>Dauer: Unterschiedlich im Zeitraum von sechs Jahren</p> <p>Interventionsgruppe: <u>Ø- Alter:</u> 24,3 (mind. 15- max. 44) <u>Anzahl Antiepileptika während Intervention:</u> ein- zwei</p> <p>Intervention: MAD (Jugendliche begannen mit 10g KH (Netto)/Tag, Erwachsene mit 20g KH (Netto)/Tag, Empfehlung fettreiche Lebensmittel, fünf Patient*innen erhielten im ersten Monat der MAD eine ketogene Diätformel (Ketocal)</p>	<p>Keine Kontrollgruppe vorhanden</p> <p>Kontrolle: Zwei-wöchentlich Ketonkörper</p> <p>Anfallskalender (täglich)</p> <p>Alle drei bis sechs Monate Nachuntersuchung der Patient*innen von Neurologen und Diät-assistent*innen</p>	<p>Primär: Veränderung der Anfallshäufigkeit</p> <p>Sekundär: Nebenwirkungen, Gewichtsveränderung, Serumcholesterin</p>	71% der Patient*innen wiesen eine mind. 50%-ige Reduzierung der Anfälle über einen Zeitraum von Monaten bis Jahre auf, darunter 25% die durch die Diät anfallsfrei wurden.

Fortsetzung Tabelle 2: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien

Problem/ Population	Intervention	Control	Outcome	Results
(Kverneland, et al, 2015), „A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy“, Epilepsy& Behavior, pp. 197-201				
Untersuchung der Auswirkung einer Atkins Diät auf die Häufigkeit und Schwere der Anfälle bei Patient*innen mit pharmako-resistenter Epilepsie	<p>n= 13</p> <p>Dauer: 24 Wochen</p> <p>Interventionsgruppe: <u>ø- Alter:</u> 36 (mind. 16-max. 57) <u>Anzahl Antiepileptika während Intervention:</u> 2 (mind. 0-max. 3)</p> <p>Intervention: Basiszeitraum (zwölf Wochen): Aufzeichnung der Anfälle während ausgewogener Ernährung</p> <p>Diätzeitraum (zwölf Wochen): MAD (16g KH (Netto)/Tag, zwei bis drei Liter Flüssigkeit/ Tag, Empfehlung fettreicher Lebensmittel, Multivitamin-tablette und 800mg Kalzium/ Tag</p>	<p>Keine Kontrollgruppe</p> <p>Kontrolle: Tägliche Aufzeichnung der Art und Häufigkeit Anfälle</p> <p>zwei-mal tägliche Kontrolle der Urinketonwerte</p> <p>In der zehnten Woche wurde ein Drei-Tage-Ernährungsprotokoll angefordert</p> <p>Auswirkung der Diät-Intervention nach vier und zwölf Wochen bewertet</p>	<p>Primär: Veränderung der Anfalls-schwere anhand der LSSS</p> <p>Sekundäre: Serumspiegel der aktuellen Antiepileptika, Biomarker für die hämatologische Funktion, Lipid- und Glukosewerte, Gesamt-Carnitin-Konzentration, HbA1c-Wert, LDL-C-Werte, Verbesserung der Lebensqualität anhand des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität QOLIE-89, ketogene Verhältnis, tägliche Energiezufuhr und prozentuale Verteilung der Makronährstoffe</p>	<p>Drop-out Rate: 53,8%</p> <p>Anfallsreduzierung >50%: 67%</p>

Fortsetzung Tabelle 2: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien

Problem/ Population	Intervention	Control	Outcome	Results
(Kverneland, et al., 2018), „Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial“, Epilepsia, pp. 1567-1576				
Untersuchung der Auswirkung einer MAD auf erwachsene mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie	<p>n= 75</p> <p>Dauer: zwölf Wochen</p> <p>Interventionsgruppe (n=37): ø- Alter: 36 (mind. 32- max. 40) ø- Anzahl Antiepileptika während Intervention: 2,2 (mind. 1,8- max. 2,6)</p> <p>Intervention: MAD (16g KH (Netto)/Tag, Empfehlung: zwei bis drei Liter Flüssigkeit/ Tag, täglich Multivitamin-tablette und 800mg Kalzium</p>	<p>Kontrollgruppe (n=38): ø- Alter: 37 (mind. 32- max. 41)</p> <p>Antiepileptika während Intervention: 2,1 (mind. 1,8- max. 2,4)</p> <p>gewohntes Ernährungsverhalten</p> <p>Kontrolle in beiden Gruppen: Untersuchungen zu Beginn und nach der vierten und zwölften Woche, Häufigkeit der Anfälle wurde in einem Tagebuch aufgezeichnet, Ketose wurde täglich mit Urinstick untersucht, Drei-Tage-Ernährungsprotokoll</p>	<p>Primär: Veränderung der Anzahl der Anfälle</p> <p>Sekundäre: Anteil der Patient*innen mit >50% und >25% Anfallsrückgang, unerwünschte Nebenwirkungen, Gewichtsveränderung, Änderung von Biomarkern, Serumkonzentration von Antiepileptika, Veränderung der Anfallschwere anhand der überarbeiteten LSSS</p>	<p>Drop-out Rate: 9,7%</p> <p>Keine signifikante Verringerung der Anfälle in der Diätgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch in beiden Gruppen extreme Veränderungen. In der Diätgruppe betrug die Anfallsreduktion 25-50%.</p>

Fortsetzung Tabelle 2: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien

Problem/ Population	Intervention	Control	Outcome	Results
(McDonald, et al., 2018), „Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomised trial“, Seizure, pp. 132-138				
Auswirkung einer Ergänzung von KetoCal zur MAD bei Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie	<p>n= 80</p> <p>Dauer: zwei Monate</p> <p>Interventionsgruppe (n=40): ø- Alter: 32,4 (SD: 14,4) ø- Anfallshäufigkeit/Woche: sieben Anzahl Antiepileptika während Intervention: Mdn= 2,8; IQR= 1,4</p> <p>Intervention: MAD (20g KH (Netto)/Tag) Erster Monat: MAD und KetoCal Zweiter Monat: nur MAD</p>	<p>Kontrollgruppe (n=40): ø- Alter: 38,1 (SD: 12,4) ø- Anfallshäufigkeit/Woche: 3,06 Anzahl Antiepileptika während Intervention: Mdn= 2,7; IQR= 1,0</p> <p>Erster Monat: nur MAD Zweiter Monat: MAD und KetoCal</p> <p>Kontrolle in beiden Gruppen: Monatskalender (Urinketone-Wert, Gewicht, Anzahl der Anfälle)</p> <p>Kontrolle in der Interventionsgruppe: Drei-Tage-Ernährungsprotokoll zu Beginn, nach dem ersten Monat und nach dem zweiten Monat</p>	<p>Primär: Responder-Rate</p> <p>Sekundär: Gesamtrate der MAD-Einhaltung, Einhaltung der Diät zu bestimmten Zeitpunkten, Erreichen der Ketose und Verstopfungsrate</p>	<p>Drop-out Rate: 61%</p> <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe hinsichtlich der Anfallshäufigkeit. 52% der Patienten in der Kontrollgruppe und 55% der Patienten in der Behandlungsgruppe erreichten eine Verringerung der Anfälle um ≥50 % nach einem Monat sowie 45 % bzw. 48 % nach zwei Monaten.</p>

Fortsetzung Tabelle 2: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien

Problem/ Population	Intervention	Control	Outcome	Results
(McDonald, et al., 2021), „Six-month effects of modified Atkins diet implementation on indices of cardiovascular disease risk in adults with epilepsy“, Nutritional Neuroscience, pp. 1-10				
Kurzfristige Auswirkung einer MAD auf serologische und anthropometrische Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei erwachsenen Patient*innen mit refraktärer Epilepsie	<p>n= 65</p> <p><u>Dauer:</u> sechs Monate</p> <p><u>Interventionsgruppe (n=65):</u> <u>ø- Alter:</u> Studienbeendende: 37 Drop-out Rate: 34 <u>ø- Anfallshäufigkeit/Woche:</u> Studienbeendende: Mdn=0.68; IQR= 2.39 Drop-out Rate: Mdn= 0.93; IQR= 3.27 <u>Anzahl Anti-epileptika während Intervention:</u> Studienbeendende: Mdn= 3; IQR= 1 Drop-out Rate: Mdn= 3; IQR= 1</p> <p><u>Intervention:</u> MAD (20g KH (Netto)/Tag)</p>	<p>Keine Kontrollgruppe vorhanden</p> <p><u>Kontrolle:</u> Daten wurden nach drei und nach sechs Monaten gemessen</p> <p>Drei-Tage-Ernährungsprotokoll</p> <p>Einhaltung der Diät durch Selbstauskunft</p> <p>Monatskalender (täglich Urinketone, bis Ketose erreicht wird, danach zweiwöchentlich, Gewicht wöchentlich, Anfälle täglich)</p>	<p><u>Primär:</u> Veränderung der Anfallshäufigkeit</p> <p><u>Sekundäre:</u> Urinketone, Größe und Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Hautfaltendicke an vier Stellen, Blutdruck, Serumspiegel von TC, TG, HDL-C, berechnetem LDL-C, ApoB und ApoA1</p>	<p>Drop-out Rate: 52%</p> <p>Anfallsreduzierung >50%: 56%</p>

Fortsetzung Tabelle 2: PICOR- Tabelle mit einer übersichtlichen Darstellung der eingeschlossenen Studien

Problem/ Population	Intervention	Control	Outcome	Results
(Zare, et al., 2017), „Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial“, Iranian Journal of Neurology, pp. 72-77				
Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von MAD bei Erwachsenen mit refraktärer Epilepsie	<p>n= 66</p> <p>Dauer: zwei Monate</p> <p>Interventionsgruppe (n=34): <u>ø- Alter:</u> M= 29,4± 8,8 <u>ø- Anfallshäufigkeit/Monat:</u> M= 8,5± 7,00 <u>Anzahl Anti-epileptika während Intervention:</u> M= 2,80± 0,98</p> <p>Intervention: MAD (15g KH (Netto)/Tag (4-6% KH, 20-30% Eiweiß, 60-70% Fett)), Empfehlung fettreicher Lebensmittel, täglich Multivitamin-tablette und Kalziumpräparate</p>	<p>Kontrollgruppe (n=32): <u>ø- Alter:</u> M= 27,2± 7,3 <u>ø- Anfallshäufigkeit/Monat:</u> M= 6,5± 3,20 <u>Anzahl Anti-epileptika während Intervention:</u> M= 3,03± 1,06</p> <p>ausgewogene Ernährung und unveränderte Einnahme von Antiepileptika</p> <p>Kontrolle in beiden Gruppen: Monatskalender (täglich Anfälle), Messung Gewicht und Urinketone wöchentlich</p>	<p>Primär: Rückgang der Anfallshäufigkeit um mind. 50% nach zwei Monaten Therapie</p> <p>Sekundär: Auswirkungen der Ernährung auf den Gewichtsverlust und die Ketonkörper</p>	<p>Drop-out Rate: 18%</p> <p>Die Anfallshäufigkeit der Interventionsgruppe hat nach zwei Monaten mit 35,3% im Vergleich zur Kontrollgruppe um das 2,19-fache abgenommen.</p>

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit sich eine MAD mit einer täglichen KH-Menge zwischen 15-20g auf die Anfallshäufigkeit erwachsener Patient*innen mit refraktärer Epilepsie auswirkt. Dafür wurden sieben Studien mit unterschiedlicher Evidenzlage aus den letzten zehn Jahren zur Auswertung herangezogen. Diese werden im Folgenden sowohl methodisch als auch inhaltlich diskutiert. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden zwei offene RCTs, ein

randomised trial, zwei prospektive, offene Kohortenstudien, eine prospektive, offene Interventionsstudie und eine offene, teils retrospektive und teils prospektive klinische Studie in der zusätzlich zwei Patient*innen empirisch untersucht wurden eingeschlossen.

Aufgrund der verschiedenen Evidenzlagen der unterschiedlichen Studientypen und der daraus resultierenden schwierigen Vergleichbarkeit, muss eine Differenzierung hinsichtlich der Gewichtung der Ergebnisse vorgenommen werden. RCTs stellen die Studien mit der höchsten Aussagekraft dar, gefolgt von RTs. Anschließend kommt die Interventionsstudie, die Kohortenstudien und schließlich die klinische Studie.

5.1. Methodendiskussion

Bei der Studienrecherche wurde auf drei Datenbanken zugegriffen, jedoch wurden nur Studien aus der Datenbank Pubmed.gov in den Ergebnisteil aufgenommen. Passende Studien aus den Datenbanken Cochrane Register Library und International Clinical Trials Registry Platform wurden nicht mit einbezogen aufgrund von Dopplungen in Pubmed.gov oder keiner vollständigen Veröffentlichung. Trotz Hilfe von Lehrenden und jeglicher Bemühung der Bibliothek der Hochschule für angewandte Wissenschaften, war es nicht möglich Zugang zu den vollständigen Studien zu bekommen, weshalb möglicherweise Studien mit hoher Evidenz nicht in den Ergebnisteil eingeschlossen und somit nicht bei der Beantwortung der Forschungsfrage berücksichtigt wurden. Dies stellt eine Limitation dieser Arbeit dar, welche Auswirkungen auf die Ergebnisse hat.

Zudem wurden nicht nur RCTs miteinbezogen, sondern auch Studien mit niedrigerer Evidenzlage, aufgrund begrenzter Datenverfügbarkeit. In zukünftigen Arbeiten wäre es sinnvoll zusätzlich auf andere Datenbanken zuzugreifen, um so Studien mit hohem Evidenzgrad miteinzubeziehen.

Bei den Einschlusskriterien wurde nicht auf einzelne Epilepsiesyndrome eingegangen. Alle Studien in denen allgemein Epilepsien behandelt wurden, wurden mit einbezogen, wodurch nicht klar ist, ob möglicherweise Unterschiede in der Wirkungsweise der Diät bei verschiedenen Epilepsiesyndromen bestehen. Auch diese Spezifizierung könnte in zukünftigen Arbeiten aufgegriffen werden.

5.2. Ergebnisdiskussion

In sechs der sieben Studien wurden signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Reduzierung der Anfallshäufigkeit mit teilweise sogar Anfallsfreiheit durch eine MAD festgestellt (Cervenka, et al., 2012; Kossoff, Henry & Cervenka, 2013; Kverneland, et al., 2015; McDonald, et al., 2018; McDonald, et al. 2021; Zare, et al., 2017).

Auch Studien, in denen eine MAD bei Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie angewandt wurde, zeigen ähnliche Ergebnisse. Die RCT Studie von Sharma, et al. (2013) kam zu den Ergebnissen, dass die >50%-ige und die >90-ige Anfallsreduktion in der Diätgruppe signifikant höher (>50%: $p < .001$,

>90%: $p=.0005$) war als die in der Kontrollgruppe (52% vs. 11,5%, und 30% vs. 7,7%,). In einer weiteren RCT Studie, bei der Kinder mit refraktärer Epilepsie mit MAD behandelt wurden, die von Sharma, et al. (2016) durchgeführt wurde, wurde eine signifikante Anfallsreduktion um >50% in der Diätgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden (56,1% vs. 7,5%, $p<.0001$). An dieser Stelle muss deutlich hervorgehoben werden, dass sich ein direkter Vergleich zwischen der Wirkung der MAD bei Erwachsenen und bei Kindern als schwierig gestaltet. Aufgrund der Tatsache, dass Kinder noch nicht ausgewachsen sind, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Unterschiede zwischen den Wirkungsweisen bestehen. Jedoch belegen diese beiden Studien die Wirkung der MAD auf die Anfallshäufigkeit.

Im Gegensatz dazu stellten Kverneland, et al. (2018) in ihrer zwölf-wöchigen RCT Studie nur eine Verringerung der Anfallshäufigkeit in der Diätgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 25-50% fest, weshalb diese Ergebnisse keine Signifikanz (>50%, $p=.21$) aufwiesen. Jedoch wurden in beiden Gruppen extreme Veränderungen festgestellt, auf die näher eingegangen werden sollte. Bei einigen Teilnehmer*innen aus der Diätgruppe kam es zu einer Verdreifachung der Anfallshäufigkeit. Dies könnte zum einen an dem Abfall der Serumkonzentration der Antiepileptika liegen, die in der Diätgruppe um 16% gesunken sind ($p<.001$), zum anderen auch an den Lebensumständen der Patient*innen während des Interventionszeitraum. Die Umsetzung der Diät ist vor allem in der Anfangszeit sehr intensiv, weshalb die Anwendender*innen unter Stress gelitten haben. Das Auftreten von Stress kann das Auftreten von Anfällen begünstigen. In der Kontrollgruppe nahm bei einigen die Anfallshäufigkeit während des Interventionszeitraumes deutlich ab, wofür es jedoch keine offensichtlichen Erklärungen gab. Es wurden keine weiteren Studien gefunden, die ähnliche Ergebnisse aufwiesen.

Dadurch, dass in dieser Studie ausschließlich Patient*innen mit fokaler Epilepsie mit einer MAD behandelt wurden, lässt dies vermuten, dass diese schlechter auf die diätetische Therapie ansprechen als Patient*innen mit allgemeinen Epilepsien, welche an den anderen sechs Studien teilgenommen haben. Zudem litten die Studienteilnehmer*innen in dieser Studie im Durchschnitt schon über 20 Jahre unter den Anfällen, dies lässt vermuten, dass Patient*innen mit kürzerer Anfallsgeschichte wohlmöglich besser auf die Therapie ansprechen. Jedoch gibt es auch hierfür keine weiteren Studien, die diese Vermutung stützen.

5.2.1. Stichprobengröße

Die Stichprobengrößen der einzelnen Studien unterscheidet sich stark voneinander. Sie liegt zwischen acht (Kossoff, Henry, & Cervenka, 2013) und 80 (McDonald, et al., 2018) Teilnehmer*innen. Insgesamt waren die Stichprobengrößen in jeder Studie klein, wodurch das Risiko für Verzerrungen erhöht ist und deshalb Zusammenhänge im Datenmaterial nicht zur Zurückweisung der Nullhypothese führen könnten. Jedoch stellt die Rekrutierung der Proband*innen

eine Herausforderung dar, aufgrund der spezifischen Einschlusskriterien. (Prein, Kluge, & Kelle, 1994, S. 8)

5.2.2. Interventionslängen

Die Länge der Interventionen in den Studien schwankt zwischen 0,5 Monaten und 23 Monaten. Die mittlere Zeit, bis eine Verbesserung der Anfallshäufigkeit eingetreten ist wurde nur in einer Studie dokumentiert. Cervenka et al. stellten fest, dass eine Verbesserung nach sieben Tagen (1-21 Tage) eintritt (Cervenka, et al., 2012).

In der Studie von (Kverneland, et al. (2015) wies eine Patientin in den ersten zwei bis drei Wochen eine Verstärkung der Anfallssymptomatik auf, welche jedoch nach einiger Zeit zurück ging und schließlich in Anfallsfreiheit endete. Daher wurde eine Interventionsdauer von mind. drei Monaten empfohlen, um eine Wirkung einer MAD auf die Anfallshäufigkeit aufzuweisen. Allerdings zeigen die Ergebnisse der Studie von Zare, et al. (2017) eine signifikante Reduktion der Anfälle in der Diätgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um das 2,19- fache innerhalb einer Interventionsdauer von zwei Monaten.

Auch in der Studie von McDonald, et al. (2018) wiesen 45- 48% der Patient*innen eine 50%-ige Anfallsreduzierung nach zwei Monaten Intervention auf. Jedoch unterscheidet sich die Intervention in dieser Studie leicht von denen in den anderen sechs. Auf diese Unterschiede wird im folgenden Abschnitt genauer eingegangen.

Eine Patientin führte die Intervention nur 0,5 Monate durch ohne Veränderung der Anfallshäufigkeit (Kossoff, Henry, & Cervenka, 2013). Daher sollte die Behandlung mit einer MAD mind. zwei Monate lang durchgeführt werden, falls nach diesem Zeitraum keine merklichen Veränderungen eingetreten sind, ist es ratsam die Therapie nicht direkt abzubrechen, sondern die Intervention länger durchzuführen.

5.2.3. Zusammensetzung der Diäten

Die Vorgaben der MADs in den sieben Studien unterscheiden sich teilweise. Die tägliche Netto KH-Zufuhr liegt zwischen 15-20g. In zwei Studien wurden Empfehlungen zur Flüssigkeitszufuhr von zwei bis drei Liter angegeben (Kverneland, et al., 2015; Kverneland, et al., 2018). In vier Studien wurden fettreiche Lebensmittel empfohlen, da aufgrund der KH-Restriktion es vielen Patient*innen schwer fiel auf ihren täglichen Gesamtkalorienbedarf zu kommen (Cervenka, et al., 2012; Kossoff, et al., 2017; Kverneland, et al., 2015; Zare, et al., 2017). In drei der sieben Studien wurden zusätzlich täglich Vitamintabletten verabreicht. Durch die stark verringerte tägliche KH-Zufuhr nehmen die Patient*innen deutlich weniger Obst und Gemüse zu sich, weshalb schnell ein Mangel an Vitaminen auftreten kann. Um diesen Vorzubeugen ist die Supplementierung von Vitamintabletten während

einer ketogenen Diät ratsam. (Kverneland, et al., 2015; Kverneland, et al., 2018; Zare, et al., 2017). In drei Studie wurden täglich Kalziumpräparate eingenommen, wobei in zwei der drei Studie die Menge mit 800mg definiert wurde. In den Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie wird bei jeder ketogenen Diät die Supplementierung von Vitaminen und Kalzium empfohlen, um Mangelzustände entgegenzuwirken (Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2021, S. 18).

In zwei Studien wurde die ketogene Diätformel KetoCal verwendet. Kossoff, et al. (2013) gaben fünf Patient*innen im ersten Monat der Intervention KetoCal. In dieser Studie wurde keine Ergebnisse hinsichtlich der Auswirkung des Getränkes geliefert. In der Studie von McDonald et al. (2018) wurden Interventionsgruppe sowie Kontrollgruppe zwei Monate mit MAD teilweise in Kombination mit KetoCal behandelt. Die Interventionsgruppe nahm im ersten Monat KetoCal täglich ein und im zweiten nicht. Die Kontrollgruppe trank das Getränk ausschließlich im zweiten Monat. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anfallshäufigkeit zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Daraus lässt sich schließen, dass es keinen Unterschied macht, ob KetoCal im ersten oder im zweiten Monat ergänzt wird. Jedoch wies die Interventionsgruppe nach dem ersten Monat der Diät mit KetoCal ein signifikant höheres ketogenes Verhältnis (1,25:1 vs. 0,97:1, $p < .001$), eine höhere Fettzufuhr (160,0g vs. 107,5g, $p < .001$) und eine höhere tägliche Kalorienzufuhr (1932,1kcal vs. 1441,6kcal, $p < .001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Die MAD ist zwar eine der unkompliziertesten ketogenen Diäten, jedoch bedarf auch sie zeitlichen und finanziellen Aufwand. Vor allem am Anfang stellt die Umsetzung für viele Patient*innen eine große Herausforderung dar. Die Einnahme dieses Produkts während des ersten Monats könnte den psychologischen Stress verringern und somit die langfristige Einhaltung der Diät verbessern. Dies unterstützen die Ergebnisse der Studie von McDonald, et al. (2018) in der eine Signifikanz in der medianen Dauer der Diät zwischen der Interventionsgruppe (25 Monate) und der Kontrollgruppe (20 Monate) dokumentiert wurde. Auch die Angaben einer besseren Verträglichkeit und Bequemlichkeit der Patient*innen zeigten eine Unterstützung der Durchhaltung. Durch den hohen Fettgehalt des Getränkes trägt es dazu bei, dass die Patient*innen leichter und schneller das ketogene Verhältnis von 1,5-2:1 erreichen. Außerdem liefert es Unterstützung bei der Aufnahme der täglich benötigten Kalorienmenge der jeweiligen Patient*innen, um somit eine Gewichtsreduktion vorzubeugen.

5.2.4. Drop-out Rate

Auffällig ist die hohe Drop-out Rate in den Studien, welche von 14% (Kverneland, et al., 2018) bis hin zu 54% (Kverneland, et al., 2015) geht. Beim Vergleich der Länge der Interventionszeiträume wird deutlich, dass mit Zunahme der Dauer die Abbruchrate zunimmt. Es lässt sich vermuten, dass die 14% Abbruchrate durch die kurze Studiendauer von zwölf Wochen zustande kommt (Kverneland, et al., 2018). Gründe für die Abbrüche waren vor allem, dass die vorgeschriebenen Kontrollen mangelhaft durchgeführt wurden, Änderung der Anfallsmedikation mangelnde

Wirksamkeit, Verschlimmerung der Krampfanfälle, mangelnde Motivation und Nicht-Einhaltung der Diät Vorgaben. Auch ältere Studien bestätigen die hohen Abbruchraten mit der Therapie einer MAD. In der prospektiven, offenen Studie die von Kossoff, et al. (2007) durchgeführt wurde betrug die Abbruchrate nach sechs Monaten ca. 53%. Auch die Studie von Carrette, et al. (2008) zeigt mit einer Abbruchrate von 62,5% nach sechs Monaten ähnliche Ergebnisse, wobei die Stichprobengröße mit acht Patient*innen sehr klein ist.

Jedoch ist die Abbruchrate in Studien in denen refraktäre Epilepsie mit der strikteren ketogenen Diät behandelt wird nochmal höher als die mit einer MAD. Dies bestätigen einige Studien aus der Meta-Analyse, die 2006 von Henderson et al. durchgeführt wurde (Henderson, et al., 2006).

Um die Beibehaltungsraten in zukünftigen Studien zu erhöhen, ist eine enge Begleitung und Unterstützung mit gründlicher Informationsübermittlung und Darreichung von reichhaltigen Rezepten von wichtiger Bedeutung. Außerdem sollten die Patient*innen motiviert sein solch eine diätetische Behandlung über einen längeren Zeitraum durchzuführen.

Die Anzahl an Patient*innen, die die Diät nach dem Interventionszeitraum weiter fortsetzten, fiel in allen Studien gering aus. Vermutlich lag dies an den Nebenwirkungen, die eingetreten sind und dem zeitlichen, finanziellen und psychischen Aufwand im Vergleich zur Wirkung.

5.2.5. Nebenwirkungen

In den Studien wurde von den Teilnehmer*innen einige Nebenwirkungen die im Laufe der Intervention aufgetreten sind dokumentiert. Des Öfteren wurde ein Anstieg der LDL-C- und TC-Werte festgestellt (Cervenka, et al., 2012; Kverneland, et al., 2018; Kverneland, et al., 2015; McDonald, et al., 2018; Zare, et al., 2017). Der Anstieg dieser Werte ist auf die Zusammensetzung der Diät mit einem sehr hohen Lipidkonsums zurückzuführen. Sollten die Werte über einen längeren Zeitraum beibehalten werden, so erhöht sich das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. (Kverneland, et al., 2015, S. 200)

Jedoch konnte bei einem Patienten, welcher ebenfalls erhöhte Lipidwerte aufwies, diese nach einer ausführlichen Ernährungsberatung normalisiert werden (Cervenka, et al., 2012).

Zudem wurde häufig ein Gewichtsverlust dokumentiert (Cervenka, et al., 2012; Kossoff, Henry, & Cervenka, 2013; Kverneland, et al., 2018; McDonald, et al., 2021). Der Gewichtsverlust stellte bei vielen Patient*innen jedoch ein sekundäres Ziel dar, weshalb es nur teilweise als Nebenwirkung angesehen werden sollte. Daraus lässt sich schließen, dass die MAD auch eine Therapieoption bei Adipositas darstellen könnte. Dem unerwünschten Gewichtsverlust sollte jedoch entgegengewirkt werden, indem die tägliche Kalorienzufuhr mit gesunden Fetten erhöht wird.

Weitere Nebenwirkungen stellten Durchfall, gastroösophagealer Reflux, Blähungen, Bauchschmerzen, Schwäche, Menstruationsunregelmäßigkeiten, verringerte Leistungsfähigkeit, Verstopfungen, verminderte Schlafqualität dar (Cervenka, et al., 2012; Kverneland, et al., 2018;

McDonald, et al., 2018). Ähnliche Nebenwirkungen wurden in früheren Studien ebenfalls festgestellt (Carrette, et al., 2008). Es sollte von den Patient*innen individuell geschaut werden, inwieweit der Einfluss einer MAD auf die Anfallshäufigkeit die Nebenwirkungen überwiegt.

Des Weiteren wurde in keiner der Studien auf Langzeitnebenwirkungen eingegangen, welche aufgrund der niedrigen Kohlenhydratzufuhr und hohen Fettzufuhr nicht auszuschließen sind (Chen & Kossoff, 2012).

5.2.6. Limitationen der Studien

Alle sieben Studien hatten ein offenes Studiendesign. Die Durchsetzung einer Verblindung stellt eine schwierige Bewerkstelligung dar und wurde daher in allen Studien ausgeschlossen. Zudem wies jede Studie eine kleine Stichprobengröße auf, wodurch möglicherweise Verzerrungen entstanden sein könnten. Jedoch stellt es eine große Herausforderung dar, Studienteilnehmer*innen mit refraktärer Epilepsie zu finden, die eine aufwendige Intervention durchführen möchten, wie es eine MAD ist.

Zudem gab es erheblichen Unterschiede in den kontrollierten Studien zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppen mussten mehr Zeit ins Kochen investieren, teurere Lebensmittel einkaufen und eine ungewohnt große Menge an Fett verzehren. Diese Umstände könnten für stressige Veränderungen führen, wodurch das Risiko des Auftretens für epileptische Anfälle bei einigen Patient*innen gestiegen sein könnte. Andererseits wäre es möglich, dass sich aufgrund der Aufmerksamkeit und Fürsorge der Beteiligten gegenüber der Diätgruppe die Anfallshäufigkeit verringert (Hawthorne- Effekt).

Die hier berücksichtigten Studien dokumentierten alle die Nebenwirkungen, welche während der Intervention aufgetreten sind. Jedoch wurde in keiner der Studien auf Langzeitnebenwirkungen der Ernährungstherapie eingegangen, aufgrund der kurzen Interventionsdauer, welche durchaus aufgrund des hohen Fettgehaltes entstehen können. Zukünftig wäre es sinnvoll weitere Studien durchzuführen, in denen die Langzeitnebenwirkungen einer MAD berücksichtigt werden.

Jede*r Studienteilnehmer*in sollte die Antiepileptikatherapie unverändert weiter durchführen. Durch die hohe Anzahl an verschiedenen Antiepileptika könnte es möglicherweise bei einigen zu Wechselwirkungen in Zusammenhang mit einer MAD gekommen sein. Diese mögliche Korrelation wurde in keiner der sieben Studien berücksichtigt.

In Anbetracht der Ergebnisse lässt sich schließen, dass eine MAD eine mögliche diätetische Therapie bei erwachsenen Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie darstellt. Jedoch müssen die Patient*innen individuell abwägen, ob die möglichen Nebenwirkungen und der zeitliche und finanzielle Aufwand, der durch diese Diät entsteht umsetzbar ist. Zudem zeigen die Studien trotzdem, dass keine Garantie auf eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit besteht.

6. Fazit und Ausblick

Mit dieser Arbeit war es möglich einige wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf die Auswirkung einer MAD auf die Anfallshäufigkeit bei erwachsenen Patient*innen mit refraktärer Epilepsie zu gewinnen, jedoch sind die Daten zu der diätetischen Behandlung begrenzt. In sechs Studien war die prozentuale Anfallsreduzierung >50% signifikant, womit die Wirkung belegt wird. Eine Studie kommt zu keinen signifikanten Ergebnissen, wofür es mögliche Erklärungsansätze wie die kurze Interventionsdauer gibt.

Der aktuelle in der Fachliteratur publizierte Forschungsstand gibt Aufschluss darüber, dass die krampflösende Wirkung bei einigen Patient*innen nach Beginn einer MAD innerhalb von Tagen bis Wochen eintritt. In Einzelfällen kam es sogar zur Anfallsfreiheit. Sie scheint in keinem Zusammenhang mit der Menge der KH-Zufuhr (15-20g) oder dem Gewichtsverlust zu bestehen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung stellt die Hyperlipidämie dar, welcher jedoch mit der richtigen Wahl günstiger Fette entgegengewirkt werden kann. Der Gewichtsverlust stellt die häufigste Nebenwirkung dar, obwohl dieser von den Patient*innen häufig als Ziel formuliert wurde und kann bei Patienten mit komorbider Adipositas von Vorteil sein. Ein potenzielles Hindernis stellt die hohe Abbruchrate dar, aufgrund der Komplexität der Diät. Jedoch ist die MAD bis heute im Gegensatz zu KKD der günstigste diätetische Einsatz bei refraktärer Epilepsie mit einer möglichen positiven Wirkung auf die Häufigkeit der Anfälle.

Anhand dieser Arbeit kann gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit pharmakoresistenter Epilepsie der diätetische Einsatz einer MAD eine mögliche Therapieoption darstellt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien in diesem Forschungsfeld, sollten zukünftig weitere durchgeführt werden, im Idealfall RCTs aufgrund der hohen Evidenz.

Zudem könnte in zukünftigen Arbeiten die Auswirkung einer MAD auf die Anfallshäufigkeit bei Epilepsiepatient*innen mit anderen ketogenen Therapieoptionen wie z.B. die anfangs erwähnte Diät mit niedrigem glykämischen Index oder die Medium-Chain-TG-Diät verglichen werden.

Des Weiteren wäre es spannend, wenn noch weitere Studien durchgeführt werden, in denen das ketogene Getränk KetoCal integriert wird, da dieses die Durchführung der Diät für die Patient*innen vereinfacht hat und somit eine positive Auswirkung auf die Abbruchrate darstellt, wie McDonald, et al. (2018) in ihrer Studie bestätigen.

Literaturverzeichnis

- AMBOSS GmbH. (10. März 2022). Epileptische Anfälle und Epilepsien. Von AMBOSS: <https://next.amboss.com/de/article/RR015f?q=epileptische%20anf%C3%A4lle%20und%20epilepsien#Z54e419d1b71f6dceaafcb5de16129253> abgerufen
- Ashrafi, M. R., Hosseini, S. A., Zamani, G. R., Mohammadi, M., Tavassoli, A., Basv, R. S., . . . Malamiri, R. A. (07. Dezember 2016). The efficacy of the ketogenic diet in infants and young children with refractory epilepsies using a formula-based powder. *Acta Neurologica Belgica*, S. 175-182.
- Barborka, C. J. (14. Juli 1928). Ketogenic diet treatment of epilepsy in adults. *Journal of the American Medical Association*, S. 73-78.
- Baumgartner, C., & Pirker, S. (31. Januar 2012). DFP: Aktuelles zur Diagnostik und Therapie der Epilepsie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, S. 64-80.
- Carrette, E., Vonck, K., de Herdt, V., Dewaele, I., Raedt, R., Goossens, L., . . . Boon, P. (13. Mai 2008). A pilot trial with modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, S. 797-803.
- Cervenka, M. C., Terao, N. N., Borsarge, J. L., Henry, B. J., Klees, A. A., Morrison, P. F., & Kossoff, E. H. (April 2012). E-Mail management of the Modified Atkins Diet for adults with epilepsy is feasible and effective. *Epilepsia*, S. 728-732.
- Chen, W., & Kossoff, E. H. (24. April 2012). Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet. *Journal of Child Neurology*, S. 754-758.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (17. Mai 2018). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Von Deutsche Gesellschaft für Neurologie: https://dgn.org/wp-content/uploads/2017/04/030041_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf abgerufen
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., . . . Watanabe, M. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, S. 475-482.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., . . . Zuberi, S. M. (09. November 2018). Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommission. *Zeitschrift für Epileptologie*, S. 272-281.
- Gesellschaft für Neuropädiatrie. (30. November 2021). Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie- Ketogene Ernährungstherapien (KET). Von AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-0211_S1_Ketogene_Diaeten_2022-02.pdf abgerufen

- Henderson, C. B., Filloux, F. M., Alder, S. C., Lyon, J. L., & Caplin, D. A. (01. März 2006). Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta- analysis. *Journal of Child Neurology*, S. 193-198.
- Kay, L., Bauer, S., Rosenow, F., Strzelczyk, A., & Zöllner, J. P. (2019). Medikamentöse Therapie von epileptischen Anfällen und Epilepsien. *Nervenheilkunde*, S. 887-901.
- Klein, P., Tyrlikova, I., & Mathews, G. C. (29. Oktober 2014). Dietary treatment in adults with refractory epilepsy: a review. *Neurology*, S. 1978-1985.
- Kossoff, E. H., Freeman, J. M., Turner, Z., & Rubenstein, J. E. (2011). *Ketogenic Diets Treatments for Epilepsy and other Disorders*. New York: Demos.
- Kossoff, E. H., Henry, B. J., & Cervenka, M. C. (2013). Efficacy of dietary therapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy& Behavior*, S. 162-164.
- Kossoff, E. H., McGrogan, J. R., Bluml, R. M., Pillas, D. J., Rubenstein, J. E., & Vining, E. P. (24. Februar 2006). A Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia*, S. 421-424.
- Kossoff, E. H., Rowley, H., Sinha, S. R., & Vining, E. P. (05. Oktober 2007). A Prospective Study of the Modified Atkins Diet for Intractable Epilepsy in Adults. *Epilepsia*, S. 316-319.
- Kverneland, M., Moltenberg, E., Iversen, P. O., Veierød, M. B., Taubøll, E., Selmer, K. K., & Nakken, K. O. (22. Mai 2018). Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia*, S. 1567-1576.
- Kverneland, M., Selmer, K. K., Nakken, K. O., Iversen, P. O., & Taubøll, E. (01. Dezember 2015). A prospective study of the modified Atkins diet for adults with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy& Behavior*, S. 197-201.
- Martin, K., Jackson, C. F., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (09. Februar 2016). Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, S. 1-34.
- McDonald, T. J., Diaz- Arias, L., Vizthum, D., Henry- Barron, B. J., Schlechter, H., Kossoff, E. H., & Cervenka, M. C. (23. Januar 2021). Six-month effects of modified Atkins diet implementation on indices of cardiovascular disease risk in adults with epilepsy. *Nutritional Neuroscience*, S. 1-10.
- McDonald, T. J., Henry- Barron, B. J., Felton, E. A., Gutierrez, E. G., Barnett, J., Fisher, R., . . . Cervenka, M. C. (August 2018). Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial. *Seizure*, S. 132-138.
- Meira, I. D., Romão, T. T., Pires do Prado, H. J., Krüger, L. T., Pires, M. E., & da Conceição, P. O. (29. Januar 2019). Ketogenic Diet and Epilepsy: What we know so far. *Frontiers in Neuroscience*.
- Miranda, M. J., Mortensen, M., Povlsen, J. H., Nielsen, H., & Beniczky, S. (01. März 2011). Danish study of a Modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: Can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet? *Seizure*, S. 151-155.

- Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., . . . Cross, J. H. (03. Mai 2008). The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, S. 500-506.
- Prein, G., Kluge, S., & Kelle, U. (1994). Strategien zur Sicherung von Repräsentativität und Stichprobenvalidität bei kleinen Samples. Bremen.
- Raju, K. V., Gulati, S., Kabra, M., Agarwala, A., Sharma, S., Pandey, R. M., & Kalra, V. (September 2011). Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: A randomized open labeled study. *Epilepsy Research*, S. 96-100.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., . . . Zuberi, S. M. (2018). ILAE- Klassifikation der Epilepsie: Positionspapier der ILAE- Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Zeitschrift für Epileptologie*, S. 296-306.
- Schmitt, F. C., Stefan, H., & Holtkamp, M. (2021). Epileptische Anfälle und Epilepsien in Erwachsenenalter: Diagnostik und Therapie. Berlin: Springer.
- Sharma, S., Goel, S., Jain, P., Agarwala, A., & Aneja, S. (02. November 2016). Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Research*, S. 152-159.
- Sharma, S., Sankhyani, N., Gulati, S., & Agarwala, A. (07. Januar 2013). Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia*, S. 481-486.
- Vaccarezza, M. M., Toma, M. V., Guevara, J. D., Diez, C. G., & Agosta, G. E. (02. Mai 2014). Treatment of refractory epilepsy with the modified Atkins diet . *Arch Argent Pediatr*, S. 348-351.
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (02. August 2001). A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal- Lobe Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, S. 311-318.
- Ye, F., Li, X. J., Jiang, W. L., Sun, H. B., & Liu, J. (02. Januar 2015). Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, S. 26-31.
- Zürcher, T., Nuoffer, J., & Gautschi, M. (01. Juni 2015). Praxis der ketogenen Diäten. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*, S. 23-27.
- Zare, M., Okhovat, A. A., Esmailzadeh, A., Mehvari, J., Najafi, M. R., & Saadatnia, M. (04. April 2017). Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iranian Journal of Neurology*, S. 72-77.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Ich erkläre mich damit

- einverstanden

- nicht einverstanden

dass ein Exemplar meiner Bachelor-Thesis in die Bibliothek des Fachbereichs aufgenommen wird; Rechte Dritter werden dadurch nicht verletzt.

Hamburg, den
(Unterschrift der Studierenden)