

Zeitschrift für

Epileptologie



Organ der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.
Mitteilungsblatt der Stiftung Michael · Mitteilungsblatt der AG Epilepsiechirurgie

Elektronischer Sonderdruck für

A. Wiemer-Kruel

Ein Service von Springer Medizin

Z Epileptol 2013 · 26:160–166 · DOI 10.1007/s10309-013-0302-x

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Wiemer-Kruel

Ketogene Diäten

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Ketogene Diäten

Seit biblischen Zeiten ist die positive Wirkung des Fastens bei Epilepsien bekannt. Der Wirkmechanismus der ketogenen Diäten (KD) bei Epilepsien ist bisher unklar. Vorübergehend aufgrund der Entwicklung neuer Antiepileptika (AED) in Vergessenheit geraten, ist sie heute als vielversprechende Option zur Behandlung therapieresistenter Epilepsien, insbesondere bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen, akzeptiert.

Hintergrund

Im Jahr 1921 stellte Wilder [1] fest, dass eine sehr fettreiche und kohlenhydratarme Diät eine ketoacidotische Stoffwechsellaage unterhält. Er prägte den Begriff der KD. Ab den 1930er Jahren geriet die KD wegen der Entdeckung neuer AED und den Wirren des 2. Weltkriegs in Vergessenheit [2, 3, 4, 5].

Seit den 1990er Jahren erlebt die KD eine Renaissance (Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Arbeiten von Freeman et al. [6, 7] und Kossoff et al. [8]). Der Hollywood-Produzent Jim Abrahams machte sie 1997 durch den Film *First Do No Harm*, der die Leidensgeschichte seines Sohns Charlie verarbeitet, populär. Abrahams gründete auch die Charlie-Foundation, die die wissenschaftliche Erforschung der KD unterstützt.

Die KD imitiert den physiologischen Zustand des Fastens. Reichliche Fettzufuhr bei gleichzeitiger Kohlenhydratreduktion führt zu einer ausgeprägten hepatischen Ketonkörperbildung. Die Ketonkörper ersetzen wesentlich die Glucose als Energieträger im Gehirnstoffwechsel. Ein normaler hepatischer Fettstoffwechsel bildet somit die notwendige Voraussetzung einer KD.

Die KD ist eine sehr fettreiche, streng kalorien-, eiweiß- und kohlenhydratbilanzierte Diät, die durch das sogenannte ketogene Verhältnis, etwa 3:1 oder 4:1 (3 Anteile Fett auf 1 Anteil Proteine und Kohlenhydrate oder 4 Anteile Fett auf 1 Anteil Proteine und Kohlenhydrate) charakterisiert ist. Dieses Verhältnis muss bei allen Mahlzeiten eingehalten werden. Fest vorgegeben ist auch die Gesamtkalorienzahl pro Tag. Die KD erfordert eine sorgfältige Vitamin- und Elektrolytsubstitution, um diätbedingten Mangelerscheinungen vorzubeugen [2, 3, 4].

Die „klassische KD“ setzt ein hohes Maß an Disziplin und Zeit zur Berechnung sowie Zubereitung der Mahlzeiten voraus, v. a., wenn die Diät über einen längeren Zeitraum durchgeführt und durchgeführt werden soll. Deshalb wurden verschiedene einfachere Diätformen entwickelt, um die Compliance des Patienten und den Geschmack der zugeführten Nahrungsmittel zu verbessern:

Hier ist wesentlich die „modifizierte Atkins-Diät“ (MAD) zu nennen, die seit 2003 von Kossoff et al. [2] angewendet wird. Die MAD ist eine unverändert sehr fettreiche Diät und entspricht etwa einem ketogenen Verhältnis von 1,5:1 (normale Nahrung 0,3:1). Hierbei ist nur die Kohlenhydratmenge reduziert und fest vorgegeben, bei Kindern initial 10 g/Tag, bei Erwachsenen 15 g/Tag. Die Variabilität der Speisen ist höher; Berechnung und Durchführung sind einfacher. Somit sind die Einführung der Diät und die Compliance des Patienten über die Zeit verbessert, und es treten weniger Nebenwirkungen auf. Die MAD wird inzwischen weltweit zunehmend eingesetzt.

Zwei weitere Diätformen haben vergleichsweise geringere Bedeutung erlangt: Die „medium chain triglyceride ketogenic diet“ (MCT-Diät) wurde in den

1970er Jahren von Huttenlocher, Chicago, entwickelt. Sie ist hauptsächlich in England verbreitet. Ein höheres ketogenes Potenzial der mittelkettigen Fettsäuren erlaubt den Gebrauch von mehr Proteinen und Kohlenhydraten [3]. Die „low glycemic index treatment“ (LGIT-Diät) wurde als weitere Variante der KD 2002 von Pfeifer und Thiele, Boston, geschaffen. Sie ist niedriger im Fett- (60%) und höher im Kohlenhydratgehalt (40–60 g/Tag). Es werden komplexe Kohlenhydrate eingesetzt, um Blutzuckerschwankungen zu vermeiden. Die LGIT entspricht in etwa einer KD im Verhältnis 1:1. Der glykämische Index (GI) eines Nahrungsmittels gibt an, um wie viel der Blutzucker im Verhältnis zu einem Referenznahrungsmittel (Zucker, [3]) ansteigt.

Einen Vergleich der einzelnen Diätformen hinsichtlich ihrer energetischen Zusammensetzung zeigt **Tab. 1**. Alle 3 Varianten der KD erreichen vergleichbare Responderraten hinsichtlich der Anfallsreduktion bei therapieresistenten Epilepsien. Kossoff et al. [9] beschreiben eine um 10% höhere Responderrate bei der klassischen KD im Vergleich zur MAD. Ein Wechsel von einer MAD zu einer klassischen KD kann somit in bestimmten Fällen sinnvoll sein.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der KD ist bisher unklar. Es gibt vielfältige Hypothesen. Die chronische Ketose als Konsequenz der gesteigerten hepatischen Fettsäureoxidation fördert die Energieproduktion im Gehirn, setzt vermehrt γ -Aminobuttersäure (GABA) als wesentlichen inhibitorischen Neurotransmitter frei und vermindert die Entstehung freier Sauerstoffradikale. Auch ein direkter antikonvulsiver Effekt der Ketonkörper wird disku-

Tab. 1 Energetische Zusammensetzung der ketogenen Diätformen. (Mod. nach Kosoff und Neal)

	Fett Anteil (%)	Protein Anteil (%)	Kohlenhydrate Anteil (%)	Ketogenes Verhältnis (Ratio)
Klassische ketogene Diät (KD)	90	6	4	4:1
Modifizierte Atkins-Diät (MAD)	64	30	6	1,5:1 bis 2:1
„Medium chain triglyceride ketogenic diet“ (MCT)	73 (einschließlich 30–60 MCT-Öl)	10	17	1,2:1 bis 1,6:1
„Low glycemic index treatment“ (LGIT)	60	30	10	1:1
Normale Ernährung	35	15	50	0,3:1

tiert. Somit könnte die KD neuroprotektiv wirken. Vermutlich liegt eine komplexe Interaktion mehrerer Mechanismen vor, die die synaptische Funktion stabilisieren und damit die zerebrale Krampfbereitschaft senken [10].

Bemerkenswert ist ein möglicher Wirkmechanismus der KD über die „Mammalian-target-of-rapamycin“ (mTOR)-Kaskade. McDaniel et al. [11] konnten 2011 zeigen, dass Ratten, die mit KD gefüttert wurden, nach kainatinduziertem Status epilepticus weniger Anfälle als Ratten mit normaler Ernährung hatten. Sie fanden eine verminderte Expression von Markern der Aktivierung der mTOR-Kaskade in der Leber und im Gehirn (Hippocampus) der mit KD gefütterten Ratten. Dies legt nahe, dass die KD einen antikonvulsiven oder besser antiepileptogenen Effekt über eine mTOR-Hemmung vermittelt.

Indikationen

Die KD ist die Therapie der Wahl beim Glucosetransporter-1 (GLUT1)-Defekt und bei Pyruvatdehydrogenasemangel, da Ketonkörper die jeweiligen Stoffwechseldefekte zu „umgehen“ vermögen und als alternative Energieträger des Gehirns eingesetzt werden können [4, 12]. Beide Erkrankungen erfordern eine lebenslange Therapie. Es wird diskutiert, ob beim GLUT1-Defekt die KD nach der Pubertät gelockert oder aber von klassischer KD auf MAD übergegangen werden kann. Arbeiten, v. a. aus Japan (Arbeitsgruppe Ito [13, 14]) belegen, dass die MAD beim GLUT1-Defekt gleich wirksam ist. Dies gilt sowohl im Hinblick auf die Anfälle als auch die Hintergrundaktivität im EEG so-

wie die Verbesserung von Motorik, Spastik, Ataxie, Dysarthrie und Dystonie. Die MAD ist dabei für die Familien einfacher zu etablieren und v. a. mit mehr Lebensqualität durchzuhalten [14]. Die Autoren sprechen sich damit für den primären Einsatz der MAD beim GLUT1-Defekt aus.

Neben den genannten Stoffwechseldefekten stellen alle therapieresistenten Epilepsien, ob fokal oder primär generalisiert, eine Indikation für die Durchführung einer KD dar, sei es in Form der klassischen KD oder deren Varianten, v. a. der MAD. Auch juvenile Absence-Epilepsien und das Janz-Syndrom können erfolgreich mit einer KD behandelt werden [15]. Insbesondere sprechen folgende Epilepsien gut auf eine KD an:

- Epilepsie bei tuberöser Sklerose (TSC, [16, 17]),
- Dravet-Syndrom [18, 19, 20, 21],
- Doose-Syndrom [22, 23, 24], auch eigene sehr positive Erfahrungen ([25] und unpublizierte Daten),
- West-Syndrom [26, 27, 28],
- strukturell bedingte Epilepsien, besonders bei akuter Verschlechterung als Notfalltherapie [29, 30, 31],
- „syndrome of continuous spike-waves in sleep“ (CSWS, [32]),
- Landau-Kleffner-Syndrom [33, 34],
- Sturge-Weber-Syndrom [35],
- Angelman-Syndrom [36] sowie
- einige Defekte der Atmungskette und Mitochondriopathien (Komplex-1-Defekt, [37])

Die Indikationen der KD weiten sich immer mehr aus. Galt noch vor wenigen Jahren nur die Epilepsie als Indikation, wurde

auf dem Third International Symposium for Dietary Therapies for Epilepsy and Other Neurological Disorders im September 2012 in Chicago auch über entferntere Einsatzgebiete diskutiert und ein erfolgreicher Einsatz bei folgenden Erkrankungen dargestellt:

- Tumoren, v. a. gynäkologische Tumoren [38], aber auch Hirntumoren, wie das Glioblastoma multiforme als schnell wachsender Tumor mit hohem Energiebedarf [39], fernerhin hypothalamische Hamartome [40],
- M. Alzheimer,
- amyotrophe Lateralsklerose (AML),
- Autismus (Asperger-Syndrom),
- Rett-Syndrom,
- Schmerzen, etwa Migräne [41, 42],
- Schädel-Hirn-Traumata sowie
- Diabetes und diabetische Nephropathie.

Die klassische KD ist eher die Domäne für Säuglinge, Kleinkinder und Patienten mit perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)-Sonde, die MAD dagegen für Kleinkinder in der Regel ab 3 Jahre, für Schulkinder, Jugendliche und Erwachsene.

Kontraindikationen

Vor Beginn jeder KD sind unbedingt die Kontraindikationen auszuschließen. Vorrangig gehören hierzu [2, 3, 4, 43]:

- Fettsäureoxidationsstörungen (Bestimmung der Acylcarnitine in Trockenblut),
- Ketolyse- und Ketoneogenesedefekte (Bestimmung der organischen Säuren im Urin),
- Glukoneogenesedefekte (Blutzucker-tagesprofil, Fragen im Aufklärungsgespräch),
- Hyperinsulinismus oder Nesidioblastom (Blutzuckertagesprofil),
- Pyruvatcarboxylasemangel (Laktaterhöhung in Blut und Liquor).

Wesentlich für das Gelingen einer KD/MAD ist die Compliance des Patienten. Ohne das aktive Mitwirken und den ausdrücklichen Wunsch der Patienten, des Kindes oder der Eltern ist eine KD zum Scheitern verurteilt. Auch muss gerade bei Kindern das Umfeld (Kindergarten, Schu-

le, Großeltern und Freunde) in die Therapie miteinbezogen und aufgeklärt werden. Belohnung in Form von Süßigkeiten gilt es, durch andere Zuwendungen zu ersetzen.

Für Erwachsene stellt eine KD/MAD eine besondere Herausforderung dar. Langjährige Ernährungsgewohnheiten müssen aufgegeben werden. Mit großer Disziplin ist dies möglich. Die Studienergebnisse hinsichtlich MAD sind bei Erwachsenen durchaus ermutigend [44, 45]. Doch häufig kommt es trotz Anfallsreduktion, Körpergewichtsabnahme – für viele auch eine zusätzliche Motivation zur MAD – sowie erhöhter Vigilanz und Präsenz im Alltag zu Abbrüchen.

Praktische Durchführung

Die klassische KD und die MAD werden in Deutschland meist nur stationär eingeführt, da ambulant in der Regel nicht die Ressourcen für ausführliche Beratung und Assistenz durch Diätassistentinnen gegeben sind. Eine klassische KD sollte bei Säuglingen aufgrund der Gefahr von Stoffwechselstörungen nur stationär und aus Sicherheitsgründen bei Säuglingen sowie instabilen Patienten nur bei vorhandenem i.v.-Zugang begonnen werden. Die meisten Kliniken verfügen über feste Einführungsprotokolle mit entsprechender Überwachung der Vital- und Stoffwechselfparameter. Parallel dazu erfolgen Schulung und Beratung der Eltern durch das Keto-Team (Diätassistentinnen, Schwestern auf Station, Ärzte) sowie das Erlernen von Blutzucker- und Ketonwertkontrollen (Letztere in Serum und Urin). Damit wird gewährleistet, dass auch zu Hause ein Notfall bei Infektionen und unklarem Zustand beherrscht werden kann. Angestrebt werden Ketonwerte zwischen 3 und 5 mmol/l. Dies ist bei der klassischen KD fast immer zu erreichen, bei der MAD oft nicht. In diesem Fall ist eine Intensivierung mit MCT-Ölen möglich.

Die Einführung der klassischen KD dauert in der Regel 7 bis 14 Tage; dies richtet sich nach Verträglichkeit beim Kind und der Kompetenz der Eltern. Zur Einführung einer MAD sind durchschnittlich 3 bis 5 Tage einzuplanen. Eine MAD lässt sich bei guter und langjähriger Zusammenarbeit mit den Betroffenen im Ein-

Z Epileptol 2013 · 26:160–166 DOI 10.1007/s10309-013-0302-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

A. Wiemer-Kruel

Ketogene Diäten

Zusammenfassung

Der Wirkmechanismus der ketogenen Diät (KD) ist nach wie vor unklar. Klassische KD und modifizierte Atkins-Diät sind die Therapie der Wahl bei Glucosetransporter-1 (GLUT1)-Defekt und Pyruvatdehydrogenasemangel. Sie sind ebenso eine lohnenswerte alternative Behandlungsoption bei allen therapieresistenten Epilepsien, v. a. bei Säuglingen [Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Epilepsie], aber auch im Klein- und Schulkindalter sowie bei Jugendlichen. Für Erwachsene ist die Datenlage weniger günstig. Die Diät scheitert teilweise an mangelnder Compliance. Die Responderrate der KD ist syndromabhängig. Beste Ergebnisse zeigen sich in der Behandlung der Epilepsie bei tuberöser Sklerose (TSC), gefolgt vom Dravet- und Doose-Syndrom und bei allen Epilepsien struktu-

reller sowie unklarer Ätiologie. Bei BNS-Epilepsien ist ein früher Einsatz günstig auch als Ersttherapie. In Europa werden hiermit erste Erfahrungen gesammelt. Das Einsatzgebiet der KD weitet sich immer mehr aus. Für Autismus, Tumoren, Schädel-Hirn-Traumata, in der Schmerztherapie, bei M. Alzheimer, der amyotrophen Lateralsklerose und Diabetes mellitus werden ebenfalls Therapieerfolge berichtet.

Schlüsselwörter

Diättherapie · Epilepsie · Anfälle · Medikamentenresistenz · Behandlungsergebnis

Ketogenic diets

Abstract

The exact mode of action of the ketogenic diet is still unknown. The classical ketogenic diet and the modified Atkins diet are the therapies of choice in glucose transporter-1 (GLUT1) deficiency syndrome and pyruvate dehydrogenase deficiency. Furthermore, they are an alternative therapeutic option in all therapy resistant forms of epilepsy, especially in infants (infantile spasms) as well as in young and school age children and adolescents. In adults the results are less favorable and the diet often fails because of lack of compliance. The responder rate of the ketogenic diet is syndrome-dependent. The best results are seen in the treatment of epilepsy in tuberous sclerosis (TSC) patients, fol-

lowed by those with Dravet and Doose syndrome. The diet is also effective in all epilepsies attributed to structural causes or of unknown etiology. In infantile spasms an early initiation of the diet is helpful even as a first line treatment. In Europe first experiences with this strategy have been made and the use of the ketogenic diets is now widespread. Good results have been reported even in autism, tumors, brain injuries, pain, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis and diabetes mellitus.

Keywords

Diet therapy · Epilepsy · Seizures · Drug resistance · Treatment outcome

zelfall ambulant initiieren, v. a. wenn die Kinder schon älter sind, das Risiko überschaubar ist und sich die Eltern schon sehr in die Berechnungsweise eingearbeitet haben.

Für die klassische KD stehen vollbilanzierte Fertigprodukte mit unterschiedlicher Ratio (3:1 oder 4:1, keine weitere Substitution von Mineralien erforderlich) zur Verfügung. Alternativ kann die KD nach Berechnung mithilfe eines PC-Rechenprogramms nach individuellen Vorlieben zubereitet werden. Die MAD wird immer individuell berechnet und hergestellt. Für Zwischenmahlzeiten kann auf

Fertigprodukte (KetoCal Liquid®) zurückgegriffen werden. Mit der Zeit „verinnerlichen“ sich die Abläufe, und der Aufwand nimmt deutlich ab.

Bei der klassischen, selbst hergestellten KD müssen zur Vermeidung von Mangelzuständen Mineralien (Kalzium, Magnesium, Fluorid) sowie Vitamine (Vitamin D und ein Multivitaminpräparat) substituiert werden, bei der MAD nur Kalzium, ein Multivitaminpräparat und Vitamin D.

Die Entlassung vereinfacht eine Entlassmappe mit den wichtigsten Informationen: welche Medikamente erlaubt

sind, also keine Kohlenhydrate enthalten, was zu tun und worauf im Notfall zu achten ist und ein entsprechender Notfallausweis für weiterbehandelnde Ärzte. Wichtig sind außerdem regelmäßige Telefonkontakte in den ersten Wochen nach Entlassung und Einführung einer KD/MAD in enger Anbindung ans jeweilige Zentrum.

Um Mangelzuständen unter der Diät vorzubeugen, den Erfolg zu kontrollieren und eine entsprechende Feinjustierung vorzunehmen, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach Einführung einer KD/MAD erforderlich. Auch dies verläuft optimalerweise standardisiert, im 1. Jahr alle 3 und im 2. Jahr alle 6 Monate.

Beurteilung von Therapieerfolg und Diätdauer

Die Beurteilung des Therapieerfolgs einer KD/MAD wird nach 3 Monaten vorgenommen. Meist stellt sich ein Erfolg unter KD/MAD schon nach 2 Wochen ein. Manchmal müssen noch Feinjustierungen der Diät vorgenommen werden, etwa mehr MCT-Öl geben, um die Ketose zu intensivieren. Bei der ersten Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten sollte eine zusammenfassende Wertung von aktueller Anfallssituation, Verhalten, Vigilanz und Alltagspräsenz des Patienten erfolgen. Neben einer Anfallsreduktion können auch verbessertes Verhalten, höhere Vigilanz und Alltagspräsenz Grund für eine Verlängerung der KD/MAD sein, da diese wesentlich zur Lebensqualität der Familie, etwa bei Autismus und Rett-Syndrom, beitragen. Bei fehlender Effektivität ist die Diät rasch, binnen 1 bis 2 Wochen, zu beenden.

Bei positivem Erfolg der KD/MAD wird diese zunächst über 2 Jahre fortgeführt. Dann ist ein langsames Ausschleichen zu erwägen. Hierzu wird bei klassischer KD die ketogene Ratio reduziert, bei MAD durch die tägliche Kohlenhydratmenge sukzessives erhöht. Bei längerer Diätdauer sollte eine langsame Reduktion über Monate bis zum endgültigen Ende der Diät vorgenommen werden. Allerdings kann sich auch bei der KD/MAD, wie bei vielen AED und therapieresistenten Epilepsien, im Diätver-

lauf ein langsames Nachlassen der Effektivität einstellen.

Nebenwirkungen

Bei den Nebenwirkungen muss zwischen Problemen während der Einleitungsphase sowie mittel- und langfristigen Nebenwirkungen unterschieden werden. In der Einleitungsphase treten, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, Hypoglykämie, Erbrechen, selten auch Durchfall und v. a. Nahrungsverweigerung auf. Eine selten vorkommende klinisch manifeste Hypoglykämie ist mit i.v.-Glucose-Gabe zu therapieren. Bei einer Hypoglykämie ohne klinische Zeichen können Apfelsaftschorle oder Orangensaft gegeben werden. Bei rezidivierendem Erbrechen, meist bei deutlicher Acidose und ausgeprägter Ketose, sollte physiologische Kochsalzlösung infundiert werden. Nebenwirkungen im Vergleich zu KD sind unter MAD extrem selten.

In der ambulanten Nachsorge treten häufig Diätfehler mit Verlust der Ketose durch „versteckte“ Zucker auf, die beispielsweise in Zahnpasta und Hustensaft enthalten sind. Weitere Probleme sind Infektionen, Fieber und Gastroenteritiden. Ein hierbei möglicher Flüssigkeitsmangel verstärkt die Acidose. Vermehrte orale Flüssigkeitsgabe und rechtzeitige Infusionstherapie sind zu beachten. Für diesen Fall ist der Notfallausweis von wesentlicher Bedeutung, da die üblicherweise verwendeten Glucose-Elektrolyt-Lösungen zum Verlust der Ketose und zur Anfallsprovokation führen können.

Eine mittelfristige Nebenwirkung unter KD/MAD ist v. a. die Obstipation. Sie tritt in etwa 50% der Fälle auf. Durch vorsichtige Beigabe von MCT-Ölen und Erhöhung des Ballaststoffanteils in der Nahrung kann dem entgegengewirkt werden, ebenso durch die Gabe von Laxanzien (beispielsweise Macrogol).

Die mögliche Entwicklung von Nierensteinen stellt besonders für schwerstbehinderte, wenig mobile Patienten ein Risiko dar. Sie treten meist erst nach einer Diätdauer von über 2 Jahren auf. Dies wurde 2006 in einer retrospektiven Analyse von Groesbeck et al. [46] dargestellt, die die langfristigen Nebenwirkungen der klassischen KD mit einer Diätdauer von

6 bis 12 Jahren untersuchten. Sieben von 28 Patienten mit sehr gutem Ansprechen auf die KD (24 von 28 >90% Anfallsreduktion) hatten Nierensteine, überwiegend Harnsäuresteine, seltener gemischte Kalziumoxalat-Kalziumphosphat-Steine. McNally et al. [47] berichteten 2009 in einer retrospektiven Analyse über Nierensteine bei 6% der Patienten, die über einen längeren Zeitraum als 2 Jahre eine KD eingehalten hatten. Als Risikofaktoren werden Hyperkalziurie, Acidose und Hypozitraturie des Urins angegeben. In der zitierten Arbeit erhielten 198 Kinder Polycitra K[®] (Kaliumnatriumhydrogenzitat, Uralyt U[®]), ab 2000 nur bei Nierensteinen oder Hyperkalziurie und seit 2006 alle Kinder. Dadurch konnte die Inzidenz von Nierensteinen von 6,7% (wenn erst bei manifester Hyperkalziurie behandelt wurde) auf 0,9% reduziert werden. Es wurden keine Nebenwirkungen von Polycitra K[®] gesehen. Der Urin war weniger acidotisch, ohne Beeinflussung der Serumacidose. Neben der Urinalkalisierung ist wesentlich für ausreichende Trinkmenge zu sorgen. Das Risiko einer Urolithiasis ist besonders bei gleichzeitigem Einsatz von Carboanhydrasemern zu bedenken (Zonisamid, Topiram, Sultiam).

Wachstumsstörungen unter KD werden immer wieder diskutiert, jedoch als nichtrelevant beschrieben [4, 48, 49, 50]. Nach Beendigung der KD oder nach Reduktion der ketogenen Ratio findet ein Aufholwachstum statt. Groesbeck et al. [46] beschreiben ein verzögertes Wachstum und eine reduzierte Körpergewichtsentwicklung besonders unter Valproattherapie und bei immobilen Patienten. Hierbei hatten 10 von 28 Patienten bereits zu Beginn der KD eine Körperlänge unterhalb der 10er-Perzentile, nach 6 bis 12 Jahren unter KD allerdings 23 der 28 Patienten. Wichtig ist, auf ausreichende Kalorienzufuhr, Vitamin-D- und Kalziumsubstitution zu achten sowie die Dosierungen jeweils dem Alter und dem Körpergewicht des Patienten anzupassen.

Eine weitere mittelfristige Nebenwirkung ist die Hypercholesterinämie. Eine signifikante Konzentrationserhöhung des Gesamtcholesterins und des Low-density-Lipoproteins (LDL), gelegentlich auch der Triglyzeride, wird in älteren Arbeiten

bei 30–70% der Patienten unter KD angegeben [4]. Groesbeck et al. [46] fanden bei einer KD-Laufzeit von 6 bis 12 Jahren keinen signifikanten Konzentrationsanstieg der Fette [Cholesterin nach >6 Jahren 201 mg/dl, High-density-Lipoproteins (HDL) nach >6 Jahren 54 mg/dl, LDL nach >6 Jahren 129 mg/dl, Triglyzeride nach >6 Jahren 97 mg/dl]. Auch Henderson et al. [51] berichteten eine Erhöhung von nur 4%. Nizamuddin et al. [52] untersuchten 2003–2007 prospektiv Kinder, die eine KD erhielten. Es hatten bereits 25% der Kinder eine Hypercholesterinämie bei der Baseline-Untersuchung; unter KD stieg die Zahl auf 60% an. Hiervon waren weniger Kinder mit Ketocal-Ernährung als solche mit selbst gekochter KD betroffen. Eine Reduktion der Hypercholesterinämie konnte in etwa 20% der Fälle durch Gabe von mehr mittelkettigen und ungesättigten Fettsäuren sowie eine Reduktion der ketogenen Ratio und Carnitinsubstitution erreicht werden. In 60% der Fälle kam es im Verlauf zu einer Reduktion der Hypercholesterinämie. Es wurde empfohlen, bei der Risikogruppe mit familiärer Hypercholesterinämie und bei schon initial erhöhten Werten mehr ungesättigte oder mittelkettige Fettsäuren zu verwenden. Dies bewährte sich auch beim eigenen Patientenkollektiv.

Langfristige kardiale Nebenwirkungen sind sehr selten. Kardiomyopathien [4, 53] und häufiger verlängerte QT-Zeiten in 15% der Fälle sind beschrieben [4]. Sharma u. Gulati [54] sahen keine Veränderung der QT-Zeit. Zur Vermeidung von kardialen Dekompensationen ist regelmäßig ein Selenmangel auszuschließen [55].

Aufgrund des Nebenwirkungspotenzials ergibt sich die dringende Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen unter KD/MAD, einschließlich Sonographie der Nieren, Echokardiographie und EKG.

Studienlage

Die Effektivität von KD und MAD ist in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien hinreichend belegt worden. Meist handelt es sich um retrospektive oder unkontrollierte prospektive Analysen.

Zur KD existieren 2 prospektive randomisierte Studien [56, 57]: Neal et al. [56] beobachteten 145 Kinder im Alter von 2 bis 16 Jahren mit täglichen oder mindestens 7 Anfällen/Woche. Die Anfälle waren gegen mindestens 2 AED therapieresistent. Die Kinder erhielten randomisiert entweder sofort oder mit einer Verzögerung von 3 Monaten eine KD. Eine antiepileptische Begleitmedikation durfte nicht verändert werden. Die Anfallsfrequenz wurde mit der Kontrollgruppe in Warteposition verglichen. Von den Kindern mit KD zeigten 38% eine >50%ige Anfallsreduktion (Kontrollgruppe 6%), 7% hatten eine >90%ige Anfallsreduktion (Kontrollgruppe 0%). Die 2. Studie wurde von Freeman [57] publiziert. Zwanzig Kinder mit Lennox-Gastaut-Syndrom im Alter von 1 bis 10 Jahren wurden beobachtet. Nach einer Fastenzeit von 36 h erhielten sie eine klassische KD mit entweder täglich 60 g Glucose oder mit Saccharin versetzt. Kinder, Eltern und Ärzte waren hinsichtlich Nahrung und Ketonwerten verblindet. Nach 6 Tagen und abermaliger Fastenzeit von 36 h erfolgten ein „cross-over“ und im Anschluss eine weitere 6-tägige Beobachtung. Ein 24-h-EEG wurde zu Beginn der Studie, vor Cross-over und am Studienende durchgeführt. Es zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen. Die Anfallsfrequenz in der Saccharingruppe war gemäß dem Elternanfallsprotokoll nur um durchschnittlich 1,5 Anfälle/Tag ($p=0,07$) geringer als in der Glucosegruppe. In den EEG-Analysen ergab sich in beiden Gruppen völlig gleich eine Reduktion um 7 Ereignisse/Tag. Nach 12 Tagen war die Anfallsfrequenz im Vergleich zum Studienbeginn um 34 Anfälle/Tag gesunken. Über die gesamte Studiendauer hatten 65% der Studienteilnehmer eine Anfallsreduktion von >50%. Erstaunlich war, dass die Ketose in der Glucosegruppe nicht, wie erwartet, rasch auf null zurückging. Dies war wahrscheinlich durch das 36-stündige Fasten bedingt. Es wurde gefolgert, dass Fasten einen wesentlich nachhaltigeren Einfluss auf die Anfallsfrequenz hat und dass niedrige Ketonwerte zur Anfallsreduktion ausreichend sind. Dies würde die Effektivität der MAD begründen, da sich unter MAD

häufig nur niedrige bis mittlere Ketonwerte (<3 mmol/l) einstellen.

In retrospektiven und nichtrandomisierten prospektiven Studien findet sich unter KD meist eine Anfallsreduktion >50 in 50–60% der Fälle [18, 28, 58, 59, 60]. Bemerkenswert ist v. a., dass sich immer deutlicher eine syndromspezifische Effektivität darstellt [18, 61]. Die Epilepsie bei TSC [16, 17], das Dravet- [18, 19, 20, 21] und Doose-Syndrom [22, 23, 24] sowie das West-Syndrom [28] sprechen besonders gut auf eine KD (klassische KD oder MAD) an.

Die beste Effektivität wurde Patienten mit TSC bestätigt. Dies ist aufgrund des postulierten mTOR-Inhibitor-Mechanismus der KD verständlich. Kossoff et al. [16] beschreiben eine 92%ige Anfallsreduktion nach 6 Monaten; es hatten 67% der Patienten sogar eine >90%ige Anfallsreduktion. Larson et al. [17] erreichten mit einer LGIT-Diät lediglich eine 47%ige Responderrate. Eigene, bisher nichtveröffentlichte Daten zeigen eine Anfallsreduktion von 90% nach 3 Monaten. Zwei von 10 Kindern sind nach 2^{1/2} und 7 Jahren noch anfallsfrei.

Die Behandlung des Dravet-Syndroms ist ebenfalls vielversprechend. Caraballo et al. [19] konnten 2005 retrospektiv demonstrieren, dass nach einem Jahr noch 13 ihrer 20 Patienten mit Dravet-Syndrom unter KD waren. Zehn dieser 13 Patienten hatten eine >75%ige Anfallsreduktion; auch war die Lebensqualität durch höhere Wachheit wesentlich verbessert. Die Analyse ihrer Patienten 2011 ergab vergleichbare Werte (75%ige statt 77%ige Responderrate, [20]). Dressler et al. [18] beschrieben 2010 eine Anfallsreduktion von 62,5% in einem Wiener Patientenkollektiv mit Dravet-Syndrom. Eine Arbeit von Nabbut et al. [21] mit einer Baseline von 2 Monaten zeigt unter der Kombination von Stiripentol (STP), Valproat (VPA), Clobazam (CLB) und KD eine zusätzliche Anfallsreduktion um >75 bei 50% der Patienten nach 6 Monaten, nach einem Jahr allerdings nur noch bei 33% der Patienten. Dies macht den Wirkverlust einer KD über einen Zeitraum von einem Jahr deutlich. Die Patienten unter KD wurden zusätzlich im Verlauf neuropsychologisch getestet (Conners Skalen und Child Behavi-

or Checklist). Sämtliche Responder, aber auch 3 Nichtresponder, waren deutlich im Verhalten verbessert. Diese Verhaltensverbesserung unter KD/MAD wird häufig beobachtet und ist teilweise auch ein Grund für die Eltern, diese Therapie trotz aller Mühen fortzuführen.

Ebenso spricht die myoklonisch-astatische Epilepsie (MAE, Doose-Syndrom) sehr gut auf KD/MAD an. Caraballo et al. [22] konnten in der retrospektiven Analyse ihrer Patienten mit MAE eine Responderrate von 54,5% aufzeigen. Auch Bergqvist [24] berichtete 2012 von der hohen Effektivität der KD beim Doose-Syndrom. Eigene, bisher nichtpublizierte Daten belegen bei 6 von 8 Kindern mit MAE unter MAD eine >50%ige Anfallsreduktion, bei 3 von 8 Anfallsfreiheit.

Hong et al. [28] konnten 2012 bei 104 Säuglingen mit BNS-Epilepsien unter KD nach 6 Monaten eine Responderrate von 64% erreichen. Initial wurden 18 dieser Kinder bei Auftreten der Spasmen mit KD behandelt; zehn der 18 Kinder (56%) wurden innerhalb von 2 Wochen anfallsfrei. Die KD wurde über 6 Monate beibehalten, dann ohne Rezidiv abgesetzt. Das EEG war innerhalb von 2 Monaten normalisiert. Eine Reduktion der AED-Dosis war in 29% der Fälle möglich. Auch eine französische Gruppe (Pires et al. [62]) setzte die KD zur Behandlung von BNS-Epilepsien sehr früh, bereits nach Vigabatrin (VGB) und Steroiden als „3. AED“ mit gutem Erfolg ein. Nach einem Monat waren 35% der Teilnehmer anfallsfrei.

Die Responderraten der MAD variieren. Kossoff et al. [60] beschrieben in den ersten Arbeiten zur MAD eine Responderrate von 65% nach 6 Monaten und eine nicht notwendig erforderliche hohe Ketose als Prädiktion für ein gutes Outcome. Kang et al. [63] verzeichneten eine Responderrate von lediglich 36% nach 6 Monaten und stellten eine Ketose über 3 mmol/l doch als besseren Garant für ein positives Ansprechen auf die MAD dar. Diese Daten wurden durch eine Publikation von Miranda et al. [64] bestätigt, die auch nur eine Responderrate von 39% nach 6 Monaten ermittelten.

Zwei prospektive Studien zur MAD bei Erwachsenen verzeichnen nach 6 Monaten deutlich niedrigere Responderraten: in der Publikation von Kossoff et al. [44]

47% und von Smith et al. [45] 28% nach 6 Monaten. Smith gibt eine hohe Abbruchrate (14 von 18 Patienten) aufgrund eines schlechten sozioökonomischen Status an. Positiv waren lediglich der Verlust von im Mittel 10,9 kgKG und eine Reduktion der Triglyzeridkonzentrationen bei dieser primär eher übergewichtigen Patientengruppe. Es ist gut vorstellbar, dass eine komplette Umstellung der Ernährung im Erwachsenenalter bei Epilepsiepatienten aufgrund von Compliance-Problemen eher schwierig ist. Dies führt laut Kossoff et al. [48] dazu, dass trotz Erfolg die Diät oft abgebrochen wurde.

Aus der eigenen Klinik kann zur MAD bei Erwachsenen noch keine Stellung bezogen werden. Nach mündlichen Aussagen hat das Epilepsiezentrum Vogtareuth vielversprechende erste Erfahrungen bei Erwachsenen gesammelt.

Fazit für die Praxis

- **Ketogene Diäten, sei es klassische KD oder MAD, sind die Therapie der Wahl bei GLUT1-Defekt und Pyruvatdehydrogenasemangel.**
- **Sie stellen eine Therapieoption zur Behandlung therapieresistenter Epilepsien, insbesondere bei Säuglingen, Klein-, Schulkindern und Jugendlichen dar. Bei Erwachsenen zeigen sich weniger gute Erfolge.**
- **Ketogene Diäten haben eine syndromabhängige Responderrate.**
- **Beste Erfolge lassen sich bei der TSC-assoziierten Epilepsie erzielen, aber auch bei Dravet- und Doose-Syndrom, bei BNS-Epilepsien und allen Epilepsien struktureller sowie unklarer Ätiologie.**
- **Die kompetente Betreuung bei Einführung und im Diätverlauf ist wegen des Nebenwirkungspotenzials unabdingbar.**

Korrespondenzadresse

A. Wiemer-Kruel
Klinik für Kinder und Jugendliche,
Epilepsiezentrum Kork
Landstr. 1,
77694 Kehl-Kork
awiemer@epilepsiezentrum.de

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Wiemer-Kruel weist auf folgende Beziehungen hin: Die Autorin gibt Vortrags- oder Beratungstätigkeiten für folgende Firmen an: Nutricia GmbH – SHS, Desistin Arzneimittel GmbH, UCB Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH. Der Beitrag wurde selbstständig und ohne jede Einflussnahme von außen durch die Autorin erstellt. Die Beurteilungen oder Empfehlungen einzelner Arzneimittel entsprechen der Meinung der Autorin.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt.

Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Fall von nichtmündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Das vorliegende Manuskript enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Wilder RM (1921) The effects of ketonuria on the course of epilepsy. *Bull Mayo Clin* 2:307
2. Kossoff EH, Freeman JM, Turner Z, Rubenstein JE (2011) Ketogenic diets. *Treatments for epilepsy and other disorders*. Demos, New York
3. Neal E (Hrsg) (2012) Dietary treatment of epilepsy. *Practical implementation of ketogenic therapy*. Wiley-Blackwell, Chichester
4. Baumeister FAM (2012) Ketogene Diät. Ernährung als Therapieoption bei Epilepsien und anderen Erkrankungen. Schattauer, Stuttgart
5. Wheless JW (2008) History of the ketogenic diet. *Epilepsia* 49(Suppl 8):3–5
6. Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB (1994) The epilepsy diet-treatment: An introduction to the ketogenic diet. Desmos, New York
7. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL (2007) The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 119:535–543
8. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR (2002) Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 109:780–783
9. Kossoff EH, Bosarge JL, Miranda MJ et al (2010) Will seizure control improve by switching from the modified Atkins diet to the traditional ketogenic diet? *Epilepsia* 51:2496–2499
10. Bough KJ, Rho JM (2007) Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 48:43–58
11. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL et al (2011) The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia* 52:e7–e11
12. Klepper J, Leiendecker B (2007) GLUT1 deficiency syndrome – 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 49:707–716

13. Ito S, Oguni H, Ito Y, Ishigaki K (2008) Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev* 30:226–228
14. Ito Y, Oguni H, Ito S et al (2011) A modified Atkins diet is promising as a treatment for glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Dev Med Child Neurol* 53:658–663
15. Groomes LB, Pyzik PL, Turner Z et al (2011) Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diet? *J Child Neurol* 26:160–165
16. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH et al (2005) Tuberosclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 46:1684–1686
17. Larson AM, Pfeifer HH, Thiele EA (2012) Low glycemic index treatment for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res* 99:180–182
18. Dressler A, Stöcklin B, Reithofer E et al (2010) Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy – the Austrian experience. *Seizure* 19:404–408
19. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D et al (2005) Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 46:1539–1544
20. Caraballo R (2011) Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia* 52(Suppl 2):79–82
21. Nabbout R, Copioli C, Chipaux M et al (2011) Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia* 52:e54–e57
22. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D et al (2006) Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy. *Epileptic Disord* 8:151–155
23. Kilaru S, Bergqvist C (2007) Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the children's hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 48:1703–1707
24. Bergqvist AG (2012) Myoclonic astatic epilepsy and the use of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 100:258–260
25. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR et al (2002) Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 109:780–783
26. Wiemer-Kruel A, Dönmez S, Olze A, Bast T (2011) Modifizierte Atkins-Diät zur Epilepsiebehandlung bei 24 Patienten. *Neuropediatr Klin Prax* 11:48–50
27. Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM (2008) A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* 49:1504–1509
28. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH (2010) Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 51:1403–1407
29. Villeneuve N, Pinton F, Bahi-Buisson N et al (2009) The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 51:276–281
30. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P et al (2010) Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 51:2033–2037
31. Kumada T, Miyajima T, Kimura N et al (2010) Modified Atkins diet for the treatment of nonconvulsive status epilepticus in children. *J Child Neurol* 25:485–489
32. Nikanorova M, Miranda MJ, Atkins M, Sahlholdt L (2009) Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep. *Epilepsia* 50:1127–1131
33. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, Brooks-Kayal AR (1999) Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 14:696–701
34. Lagae L (2009) Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: still waiting after all these years. *Epilepsia* 50(Suppl 7):59–62
35. Kossoff EH, Borsarge JL, Comi AM (2010) A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber syndrome. *Epilepsy Res* 92:240–243
36. Thibert RL, Pfeifer HH, Larson AM et al (2012) Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome. *Epilepsia* 53:1498–1502
37. Kang H-C, Lee Y-M, Kim HD et al (2007) Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 48:82–88
38. Klement RJ, Kämmerer U (2011) Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab* 8:75
39. Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A et al (2010) Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: case report. *Nutrition Metab* 7:33
40. Chapman KE, Kim D-Y, Rho JM et al (2011) Ketogenic diet in the treatment of seizures associated with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res* 94:218–221
41. Kossoff EH, Huffman J, Turner Z, Gladstein J (2010) Use of the modified Atkins diet for adolescents with chronic daily headache. *Cephalalgia* 30:1014–1016
42. Maggioni F, Margoni M, Zanchin G (2011) Ketogenic diet in migraine treatment: a brief but ancient history. *Cephalalgia* 31:1150–1151
43. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE et al (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50:304–317
44. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG (2008) A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49:316–319
45. Smith M, Politzer N, MacGarvie D et al (2011) Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in adults with pharmacoresistant epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 52:775–780
46. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH (2006) Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 48:978–981
47. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE et al (2009) Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 124:e300–e304
48. Freeman JM, Kossoff EH (2010) Ketosis and the ketogenic diet, 2010: advances in treating epilepsy and other disorders. *Adv Pediatr* 57:315–329
49. Kim JT, Kang HC, Song JE et al (2013) Catch-up growth after long-term implementation and weaning from ketogenic diet in pediatric epileptic patients. *Clin Nutr* 32:98–103
50. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J et al (2002) Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 44:796–802
51. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC et al (2006) Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 21:193–198
52. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE et al (2008) Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 23:758–761
53. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L et al (2003) Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 44:618–620
54. Sharma S, Gulati S (2012) The ketogenic diet and the QT interval. *J Clin Neurosci* 19:181–182
55. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, Mullett CJ (2012) Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol* 33:834–838
56. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al (2008) The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 7:500–506
57. Freeman JM (2009) The ketogenic diet: additional information from a crossover study. *J Child Neurol* 24:509–512
58. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC et al (2006) Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 21:193–198
59. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG (2008) A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49:316–319
60. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM et al (2006) A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 47:421–424
61. Nangia S, Caraballo RH, Kang H-C et al (2012) Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res* 100:252–257
62. Pires ME, Ilea A, Bourel E et al (2013) Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res* 105:189–194
63. Kang H-C, Lee HS, You SJ et al (2007) Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 48:182–186
64. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH et al (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* 20:151–155