

**Ketogene Ernährung bei Morbus Parkinson –  
eine geeignete Therapieoption?**

Ein Review

Dr. Jan-Peter Brückner

Kiel/Eckernförde, 2022

Kontakt:

Dr. Jan-Peter Brückner

Institut für Sportwissenschaft  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Olshausenstr. 74  
24098 Kiel

[jpbrueckner@email.uni-kiel.de](mailto:jpbrueckner@email.uni-kiel.de)  
[mail@jpbrueckner.de](mailto:mail@jpbrueckner.de)  
[www.jpbrueckner.de](http://www.jpbrueckner.de)

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die veränderte Fassung einer Arbeit, die 2021 der London Metropolitan University zur Erlangung des Grades Master of Science (M.Sc.) im Fach Psychologische Medizin / Komplementäre Medizin vorgelegen hat.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Ketogene Ernährung als Therapieoption bei Morbus Parkinson</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Methode</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>8</b>
4.1 Pathomechanismen von Morbus Parkinson .....	8
4.2 Ernährungsphysiologische Grundlagen der ketogenen Ernährung.....	11
4.3 Wirkmechanismen der ketogenen Ernährung bei Morbus Parkinson.....	14
4.4 Wirksamkeit der ketogenen Ernährung bei Morbus Parkinson .....	18
4.5 Nebenwirkungen der ketogenen Ernährung .....	21
4.6 Adhärenz bei ketogener Ernährung.....	26
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>29</b>
5.1 Inhaltlich-theoretische Diskussion .....	29
5.2 Methodische Limitationen.....	34
5.3 Zukünftige Forschungsfragen und -aufgaben .....	36
<b>6 Zusammenfassung und Fazit</b> .....	<b>39</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>41</b>

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der Ketogenese aus Fettsäuren und der Nutzung von Ketonen (verändert nach Och, Fischer, & Marquardt, 2017). .....	14
Abbildung 2	Modell der Wirkmechanismen von $\beta$ -Hydroxybutyrat ( $\beta$ HB) bei Morbus Parkinson (verändert nach Norwitz et al., 2019). .....	16
Tabelle 1	Übersicht zu Studien mit Patient*innen mit MP .....	19

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
AGEs	Advanced glycation end-products
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
$\beta$ A	$\beta$ -Amyloid
$\beta$ HB	$\beta$ -Hydroxybutyrat
CRP	C-reaktives Protein
FOXO3A	Forkhead-Box-Protein O3
GLUT1	Glucosetransportprotein-1
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDAC	Histondeacetylase
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HPLC-UV	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit ultraviolettem Licht
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
IR	Insulinresistenz
KE	ketogene Ernährung
KEST	Ketonester
KH	Kohlenhydrate

KHK	koronare Herzkrankheit
lDL-C	large buoyant Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
MCT	medium-chain triglycerides, mittelkettige Triglyceride
MDS-UPDRS	revidierte Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MGO	Methylglyoxal
MP	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
NAD <sup>+</sup> /NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NAD <sup>+</sup> /NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
PGC-1 $\alpha$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- $\alpha$
QH <sub>2</sub>	Coenzym QH <sub>2</sub>
ROS	reaktive Sauerstoffverbindung
sdLDL-C	small dense Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
SIRT1	Sirtuin-1
SN	Substantia nigra
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VHI-10	Voice Handicap Index-10

## Abstract

Bisher existiert keine kausale medikamentöse Therapie für Morbus Parkinson (MP), die zweithäufigste neurodegenerative Krankheit. Die ketogene Ernährung (KE) gerät als ernährungstherapeutischer Ansatz zunehmend in den Fokus der wissenschaftlichen Forschung. In einem Literaturreview wird untersucht, ob die KE bei MP eine geeignete Therapieoption darstellt. Dafür wird vor dem Hintergrund verschiedener Pathomechanismen von MP der Wissensstand zu Wirkmechanismen der KE, zur Wirksamkeit, zu Nebenwirkungen und zur Adhärenz zusammengetragen: Theoretisch kann die KE nach einem Modell von Norwitz et al. (2019) über vielfältige Mechanismen auf die neurodegenerativen Prozesse bei MP einwirken. Bisher liegen drei klinische Studien mit insgesamt 68 Vpn vor, bei denen positive Effekte der KE auf den (MDS-)UPDRS-Score oder die Sprachqualität festzustellen waren. Die Dauer der Anwendung war auf ein bis drei Monate beschränkt, wobei 84 % der Vpn bis zum geplanten Ende die KE befolgen konnten. Als häufigste Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden, Tremor und Steifigkeit sowie Hypercholesterinämie zu beobachten. Erkenntnisse zu Nutzen und Nebenwirkungen bei längerer Anwendung fehlen bislang. Uneingeschränkte Empfehlungen zur Anwendung der KE als Therapie von MP können aufgrund der fehlenden Evidenz somit bisher nicht ausgesprochen werden. Allerdings ist die KE aufgrund der vorliegenden Daten als vielversprechende Therapieoption anzusehen, deren Wirkungen und Nebenwirkungen weiter zu untersuchen sind. Insbesondere sind kontrollierte klinische Langzeitstudien erforderlich.

Schlagworte:

Ketogene Ernährung, Morbus Parkinson, Keton,  $\beta$ -Hydroxybutyrat, neurodegenerative Erkrankung

# 1 Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom bzw. Morbus Parkinson (MP) ist nach der Alzheimer Demenz (AD) die zweithäufigste neurodegenerative Störung. So erkranken etwa 1-2 % der über 60-Jährigen und 3 % der über 80-Jährigen an MP (Ceballos-Baumann, 2020): Gekennzeichnet ist die Krankheit durch die Degeneration von Dopamin produzierenden Neuronen unter Bildung intrazellulärer Einschlusskörper (Lewy-Körperchen) in der Substantia nigra im Mesencephalon. Hierdurch kommt es zu Fehlregulierungen des Striatums und über die Verbindungen mit Motokortex und Cerebellum zu einer Vielzahl an motorischen Symptomen. Typischerweise ist bei Parkinson-Patienten eine Trias aus feinmotorischem Tremor, grobmotorischer Akinese bzw. Bradykinese und Rigor zu beobachten, d.h. ein Muskelzittern, insbesondere der Hände, eine Verlangsamung der Willkürbewegungen und eine erhöhte Muskelspannung. Von diesen motorischen Veränderungen sind u.a. Körperhaltung, Gangbild, Gesichtsausdruck und Sprache betroffen. Zwischen 5 und 80 % der Parkinson-Patienten weisen auch Symptome einer neurokognitiven Störung bzw. Demenz auf, die denen einer Alzheimer oder Lewy-Körper-Demenz ähneln (Ceballos-Baumann, 2020). Nach Maier (2015) entwickeln bis zu 75 % der Patienten im Laufe der Parkinson-Erkrankung sogar eine schwere Demenz (Maier, 2015). Damit bestehen sowohl im Hinblick auf Symptomatik als auch zugrundeliegende neurodegenerative Prozesse Parallelen zwischen MP und Demenzerkrankungen (Hashimoto, Rockenstein, Crews, & Masliah, 2003; Miranda, El-Agnaf, & Oliveira, 2016; Pilla, 2020).

Die medikamentöse Therapie der Parkinson-Krankheit, z.B. mit der Dopaminvorstufe L-Dopa oder mit Monoaminoxidase-B-Hemmern, zielt in erster Linie auf die Kompensation niedriger Dopaminkonzentrationen ab, wodurch sich zumindest motorische Parkinson-Symptome anfangs effektiv reduzieren lassen (Ceballos-Baumann, 2020). Eine kausale Therapie existiert allerdings bisher nicht. Problematisch sind die Nebenwirkungen sowie die mit der Applikationsdauer abnehmende Wirksamkeit der gängigen Medikamente (Koller, Hutton, Tolosa, & Capilladeo, 1999; Schrag & Quinn, 2000), so dass wirksame alternative oder komplementäre und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapieansätze zu entwickeln sind.



## **2 Ketogene Ernährung als Therapieoption bei Morbus Parkinson**

In den letzten Jahrzehnten ist vermehrt die ketogene Ernährung (KE) als Therapie bei neurodegenerativen Erkrankungen in den Fokus geraten: Bei dieser Ernährungsweise, die sich durch einen sehr hohen Fett- und sehr geringen Kohlenhydratanteil an der aufgenommenen Nahrungsenergie auszeichnet, kommt es zur endogenen Bildung sogenannter Ketonkörper (Erickson & Boscheri, 2016), denen eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben wird (Veitch, Chance, Kashiwaya, Lardy, & Cahill, 2001). Reviews zufolge gibt es für die Behandlung der AD bereits Hinweise zur Wirksamkeit der KE, während zu MP erst wenige wissenschaftliche Studien vorliegen (Paoli, Bianco, Damiani, & Bosco, 2014; Włodarek, 2019). Parallelen in der Ätiologie und Symptomatik von MP und AD geben aus theoretischer Sicht jedoch Grund zur Annahme, dass die KE auch für Parkinson-Patienten nützlich sein könnte.

Andererseits werden der KE auch Nebenwirkungen zugeschrieben (O’Neill & Raggi, 2020), die gegen ihren therapeutischen Einsatz bei MP sprechen könnten. Hinzu kommt, dass diese spezielle Ernährungsweise umfassende ernährungsbezogene Kenntnisse voraussetzt und mit hohem Aufwand und Restriktionen verbunden ist, so dass eine erfolgreiche Implementation und langfristig hohe Adhärenz schon bei Gesunden nur schwer erreichbar erscheinen. Bei Vorliegen einer neurodegenerativen Krankheit werden Patienten und ohnehin stark belastete pflegende Personen und Angehörige durch eine KE vor weitere Herausforderungen gestellt, was die langfristige Umsetzbarkeit der KE in Frage stellt. Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Adhärenz sind deshalb zu berücksichtigen, wenn die Frage zu beantworten ist, ob die KE eine geeignete Therapieoption bei MP darstellt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand aufzuarbeiten. Sie wird geleitet durch die übergeordnete Fragestellung, ob die KE eine geeignete Therapieoption bei MP darstellt. Eignung bezieht sich hierbei einerseits auf die Wirksamkeit und andererseits auf die Nebenwirkungen der KE und die Adhärenz der Patienten, die beide ebenso für den Therapieerfolg von Bedeutung sind. Zur Beantwortung der übergeordneten Fragestellung werden die folgenden vier Forschungsfragen näher untersucht:

1. Über welche Mechanismen wirkt die ketogene Ernährung bei Morbus Parkinson?
2. Wie wirksam ist die ketogene Ernährung in der Therapie von Morbus Parkinson?
3. Mit welchen Nebenwirkungen ist die ketogene Ernährung verbunden?
4. Wie hoch ist die Adhärenz in Bezug auf die ketogene Ernährung?

### 3 Methode

Zur Beantwortung der vier Forschungsfragen wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein Literaturreview durchgeführt. Im Zusammenhang mit der ersten Frage stehen wissenschaftliche Publikationen zu möglichen Wirkmechanismen der KE im Fokus, insbesondere grundlagenwissenschaftliche Arbeiten bzw. Studien an Tiermodellen. In Verbindung mit der zweiten Frage wird die wissenschaftliche Evidenz in Form von klinischen Studien zur Wirksamkeit der KE bei Patienten mit MP aufgearbeitet. Aufgrund der geringen Zahl an Parkinson spezifischen Publikationen werden in Zusammenhang mit Frage 3 und 4 Interventionsstudien hinzugezogen, die auch Patienten mit anderen Krankheiten untersuchen, insbesondere Patienten mit neurologischen oder neurodegenerativen Erkrankungen.

Im folgenden Kapitel 2 werden die Ergebnisse des Literaturreviews dargestellt. Hierzu wird anfangs ein Überblick über die Pathomechanismen von Morbus Parkinson sowie die theoretischen Grundlagen der KE gegeben, um anschließend und hierauf aufbauend die Ergebnisse zu den vier Forschungsfragen detailliert darzustellen. Kapitel 3 gibt Antworten zu Wirkmechanismen, Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Adhärenz der KE und diskutiert die Ergebnisse aus methodischer Sicht und im Hinblick auf zukünftige Forschungsarbeiten. Kapitel 4 fasst die gewonnenen Erkenntnisse zusammen und gibt im abschließenden Fazit eine (vorläufige) Antwort auf die übergeordnete Fragestellung, ob die KE als geeignete Therapieoption bei MP angesehen werden kann.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Pathomechanismen von Morbus Parkinson

Die Degeneration von dopaminergen Neuronen in der SN, die damit einhergehenden geringen Dopamin-Konzentrationen und die Bildung von Lewy-Körpern gehören wie einleitend dargestellt zu den wesentlichen Merkmalen von MP (s. Kap. 1). Die Ursache der Neurodegeneration ist nach Ceballos-Baumann (2020) noch nicht vollständig geklärt. Auch gebe es noch keine geschlossene Theorie zur Pathogenese von MP. Vielmehr ist die Theorieentwicklung im Forschungsfeld gekennzeichnet durch einen Eklektizismus von Hypothesen und empirischen Befunden zu vielfältigen Prozessen, die jeweils für sich allein genommen die Entstehung von MP allerdings kaum erklären können. Zusammen genommen ergänzen sie sich aber zu einem komplexen Pathomechanismus. Im Folgenden wird auf die verschiedenen Teilprozesse eingegangen.

Die Entstehung und das Fortschreiten von MP ist mit Defiziten in der Energiebereitstellung in der SN assoziiert, was im Weiteren auch als Energiemangel-Hypothese bezeichnet wird. So konnte mittels  $^{31}\text{P}$ -Magnetresonanzspektroskopie gezeigt werden, dass bei MP niedrige kortikale ATP-Spiegel vorliegen (Hu et al., 2000). Hierfür verantwortlich könnten wiederum viele Faktoren sein:

Einerseits liegt bei MP eine geringe Expression von PGC-1 $\alpha$  vor (Ciron et al., 2015; Su et al., 2015), einem Signal für die Biogenese von Mitochondrien, so dass eine geringe Mitochondrien-Bildung das Energiedefizit erklären könnte. Andererseits kann es auf mehreren Wegen zur Schädigung von Mitochondrien bzw. enzymatischen Prozessen der neuronalen Energiebereitstellung kommen. Belegt ist, dass bei MP gehäuft Defekte im Komplex 1 der Atmungskette vorliegen und damit eine Mitochondriendysfunktion (Greenamyre, Sherer, Betarbet, & Panov, 2001; Mizuno et al., 1995). Nur in 10 % der Fälle können für solche mitochondrialen Störungen Genmutationen verantwortlich gemacht werden, so dass Theorien mit genetischen Ansätzen zur Erklärung von MP von untergeordneter Bedeutung sein sollten. In der Mehrzahl der Fälle sind andere Faktoren als Ursache anzusehen (Fleming, 2017; Puspita, Chung, & Shim, 2017). Zum Beispiel sind bei MP häufig Entzündungsmediatoren erhöht. NF- $\kappa$ B gilt als bedeutsamer Faktor (Troncoso-Escudero, Parra, Nassif, & Vidal, 2018), der für hohe TNF- $\alpha$ - und IL-1 $\beta$ -Ausschüttungen verantwortlich zu machen ist (Shabab, Khanabdali, Moghadamtousi, Kadir, & Mohan, 2017), was chronisch-inflammatorische Prozesse, eine gesteigerte Bildung von radikalen Sauerstoffverbindungen

(ROS) und damit Mitochondrien- bzw. diverse andere Zellschäden verursachen kann. Dieser Mechanismus, der als Hyperinflammations-Hypothese bezeichnet werden könnte, steht in enger Verbindung mit der Mitochondriendysfunktions- und Energiemangel-Hypothese. Alle damit verbundenen Prozesse führen zu einer Beeinträchtigung von Zellfunktionen und letztlich zur Apoptose oder können diese auch direkt induzieren (R. C. Taylor, Cullen, & Martin, 2008).

Neben der Mitochondriendysfunktion bzw. dem Atmungskettendefekt, die beide die Energieumwandlung betreffen, könnte auch die Bereitstellung von Energielieferanten in der Pathogenese von MP relevant sein, was auch mit der Energiemangel-Hypothese konform wäre: Glucose gilt als wichtiger Energielieferant für das Gehirn. Bei Diabetes mellitus vom Typ 2 (T2DM), einer Störung des Glucosestoffwechsels, ist das Risiko an MP zu erkranken 1.36-fach erhöht (Yang et al., 2017). In Bezug auf AD, für die das Risiko bei T2DM ebenfalls erhöht ist, wird diskutiert, inwiefern eine Insulinresistenz (IR) und ein damit einhergehender Energiemangel für die Entstehung verantwortlich zu machen ist. So konnte gezeigt werden, dass auch das Gehirn stellenweise einer IR unterworfen sein kann, so dass es zu einer Beeinträchtigung der Glucoseaufnahme kommt (S.-H. Lee, Zabolotny, Huang, Lee, & Kim, 2016). Zumindest für AD, die bei MP häufig als Begleiterkrankung auftritt, könnte die bei T2DM vorliegende IR verantwortlich sein.

Während AD durch das gehäufte Auftreten von  $\beta$ -Amyloid ( $\beta$ A) gekennzeichnet ist, tritt bei MP mit  $\alpha$ -Synuklein ein anderes Protein vermehrt auf, das sich in den sogenannten Lewy-Körperchen ansammelt.  $\alpha$ -Synuklein greift in den Neuronen in mehrere Prozesse ein. So werden u.a. Plasmamembranen, Signaltransduktion und das endoplasmatische Retikulum in ihrer Funktion beeinträchtigt. Außerdem kommt es durch  $\alpha$ -Synuklein zur Schädigung von Mitochondrien, z.B. durch Anlagerung an und Einlagerung in die Mitochondrienmembranen (Hashimoto et al., 2003). Hierdurch können vielfältige Zellfunktionen beeinträchtigt werden und es können die bereits beschriebenen Prozesse ausgelöst oder begünstigt werden, die mit der Energiemangel- und Mitochondriendysfunktions-Hypothese in Verbindung stehen und letztlich zum Zelltod führen.

Die Mitochondriendysfunktion kann ihrerseits wiederum zum Anstieg von  $\alpha$ -Synuklein beitragen: Zum einen kommt es durch die gesteigerte Bildung von ROS bzw. durch die verminderte Aktivität antioxidativer Enzyme zu einer gesteigerten Bildung fehlgefalteter Proteine wie  $\beta$ A oder  $\alpha$ -Synuklein. Zum anderen führt der Energiemangel zu einer verringerten Aktivität von Proteasomen, so dass solche Proteine nicht in ausreichendem Maß abgebaut werden können (H.-J. Lee, Shin, Choi, Lee, & Lee, 2002). Hashimoto et al. (2003) machen deutlich, dass ein Kreislauf aus Mitochondriendysfunktion und Proteinaggregation vorliegt. Die-

ser könnte, wenn er erstmal in Gang gesetzt ist, sich auf diese Weise aufrechterhalten und selbstverstärken.

Befeuert werden kann dieser Kreislauf durch einen Prozess, der als Glykierung (auch Glykation) bezeichnet wird. Miranda et al. (2016) weisen darauf hin, dass in der Pathogenese von AD und MP die Bildung von sogenannten Advanced glycation end-products (AGEs) bedeutsam ist. AGEs entstehen, wenn Zuckermoleküle Bindungen mit Aminogruppen in nichtenzymatischen Reaktionen eingehen. Auch wenn schon Glucose an solchen Reaktionen beteiligt sein kann, sind Fructose und die Abbauprodukte des Glucosestoffwechsels noch um ein Vielfaches reaktiver. Methylglyoxal (MGO), das aus Glycerinaldehyd-3-phosphat und Dihydroxyacetonphosphat, Spaltprodukten der Glucose, gebildet wird, weist nach Thornalley (2005) die 20.000-fache Reaktivität von Glucose auf. Die glykolytische Energiebereitstellung ist demnach mit einem hohen Risiko für die Bildung von MGO und in der Folge von AGEs verbunden.

Die AGEs-Hypothese der Entstehung von MP ist damit eng mit der Energiemangel-, Mitochondriendysfunktions- und Hyperinflammations-Hypothese verknüpft: Die Zelle verfügt mit dem Glyoxalase-System zwar über einen Mechanismus, um toxische AGEs zu beseitigen. Allerdings sind die Reaktionen abhängig von NADH, NADPH oder Glutathion, die ebenfalls zum Schutz vor ROS benötigt werden (Miranda et al., 2016). Theoretisch schwächt oxidativer Stress jeglicher Art, sei er z.B. durch inflammatorische Prozesse ausgelöst oder durch eine Mitochondriendysfunktion, damit dieses Abwehrsystem und begünstigt die Akkumulation von AGEs, die wiederum die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen können.

Der Mechanismus der Glykierung erklärt möglicherweise auch, warum T2DM mit einem erhöhten Risiko für MP bzw. AD verbunden ist. Wesentliches Merkmal von T2DM ist eine Hyperglykämie, und Hyperglykämie begünstigt die Entstehung von AGEs. So wurde auch für Nichtdiabetiker gezeigt, dass eine Ernährung mit hohem glykämischen Index, bei der es auch bei Gesunden postprandial zu einem starken Anstieg des Blutzuckerspiegels kommt, mit dem 34-fachen Anstieg von AGEs einhergeht (Uchiki et al., 2012). T2DM und bei Gesunden auch das Essen von schnellverwertbaren Kohlenhydraten könnten somit über die Bildung von AGEs den skizzierten Pathomechanismus unterstützen und zu neuronalen Schäden führen.

In Bezug auf eingetretene Zellschäden und die Pathogenese von MP ist auch SIRT1 ein wichtiger Faktor: SIRT1 ist eine Deacetylase, die u.a. den Prozess der Autophagie aktiviert, d.h. die gezielte Beseitigung von geschädigten Zellorganellen. Durch den Abbau defekter Mitochondrien würden so z.B. weitere Zellschädigungen verhindert werden. SIRT1 hat bei

MP jedoch eine verminderte Aktivität (Singh, Hanson, & Morris, 2017), was neurodegenerative Prozesse begünstigt.

Darüber hinaus aktiviert SIRT1 auch PGC-1 $\alpha$ , einen Entwicklungsfaktor, der die Biosynthese von Mitochondrien reguliert. Entsprechend der geringen SIRT1-Aktivität sind bei MP auch nur geringere Konzentration von PGC-1 $\alpha$  feststellbar, was für die Entstehung von MP mitverantwortlich sein könnte (Ciron et al., 2015; Zheng et al., 2010). In ähnlicher Weise könnten auch die bei MP verringerten Konzentrationen von BDNF, einem weiteren neuronalen Entwicklungsfaktor, für die Abnahme dopaminerger Neuronen verantwortlich sein (Howells et al., 2000).

Zusammenfassend ist festzustellen: Im Gehirn von MP-Patienten liegen diverse Veränderungen vor, die aus theoretischer Sicht auf vielfältige Entstehungsmechanismen der Krankheit hindeuten und zwischen denen ebenso vielfältige Wechselwirkungen vorliegen.

Als medikamentöse Standardtherapie von MP wird Levodopa (auch L-DOPA genannt für L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) eingesetzt, eine Vorstufe von Dopamin, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Gehirn in Dopamin umgewandelt werden kann. Daneben kommen auch Catechol-O-Methyltransferase- und Monoaminoxidase-Typ B-Inhibitoren zum Einsatz, die den Dopamin-Abbau vermindern sollen (Olanow, Jenner, & Brooks, 1998). Zwar ist die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie belegt (Ceballos-Baumann, 2020), allerdings werden dadurch nicht alle Symptome reduziert, die Progression der Erkrankung wird nicht gestoppt und es treten auch Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen oder Hypotonie auf. Zum anderen wird vor dem Hintergrund der zuvor skizzierten Pathomechanismen deutlich, dass durch Medikamente wie Levodopa nur Symptome behandelt, nicht jedoch Ursachen der Erkrankung beseitigt werden. Eine wirkungsvolle kurative Therapie sollte jedoch an den Ursachen einer Krankheit ansetzen. Im Folgenden werden die physiologischen Grundlagen der KE behandelt, um anschließend der Frage nach möglichen Wirkmechanismen der KE im Sinne einer solchen Therapie von MP nachzugehen.

## **4.2 Ernährungsphysiologische Grundlagen der ketogenen Ernährung**

Der Begriff der ketogenen Diät wurde von Wilder (1921) geprägt, der eine Ernährungsweise vorschlug, die den Hungerstoffwechsel nachahmen und zur Bildung von Ketonen führen sollte, ohne dass dafür gefastet werden musste. Diese Diät wurde eingesetzt, um Patienten mit Epilepsie zu behandeln, wofür sich Fasten vorher bereits als geeignet erwiesen hatte, eine ketogene Diät aber länger durchgehalten werden konnte (vgl. auch Erickson & Boscheri, 2016). Peterman (1925) entwickelte erstmals genaue Vorgaben zur Anwendung der ketogenen Diät bei Kindern mit Epilepsie. Danach sollten sie 1 g Protein je kg Körpergewicht

und insgesamt 10-15 g Kohlenhydrate am Tag enthalten. Die übrige Energie sollte in Form von Fett aufgenommen werden. Später entwickelten sich diverse Varianten ketogener Ernährungsformen, die sich durch unterschiedliche Anteile der Makronährstoffe auszeichneten (Erickson & Boscheri, 2016). Gemeinsames Merkmal aller Formen ist eine starke Beschränkung der Kohlenhydratzufuhr und ein hoher Fettanteil, der z.T. über 86 % der aufgenommenen Energie ausmacht. Im Fall eines hohen Anteils mittelkettiger Fettsäuren im Bereich von 40-60 % der aufgenommenen Energie bei der MCT-Diät, kann der Gesamtfettanteil auch im Bereich von 71-80 % der Gesamtenergieaufnahme rangieren.

Aus stoffwechselphysiologischer Sicht vereint die verschiedenen Formen ketogener Diäten, dass sie zur endogenen Synthese sogenannter Ketone führen. Zu den Ketonen werden Aceton, Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat ( $\beta$ HB) gezählt (Longo et al., 2019), wobei  $\beta$ HB aus chemischer Sicht eigentlich kein Keton darstellt. Zur Bildung der Ketone kommt es, wenn das in der Betaoxidation gebildete Acetyl-CoA im Zitratzyklus nicht abgebaut werden kann (s. Abb. 1). Dies passiert entweder im Hungerzustand, wenn die Kapazität des Zitratzyklus durch eine geringe Oxalacetat-Konzentration begrenzt wird, oder wenn durch einen hohen Fettanteil sehr viel Acetyl-CoA gebildet und dadurch die Kapazität des Zitratzyklus überschritten wird (Longo et al., 2019): Aus dem sich anstauenden Acetyl-CoA wird erst Acetoacetyl-CoA und nach einem weiteren Zwischenschritt Acetoacetat gebildet. Acetoacetat kann sowohl zu Aceton decarboxyliert als auch zu  $\beta$ HB reduziert werden, wobei die Umwandlung von Acetoacetat in  $\beta$ HB reversibel ist.

Die Ketogenese findet vor allem in der Leber statt, wobei auch Astrozyten und einige andere Zellen Ketone bilden können (Longo et al., 2019). Als Substrate zur Ketonbildung können aus dem Fettgewebe freigesetztes Fett oder Nahrungsfett dienen. Mit der Nahrung zugeführte Fette mit einem hohen Anteil mittelkettiger Fettsäuren (MCT) mit Kettenlängen zwischen sechs und 12 Kohlenstoffatomen werden besonders effizient in Ketone umgewandelt, da sie auf direktem Weg über die Pfortader vom Darm zur Leber transportiert werden (Zulkanain, Ab-Rahim, Camalxaman, & Mazlan, 2020). MCT, die in natürlicher Form z.B. in Kokosöl vorkommen, können als Bestandteil einer klassischen KE, aber auch im Rahmen anderer Ernährungsformen mit geringerem Fettgehalt zur Bildung von Ketonen in der Leber beitragen.

Die Leber selbst verstoffwechselt Ketone nicht, sondern gibt sie an das Blut ab, was zu einer sogenannten Ketose führt. Ketone können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im Gehirn, aber auch in anderen Organen, in den Zitratzyklus eingeschleust (Longo et al., 2019) und so zur Energiebereitstellung genutzt werden, beispielsweise in Hungerphasen.

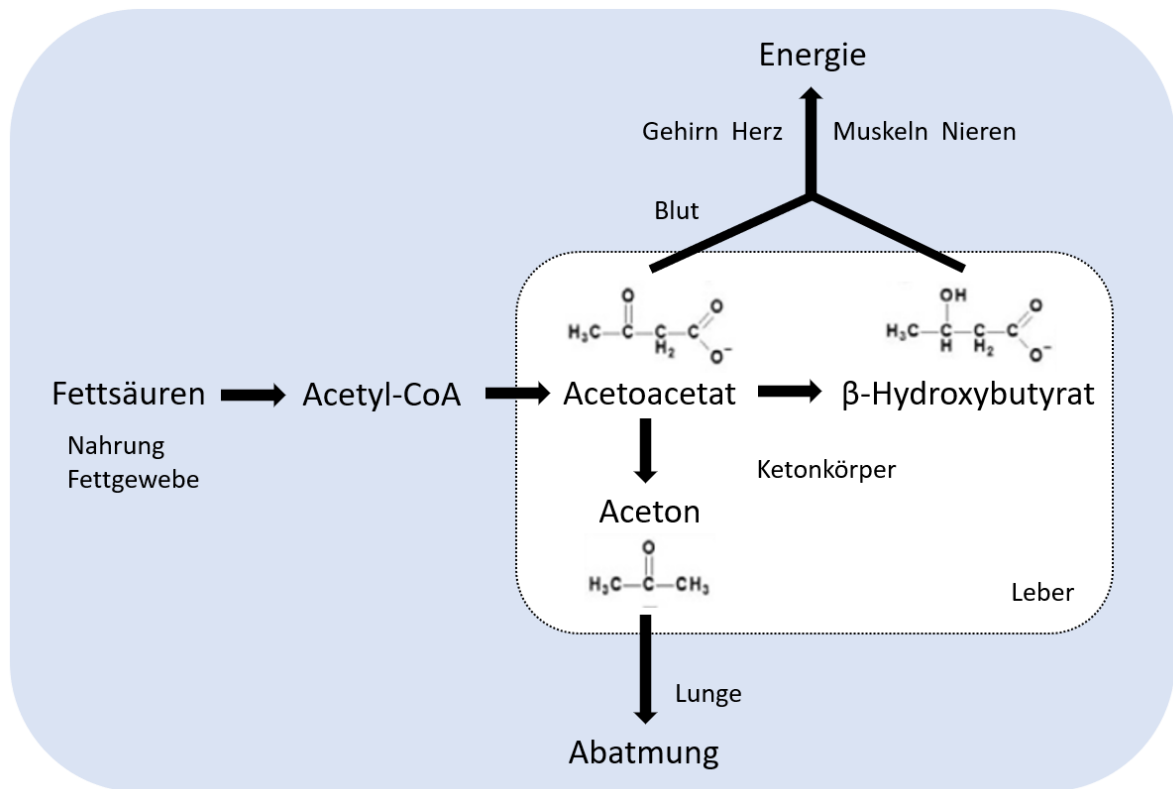


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Ketogenese aus Fettsäuren und der Nutzung von Ketonen (verändert nach Och, Fischer, & Marquardt, 2017).

Die Bildung von Ketonen unterliegt bei Gesunden gut kontrollierten Regulationsprozessen (Biden & Taylor, 1983): Ein starker Anstieg von Ketonen führt zur Insulinausschüttung, die die Freisetzung von Fetten aus dem Fettgewebe unterbindet und dadurch die Ketonbildung reduziert. Da selbst leichte Anstiege des Blutzuckerspiegels zur Insulinausschüttung führen, wird die Ketonbildung aus körpereigenen Fettreserven schon durch geringe Mengen an Kohlenhydraten in der Nahrung blockiert. Eine KE ist damit neben der Ketose durch niedrige Insulin- und Blutglucose-Konzentrationen gekennzeichnet. Bei Typ 1-Diabetikern kann eine sogenannte Ketoacidose auftreten, wenn ein Insulin-Mangel vorliegt, so dass sehr viele Ketone gebildet werden, die aber (auch aufgrund des meist ebenfalls hohen Glucose-Spiegels) nicht verstoffwechselt werden. Eine Ketoacidose liegt bei Blutketonkonzentrationen über 11.1 mmol/l Blut vor (Mullins, Hallam, & Broom, 2011). Ein solcher Zustand gilt als medizinischer Notfall und ist nicht mit einer Ketose gleichzusetzen, die einen vergleichsweise leichten und in engen Grenzen geregelten Anstieg der Ketone im Blut darstellt. Hierbei liegen Ketonkonzentrationen von 2-7 mmol/l vor, während normale Werte unter 0.1 mmol/l liegen (Och, Fischer, & Marquardt, 2017).



Die KE gilt seit längerem als effektive und anerkannte Ernährung bei therapieresistenter Epilepsie bei Kindern (Sourbron et al., 2020), und sie wird auch bei GLUT1-Defekten und Pyruvatdehydrogenase-Mangel (Longo et al., 2019) eingesetzt. In jüngerer Zeit wird die KE auch in Verbindung mit diversen anderen Erkrankungen untersucht, wie Diabetes mellitus Typ 2 (Hallberg et al., 2018), Krebserkrankungen (Klement, Brehm, & Sweeney, 2020) oder neurologischen (McDonald & Cervenka, 2018) und neurodegenerativen Erkrankungen (Włodarek, 2019). Im folgenden Kapitel wird auf die Wirkmechanismen der KE in Verbindung mit MP eingegangen.

### 4.3 Wirkmechanismen der ketogenen Ernährung bei Morbus Parkinson

Als Wirkmechanismen der KE in der Therapie von MP kommen Einflüsse in Betracht, die entweder durch Ketone vermittelt werden oder die auf andere Faktoren zurückgehen, die aber mit einer KE in Verbindung stehen.

**$\beta$ HB-vermittelte Wirkmechanismen.** In einem Review arbeiten Norwitz, Hu, & Clarke (2019) den Forschungsstand zu Wirkmechanismen von  $\beta$ HB in Verbindung mit MP auf. In einem integrativen theoretischen Modell veranschaulichen die Autoren, auf welchen unterschiedlichen Wegen  $\beta$ HB therapeutische Wirkungen entfalten könnte (s. Abb. 2). Sie beziehen sich einerseits auf Prozesse der Energiebereitstellung, andererseits auf regulatorische Prozesse, die mit Zellschädigung, -schutz und -aufbau verbunden sind. Damit stellt das Modell eine Verbindung zwischen therapeutischen Wirkmechanismen und den wesentlichen in Kapitel 2.1 dargestellten Pathomechanismen und somit den umfassendsten theoretischen Ansatz im Forschungsfeld dar. Von diesem Modell ausgehend werden im Folgenden wesentliche Erkenntnisse zu möglichen Wirkmechanismen vorgestellt, die über  $\beta$ HB vermittelt werden könnten.

*Energiebereitstellung.* Es liegen Hinweise aus Tierversuchen vor, dass  $\beta$ HB auf zwei voneinander unabhängigen Wegen die mitochondriale Energiebereitstellung begünstigen kann:

(1) Sato et al. (1995) zeigten in einer Studie mit Rattenherzen, dass  $\beta$ HB den NAD<sup>+</sup>/NADH Quotienten vermindert und den Quotienten Coenzym Q/Coenzym QH<sub>2</sub> erhöht. Dadurch wird die Elektronenübertragung von NADH auf Coenzym Q und damit die ATP-Bildung in der Elektronentransportkette/Atmungskette gefördert.

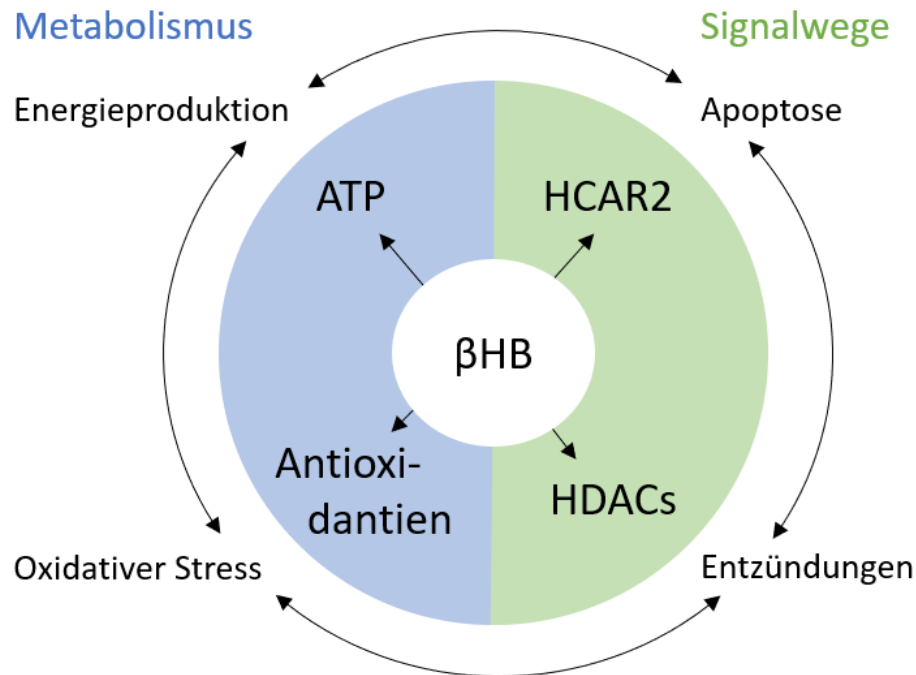


Abbildung 2. Modell der Wirkmechanismen von  $\beta$ -Hydroxybutyrat ( $\beta$ HB) bei Morbus Parkinson (verändert nach Norwitz et al., 2019).  $\beta$ HB wirkt als Metabolit und verbessert die Energiebereitstellung und die Bildung von Antioxidantien. Als Signalmolekül aktiviert es den HCA-Rezeptor 2 und hemmt Histondeacetylasen (HDACs), wodurch Entzündungen und Apoptose reduziert werden. Eine detailliertere Darstellung ist bei Norwitz et al. (2019, figure 6) zu finden.

(2) Tierversuche haben gezeigt, dass eine bei MP vorliegende Komplex 1-Blockade in der Atmungskette mittels  $\beta$ HB umgangen werden kann. Dies geschieht durch den Abbau von  $\beta$ HB und die Bildung von Succinat, das Elektronen in den Komplex 2 einschleust und so die Energiebereitstellung über die Atmungskette sicherstellt (Norwitz et al., 2019). In einem Mausmodell für MP, bei dem mittels MPTP der Komplex 1 blockiert wird, konnte entsprechend gezeigt werden, dass durch  $\beta$ HB dopaminerge Neuronen in der Substantia nigra vor dem Zelltod bewahrt wurden. Bei einer Blockade des Komplex 2 der Atmungskette hatte  $\beta$ HB dagegen erwartungsgemäß keinen schützenden Effekt für die Neuronen (Tieu et al., 2003).

*Oxidativer Stress und Antioxidantien.* Neben einer gesteigerten ATP-Produktion bewirkt  $\beta$ HB auch eine geringere Produktion von reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) und es regeneriert die antioxidativen Systeme der Zelle: Die oxidative Energiebereitstellung ist immer mit der Produktion von ROS verbunden, wobei  $\text{QH}_2$  eine bedeutsame Quelle von Elektronen

darstellt, die im Komplex 1 der Atmungskette zur Bildung von reaktiven Superoxid-Ionen beiträgt (Sato et al., 1995). Durch die bereits genannte Verschiebung des Verhältnisses von Coenzym Q zu  $\text{QH}_2$  in Richtung Coenzym Q trägt  $\beta\text{HB}$  zu einer verringerten Bildung von Superoxid bei. Die Zelle ist damit einem geringeren oxidativen Stress ausgesetzt. Hinzu kommt, dass  $\beta\text{HB}$  zur Regeneration der zelleigenen antioxidativen Schutzfaktoren beiträgt. Dies geschieht durch mehrere Prozesse im Zuge der Verstoffwechslung von  $\beta\text{HB}$ , die zur vermehrten Bildung von NADPH aus  $\text{NADP}^+$  beitragen (Norwitz et al., 2019). NADPH ist wiederum notwendig zur Reduktion der oxidierten Formen von u.a. Glutathion, Vitamin C und Vitamin E (Veech et al., 2019), die die Zelle vor oxidativen Schäden schützen können. Insgesamt trägt die Verstoffwechslung von  $\beta\text{HB}$  damit bei zu einer geringeren Bildung von ROS und einem besseren Schutz vor entstehenden ROS bei.

*HCAR2-vermittelte Effekte.* Ein möglicher Wirkmechanismus von  $\beta\text{HB}$  steht in Verbindung mit dem Hydroxycarboxylic acid receptor 2 (HCAR2), an den  $\beta\text{HB}$  binden kann. Bei MP ist dieser Rezeptor in der Substantia nigra zwar hochreguliert, allerdings ist er in geringerem Maße aktiviert (Wakade, Chong, Bradley, Thomas, & Morgan, 2014). Z.T. ist dies auf einen Mangel an Niacin zurückzuführen, das ebenso an HCAR2 bindet und ihn aktiviert. Norwitz et al. (2019) nehmen an, dass  $\beta\text{HB}$  möglicherweise in Verbindung mit der Substitution von Niacin therapeutische Wirkungen entfalten könnte. Diese würden darauf basieren, dass ein aktivierter HCAR2 das Enzym SIRT1 aktiviert und NF- $\kappa\text{B}$  hemmt.

SIRT1 hat mehrere Funktionen, die sich bei MP positiv auswirken könnten:

- (1) SIRT1 aktiviert Autophagie, das heißt den Abbau von geschädigten Proteinen und Organellen wie z.B. von geschädigten Mitochondrien (Mitophagie).
- (2) SIRT1 aktiviert über PGC-1 $\alpha$  die Biosynthese von Mitochondrien.
- (3) SIRT1 aktiviert über FOXO3A die Genexpression von antioxidativen Enzymen, wie Katalase und Superoxiddismutase.
- (4) SIRT1 reduziert über p53 gesteuert die Apoptose von Neuronen (Scheibye-Knudsen et al., 2014).

Durch die Hemmung von NF- $\kappa\text{B}$  wird die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  gehemmt, so dass Entzündungsprozesse reduziert werden, die mit der Entwicklung von MP in Verbindung stehen. Alle diese Prozesse tragen zur Sicherstellung der mitochondrialen Energiebereitstellung bei und wirken neurodegenerativen Prozessen entgegen.

*Hemmung der Histondeacetylase.*  $\beta\text{HB}$  hemmt die Histondeacetylase (HDAC) und kann auch darüber auf vielfältige Prozesse einwirken, die mit der Entstehung von MP in Verbindung stehen (vgl. Norwitz et al., 2019): Die über FOXO3A induzierte Genexpression antioxidativer Enzyme wird beispielsweise durch HDAC unterdrückt. Über die Hemmung von

HDAC kann  $\beta$ HB also die FOXO3A-vermittelte Bildung von antioxidativen Enzymen fördern, was im Einklang steht mit dem bereits beschriebenen antioxidativen Effekt von  $\beta$ HB, der über HCAR2, SIRT1 und FOXO3A die Bildung antioxidativer Enzyme fördert. HDAC hemmt außerdem den Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), einen neuronalen Wachstumsfaktor. Ein BDNF-Mangel in der Substantia nigra wird mit dem Untergang dopaminerger Neuronen in Verbindung gebracht. In Tiermodellen konnte bereits gezeigt werden, dass durch  $\beta$ HB HDAC gehemmt und die BDNF-Konzentration gesteigert werden kann, was schließlich wiederum mit einer höheren ATP-Bildung, verminderten Entzündungsprozessen und reduziertem Zelltod assoziiert ist (Norwitz et al., 2019). Die mit der Hemmung von HDAC verbundenen Effekte weisen demnach in eine ähnliche Richtung wie die übrigen Wirkmechanismen.

*NADPH-vermittelte Effekte.* Norwitz et al. (2019) weisen noch auf einen weiteren theoretischen Wirkmechanismus von  $\beta$ HB hin, der nicht in Abbildung 2 dargestellt ist. Er steht mit der vermehrten Bildung von NADPH in Verbindung, dass nicht nur, wie bereits beschrieben, Antioxidantien regeneriert, sondern auch Voraussetzung für die Synthese von Neurotransmittern ist. So begünstigt NADPH die Umwandlung von Dihydrobiopterin in Tetrahydrobiopterin, das als Coenzym an der Bildung von Dopamin, Noradrenalin, Serotonin und Melatonin beteiligt ist (Norwitz et al., 2019). Die Autoren diskutieren, dass durch  $\beta$ HB im Gegensatz zur gängigen medikamentösen Therapie mit Levodopa nicht nur auf das dopaminerge System eingewirkt werden kann, sondern dass auch Neurone angesprochen werden, in denen die Signalübertragung auf anderen Neurotransmittern basiert und die möglicherweise für nicht-motorische Parkinson-Symptome verantwortlich sein könnten (Tieu et al., 2003; Veech et al., 2019). Damit eröffnet sich eine Therapieoption, die in ihrer Breite über das Wirkspektrum von Levodopa hinausgehen könnte. Norwitz et al. (2019) betonen allerdings auch, dass diese Mechanismen bisher rein hypothetischer Natur sind und empirische Bestätigungen noch fehlen.

**Weitere Wirkmechanismen.** Es gibt Hinweise dafür, dass die KE erfolgreich zur Therapie von T2DM genutzt werden kann (Hallberg et al., 2018). Da T2DM als Risikofaktor für MP anzusehen ist, legt dies nahe, dass die KE auch vor MP schützen bzw. zur Therapie eingesetzt werden könnte. Zu erklären wäre ein entsprechender Effekt über die Reduktion einer bestehenden Insulinresistenz des Gehirns und eine bessere Glucose-Aufnahme und Energiebereitstellung. Dieser Mechanismus wird auch in Verbindung mit AD diskutiert (Paoli et al., 2014; Włodarek, 2019). Weiterhin könnte eine KE über verringerte Glucosekonzentrationen und Glycolyse-Raten dafür sorgen, dass Glykierungsprozesse verzögert ablaufen. Damit würden weniger AGEs entstehen, die zellschädigende Wirkungen im Gehirn entfalten und die Entstehung und das Fortschreiten von MP begünstigen.

#### 4.4 Wirksamkeit der ketogenen Ernährung bei Morbus Parkinson

Der folgende Abschnitt stellt klinische Studien vor, die die Wirksamkeit der klassischen KE bei MP untersuchen. Anschließend werden Studien behandelt, die andere methodische Ansätze verwenden und keine KE im eigentlichen Sinne untersuchen, dennoch aber Hinweise zur Beurteilung ihrer Wirksamkeit geben können. Eine Übersicht über alle Studien mit Patient\*innen mit MP gibt Tabelle 1.

Tabelle 1

##### Übersicht zu Studien mit Patient\*innen mit MP

Studie	Studiendesign	Vpn	Studien-dauer	Hauptergebnis	Studienab-brecher (VG)
Van Itallie et al., 2005	Interventionsstudie ohne KG	7	4 Wochen	UPDRS-Score verbessert	2 von 7
Phillips et al., 2018	Experiment (VG: KE, KG: low fat)	47	8 Wochen	MDS-UPDRS-Score in VG und KG verbessert	4 von 24
Koyuncu et al., 2020	Experiment (VG: KE, KG: normal)	74	12 Wochen	Sprachqualität in VG verbessert	3 von 37
Mischley et al., 2017	Querschnittsstudie	1053		Kokosölkonsum korreliert negativ mit MP-Schweregrad	-
Norwitz et al., 2020	Cross-over-Studie	14		Ausdauer bei Keton-ester-Gabe verbessert	-
Elbarbry et al., 2019	Interventionsstudie ohne KG	4	12 Wochen	Kein Effekt von KE auf Pharmakokinetik von Levodopa	-

**Studien zur Wirksamkeit der ketogenen Ernährung.** Van Itallie et al. (2005) untersuchten die Anwendbarkeit und Wirksamkeit der KE bei MP in einer 4-wöchigen Interventionsstudie mit fünf Patient\*innen (4 weiblich, 1 männlich) im Alter von 46 bis 74 Jahren ( $M = 60.8$  Jahre), die seit 0.5 bis 12 Jahren ( $M = 6.3$  Jahre) an MP erkrankt waren. Alle Vpn waren übergewichtig bzw. adipös; der BMI lag zwischen 28.4 und 35.9 kg/m<sup>2</sup> ( $M = 30.9$  kg/m<sup>2</sup>).

Die KE setzte sich aus 90 Energie% Fett, 8 Energie% Protein und 2 Energie% Kohlenhydraten zusammen. Der Fettanteil enthielt zu 31.3 % gesättigte (23 bis 38 %), 49.8 % (35 bis 65 %) einfach ungesättigte und 8.3 % (5 bis 13 %) mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Die Autoren waren bestrebt, so weit wie möglich gesättigte Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren zu ersetzen, um einen erwarteten Anstieg der Lipidspiegel durch eine hohe Zufuhr an gesättigten Fettsäuren zu begrenzen. Zum Anteil von n3- und n6-Fettsäuren der vorgegebenen Ernährung liegen keine Angaben vor. Die Umsetzung der KE wurde während der Untersuchung durch Ernährungsfachkräfte begleitet.

Wöchentlich wurden vor, während und am Ende der 28-tägigen Ernährungsumstellung über die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; Movement Disorder Society

Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003) unter anderem die mentale Leistungsfähigkeit, die Bewältigung von Alltagsaktivitäten und motorische Fähigkeiten erfasst. Ebenso wurden Serumspiegel von Ketonen, Gesamtcholesterin, Glucose, Insulin und Harnsäure gemessen.

Während des Untersuchungszeitraums nahm das Körpergewicht der Vpn zwischen 4.1 und 9.5 kg ( $M = 6.1$  kg) ab. Der Gesamtscore des UPDRS fiel bei den Vpn nach 28 Tagen mit KE um durchschnittlich 43.4 % (21 bis 81 %). Die Autoren berichten, dass sich u.a. Symptome wie Ruhetremor, Freezing und Gleichgewicht, aber auch das Energieniveau und die Stimmung der Patienten verbesserten.

Im Gegensatz zu van Itallie et al. (2005) führten Phillips, Murtagh, Gilbertson, Asztely und Lynch (2018) eine randomisierte, kontrollierte Studie durch, bei der sie die Wirksamkeit der KE im Vergleich zu einer fettarmen Ernährung (low fat) prüften. Hierfür wurden 47 Patienten\*innen einer der beiden Ernährungsweisen zugeordnet, für die sie Ernährungspläne erhielten, die sie über 8 Wochen befolgen sollten. Zum einen wurden Ernährungspläne mit einem Energiegehalt von 1750 kcal entwickelt. Die aufgenommene Energie stammte in der low fat-Gruppe zu ca. 23 % aus Fett, ca. 18 % aus Protein und 59 % aus Kohlenhydraten. In der KE-Gruppe stammten dagegen ca. 79 % der Energie aus Fett, 17 % aus Protein und 4 % aus Kohlenhydraten. Zum anderen konnte nach Belieben auch mehr gegessen werden. Diese zusätzliche Nahrung enthielt in der low fat-Gruppe 8 % der Energie aus Fett, 5 % aus Protein und 87 % aus Kohlenhydraten, während die Anteile in der KE-Gruppe bei 91, 5 und 4 % lagen. Ähnlich wie bei der Studie von van Itallie et al. (2005) erhielten die Vpn umfangreiche ernährungsfachliche Unterstützung bei der Umsetzung.

Die Vpn maßen täglich vor dem Schlafengehen Glucose- und Keton-Spiegel. An zwei Terminen vor (Baseline-Erhebung) sowie nach 4 Wochen während und nach 8 Wochen am Ende der Ernährungsintervention wurden der MDS-UPDRS-Score mit der revidierten UPDRS (Goetz et al., 2008) und das Körpergewicht gemessen, sowie ein umfangreicheres Spektrum an Stoffwechselfparametern (Harnsäure, HbA1c, CRP, Triglyceride, HDL-, LDL- und Gesamtcholesterin).

Von der Baseline-Erhebung zum Ende der Ernährungsintervention verbesserten sich beide Ernährungsgruppen signifikant in Bezug auf die meisten Teilbereiche des MDS-UPDRS. Die KE-Gruppe zeigte allerdings eine größere signifikante Abnahme der nichtmotorischen Symptome (z.B. kognitive Beeinträchtigungen, Schläfrigkeit oder Schmerzen) um 41 %, in der low fat-Gruppe betrug sie dagegen nur 11 % ( $p < .001$ ). Motorische Komplikationen nahmen nur in der KE-Gruppe signifikant von der Baseline- zur Abschlusserhebung ab (Innergruppenvergleich über die Zeit), nicht aber in der low fat-Gruppe. Allerdings fiel der

Unterschied zwischen den Veränderungen beider Gruppen (Intergruppenvergleich) nicht signifikant aus ( $p = .32$ ). In Bezug auf die Skalen motor daily living experiences und motor examination verbesserten sich beide Gruppen signifikant, ohne dass es signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen gab.

In der KE-Gruppe nahmen das durchschnittliche Körpergewicht und der BMI im Untersuchungszeitraum signifikant ab (83.7 vs. 79.3 kg bzw. 27.8 vs. 26.3 kg/m<sup>2</sup>), was ähnlich in der low fat-Gruppe zu beobachten war (78.1 vs. 73.3 kg bzw. 26.9 vs. 25.3 kg/m<sup>2</sup>). Bezüglich der Abnahme von Körpergewicht und BMI bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Koyuncu, Fidan, Toktas, Binay und Celik (2020) untersuchten in einer weiteren randomisierten, kontrollierten Studie den Effekt einer KE auf die Sprachqualität von Patienten mit MP. Hierfür wurden 74 Vpn zwei Untersuchungsbedingungen zugewiesen: einer Gruppe mit KE und einer Gruppe mit regulärer Ernährungsweise. Je 34 Vpn nahmen bis zum geplanten Ende an der 3-monatigen Untersuchung teil, 25 Männer und 9 Frauen im Alter zwischen 56 und 78 Jahren ( $M = 64.2$  Jahre) in der KE-Gruppe, und 24 Männer und 10 Frauen in der Gruppe mit regulärer Ernährung (57 bis 81 Jahre,  $M = 69.7$  Jahre). Als reguläre Ernährungsweise sehen die Autoren eine Ernährung an, bei der typischerweise um 30 % der aufgenommenen Energie aus Fetten stammt, während bei einer KE dieser Anteil bis zu 90 % der Energie ausmache. Weitere, detailliertere Angaben zu Vorgaben der Ernährung und zur praktischen Umsetzung machen die Autoren nicht. Vor und nach der 3-monatigen Interventionsphase wurde die Selbstwahrnehmung der Patient\*innen zur Sprachqualität über 10 Items des Voice Handicap Index-10 (VHI-10; Beispielitem: „My voice makes it difficult for people to hear me“, Rosen, Lee, Osborne, Zullo, & Murry, 2004, p. 1554) erfasst. Vor Beginn der Ernährungsintervention lag der durchschnittliche VHI-10-Score bei 21.2 ( $SD = 4.9$ ) in der KE-Gruppe und bei 22.2 ( $SD = 5.1$ ) in der Gruppe mit regulärer Ernährung. Nach 3 Monaten war ein signifikant niedrigerer VHI-10-Score in der KE-Gruppe ( $M = 5.3$ ,  $SD = 1.2$ ,  $p < .01$ ) zu verzeichnen, während in der Vergleichsgruppe kein signifikanter Abfall zu beobachten war ( $M = 20.9$ ,  $SD = 4.8$ ,  $p = .18$ ). Auch einzeln betrachtet zeigte sich für alle 10 Items eine signifikante Abnahme in der KE-Gruppe und keine signifikante Abnahme in der Vergleichsgruppe. Inwiefern neben dem VHI-10-Score noch weitere Daten in der Studie erhoben wurden, insbesondere physiologische Parameter, wird von Koyuncu et al. (2020) nicht berichtet.

**Weitere Studien.** Im Rahmen einer MCT-KE (Erickson & Boscheri, 2016), bei der der Fettanteil gegenüber der klassischen KE verringert und der Kohlenhydratanteil erhöht wird, aber auch als Ergänzung zu einer herkömmlichen Ernährungsweise werden MCT genutzt, die bevorzugt in Ketone umgewandelt werden. Für AD zeigte sich, dass MCT die Ausbildung einer Ketose fördern und die kognitive Leistungsfähigkeit verbessern können (Avgerinos,

Egan, Mattson, & Kapogiannis, 2020). Für MP ergab eine Querschnittsstudie mit 1053 Patient\*innen, dass der per Fragebogen ermittelte Schweregrad der Erkrankung negativ mit der Aufnahmehäufigkeit von natürlichem Kokosöl assoziiert war (Mischley, Lau, & Bennett, 2017). Dies kann einerseits durch den hohen MCT-Gehalt von Kokosöl und die dadurch geförderte Ketonbildung erklärt werden. Andererseits machen die Autoren deutlich, dass Kokosöl auch weitere Inhaltsstoffe enthält (wie z.B. Polyphenole oder Tocopherol), die ebenfalls therapeutisch wirksam sein könnten.

Neben der endogenen Synthese von Ketonen im Rahmen einer klassischen ketogenen Diät oder einer hohen Zufuhr an MCT können therapeutisch wirksame Ketone auch exogen in Form von Ketonestern zugeführt werden. Den Einfluss von oral zugeführten Ketonestern auf die Ausdauerleistungsfähigkeit von 14 Patient\*innen mit MP (Alter:  $M = 62.2$ ,  $SD = 1.5$  Jahre) untersuchten Norwitz et al. (2020) in einer Placebo-kontrollierten randomisierten Crossover-Studie. Hierbei wurde geprüft wie sich ein Ketonester- und Kohlenhydrat-haltiges Getränk (KEST+KH) im Vergleich zu einem isokalorischen Kohlenhydrat-haltigen Getränk (KH) auf die Dauer auswirkt, für die die Vpn eine individuell festgelegte aerobe Belastung auf dem Fahrradergometer durchhalten konnten. Das Getränk wurde 30 min vor Belastung verabreicht. In der KEST+KH-Bedingung waren  $\beta$ HB und Glucose vor und nach dem Belastungstest gegenüber der KH-Bedingung erhöht, der RER (respiratory exchange ratio) dagegen niedriger, was einen erhöhten Fettumsatz anzeigt. In der KEST+KH-Bedingung konnten die Vpn die Belastung im Mittel 24 % ( $SD = 9$  %) länger durchhalten als unter der Kontrollbedingung. Die Autoren sehen dies als Beleg dafür an, dass Ketonester die Ausdauerleistungsfähigkeit bei MP steigern können. Diese ermöglichen es den Patient\*innen länger körperlich aktiv zu sein, was sich auf die Therapie und den Krankheitsverlauf günstig auswirken sollte (Norwitz et al., 2020).

#### **4.5 Nebenwirkungen der ketogenen Ernährung**

**Nebenwirkungen in anderen Anwendungsfeldern.** Umfangreiche Erfahrungen zu Nebenwirkungen der KE liegen vor allem in Verbindung mit der Therapie von Epilepsie vor. Erickson und Boscheri (2016) geben einen Überblick über die Häufigkeit von Nebenwirkungen der klassischen ketogenen Diät. Die beiden mit Abstand häufigsten Nebenwirkungen sind danach Hypercholesterinämie, die bei 59 % der Patient\*innen auftritt, und gastrointestinale Beschwerden, die sich bei 12-50 % der Fälle z.B. in Form von Durchfall, Erbrechen oder Obstipation zeigen. Ebenfalls häufig ist eine Hyperurikämie zu beobachten (2-26 % der Fälle). Angaben zur Häufigkeit liegen ebenfalls für Nierensteine (3-7 %), Hypomagnesiämie (5 %), Hypokalzämie (2 %), verminderte Aminosäurespiegel und Azidose (je 2-5 %) vor. Nach Erickson und Boscheri (2016) werden zwar noch weitere Nebenwirkungen berichtet,



diese sind aber entweder sehr selten oder es liegen keine Angaben zur Häufigkeit des Auftretens vor bzw. die Berichte sind nur anekdotischer Art.

Einige Studien zeigen, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen mit der Dauer der Anwendung der KE verbunden ist. So stellten Phillips et al. (2021) in einer Studie mit Patient\*innen mit AD fest, dass negative Effekte wie Gereiztheit der Vpn nach 12 Wochen nur noch halb so häufig zu verzeichnen waren wie nach 6 Wochen. Die Autoren sehen dies als Gewöhnungseffekt an die Ernährungsweise an. Eine mit der Anwendungsdauer steigende Toleranz und Verträglichkeit gegenüber der KE wurde auch bei dem mehrjährigen Einsatz der KE bei Kindern mit Epilepsie beobachtet (Groesbeck, Bluml, & Kossoff, 2006) und spricht dafür, dass Gewöhnungs- und Anpassungseffekte die Nebenwirkungen reduzieren können. In Bezug auf Mangelzustände und Hypercholesterinämie und ist kein solcher Anpassungseffekt zu erwarten, weshalb auf diese Risiken und Nebenwirkungen im Folgenden bzw. an späterer Stelle eingegangen wird.

**Nebenwirkung Nährstoffmangel.** Gelegentlich wird betont, dass die KE aufgrund ihrer Einseitigkeit und des geringen Obstkonsums mit einem erhöhten Risiko von Nährstoffmangel verbunden und deswegen nicht zu empfehlen sei (z.B. Erickson, Buchholz, & Hübner, 2017; Och et al., 2017). Dass diese Annahme nicht in allen Fällen zutrifft, zeigt eine Untersuchung von M. K. Taylor, Swerdlow, Burns und Sullivan (2019). In der Studie zur KE bei Patient\*innen mit AD wurden über 3-Tages-Ernährungsprotokolle die gegessenen Nahrungsmittel erhoben, einmal während der Baselinephase mit normaler Ernährung und zweimal innerhalb von zwei Monaten mit KE. Die gegessenen Lebensmittel wurden auf ihren Nährstoffgehalt analysiert. Zwar erreichte die Aufnahme von einigen Mikronährstoffen nicht die Zufuhrempfehlungen, allerdings gab es kaum Unterschiede zwischen der KE und der Baseline-Ernährung. Die Manganzufuhr war bei KE niedriger als vorher, die Vitamin K- und Cholin-Zufuhr dagegen höher. Stärkehaltige Nahrungsmittel und Obst wurden im Rahmen der KE erwartungsgemäß weniger gegessen, der Konsum von nicht-stärkehaltigem Gemüse hatte dagegen um drei Portionen pro Tag zugenommen. Die Studie weist darauf hin, dass die Zusammensetzung einer KE bei entsprechender Auswahl an nährstoffreichen Nahrungsmitteln nicht mit einer geringeren Nährstoffdichte verbunden sein muss.

**Nebenwirkungen bei Morbus Parkinson.** In Bezug auf MP liefern die drei Studien von van Itallie et al. (2005), Phillips et al. (2018) und Koyuncu et al. (2020) Hinweise zu Nebenwirkungen der KE:

Die durchschnittlichen Gesamtcholesterin-Konzentrationen waren in der Studie von van Itallie et al. (2005) nicht signifikant erhöht. Nur bei einer Patientin mit Adipositas (BMI:  $M = 31.3 \text{ kg/m}^2$ ) und schon bei Untersuchungsbeginn vorliegender Hypercholesterinämie

kam es zu einem weiteren Anstieg des Gesamtcholesterins um 30 % von 6.5 auf 8.4 mmol/l. Differenzierte Werte wie die Konzentrationen von LDL- und HDL-Cholesterin oder Triglyzeriden wurden nicht erhoben und sind daher nicht bekannt. Eine weitere Patientin musste aufgrund einer gesteigerten Dyskinesie im Untersuchungszeitraum die Dosierung ihrer Medikation (Carbidopa und Levodopa) reduzieren.

Die 8-wöchige Ernährungsintervention in der Studie von Phillips et al. (2018) führte in der Gruppe mit KE zu einem signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins. Das als Schutzfaktor angesehene HDL-Cholesterin stieg jedoch ebenfalls signifikant an. In der low fat-Gruppe nahmen die Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentrationen ab, allerdings fiel ebenso die HDL-Cholesterinkonzentration signifikant. Für Harnsäure zeigte sich in der KE-Gruppe eine signifikante Zunahme, während die Werte in der low fat-Gruppe nach 8 Wochen signifikant niedriger ausfielen. Im Intergruppenvergleich dieser Veränderungen waren alle genannten Unterschiede als signifikant zu betrachten. In Bezug auf Triglyzeride waren keine signifikanten Veränderungen nach 8 Wochen innerhalb der Gruppen feststellbar und es bestand auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In der KE-Gruppe traten mehrere unerwünschte Nebenwirkungen auf. Zu den Symptomen, die bei mehr als 25 % der Fälle zu beobachten waren, zählten verschlimmelter Tremor und Rigor (bei 50 % in den ersten vier Wochen, bei 29% in den zweiten vier Wochen), gesteigerte Reizbarkeit (33 %, 8 %) und Übelkeit (29 %, 13 %). Da in der ersten Hälfte der Untersuchung mehr Personen von den Symptomen betroffen waren als in der zweiten Hälfte, könnten sie möglicherweise als anfängliche Nebenwirkungen angesehen werden, die mit der Zeit abnehmen. In der low fat-Gruppe traten diese Nebenwirkungen seltener auf, allerdings berichteten die Personen dort von übersteigertem Hungergefühl (22 %, 26 %), was in der KE-Gruppe seltener und in der zweiten Hälfte nur bei einer Vp auftrat (17 %, 4 %).

Koyuncu et al. (2020) berichten, dass bei 3 der ursprünglich 37 Patient\*innen, die der Gruppe mit KE zugewiesen wurden, Beschwerden in Form von gastrointestinalen Problemen wie Durchfall oder Übelkeit auftraten. In der gleichgroßen Vergleichsgruppe wurde dies für zwei Vpn berichtet, wobei eine weitere Person der Vergleichsgruppe Herzrhythmus-Beschwerden bekam. Weitere Probleme und Nebenwirkungen wurden nicht berichtet, physiologische Parameter, die Nebenwirkungen oder Risiken anzeigen könnten, wurden nicht untersucht.

Da keine Studien zu längerer Anwendung der KE bei Parkinson vorliegen, gibt es keine Erkenntnisse dazu, inwiefern Anpassungseffekte langfristig zur (weiteren) Abnahme von Nebenwirkungen führen bzw. welche Nebenwirkungen erst im späteren Verlauf einer lang-

andauernden KE auftreten würden. Langzeiteffekte sind auch in Bezug auf die veränderten Parameter des Lipid-Stoffwechsels wichtig, die in den MP-Studien von van Itallie et al. (2005) und Phillips et al. (2018) bzw. generell bei KE (Erickson & Boscheri, 2016) zu beobachten waren. Hohe Serumcholesterin-Spiegel werden nach der von Keys entwickelten Diet-heart hypothesis mit einem erhöhten kardio-vaskulären Risiko in Verbindung gebracht (Keys et al., 1984). Allerdings wird die Gültigkeit dieser Hypothese zunehmend in Frage gestellt (z.B. Ramsden et al., 2016). Inwiefern die in Verbindung mit der KE zu beobachtenden hohen Gesamt- und LDL-Cholesterin-Werte bei MP zu einem Anstieg des kardio-vaskulären Risikos und bspw. der Häufigkeit von Herzinfarkten und Schlaganfällen führt, ist aufgrund der fehlenden Daten unklar. Vor dem Hintergrund dieses Erkenntnisdefizits sind Studien zum Zusammenhang von Cholesterin-Stoffwechsel, hoher Fettaufnahme und Arteriosklerose bei Vpn ohne MP aufschlussreich.

**Relevanz von Hypercholesterinämie als Risikofaktor.** Koba et al. (2008) konnten bei 482 Patient\*innen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) zeigen, dass bei schwerer KHK höhere LDL-Spiegel vorlagen als bei mittelschwerer Ausprägung. Gleichzeitig zeigte sich auch, dass bei schwerer KHK nur die Unterfraktion der small dense LDL-Partikel (sdLDL-C) gegenüber der mittelschweren KHK erhöht waren, nicht jedoch die Fraktion der large buoyant LDL-Partikel (lbLDL-C). Entsprechend korrelierte in einer weiteren Studie (Shoji et al., 2009) nur der sdLDL-C-Spiegel signifikant positiv mit der Dicke der Carotisintima ( $r = .441$ ), während lbLDL- und Gesamtcholesterin nicht und HDL-C signifikant negativ mit der Intimadicke korrelierten ( $r = -.275$ ). Im Hinblick auf kardio-vaskuläre Erkrankungen ist demnach sdLDL-C, nicht aber lbLDL-C als problematisch anzusehen. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass schon kurzfristige Änderungen des Fett- und Kohlenhydratgehalts der Nahrung mit einer Veränderung der sdLDL-C- und lbLDL-C-Spiegel einhergehen. Hierbei zeigte sich, dass ein höherer Kohlenhydrat- und niedrigerer Fettgehalt zu hohem sdLDL-C und niedrigem lbLDL-C führt. Ein höherer Fett- und gleichzeitig niedrigerer Kohlenhydratgehalt führt dagegen zwar zu hohem lbLDL-C (und damit LDL- und Gesamtcholesterin), andererseits aber zu niedrigem sdLDL-C (Guay, Lamarche, Charest, Tremblay, & Couture, 2012; Krauss, 2005; Krauss, Blanche, Rawlings, Fernstrom, & Williams, 2006) und gleichzeitig zu hohem HDL-C (Volek, Fernandez, Feinman, & Phinney, 2008), was vor dem Hintergrund der oben genannten Studien (Koba et al., 2008, Shoji et al., 2009) im Hinblick auf arteriosklerotische Veränderungen günstig erscheint.

Eine Studie mit 235 Frauen nach der Menopause liefert einen weiteren Beleg, dass ein höherer Fettgehalt in der Nahrung in Bezug auf die Entstehung von Arteriosklerose unbedenklich sein könnte, auch wenn in der Studie keine ketogene Diät, sondern Ernährungsweisen mit moderatem Fettgehalt untersucht wurden: Mozaffarian, Rimm und Herrington (2004)

untersuchten die Koronargefäße ihrer Vpn mittels quantitativer Angiographie im Abstand von 3.1 Jahren. Veränderungen des minimalen Gefäßdurchmessers wurden in Relation zur Aufnahme von Makronährstoffen analysiert. Hierbei zeigte sich, dass das Quartil der Vpn mit der niedrigsten Aufnahme an gesättigten Fettsäuren die größte Abnahme des minimalen Gefäßdurchmessers im Beobachtungszeitraum aufwies, das Quartil mit der höchsten Aufnahme an gesättigten Fettsäuren dagegen keine Abnahme zeigte. In Bezug auf die Kohlenhydrat-Aufnahme zeigte sich das umgekehrte Bild: Je höher die Aufnahme an Kohlenhydraten ausfiel, umso mehr nahm der Durchmesser der Koronargefäße ab. Die Autoren machten Kohlenhydrate für das Fortschreiten der Koronarsklerose verantwortlich, während gesättigte Fette dieser entgegenwirkten.

Dass das mit dem hohen Fettgehalt der KE zusammenhängende hohe LDL-C und Gesamtcholesterin möglicherweise auch in anderer Hinsicht gar keine unerwünschte Nebenwirkung darstellen könnte, ist aufgrund weiterer Arbeiten zu vermuten, die Cholesterin als Risiko-Faktor für MP untersuchen. So zeigen mehrere Studien, dass das Risiko an MP zu erkranken sowohl mit dem Gesamtcholesterin als auch dem LDL-C zusammenhängt, und zwar dahingehend, dass hohe Cholesterin-Werte das Parkinson-Risiko reduzieren (de Lau, Koudstaal, Hofman, & Breteler, 2006; Huang, Abbott, Petrovich, Mailman, & Ross, 2008).

**Effekte auf die Pharmakokinetik von Levodopa.** Levodopa ist die Standardmedikation bei MP. Da ein hoher Nahrungsfettgehalt die Resorption von Medikamenten beeinflussen kann, haben Elbarbry, Nguyen, Mirka, Zwickey und Rosenbaum (2019) die Auswirkungen einer KE auf die Pharmakokinetik von Levodopa untersucht (s. auch Tab. 1). Hierfür wurde eine Methode zur Bestimmung des Plasmagehalts von Levodopa mit einem Verfahren der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography) unter Verwendung von ultraviolettem Licht (HPLC-UV) entwickelt und als einfach anwendbar und zuverlässig bestätigt. Bei vier Vpn mit MP wurde vor Beginn und nach 12 Wochen mit KE die Plasmakonzentration von Levodopa nach oraler Gabe von 200 mg im zeitlichen Verlauf über 6 Stunden bestimmt. Nach 80-100 min wurden die höchsten Konzentrationen gemessen, die anschließend mit einer Halbwertszeit zwischen ca. 70-80 min wieder abnahmen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten. Die Autoren schließen daraus, dass eine KE die Pharmakokinetik von Levodopa nicht beeinflusst, in diesem Sinne also keine Nebenwirkungen hat. Anzumerken ist hier, dass die Untersuchung nach einem 12-stündigen Fasten über Nacht durchgeführt wurde und die Autoren keine Angaben zur Aufnahme von Nahrung nach Gabe von Levodopa machen. Es kann nur vermutet werden, dass die gesamte Analyse der Pharmakokinetik im nüchternen Zustand erfolgte, akute Nahrungsaufnahme hier also keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik haben konnte.

## 4.6 Adhärenz bei ketogener Ernährung

Der Erfolg einer Therapie wie der KE ist nicht allein von der therapeutischen Wirksamkeit, sondern auch von der Umsetzung der Therapie im Alltag abhängig. Der Begriff der Compliance, der die Befolgung der Therapieanweisung durch den Patienten in den Mittelpunkt rückt und durch ein passives Patientenbild gekennzeichnet ist, wurde weitgehend durch das Konzept der Adhärenz abgelöst (World Health Organization, 2003): Adhärenz bezieht sich zwar auch auf die Übereinstimmung von Patientenverhalten und therapeutischer Empfehlung, sieht aber den Patienten als gleichberechtigten Partner an. Adhärenz ist außerdem als mehrdimensionales Konzept zu verstehen. Danach ist eine hohe Adhärenz nicht nur vom Patienten abhängig, wie z.B. von seinem Wissen, seinen Handlungsmöglichkeiten oder seinem Willen zur Therapietreue. Auch Faktoren des Gesundheitssystems (z.B. Unterstützung und Kompetenz des medizinischen Personals), sozioökonomische Faktoren (z.B. Einkommen und soziale Unterstützung), krankheitsbezogene Faktoren (z.B. Schwere der Beeinträchtigungen und des Verlaufs) und mit der Therapie verbundene Faktoren (z.B. Aufwand und Komplexität der damit verbundenen Handlungen) beeinflussen die Umsetzung und damit den Therapieerfolg.

Die Umsetzung einer KE ist mit erheblichen Herausforderungen verbunden, da die Lebensmittelauswahl auf weitgehend kohlenhydratfreie Lebensmittel beschränkt ist. Einkauf und die Nahrungszubereitung setzen im Rahmen einer so restriktiven Ernährungsweise entsprechendes Wissen voraus und können auch mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand verbunden sein. Die hohen Anforderungen, die die erfolgreiche Implementation einer KE mit sich bringt, treffen bei MP auf ggf. stark eingeschränkte Handlungsmöglichkeiten der Erkrankten und erfordern so entsprechende soziale und institutionelle Unterstützung, um den Therapieerfolg sicherzustellen. Im Folgenden werden die vorliegenden Erkenntnisse zur Adhärenz in Bezug auf die KE bei MP vorgestellt. Gemessen werden kann die Adhärenz im vorliegenden Fall über Abbruchraten bei wissenschaftlichen Interventionsstudien zur KE, Berichte zur Umsetzung der Ernährungsvorgaben in Rahmen solcher Studien sowie Daten zu gemessenen Keton-Spiegeln bei Patient\*innen, die sich ketogen ernähren sollten.

In der Studie von van Itallie et al. (2005) wurden anfänglich sieben MP-Patient\*innen eingeschlossen. Fünf Personen nahmen bis zum geplanten Abschluss an der Untersuchung teil. Zwei Personen brachen die Untersuchung vorzeitig ab, eine Person aufgrund eines familiären Ereignisses, das nicht in Verbindung mit der Studie bzw. der KE stand, eine weitere Person aufgrund von Problemen, die vorgegebenen Mahlzeiten zuzubereiten. Ein Abbruch steht damit also in Verbindung mit Problemen der Umsetzbarkeit der KE im Alltag.

Von den fünf bis zum Abschluss verbliebenen Vpn wich eine Patientin während der letzten 10 Tage gelegentlich von den Ernährungsvorgaben ab, was sich in Glucose- und Insulin-Anstiegen und einem Abfall der Keton-Konzentrationen zeigte. Eine weitere Vpn hatte zwar Probleme beim konsequenten Befolgen der Vorgaben, die Keton-Konzentrationen blieben aber dennoch in einem erhöhten Bereich zwischen 1.13 und 1.56 mmol/l. Bei den drei übrigen Vpn, für die eine hohe Adhärenz vorlag, zeigten sich Keton-Konzentrationen zwischen 4.8 und 8.9 mmol/l ( $M = 6.6$  mmol/l).

In der Studie von Phillips et al. (2018), die KE und low fat-Ernährung miteinander verglichen hat, wurden ursprünglich 47 Vpn den beiden Versuchsbedingungen (KE: 24, low fat: 23) zugewiesen. Zwei bzw. eine Vpn stieg aus der Studie schon vor Beginn der Ernährungsintervention aus Gründen aus, die damit nicht in Verbindung standen. Von den je 22 Vpn mussten zwei Personen in der KE-Gruppe die Studie wegen nicht tolerierbarer Nebenwirkungen (gesteigerter Tremor bzw. Steifigkeit) und zwei weitere aus anderen Gründen vorzeitig beenden. In der low fat-Gruppe beendeten zwei Vpn die Studie vorzeitig, davon eine aus finanziellen oder organisatorischen Gründen, die mit der Ernährungsweise in Verbindung standen.

In der KE-Gruppe lagen während der Intervention signifikant erhöhte abendliche Keton-Konzentrationen ( $M = 1.15$  mmol/l,  $SD = 0.59$  mmol/l) im Vergleich zur low fat-Gruppe ( $M = 0.16$  mmol/l,  $SD = 0.05$  mmol/l) vor. Die Blutglucose-Konzentrationen waren dagegen in der KE-Gruppe signifikant niedriger ( $M = 5.70$  mmol/l,  $SD = 1.20$  mmol/l) als in der low fat-Gruppe ( $M = 6.28$  mmol/l,  $SD = 0.73$  mmol/l).

In der Studie von Koyuncu et al. (2020) beendeten drei von 37 Vpn die KE vor Ablauf der 3 Monate aufgrund von Nebenwirkungen, die mit der Ernährung in Verbindung stehen könnten. Die Studie gibt keine Hinweise dazu, inwiefern die praktische Umsetzung der KE mit Problemen verbunden war, beispielsweise Einkaufen und Zubereitung der Nahrung. Ebenso wenig wird allerdings über die genauen Bedingungen berichtet, unter denen die Vpn die KE anwenden sollten und inwiefern sie hierbei unterstützt wurden. Für eine umfassende Beurteilung der Adhärenz wären weitere Informationen zu den Untersuchungsbedingungen notwendig. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Studienteilnahme führte, war in der Vergleichsgruppe mit regulärer Ernährung identisch, so dass diese Studie keine Hinweise liefert, dass die KE aufgrund von Nebenwirkungen mit einer geringeren Adhärenz verbunden ist.

Fasst man die drei Studien von van Itallie et al. (2005), Philipps et al. (2018) und Koyuncu et al. (2020) zusammen, dann haben 11 von 68 Vpn (16 %) die Studienteilnahme bzw. KE vorzeitig beendet, davon 6 (9 %) wegen Nebenwirkungen oder anderen Faktoren,

die mit der KE in Verbindung stehen. In den Kontrollgruppen beendeten 6 von 60 Vpn (10 %) die Studienteilnahme vorzeitig. Andersherum konnten 84 % der Studienteilnehmer die KE bis zum geplanten Ende umsetzen.

Studien zur Adhärenz bei einer längeren Anwendungsdauer der KE liegen für MP nicht vor. Auch wenn Erfahrungen mit Kindern mit Epilepsie nur eingeschränkt auf Erwachsene bzw. ältere Menschen mit MP übertragbar sind, zeigen die langjährigen Erfahrungen mit der KE in der Therapie von Epilepsie jedoch, dass eine KE zumindest grundsätzlich langfristig umsetzbar ist:

Hemingway, Freeman, Pillas und Pyzik (2001) befragten Familien von 107 von ursprünglich 150 Kindern, nachdem diese 3 bis 6 Jahre vorher im Alter zwischen 4 Monaten und 16 Jahren (*Mdn* = 5.3 Jahre) eine KE begonnen hatten. 83 Kinder (55 %) blieben für 12 Monate bei der KE, 58 für 2 Jahre, 30 für 3 Jahre, 19 für 4 Jahre, 15 für mehr als 4 Jahre und 1 Kind für 6.5 Jahre. Das Befolgen der Diät über 12 Monate war an die therapeutische Effektivität gebunden. Für 27 Personen, die die KE im zweiten Jahr oder später beendeten, wurde angegeben, dass der Therapieerfolg hierfür verantwortlich und eine KE nicht mehr notwendig gewesen sei. 39 % der 107 befragten Eltern waren mit der KE extrem zufrieden und 90 % würden sie anderen Eltern empfehlen.

Kang, Chung, Kim und Kim (2004) untersuchten 129 Kinder, die anfangs 64.9 Monate (*SD* = 59.3 Monate) alt waren und über 12.0 Monate (*SD* = 10.1 Monate) ketogen ernährt wurden. Von 93 Kindern (72 %), die nach Aufnahme der KE entweder anfallsfrei waren oder bei denen die Anfallshäufigkeit um mehr als 50 % abnahm, konnten 40 % die KE erfolgreich fortführen, was einem Anteil von 29 % der anfangs eingeschlossenen Patient\*innen entspricht. 18 Personen beendeten die KE trotz wirksamer Anfallsreduktion wegen Unverträglichkeit der Diät, 20 wegen anderer Komplikationen und 3 Personen stiegen aus der Studie aus.

In einer Nachverfolgung von 328 Patienten, die zwischen 1993 und 1999 eine KE aufnahmen, konnten Groesbeck et al. (2006) 28 Patient\*innen untersuchen, die zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 7 und 23 Jahren alt waren und eine KE über 6 bis 12 Jahre (*Mdn* = 7.75 Jahre) anwendeten. 19 Patient\*innen wendeten die KE zum Untersuchungszeitpunkt immer noch an. Die anderen neun Personen beendeten die KE nach 6 Jahren aus unterschiedlichen Gründen, wie Wachstumsproblemen (2 Vpn), mangelnder Effektivität (2), Anfallsfreiheit (2), zu hoher Einschränkungen (1), Tod (1) oder aus unbekanntem Gründen (1). Die Autoren stellen fest, dass das Verfolgen der restriktiven Diät mit einem hohen therapeutischen Nutzen einhergeht, in diesem Fall mit einer deutlichen Reduktion der Anfallshäufigkeit um mehr als 90 % bei den meisten Patient\*innen.

### 5.1 Inhaltlich-theoretische Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob die KE eine geeignete Therapieoption bei MP darstellt. Hierfür wurden vier Forschungsfragen zu Wirkmechanismen, zur Wirksamkeit, zu Nebenwirkungen und Adhärenz der KE formuliert, die anhand eines Literaturreviews beantwortet werden sollten.

**Wirkmechanismen.** Die Frage der Wirkmechanismen der KE ist eng mit den pathophysiologischen Mechanismen von MP und den ernährungsphysiologischen Kennzeichen der KE verbunden, die gemeinsam betrachtet werden müssen. In Kapitel 2.1 wurde deutlich, dass die Entstehung von MP mit vielfältigen physiologischen Prozessen in Verbindung steht. Wesentliche Kennzeichen dieser Prozesse sind die Aggregation fehlgefalteter Proteine, neuronaler Energiemangel, gesteigerter oxidativer Stress und chronische Entzündungsprozesse. Jedes einzelne dieser Kennzeichen kann aus einer theoretischen Perspektive schon für sich genommen für neurodegenerative Prozesse verantwortlich gemacht werden. Ein einzelnes Merkmal als Verursacher zu identifizieren ist auf Basis der vorliegenden und vorgestellten Arbeiten zumindest derzeit noch nicht möglich. Vor dem Hintergrund der Wechselbeziehungen der genannten Merkmale und der zugrundeliegenden Prozesse erscheint es zumindest unwahrscheinlich, überhaupt einen einzigen verantwortlichen Faktor ausmachen zu können, der im Allgemeinen bei MP als Ursache anzusehen wäre. Vielmehr sprechen die Beziehungen der beteiligten Prozesse untereinander dafür, dass bei MP eine komplexe metabolische und immunologische Dysfunktion vorliegt, die zwar durch verschiedene Ursachen hervorgerufen worden sein kann, sich aber im weiteren Krankheitsverlauf aufrechterhält, wenn z.B. inflammatorische Prozesse oxidativen Stress hervorrufen, dadurch Mitochondrien schädigen, einen Energiemangel hervorrufen und fehlgefaltete Proteine akkumulieren lassen, wodurch schließlich wiederum oxidativer Stress oder Entzündungsprozesse befördert werden und schließlich Neuronen degenerieren. Jeder einzelne Prozess hätte den Kreislauf theoretisch allein auslösen können. Nicht auszuschließen ist außerdem, dass auch andere als die hier und in Kapitel 2.1 diskutierten Prozesse, z.B. Intoxikationen, das neurodegenerative Geschehen auslösen könnten.

Ebenso vielfältig wie die Pathomechanismen stellen sich auch die Wirkungen dar, die eine KE auf neuronaler Ebene haben kann. Das Modell von Norwitz et al. (2019) fasst wesentliche Aspekte zusammen (s. Abb. 2) und in Kapitel 2.3 wurden Arbeiten zu den Wirkmecha-



nismen genauer dargestellt: Als wesentlicher Wirkfaktor der KE ist danach  $\beta$ HB anzusehen. Es dient dem Gehirn nicht nur als Energiequelle und kann damit einen Energiemangel bei Atmungskettendefekten oder Insulinresistenz kompensieren, um die Zellfunktion zu sichern.  $\beta$ HB und die Verstoffwechslung von  $\beta$ HB sichert die zelluläre Integrität auch durch eine geringere Zellschädigung, die aufgrund der geringeren ROS-Bildung oder einer Unterstützung der Regeneration antioxidativer Substanzen zu erwarten ist. Ebenso tragen die antiinflammatorischen, Apoptose hemmenden und Autophagie fördernden Wirkungen von  $\beta$ HB zur Zellintegrität bei. Durch niedrige Glucose-Spiegel und -Umsatzraten sollte die KE Neuronen auch über verminderte Glykierungsraten schützen, was im Modell von Norwitz et al. (2019) aber noch nicht berücksichtigt wird.

Wie schon im Zusammenhang mit den Pathomechanismen festzustellen ist, ist auch in Bezug auf die Wirkmechanismen der KE auf Basis der aktuellen Studienlage kein einzelner Wirkmechanismus als der entscheidende Mechanismus auszumachen. So kann nur angenommen werden, dass alle oder mehrere dieser Mechanismen zusammenwirken und sich ergänzen, und so Zellschäden und -tod verhindern und den neurodegenerativen Prozessen bei MP entgegenwirken könnten. Auch in Bezug auf die Wirkmechanismen ist nicht auszuschließen, dass weitere Mechanismen existieren, aber noch nicht identifiziert wurden. Schon auf Basis der aktuellen Studienlage ist jedoch festzustellen, dass für die in Kapitel 2.1 beschriebenen und hier zusammengefassten Pathomechanismen auch Wirkmechanismen bekannt sind, über die die KE theoretisch auf diese Pathomechanismen einwirken kann. Die Wirksamkeit der KE in Bezug auf die Therapie von MP kann demnach theoretisch auf vielfältige Weise erklärt werden, so wie es von Norwitz et al. (2019) modelliert wird. Festzuhalten ist auch, dass die theoretisch anzunehmenden Wirkmechanismen über eine symptomatische Therapie, wie sie standardmäßig über die Gabe von Levodopa erfolgt, hinausgehen. Levodopa kompensiert niedrige Neurotransmitterkonzentrationen, wirkt aber den zugrundeliegenden neurodegenerativen Prozessen nicht entgegen, so wie es im Fall der KE der Fall sein könnte. Dadurch eröffnet sich eine Therapieoption, die die medikamentöse Standardbehandlung ergänzen könnte.

**Wirksamkeit.** Um ein therapeutisches Vorgehen im Sinne der evidenzbasierten Medizin empfehlen zu können, sollte nicht nur ein Wirkmechanismus bekannt sein, sondern es sollte die Wirksamkeit auch in klinischen Studien nachgewiesen worden sein. Das Review der publizierten Studien zur Wirksamkeit der KE (Kap. 2.4) hat ergeben, dass bisher erst drei Studien zur Wirksamkeit der KE bei MP vorliegen und darüber hinaus nur wenige weitere Studien zu exogen zugeführten Ketonestern oder MCT bzw. Kokosöl. Auch wenn die Studienlage damit insgesamt noch als defizitär anzusehen ist, die Studien von unterschiedlicher

Qualität sind und z.T. verschiedene Aspekte untersuchen, so liefern sie doch erste Hinweise zur Wirksamkeit der KE bei MP:

Sowohl die als Pilotstudie anzusehende Studie von van Itallie et al. (2005) als auch die Studie von Philips et al. (2018) verwendeten mit der UPDRS bzw. MDS-UPDRS ähnliche diagnostische Fragebogen-Inventare. In beiden Gruppen kam es zu einer ähnlichen Reduktion der Gesamtscores in Höhe von 43.1 % bzw. 41 % nach der vier- bzw. acht-wöchigen Intervention. Die Zuschreibung dieser Veränderung zur KE ist allerdings nur eingeschränkt möglich. Bei van Itallie et al. (2005) gab es keine Kontrollgruppe, so dass auch andere Faktoren für die Abnahme verantwortlich gewesen sein könnten. Und in der Studie von Phillips et al. (2018) war auch in der low fat-Gruppe eine Abnahme der Symptome zu verzeichnen, die zwar etwas niedriger, aber nicht signifikant niedriger als in der KE-Gruppe ausfiel. Die Abnahme des MDS-UPDRS-Scores könnte demnach durch die KE erklärt werden, wobei eine low fat-Ernährung dann ebenfalls zu einer Abnahme führen würde. Oder die Abnahme ist in beiden Gruppen durch andere Faktoren zu erklären. Demnach deutet sich in beiden Studien die Wirksamkeit der KE an, und möglicherweise kann die Studie von Phillips et al. als Hinweis gesehen werden, dass die KE gegenüber einer low fat-Ernährung sogar überlegen sein könnte, wenn der nicht-signifikante Unterschied einer zu geringen Stichprobengröße und einer zu geringen statistischen Teststärke zugeschrieben wird. Sicher nachgewiesen wird die Wirksamkeit der KE damit durch diese Ergebnisse nicht, so dass es weiterer Bestätigung z.B. in Form von Replikationsstudien mit größeren Stichproben bedarf. Die in beiden Studien beobachtete Abnahme des Körpergewichts bzw. BMI ist ebenso wenig eindeutig der KE zuzuschreiben, wäre bei den untersuchten Patient\*innen mit Übergewicht oder Adipositas aber als durchaus günstiger Effekt anzusehen, sollte er auf die KE zurückgeführt werden können und sich in Replikationen bestätigen.

Die dritte Studie zur KE weist mit 74 die größte Zahl an Vpn und mit 12 Wochen die längste Interventionsdauer auf (Koyuncu et al., 2020). Sie konzentriert sich im Gegensatz zu den beiden ersten Studien auf die subjektiv wahrgenommene Sprachqualität, berichtet darüber hinaus aber nur wenig weitere Daten. In dieser Studie zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Sprachqualität, die nur in der Gruppe mit KE, nicht aber in der Kontrollgruppe mit normaler Ernährung zu verzeichnen war. Der Effekt kann aufgrund des experimentellen Designs mit Randomisierung der KE zugeschrieben werden. Damit liefert diese Studie anhand der Sprachqualität einen Beleg dafür, dass die KE sich bei MP günstig auf neurologische Prozesse wie z.B. Sprachsteuerung oder Sprachmotorik auswirken kann. Dieser Effekt bezieht sich zwar auf einen eng umgrenzten Bereich, allerdings hat die Sprachqualität für die Kommunikation, die Artikulation von Bedürfnissen und die Lebensqualität eine wichtige Bedeutung, worauf auch die Autoren der Studie hinweisen. Selbst wenn nur dieser Bereich

als einziger positiv beeinflusst würde, könnte eine KE lohnend sein. Zu erwarten wäre auch, dass die Intervention nicht nur die Sprachqualität verbessert, sondern möglicherweise auch die Sprachfähigkeit im Zuge des Krankheitsverlaufs für längere Zeit erhält. Hierzu liegen allerdings keine Erkenntnisse vor.

Weitere Hinweise für die Wirksamkeit von Ketonen bzw. einer Ketose bei MP liefern die Studien mit MCT und Kokosöl bzw. Ketonestern. Da AD eine sehr häufige Begleiterkrankung von MP ist, könnte die Gabe von MCT die kognitive Leistungsfähigkeit auch bei MP und entsprechender Komorbidität verbessern. Nur aufgrund der Studie von Avgerinos et al. (2020) ist die Wirksamkeit bei MP allerdings nicht gesichert. Ob für eine KE, die wie der MCT-Konsum eine Ketonbildung hervorruft, ebenso entsprechende Effekte zu erwarten sind, bleibt vorerst offen. Eine Wirksamkeit von MCT im Hinblick auf MP legt aber auch die Studie von Mischley et al. (2017) nahe. Hier ging der Konsum von dem besonders MCT-haltigen Kokosöl mit geringerem Schweregrad der Parkinsonerkrankung einher. Auch hier gibt es aber Einschränkungen, die insbesondere im korrelativen Studiendesign zu sehen sind, das keine Kausalitätsnachweise ermöglicht. Ob eine KE ohne Kokosöl darüber hinaus denselben Effekt hätte wie das Essen von Kokosöl im Rahmen oder zusätzlich zu einer herkömmlichen Ernährungsweise bleibt ebenso offen.

Die Wirksamkeit von Ketonen kann im Hinblick auf die Ausdauerleistungsfähigkeit von MP-Patient\*innen als belegt angesehen werden. Offen bleibt hier, welche weiteren Effekte durch die Gabe von Ketonestern bei MP erzielt werden können und ob die gesteigerte Leistungsfähigkeit das Fortschreiten der Krankheit direkt oder durch ein höheres Aktivitätsmaß der Patient\*innen indirekt verzögern kann. Ob eine KE denselben Effekt hätte, kann aufgrund der Studie nur vermutet werden. Praktisch relevant erscheint die Studie, da sie zeigt, dass durch die Gabe von Ketonestern schnell der  $\beta$ HB-Spiegel erhöht und damit eine Keto-se erzielt werden kann. Dieser Effekt könnte auch im Zuge einer KE genutzt werden, wenn die Einhaltung der Ernährungsvorgaben zeitweise nicht möglich sein sollte.

Zusammenfassend ist damit festzustellen, dass die vorliegenden Studien zwar keinen zweifelsfreien Nachweis zur breiten Wirksamkeit der KE bei MP liefern. Insgesamt scheint eine KE bzw. der Konsum von Nahrungsmitteln, die die Ketogenese fördern, aber mit günstigen Veränderungen in Verbindung zu stehen. Damit stehen die vorliegenden empirischen Befunde im Einklang mit dem Modell von Norwitz et al. (2019) zu den Wirkmechanismen von  $\beta$ HB bei MP (Abb. 2), auch wenn aufgrund der Daten natürlich keine Ableitungen zur Richtigkeit der einzelnen Mechanismen möglich sind.

**Nebenwirkungen.** Aufgrund der geringen Anzahl an Studien zur KE bei MP liegen auch nur wenige Erkenntnisse zu spezifischen Nebenwirkungen der KE bei MP vor. Die hier zu erwar-

tenden Nebenwirkungen können demnach in erster Linie aufgrund der Erfahrungen zur KE in anderen Anwendungsfeldern abgeschätzt werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören demnach wie in Kapitel 2.5 dargestellt, Hypercholesterinämie und gastrointestinale Beschwerden (Erickson & Boscheri, 2016), während andere Nebenwirkungen seltener sind. Kang et al. (2004) merken dazu an, dass die meisten Komplikationen in Verbindung mit der KE vorübergehend seien und mit herkömmlichen Methoden behandelt werden könnten.

Hypercholesterinämie wird mit kardio-vaskulärem Risiko in Verbindung gebracht und ist auch in den Studien von van Itallie et al. (2005) und Philipps et al. (2018) zu beobachten gewesen. In der erstgenannten Studie wurde nur Gesamtcholesterin gemessen. Ein differenziertes LDL-C Profil wurde auch bei Philipps et al. nicht erfasst. Unter Berücksichtigung der Befunde zum Einfluss des Fett- und Kohlenhydratgehalts auf das differenzierte sdLDL-C und lLDL-C und deren pathophysiologische Relevanz für Arteriosklerose erscheint die Bedeutung der hohen Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentration bei KE weniger problematisch als gemeinhin angenommen. Befunde zur Unbedenklichkeit hoher Cholesterin-Spiegel bei MP liegen zwar nicht vor, im Einzelfall könnten Patient\*innen aber im Hinblick auf entsprechende arteriosklerotische Veränderungen überwacht werden.

Gastrointestinale Beschwerden wurden auch in den hier vorgestellten Studien berichtet und sind in ca. einem Drittel der Fälle zu verzeichnen gewesen. Sie sind einerseits bezüglich der Adhärenz relevant, andererseits können gerade Durchfälle und Erbrechen auch weitere Komplikationen wie etwa Mikronährstoffverluste mit sich bringen. Die Befunde von Groesbeck et al. (2006) und Philipps et al. (2021) sprechen dafür, dass Adaptationseffekte an die KE eintreten und Nebenwirkungen im Laufe der Zeit abnehmen. Eine allmähliche Ernährungsumstellung und Zunahme des Fettanteils könnte möglicherweise von vornherein die Häufigkeit von gastrointestinalen Beschwerden reduzieren. Für MP liegen hierzu allerdings keine Studien vor.

Eine weitere Nebenwirkung, die gerade in Bezug auf MP relevant zu sein scheint, ist das bei Philipps et al. (2018) berichtete Auftreten von Tremor und Steifigkeit bei immerhin 50 % der Fälle in der ersten und 29 % in der zweiten Untersuchungshälfte. Ob diese Nebenwirkung mit den von Erickson und Boscheri (2016) angeführten Mikronährstoffdefiziten, beispielsweise der häufig bei KE zu beobachtenden Hypomagnesiämie zusammenhängen könnte, bleibt offen. Hierzu sind weitere Studien notwendig, um Strategien zu entwickeln, mit denen diesen Nebenwirkungen begegnet werden kann.

**Adhärenz.** Die Adhärenz in Bezug auf die KE bei MP konnte in den drei hier vorgestellten Studien über die Abbruchrate der KE bzw. der Studienteilnahme erfasst werden. Diese Abbruchrate betrug 16 % der Vpn, wobei in 9 % der Fälle ein Abbruch direkt mit der KE ver-

bunden war, während in den Kontrollbedingungen nur 10 % der Vpn die Studienteilnahme abbrachen. In Relation zu dem erheblichen Aufwand und den Einschränkungen, die mit einer KE einhergehen, liegt die Abbruchrate in den KE-Gruppen der Studien nur vergleichsweise geringfügig (6 %) über den Abbruchraten der Kontrollgruppen mit weniger bzw. keinen restriktiven Bedingungen. Die Studiendauer war allerdings mit 28 Tagen bis 3 Monaten kurz, so dass diese Werte nicht auf die langfristige Anwendung übertragen werden können. Unter Orientierung an den Befunden zur langfristigen Nutzung der KE bei Kindern mit Epilepsie wären bei einer Anwendungsdauer von 12 Monaten mit einer Abbruchrate von 45 % und nach 3 Jahren von 80 % zu rechnen. Die langfristige Adhärenz scheint damit eine große Herausforderung bei der therapeutischen Nutzung der KE zu sein, was auch langfristig bei MP der Fall sein sollte. Spezifische Erkenntnisse hierzu fehlen allerdings noch.

In Bezug auf die bis zum geplanten Studienende in den Studien verbliebenen Vpn können die Keton-Spiegel als Indikator für die Adhärenz genutzt werden, da bereits für kleinere Abweichungen vom Ernährungsregime die  $\beta$ HB-Konzentration abnimmt. Ein deutlicher und langanhaltender Rückgang der  $\beta$ HB-Konzentration wird in den Studien nicht berichtet. Allerdings wurde  $\beta$ HB in den Studien nicht täglich gemessen, so dass zwischenzeitlich durchaus Abweichungen von den Ernährungsvorgaben aufgetreten sein könnten, die nicht erfasst wurden und vorübergehend zu einem verlassen der Ketose geführt haben könnten. Solche Abweichungen könnten auch den Therapieerfolg reduziert haben, wären allerdings auch in alltäglichen, klinisch-therapeutischen Settings zu erwarten.

Insgesamt ist auch festzuhalten, dass in den diskutierten Studien zu MP eine intensive Begleitung der Studienteilnehmer durch Ernährungsfachkräfte stattgefunden hat. Die hier beobachtete hohe Adhärenz bezieht sich also nicht nur auf eine kurze Anwendungsdauer, sondern ist auch nur in Verbindung mit einer solchen oder einer vergleichbaren Unterstützung zu erwarten.

## **5.2 Methodische Limitationen**

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf, die die Aussagekraft der gewonnenen Erkenntnisse einschränken. Z.T. ergeben sie sich aus den Limitationen der diskutierten Studien, z.T. aus dem methodischen Vorgehen des Reviews.

Einerseits konnten vielfältige Wirkmechanismen der KE identifiziert werden, die für eine hohe theoretische Plausibilität der Wirksamkeit der KE sprechen. Andererseits basieren die Erkenntnisse größtenteils auf Ergebnissen aus Tierversuchen, deren Übertragbarkeit auf den Menschen zu hinterfragen ist. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der KE sind Wirksamkeitsnachweise beim Menschen in Form von klinischen Studien unumgänglich. Hierzu ist die Da-

tenlage insgesamt sehr beschränkt, was auch die Aussagekraft des vorliegenden Reviews limitiert: So basieren die hier vorgestellten Befunde, die auf die Wirksamkeit der KE hinweisen, letztlich auf Daten von nur 68 Vpn aus den drei Studien von van Itallie (2005), Philipps et al. (2018) und Koyuncu et al. (2020). Generalisierbare Aussagen zur Wirksamkeit bei Patient\*innen mit MP sind allein deshalb nur eingeschränkt möglich und bedürfen einer größeren Datengrundlage.

Die Wirksamkeitsnachweise, die im vorliegenden Review diskutiert wurden, wurden sowohl in den zugrundeliegenden Studien als auch im Review (unter Berücksichtigung der mit dem jeweiligen Studiendesign verbundenen Einschränkungen) als Hinweise auf die Wirksamkeit der KE gedeutet. Keine Berücksichtigung fanden hierbei diverse Einflussfaktoren, die mit den verschiedenen Experimentalbedingungen konfundiert sein können. Als Beispiele sind hier das Fettsäuremuster und der Gehalt an Mikronährstoffen zu nennen, die sich zwischen den jeweiligen Diäten in verschiedener Hinsicht unterscheiden haben müssen, sei es in Bezug auf die absolute Menge an konsumierten Nährstoffen (z.B. bestimmter ungesättigter Fettsäuren) oder die relative Menge (z.B. das Verhältnis bestimmter ungesättigter Fettsäuren zueinander). Van Itallie et al. (2005) haben zwar dem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren Beachtung geschenkt, eine stärkere Differenzierung nach n3- und n6-Fettsäuren ist aber dort und auch im vorliegenden Review nicht erfolgt. Die gefundenen Effekte könnten damit auch anderen Faktoren zugeschrieben werden, die nicht auf dem ketogenen Effekt der Ernährung basieren. In der Literatur wird diskutiert, dass nicht nur n3-Fettsäuren, sondern auch diverse weitere Nährstoffe bei MP therapeutische Wirkungen entfalten können (Seidl, Santiago, Bilyk, & Potashkin, 2014), was hier keine Berücksichtigung finden konnte.

Zur langfristigen Anwendung der KE bei MP liegen noch keine wissenschaftlichen Erkenntnisse vor. Schlüsse zur Langzeitwirkung konnten somit nicht gezogen werden. In Bezug auf mögliche langfristige Nebenwirkungen und Adhärenz wurde deshalb auf Studien aus anderen Anwendungskontexten verwiesen, wobei hierzu vor allem für Epilepsie und überwiegend für Epilepsie bei Kindern Studien vorliegen. Die Übertragbarkeit ist dabei nicht sichergestellt, da sich sowohl die Erkrankungen als auch das Alter der Erkrankten voneinander erheblich unterscheiden. Die in den vorliegenden Studien zu MP berichteten Nebenwirkungen in Form von erhöhtem Tremor sind ein Beispiel für mögliche Parkinson spezifische Nebenwirkungen, die in der Form nicht in Studien in anderen Anwendungsbereichen aufgetreten sind, so dass die dort berichteten langfristigen Nebenwirkungen vermutlich nicht das ganze Spektrum an Nebenwirkungen abdecken, die bei der langfristigen Anwendung der KE bei MP auftreten würden. Das Auftreten von langfristigen Nebenwirkungen wird in der vorliegenden Arbeit damit wahrscheinlich unterschätzt und bleibt ungewiss.

Auch in Bezug auf die Adhärenz ist die eingeschränkte Übertragbarkeit der Erkenntnisse eine Limitation der vorliegenden Arbeit. Die Adhärenz wird zum einen durch den therapeutischen Nutzen und die Nebenwirkungen beeinflusst. Beides sollte sich bei Epilepsie und MP unterscheiden. Außerdem unterscheiden sich die Lebensumstände von Kindern mit Epilepsie und ihren Familien von denen von Patient\*innen mit MP und ihren Angehörigen, so dass sich Akzeptanz und soziale Belastung in beiden Kontexten voneinander unterscheiden sollten, was sich entsprechend unterschiedlich auf die Adhärenz auswirken könnte. Die Ergebnisse zur langfristigen Adhärenz sind damit nur als Schätzungen zu interpretieren und sollten durch spezifische Untersuchungen mit Patient\*innen mit MP überprüft werden. Die Perspektive der Angehörigen oder der betreuenden bzw. pflegenden Personen wurde im vorliegenden Review nicht gezielt analysiert. Ebenso wurde nicht differenziert, welchen Einfluss eine ggf. fehlende Einsicht der Patient\*innen bei beginnender oder bereits vorliegender Demenz als Begleiterscheinung einer Parkinsonerkrankung auf die Akzeptanz der Ernährung hat und ob sie evtl. zu Konflikten im Familiensystem bzw. in der Betreuungseinrichtung führt. Erkenntnisse hierzu würden wichtige Hinweise liefern, welche Maßnahmen, die Umsetzung der KE im jeweiligen Kontext unterstützen könnten, wie z.B. ressourcenstärkende Interventionen zur Konfliktprävention oder Stressbewältigung für Angehörige.

### **5.3 Zukünftige Forschungsfragen und -aufgaben**

Aufgrund der geringen Studienzahl gilt es in der Zukunft in weiteren Studien die Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Adhärenz der KE in Bezug auf die Behandlung von MP zu untersuchen. Die bisherigen Ergebnisse zum Einsatz der KE bei MP sind, wie das vorliegende Review gezeigt hat, noch nicht eindeutig. Dennoch sind sie so vielversprechend, dass weitere Studien zur KE sinnvoll erscheinen und für die beteiligten Vpn möglicherweise von Nutzen sein könnten, was die Durchführung auch aus ethischer Sicht gerechtfertigt erscheinen lässt.

Durchzuführen sind weitere randomisierte und kontrollierte Studien. Das Ziel ist erstens, die Datenbasis zur Beurteilung und Abschätzung der genannten Aspekte deutlich zu erhöhen. Zweitens ist durch größere Stichproben die Teststärke der Untersuchungen zu erhöhen, um die Wirksamkeit der KE auch im Vergleich zu alternativen Ernährungsinterventionen prüfen und Unterschiede identifizieren zu können. Als eine Kontrollbedingung sollten dabei zumindest die gängigen Ernährungsempfehlungen der Fachgesellschaften für Patient\*innen mit MP genutzt werden. Eine weitere sinnvolle Kontrollbedingung wäre außerdem die herkömmliche Ernährungsweise der Patient\*innen. Hierdurch ließen sich Wirksamkeit und Nebenwirkungen der KE im Vergleich zur Standardempfehlung aber auch im Vergleich zu fehlender Ernährungsintervention prüfen. Aus ethischer Sicht erscheint das Vorenthalten jeglicher Ernährungsberatung zwar nicht vertretbar, eine Beschränkung auf Ernährungsberatung

ohne intensive Begleitung durch Ernährungsfachkräfte im Alltag dürfte dagegen verbreitete Praxis sein und damit ethisch einerseits noch vertretbar sein, andererseits aber die Ernährungsgewohnheiten nur geringfügig verändern.

Um den Einfluss der Zufuhr verschiedener Nährstoffe auf die beobachteten Effekte abschätzen bzw. kontrollieren zu können, sollte in solchen Studien z.B. über Essprotokolle erfasst werden, welche Lebensmittel gegessen werden. Hierüber sollte eine differenzierte Abschätzung der Zufuhr von z.B. Vitaminen, Mineralstoffen, sekundären Pflanzeninhaltsstoffen bzw. des Fettsäuremusters erfolgen. Als abhängige Variablen könnten neben den in den hier diskutierten Studien erhobenen Merkmalen auch Aspekte des Wohlbefindens der Patient\*innen, z.B. die Stimmung oder Lebenszufriedenheit erfasst werden, da sie neben Symptommfreiheit ein wichtiges Kriterium darstellen sollten. Das Bewegungsausmaß im Alltag bzw. in der Therapie wäre ein weiterer Indikator, der zeigen könnte, ob die KE in Anlehnung an die Überlegungen von Norwitz et al. (2020) positive Effekte über eine gesteigerte motorische Leistungsfähigkeit und Aktivität mit sich bringen würde, was langfristig nützlich wäre. Bewegungssensoren könnten hier für die Erfassung genutzt werden.

Da Erkenntnisse zu langfristigen Effekten der KE bei MP gänzlich fehlen, wäre insbesondere eine entsprechend kontrollierte Langzeitstudie wünschenswert. Nur hierüber ließe sich prüfen, ob die KE langfristig bei MP umsetzbar ist und welche Wirkungen und Nebenwirkungen damit verbunden sind. Nicht nur zur Reduktion von Symptomen durch die KE, sondern auch zum möglicherweise verzögerten Fortschreiten der neurodegenerativen Prozesse oder einer verlängerten Lebenszeit könnten Daten erhoben werden. Ebenso würden auf diesem Wege Nebenwirkungen feststellbar sein, die erst nach längerer Zeit zum Tragen kommen. Wünschenswert wäre es, Langzeituntersuchungen mit einem Monitoring zum Gefäßzustand und ggf. einer differenzierten Bestimmung des LDL-C-Profiles zu verbinden, um kardiovaskuläre Risiken durch erhöhte Cholesterin-Konzentrationen ermitteln bzw. im Einzelfall ausschließen zu können. Diese Daten könnten auch einen Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion der Diet-heart hypothesis (Keys et al., 1984) liefern.

Auch die Angehörigensicht sollte bei zukünftigen Studien einbezogen werden. Hierfür bieten sich einerseits Befragungen mit standardisierten Fragebögen zum Stresserleben an, die zeigen könnten, ob die Implementation der KE im Vergleich zu anderen Ernährungsformen mit erhöhtem Stress aufgrund der vielfältigen Restriktionen oder mit verringertem Stress aufgrund möglicher positiver Effekte einhergeht. Auch qualitative Methoden z.B. in Form von Interviews zum Belastungserleben, zur Umsetzung der Diät im Alltag und zu notwendiger Unterstützung könnten wichtige Erkenntnisse dazu liefern, inwiefern Betroffene unterstützt werden könnten.



Neben Untersuchungen zur klassischen KE wären auch Studien zu modifizierten Varianten eine wichtige Aufgabe für weitere Arbeiten: So ließe sich prüfen, ob sich KE mit gemäßigteren Ernährungsformen, die dafür aber mit MCT bzw. Kokosöl angereichert werden, abwechseln lassen, bzw. ob Ketonester gezielt dann genutzt werden können, wenn die KE zwischenzeitlich nicht umsetzbar ist. Auch die systematische Kombination dieser Ernährungsweisen mit Strategien des intermittierenden Fastens könnte dazu beitragen, von vornherein für mehr Flexibilität zu sorgen oder bei Problemen mit der konsequenten Umsetzung der KE trotzdem eine Ketose aufrechtzuerhalten. Das sollte den Therapieerfolg und die Adhärenz erhöhen. In entsprechenden kontrollierten Studien wäre dies zu überprüfen.

## 6 Zusammenfassung und Fazit

Das vorliegende Review hat sich mit der KE als Therapieoption bei MP befasst. Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten: Für die KE sind mehrere Wirkmechanismen bekannt, die die Wirksamkeit der KE bei MP theoretisch begründen können. Die wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit ist insgesamt noch defizitär. So gibt es erst wenige Studien mit insgesamt wenigen Versuchspersonen, in denen zwar positiv zu bewertende Veränderungen in Verbindung mit der KE festzustellen waren. Diese positiven Effekte können aus methodischen Gründen aber nur z.T. eindeutig der KE zugeschrieben werden. Einem hohen Anteil von 84 % der Vpn gelingt es in den vorliegenden Studien, über ein bis drei Monate die KE umzusetzen. Zum Teil sind Nebenwirkungen wie Tremor und Steifigkeit oder gastrointestinale Beschwerden für den Abbruch verantwortlich. Hypercholesterinämie ist eine weitere Nebenwirkung, deren Relevanz als gesteigertes kardiovaskuläres Risiko im Kontext der KE und MP aber noch nicht eindeutig beurteilt werden kann. Erkenntnisse in Verbindung mit einer langfristigen Nutzung der KE bei Patient\*innen mit MP fehlen noch, so dass langfristige Effekte und Adhärenz derzeit unbekannt sind.

Abschließend kann die Frage, ob die KE eine geeignete Therapieoption bei MP darstellt, damit wie folgt beantwortet werden: Aufgrund fehlender Studien kann die KE nicht uneingeschränkt als Therapie bei MP empfohlen werden. Langfristige Effekte bezüglich des Nutzens und vor allem bezüglich der Risiken müssten dafür untersucht sein. Fehlende Evidenz zur Wirksamkeit sollte allerdings nicht als Evidenz dafür interpretiert werden, dass die KE nicht wirksam sei. Die hier diskutierten empirischen Befunde deuten vielmehr an, dass die KE als Therapieansatz vielversprechende positive Effekte haben könnte, die es aber weiter und vor allem auch in Langzeitstudien zu untersuchen gilt, um sie ggf. eindeutig nachzuweisen und Empfehlungen auf Basis einer größeren wissenschaftlichen Evidenz geben zu können. Die theoretischen Erkenntnisse zu Wirkmechanismen sprechen jedenfalls für die KE als komplementäre Therapie, da sie danach nicht nur niedrige Dopamin-Spiegel kompensiert, sondern neurodegenerativen Prozessen entgegenwirken sollte, was die symptomatische Standardtherapie durch einen kausalen Therapieansatz ergänzen würde.

Der praktische Einsatz der KE bei Patient\*innen könnte demnach auch auf Grundlage der derzeitigen Studienlage durchaus in Erwägung gezogen werden. Im Sinne des Ansatzes des informed consent (Hall, Prochazka, & Fink, 2012) wären Patient\*innen über die aktuellen Erkenntnisse umfassend zu informieren und in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Eine gewissenhafte medizinische Begleitung zum Ausschluss von schwerwiegenden Ne-

benwirkungen wäre hierbei notwendiger Bestandteil der Therapie. Die vorliegenden Arbeiten sprechen außerdem dafür, dass eine umfassende Betreuung durch geschulte Ernährungsfachkräfte für eine erfolgreiche Umsetzung der KE notwendig zu sein scheint.

## Literaturverzeichnis

- Avgerinos, K., Egan, J. M., Mattson, M. P., & Kapogiannis, D. (2020). Medium Chain Tri-glycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies. *Ageing Research Reviews*, 58, 101001. doi:10.1016/j.arr.2019.101001
- Biden, T. J., & Taylor, K.W. (1983). Effects of ketone bodies on insulin release and islet-cell metabolism in the rat. *Biochemical Journal*, 212, 371–377. doi:10.1042/bj2120371
- Ceballos-Baumann, A. (2020). Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS). In P. Berlit (Hrsg.), *Klinische Neurologie* (S. 1293-1324). Berlin: Springer.
- Ciron, C., Zheng, L., Bobela, W., Knott, G. W., Leone, T. C., Kelly, D. P., & Schneider, B. L. (2015). PGC-1 $\alpha$  activity in nigral dopamine neurons determines vulnerability to  $\alpha$ -synuclein. *Acta Neuropathologica Communications*, 3, 16. doi: 10.1186/s40478-015-0200-8
- de Lau, L. M. L., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2006). Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*, 164, 998-1002. doi:10.1093/aje/kwj283
- Elbarbry, F., Nguyen, V., Mirka, A., Zwickey, H., & Rosenbaum, R. (2019). A new validated HPLC method for the determination of levodopa: Application to study the impact of ketogenic diet on the pharmacokinetics of levodopa in Parkinson's participants. *Biomedical Chromatography*, 33, e4382. doi:10.1002/bmc.4382
- Erickson, N., & Boscheri, A. (2016). Ketogene Diäten. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 41, 458–476. doi:10.1055/s-0042-119172
- Erickson, N., Buchholz, D., Hübner, J. (2017). Stellungnahme zu ketogenen und kohlenhydratarmen Diäten bei Menschen mit Krebs. *Ernährungsumschau*, 64, 514-516. doi:10.4455/eu.2017.036
- Fleming, S. M. (2017). Mechanisms of gene-environment interactions in Parkinson's disease. *Current Environmental Health Reports*, 4(2), 192–199. doi:10.1007/s40572-017-0143-2
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23, 2129-2170. doi: 10.1002/mds.22340

- Greenamyre, J. T., Sherer, T. B., Betarbet, R., & Panov, A. V. (2001). Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB Life*, *52*, 135–141. doi:10.1080/15216540152845939
- Groesbeck, D. K., Bluml, R. M., & Kossoff, E. H. (2006). Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *48*, 978–981. doi: 10.1017/S0012162206002143
- Guay, V., Lamarche, B., Charest, A., Tremblay, A. J., & Couture, P. (2012). Effect of short-term low- and high-fat diets on low-density lipoprotein particle size in normolipidemic subjects. *Metabolism*, *61*(1), 76-83. doi:10.1016/j.metabol.2011.06.002
- Hall, D. E., Prochazka, A. V., & Fink, A. S. (2012). Informed consent for clinical treatment. *Canadian Medical Association Journal*, *184* (5), 533-540. doi:10.1503/cmaj.112120
- Hallberg, S. J., McKenzie, A. L., Williams, P. T., Bhanpuri, N. H., Peters, A. L., Campbell, W. W., . . . Volek, J. S. (2018). Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: An open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes therapy*, *9*, 583–612. doi:10.1007/s13300-018-0373-9
- Hashimoto, M., Rockenstein, E., Crews, L., & Masliah, E. (2003). Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Medicine*, *4*, 21-35. doi:10.1385/NMM:4:1-2:21
- Hemingway, C., Freeman, J. M., Pillas, D. J., Pyzik, P. L. (2001) The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics*, *108*, 898–905. doi:10.1542/peds.108.4.898
- Howells, D. W., Porritt, M. J., Wong, J. Y., Batchelor, P. E., Kalnins, R., Hughes, A. J., & Donnan, G. A. (2000). Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Experimental Neurology*, *166*, 127–35. doi: 10.1006/exnr.2000.7483
- Hu, M. T. M., Taylor-Robinson, S. D., Chaudhuri, K. R., Bell, J. D., Labbé, C., Cunningham, V. J., . . . Brooks, D. J. (2000). Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients -a combined <sup>31</sup>P-MRS and <sup>18</sup>FDG-PET study. *Brain*, *123*, 340–52. doi:10.1093/brain/123.2.340
- Huang, X., Abbott, R. D., Petrovitch, H., Mailman, R. B., & Ross, G. W. (2008). Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study. *Movement Disorders*, *23*, 1013-1018. doi:10.1002/mds.22013
- Kang, H. C., Chung, D. E., Kim, D. W., & Kim H. D. (2004). Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*, *45*, 1116–1123. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x

- Keys, A., Menotti, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Djordevič, B. S., Buzina, R., . . . Toshiman H. (1984). The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Preventive Medicine*, *13*, 141-154. doi: 10.1016/0091-7435(84)90047-1
- Klement, R. J., Brehm, N., & Sweeney, R. A. (2020). Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Medical Oncology*, *37*, 14. doi:10.1007/s12032-020-1337-2
- Koba, S., Yokota, Y., Hirano, T., Ito, Y., Ban, Y., Tsunoda, F., . . . Katagiri, T. (2008). Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *15*, 250-260. doi:10.5551/jat.e572
- Koller, W. C., Hutton, J.T., Tolosa, E., & Capilldeo, R. (1999). Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology*, *53*, 1012–1019. doi:10.1212/WNL.53.5.1012
- Koyuncu, H., Fidan, V., Toktas, H., Binay, O., & Celik, H. (2020). Effect of ketogenic diet versus regular diet on voice quality of patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*. doi:10.1007/s13760-020-01486-0
- Krauss, R. M. (2005). Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *25*, 2265-2272. doi:10.1161/01.ATV.0000186365.73973.f0
- Krauss, R. M., Blanche, P. J., Rawlings, R. S., Fernstrom, H. S., & Williams, P. T. (2006). Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *83*, 1025–1031. Doi:10.1093/ajcn/83.5.1025
- Lee, H.-J., Shin, S. Y., Choi, C., Lee, Y. H., & Lee, S.-J. (2002). Formation and removal of  $\alpha$ -synuclein aggregates in cells exposed to mitochondrial inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, *277*, 5411–5417. doi:10.1074/jbc.M105326200
- Lee, S.-H., Zabolotny, J. M., Huang, H., Lee, H., & Kim, Y.-B. (2016). Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Molecular Metabolism*, *5*, 589-601. doi:10.1016/j.molmet.2016.06.011
- Longo, R., Peri, C., Cricrì, D., Coppi, L., Caruso, D., Mitro, N., . . . Crestani, M. (2019). Ketogenic diet: A new light shining on old but gold biochemistry. *Nutrients*, *11*, 2497. doi:10.3390/nu11102497

- Maier, W. (2015). Neurokognitive Störungen (NCD). In P. Falkai & H.-U. Wittchen (Hrsg.), *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5* (S. 811-881). Göttingen: Hogrefe.
- McDonald, T. J. W., & Cervenka, M. C. (2018). Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*, *15*, 1018–1031. doi:10.1007/s13311-018-0666-8
- Miranda, H. V., El-Agnaf, O. M. A., & Outeiro, T. F. (2016). Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Movement Disorders*, *31*, 782-790. doi:10.1002/mds.26566
- Mischley, L. K., Lau, R. C., & Bennett, R., D. (2017). Role of diet and nutritional supplements in Parkinson's disease progression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*, 6405278. doi:10.1155/2017/6405278
- Mizuno, Y., Ikebe, S., Hattori, N., Nakagawa-Hattori, Y., Mochizuki, H., Tanaka, M., & Oza-waet, T. (1995). Role of mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Biochimica et biophysica acta*, *1271*, 265–274. doi:10.1016/0925-4439(95)00038-6
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*, *18*, 738-750. doi: 10.1002/mds.10473
- Mozaffarian, D., Rimm, E. B., & Herrington, D. M. (2004). Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *80*, 1175-1184. doi:10.1093/ajcn/80.5.1175
- Mullins, G., Hallam, C.L., & Broom, I. (2011). Ketosis, ketoacidosis and very-low-calorie diets: putting the record straight. *Nutrition Bulletin*, *36*, 397–402. doi:10.1111/j.1467-3010.2011.01916.x
- Norwitz, N. G., Hu, M. T., & Clarke, K. (2019). The mechanisms by which the ketone body D-β-Hydroxybutyrate may improve the multiple cellular pathologies of Parkinson's disease *Frontiers in Nutrition*, *6*, 63. doi: 10.3389/fnut.2019.00063
- Norwitz, N. G., Dearlove, D. J., Lu, M., Clarke, K., Dawes, H., & Hu, M. T. (2020). A ketone ester drink enhances endurance exercise performance in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 584130. doi:10.3389/fnins.2020.584130
- Och, U., Fischer, T., & Marquardt, T. (2017). Ketogene Diät – eine Herausforderung für Patienten und Fachkräfte. *Ernährungsumschau*, *64*, 444-458. doi:10.4455/eu.2017.031

- Olanow, C. W., Jenner, P., & Brooks, D. (1998). Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *44*(3, Supplement 1), 167–174. doi:10.1002/ana.410440725
- O'Neill, B., & Raggi, P. (2020). The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis*, *292*, 119–126. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.021
- Paoli, A., Bianco, A., Damiani, E., & Bosco, G. (2014). Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *BioMed Research International*, *2014*, Article ID 474296, 1-10. doi:10.1155/2014/474296
- Peterman, M. G. (1925). The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA*, *84*(26), 1979–1983. doi:10.1001/jama.1925.02660520007003
- Phillips, M. C. L., Deprez, L. M., Mortimer, G. M. N., Murtagh, D. K. J., McCoy, S., Mylchreest, R., . . . Schepel, J. A. C. (2021). Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *13*, 51. doi:10.1186/s13195-021-00783-x
- Phillips, M. C. L., Murtagh, D. K. J., Gilbertson, L. J., Asztely, F. J. S., & Lynch, C. D. P. (2018). Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Movement Disorders*, *33*, 1306-1314. doi:10.1002/mds.27390
- Pilla, R. (2020). Clinical applications of ketogenic diet-induced ketosis in neurodegenerative and metabolism-related pathologies. *Proceedings*, *61*, 29. doi:10.3390/IECN2020-06982
- Puspita, L., Chung, S. Y., & Shim, J.-W. (2017). Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Molecular Brain*, *10*(1), 53. doi:10.1186/s13041-017-0340-9
- Ramsden, C. E., Zamora, D., Majchrzak-Hong, S., Faurot, K. R., Broste, S. K., Frantz, R. P., . . . Hibbeln, J. R. (2016). Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *British Medical Journal*, *353*, i1246. doi:10.1136/bmj.i1246
- Rosen, C. A., Lee, A. S., Osborne, J., Zullo, T., & Murry, T. (2004). Development and validation of the voice handicap index-10. *Laryngoscope*, *114*, 1549-1556. doi:10.1097/00005537-200409000-00009
- Sato, K., Kashiwaya, Y., Keon, C. A., Tsuchiya, N., King, M. T., Radda, G. K., . . . Veech, R. L. (1995). Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB Journal*, *9*, 651–658. doi:10.1096/fasebj.9.8.7768357



- Scheibye-Knudsen, M., Mitchell, S. J., Fang, E. F., Iyama, T., Ward, T., Wang, J., . . . Bohr, V. A. (2014). A High-fat diet and NAD(+) activate Sirt1 to rescue premature aging in cockayne syndrome. *Cell Metabolism*, *20*, 840–855. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.005
- Schrag, A. & Quinn, N. (2000) Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*, *123*, 2297–2305. doi:10.1093/brain/123.11.2297
- Seidl, S. E., Santiago, J. A., Bilyk, H., & Potashkin, J. A. (2014). The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 36. doi:10.3389/fnagi.2014.00036
- Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S. Z., Kadir, H. A., & Mohan, G. (2017). Neuroinflammation pathways: a general review. *The International Journal of Neuroscience*, *127*, 624–33. doi:10.1080/00207454.2016.1212854
- Shoji, T., Hatsuda, S., Tsuchikura, S., Shinohara, K., Kimoto, E., Koyama, H., . . . Nishizawa, Y. (2009). Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *202*, 582-588. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.042
- Singh, P., Hanson, P. S., & Morris, C. M. (2017). SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease. *BMC Neuroscience.*, *18*, 46. doi:10.1186/s12868-017-0364-1
- Sourbron, J., Klinkenberg, S., van Kuijk, S. M. J., Lagae, L., Lambrechts, D., Braakman, H. M. H., & Majoie, M. (2020). Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child's Nervous System*, *36*, 1099–1109. doi:10.1007/s00381-020-04578-7
- Su, X., Chu, Y., Kordower, J. H., Li, B., Cao, H., Huang, L., . . . Federoff, H. J.. (2015). PGC-1 $\alpha$  promoter methylation in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, *10*, 24. doi:10.1371/journal.pone.0134087
- Taylor, M. K., Swerdlow, R. H., Burns, J. M., & Sullivan, D. K. (2019). An experimental ketogenic diet for Alzheimer disease was nutritionally dense and rich in vegetables and avocado. *Current Developments in Nutrition*, *3*(4), nzz003. doi:10.1093/cdn/nzz003
- Taylor, R. C., Cullen, S. P., & Martin, S. J. (2008). Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *9*, 231–41. doi: 10.1038/nrm2312
- Thornalley, P. J. (2005). Dicarbonyl intermediates in the maillard reaction. *Annals of the New York Academie of Sciences*, *1043*, 111-117. doi: 10.1196/annals.1333.014
- Tieu, K., Perier, C., Caspersen, C., Teismann, P., Wu, D. C., Yan, S. D., . . . Przedborski, S. (2003). D- $\beta$ -Hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of

- Parkinson disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 112, 892–901. doi: 10.1172/JCI200318797
- Troncoso-Escudero, P., Parra, A., Nassif, M., & Vidal, R. L. (2018). Outside in: Unraveling the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 9, 860. doi: 10.3389/fneur.2018.00860
- Uchiki, T., Weikel, K.A., Jiao, W., Shang, F., Caceres, A., Pawlak, D., . . . Taylor, A. (2012). Glycation-altered proteolysis as a pathobiologic mechanism that links dietary glycemic index, aging, and age-related disease (in nondiabetics). *Aging Cell*, 11(1), 1-13. doi:10.1111/j.1474-9726.2011.00752.x
- van Itallie, T. B., Nonas, C., di Rocco, A., Boyar, K., Hyams, K., & Heymsfield, S. B. (2005). Treatment of Parkinson disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology*, 64, 728–30. doi: 10.1212/01.WNL.0000152046.11390.45
- Veech, R. L., Chance, B., Kashiwaya, Y., Lardy, H. A., & Cahill, Jr., G. F. (2001). Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB Life*, 51, 241-247. doi:10.1080/152165401753311780
- Veech, R. L., Todd King, M., Pawlosky, R., Kashiwaya, Y., Bradshaw, P. C., & Curtis, W. (2019). The 'great' controlling nucleotide coenzymes. *IUBMB Life*, 71, 565–579. doi:10.1002/iub.1997
- Volek, J. S., Fernandez, M. L., Feinman, R. D., & Phinney, S. D. (2008). Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research*, 47(5), 307–18. doi:10.1016/j.plipres.2008.02.003
- Wakade, C., Chong, R., Bradley, E., Thomas, B., & Morgan, J. (2014). Upregulation of GPR109A in Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 9, e109818. doi:10.1371/journal.pone.0109818
- Wilder, R. M. (1921). The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *The Clinic Bulletin*, 2, 307.
- Włodarek, D. (2019). Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). *Nutrients*, 11, 169. doi:10.3390/nu11010169
- World Health Organization (2003). *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=70674AEF26104791211544FEA7CFD075?sequence=1>

- Yang, Y.-W., Hsieh, T.-F. , Li, C.-I., Liu, C.-S., Lin, W.-Y., Chiang, J.-H., . . . Lin, C.-C. (2017). Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine*, *96*(3), e5921. doi:10.1097/MD.000000000000059
- Zheng, B., Liao, Z., Locascio, J. J., Lesniak, K. A., Roderick, S. S., Watt, M. L., . . . Scherzer, C. R. (2010). PGC-1, a potential therapeutic target for early intervention in Parkinson's disease. *Science Translational Medicine*, *2*(52), 52ra73. doi:10.1126/scitranslmed.3001059
- Zulkanain, N. I., Ab-Rahim, S., Camalxaman, S. N., & Mazlan, M. (2020). Medium-chain fatty acids in nutritional therapy: A review. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, *16*, 318-323. doi:10.11113/mjfas.v16n3.1610