



The Ketogenic Diet is an Effective Adjuvant to Radiation Therapy for the Treatment of Malignant Glioma.

Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford A, Scheck AC. Plos One, 7 (5), e36197 (2012)

Hintergrund Die ketogene Diät ist eine Ernährung, bei der der Großteil der zugeführten Energie durch Fette abgedeckt wird und gleichzeitig Kohlenhydrate so stark eingeschränkt werden, dass der daraus resultierende dauerhaft niedrige Insulinspiegel die Produktion von Ketonkörpern aus Fettsäuren in der Leber anregt. Ketonkörper dienen dann für die meisten Gewebe als "Ersatzkohlenhydrate", v.a. für energetische "Grossabnehmer" wie Muskulatur und Gehirn. Letzteres scheint von der Verwertung von Ketonkörpern zusätzlich zu profitieren. So gilt die ketogene Diät z.B. bei refraktärer Epilepsie als Mittel der Wahl wenn Medikamente nicht oder nur schlecht wirken. Auch für die Behandlung von Hirntumoren mehren sich die Hinweise aus Zellkulturarbeiten, Mausmodellen und klinischen Einzelfallberichten, dass eine ketogene Diät sich günstig auf die Prognose auswirken könnte. In dieser Arbeit wird das erste Mal die Wirkung einer ketogenen Diät als supportive (unterstützende) Maßnahme bei der strahlentherapeutischen Behandlung von malignen Gliomen¹ untersucht.

Material und Methoden Zehn Wochen alte C57BL/6 Albinomäuse wurden maligne Gliomzellen der Linie GL261 über eine Schädelbohrung implantiert. Nach dem Eingriff bekamen alle Tiere zunächst drei Tage lang Standardfutter, danach wurde eine Hälfte mit der ketogenen Fertigmischung

KetoCal² weitergefüttert. Alle Mäuse erhielten Futter *ad libitum*, d.h. das Futter war jederzeit zugänglich. Das Wachsen der Tumoren wurde alle drei Tage mittels Biolumineszenz verfolgt. Ein Teil der Mäuse (je 11 Tiere) wurde am Tag 3 und 5 nach der Tumorimplantation zusätzlich mit einer Dosis von je 4 Gy am Kopf bestrahlt. Der Verlauf von Gewicht, Blutzucker- sowie Ketonkörperkonzentrationen wurden ebenfalls dokumentiert. Die Mäuse wurden eingeschläfert sobald bestimmte, durch den Tumor bedingte, Endpunkte wie starker Gewichtsverlust oder eingeschränkte Beweglichkeit erreicht wurden.

Ergebnis Wie zu erwarten, zeigten die mit KetoCal ernährten Mäuse signifikant erhöhte Ketonkörper- und in den meisten Fällen niedrigere Blutzuckerkonzentrationen gegenüber den mit der Standarddiät gefütterten Tiere. Schon ohne Bestrahlung überlebten die KetoCal-Mäuse signifikant länger als die standardmässig gefütterten (im Median 23 gegenüber 28 Tage, $p < 0,005$). Bei einem Tier (von 19) aus der KetoCal-Gruppe verschwand das Biolumineszenzsignal des Tumors sogar; die Maus wurde am Tag 101 wieder auf das Standardfutter gesetzt, und bis zu seinem Einschlafen am Tag 200 blieb es tumorfrei. Die Bestrahlung verlängerte das mediane Überleben der Standardmäuse zwar auf 43 Tage, jedoch konnte keine Maus "geheilt" werden.

¹Aus den Stützzellen (Gliazellen) des Gehirns hervorgehende Tumore

²<http://www.shsna.com/pages/ketocal41.htm>

Im Gegensatz verschwanden die Tumoren bei 9 von 11 bestrahlten Tieren der KetoCal-Gruppe und kamen auch nicht wieder nachdem die Tiere 104 Tage nach der Implantation wieder auf Standardfutter umgestellt wurden. Bezogen auf die Überlebenszeiten erwies sich die ketogene Diät bei gleichzeitiger Bestrahlung statistisch um mehrere Größenordnungen wirkungsvoller als die Bestrahlung alleine.

Sponsoren Nutricia Advanced Medical Nutrition (der Hersteller von KetoCal)

Kommentar Schon eine Vielzahl an Studien hat gezeigt, dass ketogene Diäten das Tumorwachstum in Mäusen hemmen und das Überleben verlängern können (zusammengefasst und diskutiert in Klement & Kämmerer, 2011). Neu an dieser Arbeit von Abdelwahab und Kollegen ist, dass die Effekte der ketogenen Diät in einer Situation getestet werden, die eher der Realität im klinischen Kontext entspricht, nämlich als Unterstützung einer Standardtherapie, die im Fall von malignen Gliomen in der Regel aus Operation mit anschließender Bestrahlung besteht. Offenbar wird der Nutzen der Bestrahlung bei Mäusen durch eine ketogene Diät um ein Vielfaches erhöht. Und es gibt plausible Mechanismen, die dies erklären könnten. Zum einen scheinen Gliomzellen Ketonkörper zwar einbehalten, aber im Gegensatz zu normalen Nervenzellen nicht verstoffwechseln zu können, was bei Glukoseknappheit einen Nachteil bedeuten könnte (Maurer et al., 2011). Weiterhin besitzen Ketonkörper möglicherweise direkte tumorhemmende (Fine et al., 2009) und Nervenzellen schützende sowie anti-entzündliche Eigenschaften (Ruskin & Masino, 2012). Es ist mittlerweile klar, dass die Umgebung eines Tumors eine große Rolle für dessen Wachstum spielt (Bissell & Hines, 2011), und intakte, gesunde Nervenzellen

und/oder eine verminderte Entzündungsreaktion könnten das Tumorwachstum unterdrücken.

Allerdings konnten nicht alle Studien einen Vorteil ketogen ernährter Mäuse zeigen. Die Effekte von Futterzusammensetzung (insbesondere das Fettsäureprofil) und der verwendeten Tumorzelllinien wurden leider noch nicht systematisch untersucht. Auch behaupten manche Autoren, dass die ketogene Diät zusätzlich kalorienbeschränkt sein sollte um effektiv zu sein (Seyfried et al., 2003; Zhou et al., 2007)– eine Aussage, die nicht nur in der vorliegenden Arbeit widerlegt wird. Allerdings könnte man auch bei der Teilfinanzierung der Arbeit durch den Hersteller der Fertignahrung KetoCal methodische Unsauberheiten zugunsten der KetoCal-Mäuse erwarten, z.B. bei der Entscheidung, wie stark die Krankheitszeichen sein müssen um eine Maus einzuschläfern. Dennoch hätte das keinen Einfluss auf die Biolumineszenzmessungen und somit die Tumorfreiheit der neun Mäuse bei Bestrahlung gehabt, und auch der Überlebensvorteil der ketogenen Mäuse ohne Bestrahlung war mit sechs Tagen im Median und 10 Tagen im Maximum wohl robust gegenüber dieser Entscheidung. Über den Zeitpunkt der Bestrahlung könnte man sicherlich diskutieren – allerdings waren bereits nach drei Tagen deutliche Biolumineszenzsignale sichtbar und der Zeitpunkt auch bei beiden Mäusegruppen gleich. Zudem geschieht die Bestrahlung am Menschen auch meist postoperativ, so dass oftmals nur noch kleinere Tumorareale vorhanden sind.

Insgesamt lässt die Studie also (wieder mal) mit Spannung die ersten Ergebnisse aus klinischen Studien am Menschen erwarten und macht Hoffnung, dass die bisher publizierten Einzelfälle bei denen eine ketogene Diät zum Therapieerfolg führte (Nebeling et al., 1995; Zuccoli et al., 2010) keine solchen bleiben werden.

Literatur

Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature Medicine*, 17 (3): 320–329 (2011)

- Fine EJ, Quadros EV, Sequeira JM, Feinman RD. Acetoacetate reduces growth and ATP concentration in cancer cell lines which over-express uncoupling protein 2. *Cancer Cell international*, 9: 14:11 (2009)
- Klement RJ, Kämmerer U. Is there A role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab*, 8: 75 (2011)
- Maurer GD, Brucker DP, Bahr O, Harter PN, Hattingen E, et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer*, 11: 315 (2011).
- Nebeling LC, Miraldi F, Shurin SB, Lerner E. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr*, 14: 202–208 (1995)
- Ruskin DN, Masino SA. The nervous system and metabolic dysregulation: emerging evidence converges on ketogenic diet therapy. *Frontiers in Neuroscience*, 6, Article 33
- Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi MM, McGowan R, Mukherjee P. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *Br J Cancer*, 89: 1375–1382 (2003)
- Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab*, 4: 5 (2007)
- Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, Servadei F, Vaccaro S, Mukherjee P, Seyfried TN. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab*, 7: 33 (2010)