

# Persönliche PDF-Datei für

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

**Verlag und Copyright:**

Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstraße 14  
70469 Stuttgart  
ISSN

Nachdruck nur  
mit Genehmigung  
des Verlags



# Kann eine kohlenhydratarme/ketogene Ernährung das Tumorwachstum verzögern?

## Can a Low Carbohydrate/ketogenic Diet Retard Tumor Growth?

### Autoren

R. J. Klement<sup>1</sup>, U. Kämmerer<sup>2</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt

<sup>2</sup> Frauenklinik des Universitätsklinikums Würzburg

### Schlüsselwörter

- Krebsstoffwechsel
- Ketogene Diät
- Kohlenhydrate
- Krebs
- Kalorienrestriktion

### Keywords

- cancer metabolism
- ketogenic diet
- carbohydrates
- cancer
- calorie restriction

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-102150>  
 Aktuell Ernährungsmed 2016; 41: 95–102  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0341-0501

### Korrespondenzadresse

**Rainer J. Klement**  
 Klinik für Strahlentherapie und  
 Radioonkologie, Leopoldina  
 Krankenhaus Schweinfurt  
 Robert-Koch-Straße 10  
 97422 Schweinfurt  
 Tel.: 09721/7202761  
 rainer\_klement@gmx.de

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Stoffwechsel maligner Tumoren unterscheidet sich von dem gesunder Gewebe oftmals durch eine gesteigerte Rate an Glukoseumsatz. In den letzten Jahren stieg das Interesse an einem diätischen Therapieansatz, der das Ziel verfolgt, mithilfe einer Kohlenhydrateinschränkung diese metabolische Besonderheit von Tumorzellen auszunutzen. Präklinische Studien, bei denen tumortragende Tiere eine kohlenhydratbeschränkte Diät – entweder in Form von Fasten/Kalorienrestriktion oder einer kohlenhydratarmen, fettreichen ketogenen Diät – verabreicht bekamen, konnten wachstumshemmende Effekte gegenüber Tumoren nachweisen. Dabei wirken diese Diäten über mehrere verschiedene und sich teilweise überlappende Signalwege, die hauptsächlich über 4 Stoffwechselveränderungen induziert werden. Dies sind eine Absenkung des Blutzucker- und damit Insulinspiegels und eine Erhöhung des Ketonkörper- sowie freien Fettsäurespiegels. Die Übertragbarkeit dieser zumeist an Mäusen gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen erscheint zunächst fraglich. Deshalb werden in dieser Arbeit die bisher publizierten klinischen Daten in Bezug auf eine mögliche Wachstumshemmung durch ketogene Diäten untersucht.

**Material und Methodik:** Es wurden alle bisher erschienenen relevanten klinischen Studien ausgewertet, die tumorwachstumshemmende Effekte untersuchten.

**Ergebnisse:** Bisher existieren nur Studien mit kleinen Fallzahlen. Deshalb lassen sich derzeit nur ein paar vorsichtige Schlüsse ziehen. Zum einen scheint es so, dass eine ketogene Ernährung als Monotherapie keine tumorhemmenden Effekte auf das Wachstum fortgeschrittener Tumoren hat. Zum anderen scheint es aber einen messbaren Einfluss auf den Tumorzellstoffwechsel zu geben, wie in FDG-PET-Studien und anhand von in-

### Abstract

**Background:** The metabolism of malignant tumors often differs from that of benign tissue by an increased rate of glucose utilization. Dietary modulation in the form of carbohydrate restriction has recently gained large attention as a therapeutic approach to target this metabolic anomaly. Preclinical studies in tumor-bearing animals have shown that a carbohydrate-restricted diet – either in the form of calorie restriction/fasting or a low carbohydrate, high fat ketogenic diet – leads to an attenuation of tumor growth. These diets act through a variety of partly overlapping signaling pathways that are mainly triggered by four physiological shifts, namely a decrease in blood glucose and therefore insulin levels and an increase in ketone body and free fatty acid concentrations. As the translation of these findings to humans is questionable, the aim of this work was to investigate putative growth-inhibiting effects of ketogenic diets based on the clinical data published so far.

**Materials and Methods:** All relevant clinical studies published to date assessing tumor growth-inhibitory effects of ketogenic diets were evaluated.

**Results:** Due to the small patient numbers published so far only some preliminary conclusions can be drawn. While a ketogenic diet seems unable to limit the growth of advanced tumors when used as a monotherapy, it may act synergistically with cytotoxic standard therapies. A measurable effect on tumor cell metabolism has been shown in FDG-PET studies and through intra-tumoral lactate measurements.

**Conclusions:** A ketogenic diet seems able to influence tumor metabolism and may be an option to increase the efficacy of cytotoxic therapies.

tratamorale Laktatmessungen bei HNO-Tumoren gezeigt werden konnte. Wahrscheinlich eignet sich eine ketogene Ernährung am besten als Unterstützung von Standardtherapien.

**Schlussfolgerung:** Eine ketogene Diät scheint den Tumorstoffwechsel beeinflussen zu können und käme damit als Unterstützung zytotoxischer Standardtherapien infrage.

## Einleitung

Vor 130 Jahren berichtete der damalige Wiener Medizinstudent Ernst Freund in einer vorläufigen Mitteilung von einer dermaßen hohen Hyperglykämierate bei Karzinompatienten, dass er sich veranlasst sah, „... das Vorhandensein einer abnormal hohen Zucker, respective Glycogenmenge im Blute als notwendig zur Existenz des Carcinoms betrachten zu können“ [1]. In 9 von 10 Fällen bewirkte laut Freund die vollständige operative Entfernung des Karzinoms eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels innerhalb von 1–3 Wochen. Heute wissen wir, dass Hyperglykämie und Insulinresistenz zu den metabolischen Entgleisungen vieler Tumorpatienten zählen und zumindest teilweise vom Tumor selbst induziert werden [2]. Neuere Studien zeigen auch, dass bei einer Vielzahl von Tumorentitäten höhere Blutzuckerspiegel der Patienten mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [3–12]. Auch wenn aus diesen Zusammenhängen keine Kausalität abgeleitet werden kann, existieren plausible biologische Mechanismen wonach ein höheres Angebot an Glukose stimulierend auf das Tumorwachstum wirken kann. Entsprechend erscheint es sinnvoll, den Blutzuckerspiegel von Krebspatienten möglichst niedrig zu halten, um diesen Wachstumsanreiz für den Tumor einzuschränken. Ein möglicher diätischer Ansatz wäre, durch eine kohlenhydratarme Ernährung die Menge an exogener Glukose zu beschränken, um so den Blutzuckerspiegel auf Nüchternniveau zu halten. Auch wenn dies simpel erscheint, verbergen sich dahinter solch komplexe Auswirkungen auf den Stoffwechsel sowohl des Tumors als auch des Patienten, dass dieser diätische Ansatz vor Kurzem auch als „Paradigmenwechsel“ in der onkologischen Ernährung beschrieben wurde [13, 14]. Das oft von Patienten erhoffte und von unseriösen „Heilsversprechern“ versprochene „Aushungern“ eines Tumors ist jedoch nicht möglich und stellt auch keine Rationale für eine KH-Begrenzung dar.

Prinzipiell lässt sich eine Reduktion der Kohlenhydrate über 2 Maßnahmen erreichen: (i) eine Einschränkung der insgesamt zugeführten Nahrungsmenge bei unveränderter Zusammensetzung (Kalorienrestriktion/Fasten) oder (ii) eine Reduktion der Kohlenhydrate zugunsten eines anderen Makronährstoffs, bevorzugt Fett (Low Carb/Ketogene Diäten). Eine Kalorienrestriktion (Calorie restriction – CR) wird üblicherweise als eine 20–50%ige Reduktion der Energieaufnahme im Vergleich zu einer *ad libitum* zugeführten Diät definiert bei gleichzeitiger Sicherstellung einer ausreichenden Mikronährstoffversorgung. Bezüglich CR/ Fasten existiert eine Vielzahl an Studien, die eine hemmende Eigenschaft auf das Tumorwachstum zeigen konnten, gut zusammengefasst zum Beispiel in den beiden Metaanalysen zu diesem Thema von Dirx et al. [15] und Lv et al. [16]. Klinisch wird CR/Fasten jedoch meist aufgrund der schon manifesten Mangelversorgung und des Gewichtsverlusts der Patienten nicht in Erwägung zu ziehen sein und soll deshalb hier nicht weiterbehandelt werden. In der Tat beruhen die physiologischen Veränderungen während des Fastens mit u. a. dem Auftreten einer physiologischen Ketose v. a. auf dem Entzug der Kohlenhydrate [17]. So lassen sich theoretisch durch eine kohlenhydratarme, jedoch

isokalorische sehr fettreiche Diät die positiven Effekte des Fastens (teilweise) imitieren, ohne ein Kaloriendefizit und damit Körpergewichtsverlust in Kauf zu nehmen [18, 19]. Eine ketogene Diät (KD) ist eine streng kohlenhydratarme und dafür sehr fettreiche Ernährung, welche iso-/hyperkalorisch gestaltet werden kann. Bei ihr kommt es *per definitionem* zu einem signifikanten Anstieg der Ketonkörper ( $\beta$ -Hydroxybutyrat, Azetoazetat) über den Referenzbereich (typischerweise  $>0,3$  mmol/l). Aufgrund der Aktualität des Themas gehen wir in diesem Artikel der Frage nach, ob eine kohlenhydratarme/ketogene Ernährung tatsächlich Auswirkungen auf das Tumorwachstum haben kann, wobei wir uns insbesondere an den bisher veröffentlichten klinischen Daten orientieren.

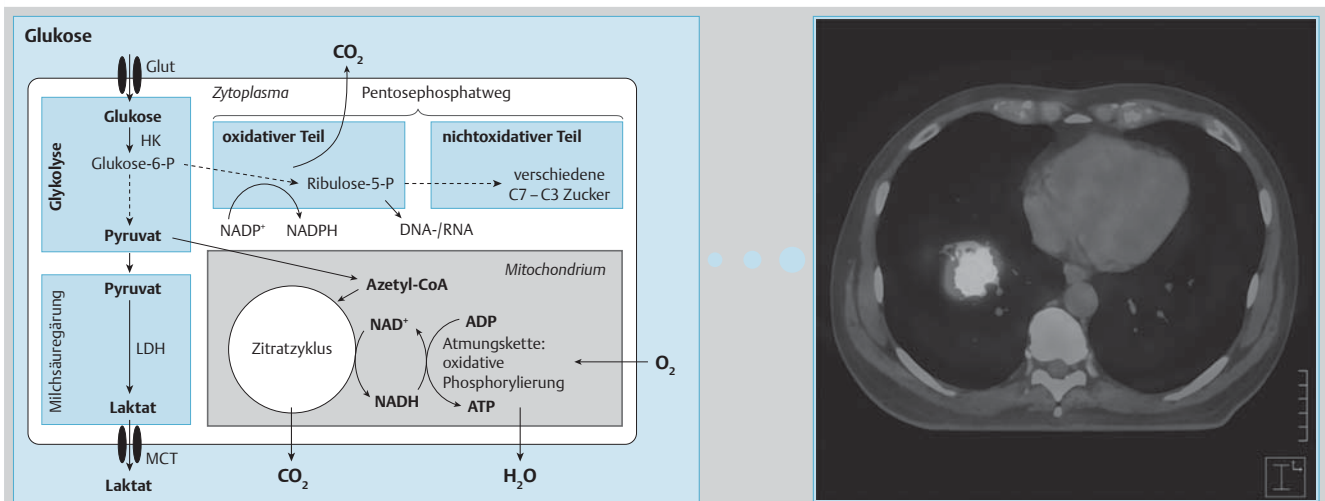
## Der Warburg-Effekt und Tumorwachstum

Bis auf wenige Ausnahmen spielt Glukose im Stoffwechsel von Tumorzellen eine Schlüsselrolle für Proliferation und Schutz vor zytotoxischen Schäden [20–22]. Die als „Warburg-Effekt“ oder „aerobe Glykolyse“ bekannte Stoffwechselauffälligkeit maligner Gewebe besteht in einer hohen Rate an Glukoseaufnahme mit anschließender Abgabe von großen Mengen an Laktat, selbst bei ausreichendem Sauerstoffangebot. Nur ein Bruchteil des in der Glykolyse gebildeten Pyruvats kann in Tumorzellen oxidativ in den Mitochondrien umgesetzt werden. Anders in benignen Zellen desselben Gewebes. Hier ist der Glukoseumsatz bedeutend geringer und das Pyruvat wird komplett zum weiteren oxidativen Abbau in die Mitochondrien geschleust (► Abb. 1). Die gesteigerte Glykolyserate bedient einen weiteren Stoffwechselweg, der für proliferierende Tumorzellen eine wichtige Rolle spielt und ebenfalls gesteigert ist: Der oxidative Zweig des Pentosephosphatwegs liefert als Endprodukt Ribulose-5-Phosphat, einen wichtigen Baustein für die Synthese von RNA und DNA; als Nebenprodukt fällt NADPH an, welches der Zelle als Reduktionsmittel dient und u. a. für die Regeneration von reduziertem Glutathion, dem wichtigsten Antioxidans der Zelle, benötigt wird (► Abb. 1). Entsprechend erlaubt ein hoher Umsatz von Glukose über die Glykolyse und den oxidativen Pentosephosphatweg der Zelle eine hohe Proliferationsrate bei gleichzeitigem Schutz vor endogenen und exogenen freien Radikalen.

Neben der gesteigerten Glykolyse mit folgender Laktatbildung und dem hochregulierten Pentosephosphatweg können kleinere und gut mit Sauerstoff versorgte Tumore auch die Glutaminolyse oder oxidative Phosphorylierung zur Energiegewinnung nutzen. In der Praxis zeigt sich jedoch in über 80% der Tumoren eine Dominanz und in über 95% der Fälle zumindest eine Beteiligung der zuckerabhängigen anaeroben Stoffwechselwege, sodass es allgemein sinnvoll erscheint, die Rate des Glukoseumsatzes in Tumorzellen einzuschränken (Abstract Florian Schilling in [23]).

## Grundlegende Mechanismen kohlenhydratarmer/ketogener Ernährungsformen

Als ein logisch erscheinender Ansatz zur Reduktion des Glukoseumsatzes wurden kohlenhydratarme Diäten zur Hemmung des Tumorstoffwechsels und -wachstums vorgeschlagen [24, 25]. Eine Vielzahl von Tiermodellen konnte belegen, dass eine Kohlenhydratlimitation das Tumorwachstum verzögert bzw. hemmt (zusammengefasst in: [16, 25]). Aus diesen Tierstudien ergeben sich v. a. 4 physiologische Veränderungen, auf denen die tumor-



**Abb. 1** Zuckerabhängiger Tumorstoffwechsel. Linke Seite: Skizze der wichtigsten zuckerabbauenden Stoffwechselwege in einer Tumorzelle. Glukose wird über spezifische Rezeptoren (Glut), welche auf der Oberfläche von Tumorzellen meist überexprimiert vorliegen, in das Zytoplasma aufgenommen. Hier erfolgt in einem ersten Schritt über das Enzym Hexokinase (HK) die Phosphorylierung zu Glukose-6-Phosphat (Glukose-6-P). Dieser Metabolit wird entweder regulär in der Glykolyse über mehrere Zwischenschritte zu Pyruvat abgebaut, oder dient als Ausgangsstoff für den Umbau in Ribulose-5-Phosphat im oxidativen Teil des Pentosephosphatwegs (PPP). Im PPP wird CO<sub>2</sub> abgespalten und NADPH gewonnen, ein wichtiges Redoxäquivalent für den Tumorstoffwechsel. Das entstehende Ribulose-5-Phosphat dient entweder als Grundbaustoff zur Neusynthese von Nucleotiden oder wird im nichtoxidativen Teil des PPP in der Transketolase-/Transaldolase-Reaktion in verschiedene Zucker C3–C7 umgebaut. Das Endprodukt der Glykolyse, Pyruvat, wird normalerweise zum oxidativen Abbau in CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O und zur Energiegewinnung in die Mitochondrien transportiert und via Zwischenprodukt Azetyl-CoA in den Zitratzyklus geschleust. Bei mangelnder Oxygenierung der Zelle bzw. bei defekten Mitochondrien wird Pyruvat anaerob über die Laktatdehydrogenase (LDH) in Milchsäure (Laktat) umgewandelt (Milchsäuregärung). Laktat wird über spezifische Transporter (MCT), welche auf Tumorzellen meist überexprimiert vorliegen, aus der Zelle geschleust. Durchgehender Pfeil: direkte Umsetzung; gestrichelter Pfeil: mehrere Zwischenschritte; blauer Bereich: zuckerabhängige Reaktionswege im Zytoplasma, die ohne Sauerstoff (anaerob) ablaufen; grauer Bereich: Mitochondrium, Reaktionen benötigen Sauerstoff (aerob). Rechte Seite: Fusion eines <sup>18</sup>FDG-PET-Scans mit einer CT-Aufnahme welche für die strahlentherapeutische Behandlung verwendet wurde. <sup>18</sup>FDG wird wie Glukose über die Glut-Rezeptoren in die Zellen aufgenommen und von der Hexokinase phosphoryliert, kann danach aber nicht weiter abgebaut werden. So akkumuliert <sup>18</sup>FDG-6-Phosphat bis es unter Aussendung eines Positrons zerfällt, welches sich indirekt durch die beiden entgegengesetzten 511 keV Annihilationsphotonen nachweisen lässt. In Tumorzellen, welche sehr viel Glukose und somit <sup>18</sup>FDG aufnehmen, findet entsprechend viel radioaktiver Zerfall statt, der zu einem hohen Signal im PET führt.

hemmenden Eigenschaften kohlenhydratarmer fettreicher Diäten beruhen: (i) Eine Absenkung des Blutzuckerspiegels (Energie- und Baustofflieferant) bzw. Vermeiden von postprandialen Blutzuckerspitzen und dadurch bedingt (ii) eine Absenkung des Insulinspiegels (Wachstumsfaktor); (iii) ein Anstieg der freien Fettsäuren (Versorgung der gesunden Peripherie); (iv) ein Anstieg der Ketonkörper (direkt tumorwachstumshemmende Effekte). Dabei zeigte sich, dass eine *ad libitum* zugeführte KD nicht zwangsläufig zu einem Absinken der Glukosekonzentration im Serum führte, bei extrakraniellen Tumoren aber dennoch wachstumsmindernd wirkte (zusammengefasst in [25]). Dies deutet daher auf eine wichtige Rolle der Faktoren (ii) bis (iv) hin. Insulin zeigt als Ligand eine hohe Affinität sowohl für den Insulin- als auch den Insulin-Like Growth-Factor (IGF)-1-Rezeptor [26], womit Insulin einen stimulierenden Effekt auf das Tumorwachstum durch Aktivierung der onkogenen PI3K-Akt-mTOR- und RAS-RAF-MEK-ERK-Signalwege hat [27]. Andere Daten deuten direkt darauf hin, dass Ketonkörper onkogene Signalwege regulieren können. Im GL261-Glioblastom-Modell der Maus führte eine *ad libitum* gefütterte KD zu einer durch Ketonkörper vermittelten Herabregulierung von COX-2 und NF-κB [28]. Allgemein ergab sich eine globale „Normalisierung“ der Genexpression in Richtung derjenigen von gesundem Gewebe. Eine Rolle könnte dabei die antiinflammatorische Eigenschaft der Ketonkörper, insbesondere von β-Hydroxybutyrat, als endogene Inhibitoren von Klasse-I- und -II-Histondeazetylasen spielen [29, 30]. Erwähnenswert ist auch die Verringerung der Expression und Aktivität des c-Myc-Onkoproteins in Bauchspeicheldrüsenkrebszellen durch

Behandlung mit Ketonkörpern (wenn auch in supra-physiologischen Konzentrationen von 10 bzw. 20 mM), was nicht nur eine Reduktion der Glukose-, sondern auch der Glutaminaufnahme und eine deutlich gesenkte Zellvitalität zur Folge hatte [31]. Allgemein zeigen *In-vitro*-Experimente, dass sowohl Ketonkörper [31, 32] als auch freie Fettsäuren [33] die Glykolyse auch in Tumorzellen hemmen können, was für diese aufgrund oft fehlender metabolischer Flexibilität problematisch ist. Zum einen fanden einige Arbeiten Hinweise darauf, dass Tumorzellen oftmals nicht die zur Ketolyse nötigen Enzyme exprimieren [34–38], wobei neuere Daten zeigen, dass sich dies im Laufe der Zeit ändern kann [39]. Auch besteht ein großer Teil solider Tumoren aus hypoxischen Arealen, in denen die Sauerstoffkonzentration nicht ausreicht, um effektiv Ketonkörper oder Fettsäuren oxidativ zu verstoffwechseln, selbst wenn die dafür nötigen Enzyme exprimiert werden [40]. Schließlich besitzen Tumorzellen häufig dysfunktionale Mitochondrien, welche große Mengen freier Sauerstoffradikale erzeugen ohne dabei effektiv ATP zu generieren. Eine keton- und fettsäureinduzierte Hemmung von Glukose-6-Phosphat in diesen Zellen bedingt eine Verringerung der NADPH- und Pyruvatproduktion und damit eine Erhöhung des oxidativen Stresses; entsprechend zeigten Studien, dass eine KD Tumorzellen zusätzlich für zytotoxische Therapien wie Radio-, Chemo- oder hyperbare Sauerstofftherapie sensibilisierte (zusammengefasst in [41]). Es stellt sich die Frage, ob diese meist an Mäusen oder Zellkulturen untersuchten Mechanismen auch im tumortragenden Patienten greifen. Der Mensch besitzt im Gegensatz zur Labormaus

Tab. 1 Klinische Arbeiten zu ketogener Ernährung bei Tumorpatienten.

Erstautor	Fearon	Nebeling	Zuccoli	Chu-Shore	Schmidt	Fine	Schröder	Rieger	Champ	Schwartz
Publikationsjahr	1988	1995	2010	2010	2011	2012	2013	2014	2014	2015
Anzahl Patienten	5	2	1	5	16	10	11	20	6	2
Alter (Jahre)	59 (52–73)	Patientin 1 (P1): 3. Patientin 2 (P2): 8,5	65	8,8 (2,6–47,3)	50,5 (30–65)	62,5 (52–73)	65 (50–86)	57 (30–72)	59,5 (34–62)	P1: 55; P2: 52
Tumorentität	Stadium IV Karzino- me der Lunge (2), Magen (2) und Ovar (1)	P1: Stadium IV anaplastisches Astrozytom; P2: Grad III Klein- hirn Astrozytom	Glioblastoma multiforme	Tuberous Sclero- sis Complex be- dingte Tumoren, u.a. Angiomyoli- ome der Niere und subdyma- le Riesenzelltu- more	verschiedene Stadium IV Karzi- nome und Metas- tasen	Stadium IV Karzi- nome der Mam- ma (n=2), Kolon/ Rektum (3), Lun- ge (2), Ovar (1), Ösophagus (1), Eileiter (1)	Stadium III und IV Plattenepithel- karzinome im Kopf-Hals-Ber- reich	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma multiforme
gleichzeitige Therapie	keine	P1: keine; P2: teilweise Chemotherapie	teilweise Ra- diochemothera- pie	Siriolismus (1)	keine	keine	keine	keine	Radiochemothe- rapie (n=4), ad- juvante Chemo- therapie (2)	keine
Körpergewicht zu Beginn der Diät (kg)	35 (31–50)	P1: 11; P2: 24	58	NA	71,5 (46,3– 103,4)	78,3±16,1	NA	77,8 (64,4– 130,2)	P1: 85; P2: 79	
Diätadauer	7 Tage	P1: 62 Wochen; P2: 8 Wochen	8 Monate	40,2 (3–66) Mo- nate	7 (0,4–12) Wo- chen	27,5 (26–28) Tage	1–4 Tage	6–8 Wochen bzw. bis Progress nate	7,5 (3–12) Mo- nate	
vorzeitige Ab- brüche auf- grund von Be- einträchtigung durch die Diät	0	0	0	1 (subjektiv emp- fundene kogniti- ve Beeinträchti- gungen)	4 (Erschöpfung, familiäre Proble- me)	0	0	3 (Beeinträchti- gungen der Le- bensqualität)	0	
Energie (kcal/d)	1540 (1364– 2200)	P2: 2200	600	NA	NA	1236±161	NA	NA	NA	P1: ≈ 1900; P2: ≈ 1800
Kalorienrestrik- tion	nein	nein	ja	NA	nein	nein	nein	nein	nein (n=5), ja (1)	ja
Veränderung Körpergewicht (kg)	+2 (p<0,05)	NA	-8 (-14%)	NA	-3,0±0,5 (-4,1 ±0,7%; p=0,08)	-1,86 (-2,2%; p<0,05)	NA	-1,86 (-2,2%; p<0,05)	-5,7±7,5 (-8,7 ±7,8%; p=0,05)	P1: -5 (-6%); P2: -5 (-6%)
BZ (mg/dl) während KD (Veränderung gegenüber vor- her)	103±2 (↓; p<0,05)	P1+P2: 70–90	63	NA	NA	NA (-3,2±3,7, n.s.)	NA	92±9,1 (↓, n.s.)	84±7,1 (↓; p=0,02)	P1: <80 (↓); P2: <100 (keine Veränderung)
Ketonkörper (mmol/l) wäh- rend Diät	1,21±0,33	P1: 4,5–5; P2: 2–3	2,5	0,9–7,8	NA	0,5–1,5	NA	NA	0,5–1,5	P1+P2: 2–4
Validierung Ketose	Blut	Blut+ Urin	Urin	Blut	Urin	Blut	NA	Urin	Urin+ Blut (Lanzette)	Blut

Tab. 1 (Fortsetzung)

Erstautor	Fearon	Nebeling	Zuccoli	Chu-Shore	Schmidt	Fine	Schröder	Rieger	Champ	Schwartz
Nebenwirkungen	NA	keine	milde Hyperuricämie, milde Hypoproteinämie	NA			keine		Grad I Verstopfung (n = 2), Grad I Fatigue (4), Grad II Fatigue (1)	P1: keine; P2: Hypercholesterinämie, Kopfschmerzen zwischen Woche 6 und 8
klinisches Ergebnis	Gewichtszunahme gegenüber Kontrolldiät; positive Stickstoffbilanz, allerdings kein Unterschied zu Kontrolldiät	P1: 21,77% geringere FDG-Aufnahme nach 8 Wochen, keine Veränderung der Tumorgroße im MRT; starke Verbesserung der Lebensqualität. P2: 21,84% geringere FDG-Aufnahme nach 8 Wochen	mach unvollständiger operativer Entfernung aller MRT Befunde bis Ende der Diät negativ; Rezidiv 78 Tage nach Beendigung der Diät	gleichzeitiges Auftreten von Tumormwachstum, Stagnation und Entstehung neuer Tumore bei 3/3 Kindern; Stagnation bei 2/2 Erwachsenen; Verbesserung epileptischer Anfälle in 3/5 Patienten	nur 5 der 16 Patienten konnten Diät bis Studienende durchführen. Diese 5 hatten stabilen Verlauf	signifikante Korrelation zwischen stabilem Verlauf oder partieller Remission im FDG-PET und Ke-tonkörperpiegeln	Abnahme der mittleren Laktatkonzentration der Tumore	kein Einfluss auf Krankheitsverlauf	signifikant niedrigere Blutglukosespiegel als in der Kontrollgruppe, selbst bei Ste-roloidinnahme	P1: Progress nach 4 Wochen; P2: Progress nach 12 Wochen.

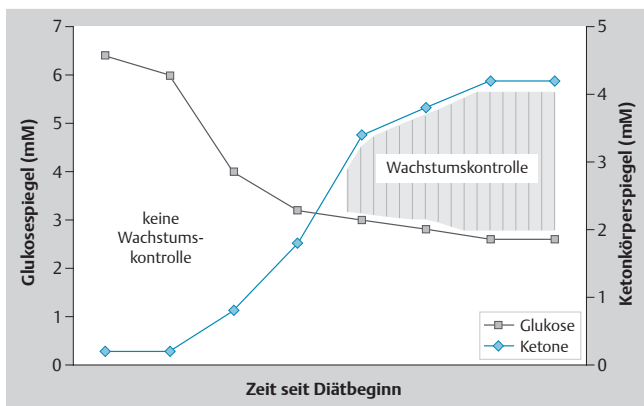
eine ca. 7-fach geringere Stoffwechselrate pro g Körpergewicht, geringere Tumorzellteilungsrate und ein geringeres relatives Tumorgewicht [42, 43]. Anders als bei Mäusen, die teilweise auch bei sehr großen Tumormassen noch fit und vital erscheinen, führen beim Menschen im Allgemeinen Tumore, deren Masse bereits nur 0,1% des Körpergewichts erreicht hat, meist zu fortschrittlicher Kachexie und Tod [43]. Nach Nolop et al. [44] konsumiert ein menschliches Bronchialkarzinom ungefähr 4,2g Glukose pro 100g Tumorgewicht und Tag. Entsprechend würde theoretisch schon die endogene Glukoseproduktion aus der Glukoneogenese genügen, um selbst eine große Tumormasse von einigen 100g ausreichend mit Glukose zu versorgen. Somit lassen sich menschliche Tumore selbst durch strenges Fasten nicht „aushungern“, da keine Konkurrenz für Glukose zwischen dem Bedarf des Tumors und dem gesunden Gewebe besteht [43]. Auch im Tiermodell ist dieses „Aushungern“ von Tumoren praktisch unmöglich. Extreme Versuche hierzu wurden bereits 1926 von Otto Warburg durchgeführt und beschrieben, „... dass wir Tumortiere stundenlang bei sehr niedrigen Blutzuckerspiegeln in Insulinkrämpfen gehalten... haben“. Anschließende Untersuchungen der Gewebe ergaben, „... dass die Hauptmenge der Tumorzellen intakt war“ [22]. Entsprechend ist es wichtig, die vermeintlich wachstumshemmenden Eigenschaften einer KD anhand der verfügbaren Daten von Patienten zu untersuchen.

### Klinische Studien zur ketogenen Diät

Die ersten uns bekannten Publikationen zum Einsatz einer KD bei Tumorpatienten sind die Wilhelm Brünings aus den Jahren 1941/42, in denen er eine KD als Teil seiner „Entzuckerungsmethode“ beschreibt [45, 46]. Aufgrund des gleichzeitigen Einsatzes von maximal tolerablen Insulingaben sind diese Experimente nur als historisch interessant, jedoch klinisch obsolet zu beurteilen. Seit den 1980er-Jahren wurden mehrere zumeist sehr kleine Studien mit ausschließlicher Umstellung der Patienten auf eine KD durchgeführt, die in **Tab. 1** zusammengefasst sind. Im Folgenden beschränken wir uns auf solche Studien, die Rückschlüsse auf den Einfluss der Makronährstoffzusammensetzung auf das Wachstum maligner Tumore zulassen.

Hinweise auf einen hemmenden Einfluss einer fettreichen, jedoch nicht streng ketogenen, Ernährung auf die Tumorzellproliferation ergeben sich aus 2 Studien, bei denen eine glukosebasierte mit einer fettbasierten totalen parenteralen Ernährung (TPE) verglichen wurde [47, 48]. Rossi-Fanelli et al. [47] konnten bei 27 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren mittels Thymidineinbau nachweisen, dass eine 2-wöchige fettreiche TPE (80% der nicht aus Aminosäuren stammenden Energie aus Fett, 20% aus Dextrose) die Tumorzellproliferation um 24,3% hemmte, während die Zahl der proliferierenden Tumorzellen bei glukosebasierter TPE (100% der nicht aus Aminosäuren stammenden Energie aus Dextrose) um 32,2% anstieg. Ein akut hemmender Einfluss einer fettreichen TPE mit 2mg/kg Körpergewicht/min Glukose auf die Glukoseaufnahme von Lebermetastasen zeigte sich in der Studie von Bozzetti et al. [48] als eine Verringerung der FDG-Aufnahme um 8%. Im Gegensatz dazu stimulierte eine glukosebasierte TPE mit 4mg/kg/min Glukose die FDG-Aufnahme um 6%. Somit scheint die Makronährstoffzusammensetzung eines Ernährungsregimes einen Einfluss auf den Tumorstoffwechsel in Patienten auszuüben.

Zwei neuere Studien unterstützen diese Aussage. Bei einer Pilotstudie zur Anwendung einer *ad libitum* durchgeführten KD bei



**Abb.2** Postulierte Abhängigkeit der metabolischen Kontrolle von Hirntumoren von der Glukose- und Ketonkörperkonzentration im Serum. Abgeleitet hauptsächlich aus Mausstudien, ergibt sich für Glukosespiegel unterhalb von ca. 3,5 mmol/l ( $\approx$  60 mg/dl) bei gleichzeitig erhöhten Ketonkörperpegeln  $>$  2 mmol/l die Möglichkeit, das Tumorstadium zu verlangsamen. (Reproduziert aus [65] mit freundlicher Genehmigung von Thomas Seyfried.)

Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien wurde die FDG-PET-Bildgebung zur Beurteilung des Einflusses der Ernährung herangezogen [49]. Nach 26–28 Tagen Diät ohne zusätzliche Therapie ergab sich bei 5 von 9 Patienten mit vorherigem Progress ein Ansprechen in Form einer teilweisen Remission bzw. Stabilisierung; dabei wiesen diese 5 Patienten signifikant höhere relative Ketonspiegel auf als die 4 Nonresponder. Als Nebenwirkung ergab sich ein medianer Gewichtsverlust von 4%, der jedoch nicht mit dem Ansprechen im FDG-PET assoziiert war. Eine in Lübeck durchgeführte Studie an Hals-Nasen-Ohren-Krebspatienten konnte mittels implantierter Mikrodialysekatheter nach 3 Tagen KD einen Rückgang der intratumoralen Laktatkonzentration messen, der weitaus größer war als im gesunden Schleimhautgewebe [50]. Die KD bestand dabei ausschließlich aus Fleisch, Fisch, Käse, Wurst, Eiern und Salat, welche bei Bedarf püriert und von den Patienten ausgezeichnet vertragen wurde (U. Schröder, persönliche Mitteilung).

Die meisten Daten zur KD existieren inzwischen für Patienten mit Glioblastom (Übersicht in [39]). Hier wurden insgesamt 7 Kasuistiken beschrieben, in denen jeweils eine kalorienreduzierte KD (CR-KD) angewendet wurde. Bei einem Einsatz der CR-KD als Monotherapie kam es zwar in 1 Fall zu einer Remission von 5 Jahren [51] aber in 2 Fällen zum üblichen Progress innerhalb von 12 Wochen [39], sodass auf keine wachstumshemmenden Effekte der KD als Monotherapie geschlossen werden kann. Vielsprechender waren die Ergebnisse für die 4 Patienten, welche die CR-KD in Kombination mit Chemo- bzw. Strahlentherapie erhielten: Hier ergaben sich Remissionen zwischen 4 Monaten und 4 Jahren [51–54]. Weitere 19 Patienten mit rezidivierendem Glioblastom wurden in der ERGO-Studie von Rieger et al. [55] mit einer *ad libitum* durchgeführten KD als Monotherapie behandelt. Auch hier ergaben sich keine klinischen Effekte auf das Tumorstadium mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 5 Wochen (Spannweite 3–13 Wochen). Den Patienten war es nach Progress freigestellt, die KD in Kombination mit Bevacizumab als Salvage-Therapie weiterzuführen. Interessanterweise ergab sich hier ein Ansprechen bei 6 von 7 Patienten, sodass die Autoren in der Folge in einem Mausmodell die Kombination aus einer KD mit Bevacizumab untersuchten. Bei den Mäusen zeigte sich diese Kombination, jedoch nicht die KD als Monotherapie, hinsichtlich

des Überlebens und der Tumorstadium als überlegen gegenüber der Kombination aus einer Standarddiät und Bevacizumab [55]. Eine teilweise Erklärung für das Versagen der KD als Monotherapie in der ERGO-Studie könnte darin liegen, dass es zu keinem signifikanten Abfall des Blutzuckerspiegels oder HbA1c-Wertes kam, und nur ein Teil der Patienten eine stabile Ketose erreichte [55]. Nach Auffassung der Arbeitsgruppe von Thomas Seyfried müsste das Verhältnis der Glukose- zur Ketonkörperkonzentration im Plasma (beide gemessen in mmol/l) unterhalb von ungefähr 1,5 liegen um eine metabolische Wachstumskontrolle von malignen Hirntumoren zu ermöglichen (Abb.2). Aus eigener Erfahrung können wir bestätigen, dass Patienten dieses Verhältnis bei *ad libitum* zugeführter KD im Allgemeinen immer überschreiten. Kritisch muss jedoch bemerkt werden, dass die Ableitung der in Abb.2 dargestellten Aussage hauptsächlich auf Mausmodellen beruht, deren Gültigkeit für den Menschen wie oben erläutert infrage gestellt werden kann, insbesondere auch angesichts des, in den von Seyfried untersuchten Mäusen bei CR-KD auftretenden, extremen Gewichtsverlusts von 20% und mehr des initialen Körpergewichts innerhalb von nicht einmal 2 Wochen [56].

### Schlussfolgerung

Kohlenhydratarmer Ernährung – entweder in der Form einer Kalorienreduktion (CR) oder ketogenen Diät (KD) – zeigt in den meisten vorklinischen Modellen einen wachstumshemmenden Effekt auf Tumore. Zur Übertragbarkeit auf den Menschen können zum derzeitigen Zeitpunkt aufgrund der wenig vorhandenen Daten keine definitiven Schlüsse gezogen werden. Fest steht, dass die metabolischen Effekte der CR bzw. des Fastens beim Menschen hauptsächlich auf einer *De-facto*-Reduktion der Kohlenhydrate beruhen [17]. Somit erscheinen ketogene Kostformen für den Tumorstadium eher eine Option zu sein als kalorienbeschränkte Ernährungsregime, da bei der korrekt ausgeführten KD – anders als bei der CR – ein Gewichtsverlust theoretisch vermieden werden kann. In den meisten Studien ergab sich allerdings ein moderater Gewichtsverlust selbst bei *ad libitum* zugeführter KD, was vermutlich deren insgesamt anorexigenen Effekt [57] und/oder einem Wasserverlust aufgrund der Leerung der Muskelglykogenspeicher und/oder dem teilweise willentlich von Patienten als „Diät“ in Kauf genommenen Gewichtsabbau zuzuschreiben ist. Deshalb sollte regelmäßig – zumindest einmal wöchentlich – das Gewicht und idealerweise auch die Körperzusammensetzung des Patienten überprüft werden, um bei unerwünschtem Gewichtsverlust rechtzeitig Maßnahmen ergreifen zu können. Eine Messung der Körperzusammensetzung würde ein differenzierteres Urteil über die klinische Signifikanz des Gewichtsverlusts erlauben, da hauptsächlich der Verlust von Muskelmasse als kritisch zu bewerten ist [58], während Körperfettreduktion für manche Patienten sogar von Vorteil sein könnte [59]. Vorläufig lässt sich sagen, dass sich für die KD tatsächlich eine Beeinflussung des Tumorstoffwechsels zeigen ließ, die grundsätzlich als positiv zu bewerten wäre. Weiterhin kann festgehalten werden, dass eine KD als Monotherapie beim rezidivierenden Glioblastom bisher keine klinischen Erfolge erzielen konnte. Die Daten deuten eher auf eine unterstützende Wirkung in Kombination mit Standardtherapien hin. Somit sollte von einer alleinigen Durchführung einer KD mit dem Ziel der Wachstumskontrolle von malignen Tumoren Abstand genommen werden. Hingegen scheint die KD bei der Kombination mit Standardtherapien einen

möglichen Nutzen zu haben. Dem gegenüber steht meist ein drastisch zu änderndes Essverhalten, das von Patienten möglicherweise als „Verzichtsituation“ empfunden werden kann. Daher muss eine intensive individuelle fachkundige Beratung und Abklärung mit dem Patienten erfolgen. Es sollte betont werden, dass bisher keine durch eine KD bedingten Toxizitäten, selbst bei den zumeist schon fortgeschrittenen Patienten, beschrieben wurden. Die Nebenwirkungen beschränken sich zumeist auf eine Umstellungsphase von wenigen Tagen bis Wochen; Langzeitnebenwirkungen sind bei Beschränkung der Diät auf den Zeitraum der Chemo- bzw. Strahlentherapie nicht zu erwarten. Auch eine „Anpassung“ des Tumors auf die veränderte Stoffwechsellage bzw. „Resistenzbildung“ wurde noch nicht beschrieben. Im Gegenteil zeigt eine aktuelle Arbeit der Universität Salzburg zu Neuroblastomen, dass diese Tumore nicht in der Lage waren ihre eingeschränkte mitochondriale Energiegewinnung an eine KD oder CR anzupassen, mit der Folge einer signifikanten Wachstumshemmung [38]. Entsprechend fehlt unserer Meinung nach die wissenschaftliche Grundlage, streng vor einer begleitend durchgeführten KD zu warnen [60]. Erfahrungen aus der Epilepsiebehandlung, wo die KD schon vor knapp 100 Jahren als vielversprechende Alternative zum Fasten beschrieben wurde [61], bestätigen die Seltenheit schwererer Nebenwirkungen bei Erwachsenen, selbst bei längerem Einhalten dieser Ernährungsform [62–64]. Leichtere Nebenwirkungen, wie eine Auslenkung der Blutfettwerte oder gastrointestinale Beschwerden sind oftmals transient und gut behandelbar. Natürlich steht und fällt die KD wie jede supportive Ernährungstherapie mit der Compliance und der individuellen Verträglichkeit des Patienten. Hier wäre die Verfügbarkeit eines interdisziplinären Teams mit speziell geschulten Ernährungsberatern und/oder Ärzten von Vorteil [18]. Eine fett- und eiweißreiche Ernährung wird inzwischen auch deshalb empfohlen, da sie dem veränderten Stoffwechsel von Tumorpatienten entgegenkommt. Auch wenn wir auf diesen Aspekt im Rahmen dieses Artikels nicht weiter eingehen können, bietet dies einen zweiten wichtigen Ansatz für eine kohlenhydratarme Ernährung von Tumorpatienten. Der interessierte Leser sei hierzu auf aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen [2, 25, 43].

### Interessenkonflikt

U. K. ist ehrenamtliches Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Firma „Swiss Medical Food“. Für R. J. K. bestehen keine Interessenkonflikte.

### Literatur

- Freund E. Zur Diagnose des Carcinoms. Wiener Medizinische Blätter 1885; 9
- Holm E, Kämmerer U. Lipids and Carbohydrates in Nutritional Concepts for Tumor Patients. *Aktuel Ernährungsmed* 2011; 36: 286–298
- Maestu I, Pastor M, Aparicio J et al. Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: A new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 547–553
- Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 2004; 100: 1179–1185
- McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M et al. Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with decreased survival after primary resection of malignant brain astrocytomas. *Neurosurgery* 2008; 63: 286–291
- Derr RL, Ye X, Islas MU et al. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1082–1086
- Lamkin DM, Spitz DR, Shahzad MMK et al. Glucose as a Prognostic Factor in Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2009; 1021–1027
- Erickson K, Patterson RE, Flatt SW et al. Clinically Defined Type 2 Diabetes Mellitus and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 54–60
- Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F et al. Impact of Diabetes and Hyperglycemia on Survival in Advanced Breast Cancer Patients. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 732027
- Minicozzi P, Berrino F, Sebastiani F et al. High fasting blood glucose and obesity significantly and independently increase risk of breast cancer death in hormone receptor-positive disease. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3881–3888
- Mayer A, Vaupel P, Struss H-G et al. Strong adverse prognostic impact of hyperglycemic episodes during adjuvant chemoradiotherapy of glioblastoma multiforme. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 933–938
- Tieu MT, Lovblom LE, McNamara MG et al. Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J Neurooncol* 2015; 124: 119–126
- Reinwald H. Die ketogene Diät: Plädoyer für einen Paradigmenwechsel. *Naturheilkunde* 2014; 5: 9–11
- Imoberdorf R, Rühl M, Ballmer PE. Cancer and Nutrition – a Paradigma Shift. *Aktuel Ernährungsmed* 2015; 40: 143–146
- Dirx MJM, Zeegers MPA, Dagnelie PC et al. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 106: 766–770
- Lu M, Zhu X, Wang H et al. Roles of Caloric Restriction, Ketogenic Diet and Intermittent Fasting during Initiation, Progression and Metastasis of Cancer in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9: e115147
- Klein S, Wolfe RR. Carbohydrate restriction regulates the adaptive response to fasting. *Am J Physiol* 1992; 262: E631–636
- Klement RJ. Calorie or Carbohydrate Restriction? The Ketogenic Diet as Another Option for Supportive Cancer Treatment. *Oncologist* 2013; 18: 1056
- Klement RJ. Mimicking caloric restriction: what about macronutrient manipulation? A response to Meynet and Ricci. *Trends Mol Med* 2014; 20: 471–472
- Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem Zeitschr* 1924; 152: 309–343
- Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 12–18
- Warburg O, Wind F, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Tumoren im Körper. *Klin Wochenschr* 1926; 5: 829–838
- Klement RJ, Gonder U, Orsó E et al. Proceedings of the 2nd annual symposium of the German Society for Paleo Nutrition held in 2014. *J Evo Health* 2013; 1: 6
- Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab* 2010; 7: 7
- Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutr Metab* 2011; 8: 75
- Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 805
- Fine EJ, Feinman RD. Insulin, carbohydrate restriction, metabolic syndrome and cancer. *Exp Rev Endocrin Metab* 2014; 10: 15–24
- Woolf EC, Scheck AC. The Ketogenic Diet for the Treatment of Malignant Glioma. *J Lipid Res* 2015; 56: 5–10
- Shimazu T, Hirschey MD, Newman J et al. Suppression of oxidative stress by  $\beta$ -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science* (80-) 2013; 339: 211–214
- Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 42–52
- Shukla SK, Gebregiorgis T, Purohit V et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer Metab* 2014; 2: 18
- Fine EJ, Miller A, Quadros EV et al. Acetoacetate reduces growth and ATP concentration in cancer cell lines which over-express uncoupling protein 2. *Cancer Cell Int* 2009; 9: 14
- Marchut E, Gumińska M, Kedryna T. The inhibitory effect of various fatty acids on aerobic glycolysis in Ehrlich ascites tumour cells. *Acta Biochim Pol* 1985; 33: 7–16



- 34 Tisdale MJ, Brennan RA. Loss of acetoacetate coenzyme A transferase activity in tumours of peripheral tissues. *Brit J Cancer* 1983; 47: 293–297
- 35 Skinner R, Trujillo A, Ma X et al. Ketone bodies inhibit the viability of human neuroblastoma cells. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 212–216
- 36 Maurer GD, Brucker DP, Bähr O et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer* 2011; 11: 315
- 37 Chang HT, Olson LK, Schwartz KA. Ketolytic and glycolytic enzymatic expression profiles in malignant gliomas: implication for ketogenic diet therapy. *Nutr Metab* 2013; 10: 47
- 38 Morscher RJ, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG et al. Inhibition of Neuroblastoma Tumor Growth by Ketogenic Diet and/or Calorie Restriction in a CD1-Nu Mouse Model. *PLoS One* 2015; 10: e0129802
- 39 Schwartz K, Chang HT, Nikolai M et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab* 2015; 3: 3
- 40 Otto C, Klingelhöffer C, Biggermann L et al. Analysis of the Metabolism of Ketone Bodies and Lactate by Gastrointestinal Tumor Cells in vitro. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: 51–59
- 41 Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol* 2014; 2C: 963–970
- 42 Demetrius L. Of mice and men. *EMBO Rep* 2005; 6 Spec No: S39–44
- 43 Bozzetti F, Zupec-Kania B. Toward a cancer-specific diet. *Clin Nutr* 2015; Epub ahead of print
- 44 Nolop KB, Rhodes CG, Brudin LH et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987; 60: 2682–2689
- 45 Brünings W. Beiträge zum Krebsproblem. 1. Mitteilung: Ueber eine diätetisch-hormonale Beeinflussung des Krebses. *Münch Med Wschr* 1941; 88: 117–123
- 46 Brünings W. Beiträge zum Krebsproblem. 2. Mitteilung: Klinische Anwendungen der diätetisch-hormonalen Krebsbeeinflussung ("Entzuckerungsmethode"). *Münch Med Wschr* 1942; 89: 71–76
- 47 Rossi-Fanelli F, Franchi F, Mulieri M et al. Effect of energy substrate manipulation on tumour cell proliferation in parenterally fed cancer patients. *Clin Nutr* 1991; 10: 228–232
- 48 Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L et al. Glucose-based total parenteral nutrition does not stimulate glucose uptake by humans tumours. *Clin Nutr* 2004; 23: 417–421
- 49 Fine EJ, Segal-isaacson CJ, Feinman RD et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: A pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition* 2012; 28: 1028–1035
- 50 Schroeder U, Himpe B, Pries R et al. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer* 2013; 65: 843–849
- 51 Nebeling L, Miraldi F, Shurin S et al. Effects of a ketogenic diet on tumor metabolism and nutritional status in pediatric oncology patients: two case reports. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 202–208
- 52 Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case Report. *Nutr Metab* 2010; 7: 33
- 53 Kalamian M, Zupec-Kania B, Favara BE, Liepa GU. Ketogenic diet as adjunctive therapy for brain tumors. First International Symposium on Dietary Treatments for Epilepsy and other Neurological Disorders. Poster presentation, 2008
- 54 Moore K. Using the restricted ketogenic diet for brain cancer management: comments from neuro-oncologist. In: Seyfried T, Hrsg. *Cancer as a Metabolic Disease: On the Origin, Management, and Prevention of Cancer*. Weinheim: Wiley; 2012: 397–400
- 55 Rieger J, Bähr O, Maurer GD et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol* 2014; 44: 1843–1852
- 56 Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA et al. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab* 2007; 4: 5
- 57 Paoli A, Bosco G, Camporesi EM et al. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol* 2015; 6: 27
- 58 Martin L, Birdsell L, MacDonald N et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1539–1547
- 59 Champ CE, Volek JS, Siglin J et al. Weight Gain, Metabolic Syndrome, and Breast Cancer Recurrence: Are Dietary Recommendations Supported by the Data? *Int J Breast Cancer* 2012; 2012: 506868
- 60 Klement RJ. Erheblicher Schaden für den Patienten durch Kohlenhydratararme Ernährung. Wo ist die Evidenz? Leserbrief zum Beitrag "Krebsdiäten" FORUM 2014; 29: 400–404. FORUM 2015; 30: 23–24
- 61 Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2: 307
- 62 Cervenka MC, Terao NN, Bosarge JL et al. E-mail management of the modified Atkins Diet for adults with epilepsy is feasible and effective. *Epilepsia* 2012; 53: 728–732
- 63 Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014; 82: 665–670
- 64 Strowd RE, Cervenka MC, Henry BJ et al. Glycemic modulation in neuro-oncology: experience and future directions using a modified Atkins diet for high-grade brain tumors. *Neurooncol Pr* 2015: 1–10
- 65 Meidenbauer JJ, Mukherjee P, Seyfried TN. The glucose ketone index calculator: a simple tool to monitor therapeutic efficacy for metabolic management of brain cancer. *Nutr Metab* 2015; 12: 12