

Michal Anna Fischer

Plasmafettsäuren und Plasmalipide unter Ketogener Diät bei pharmakoresistenter Epilepsie im Kindesalter

Geboren am 20.12.1973 in Frankfurt am Main

Reifeprüfung am 15.06.1993 in Frankfurt am Main

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2001

Physikum am 20.03.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg/ Montpellier (Frankreich)

Praktisches Jahr in Heidelberg/ Aarberg (Schweiz)

Staatsexamen am 09.05.2001 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. M. Leichsenring

In dieser Arbeit untersuchten wir die Auswirkungen von Ketogener Diät auf den Fettsäurenmetabolismus mittels Analyse der Fettsäurenkomposition im Plasma und in Erythrozytenmembranen von 13 Kindern mit pharmakoresistenter Epilepsie vor Therapiebeginn und zu verschiedenen Zeitpunkten unter der Diät. Die Cholesterin- und Triglyzeridspiegel unter der Diät wurden ergänzend betrachtet.

Die Ketogene Diät ist eine sehr fettreiche und kohlenhydratarme Diät, welche als Therapie bei einzelnen Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen und als Reservetherapie bei pharmakoresistenter Epilepsie im Kindesalter eingesetzt wird. Ähnlich wie beim Fasten dient Fett dabei als primärer Energielieferant in Form von Ketonkörpern. Die genaue Wirkungsweise und die Auswirkungen der Diät auf den menschlichen Stoffwechsel sind bis heute unbekannt.

Zur Bestimmung der Fettsäurenkomposition des Plasmas und der Erythrozyten wurden die Lipide nach Extraktion aus venösem Blut und Methylierung dünnenschichtchromatographisch in die Phospholipid- und Cholesterinesterfraktion (Plasma) und die Phosphatidylcholin- und Phosphatidylethanolaminfraktion (Erythrozyten) getrennt. Die einzelnen Fettsäuren wurden anschließend mittels Gaschromatographie analysiert. Die Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten vor und nach Einführung der Diät wurden kollektiv verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Insgesamt blieben die Summen der einzelnen Fettsäurenreihen (n-3/n-6/n-9) und das Verhältnis der gesättigten zu ungesättigten Fettsäuren unter der Diät konstant. Die Anteilswerte der einzelnen Fettsäuren in den verschiedenen Fraktionen blieben auch bei teils veränderter Verteilung innerhalb der Referenzbereiche. Es entwickelte sich kein Mangel an essentiellen Fettsäuren unter der Diät.

Im Vergleich zum Ausgangswert kam es zu einer Erhöhung der Linolsäure, die sich am ehesten durch eine vermehrte Zufuhr dieser Fettsäure mit der Diät erklären ließ. Die erhöhte Linolsäure führte nicht zu einer vermehrten Bildung von Linolsäuremetaboliten, wie z. B. der Arachidonsäure. Für DHLA und DPA wurden erniedrigte Werte im Verlauf der Diät gemessen.

Die Veränderungen der (n-3)-Fettsäuren waren denen der (n-6)-Fettsäuren ähnlich. Die LLA zeigte parallel zur LA eine tendenzielle Erhöhung der Anteile unter der Diät. Für EPA wurden unveränderte Werte gemessen. Zu erniedrigten Konzentrationen nach 3 Monaten Diät kam es bei DHA.

Aus den Daten unserer Studie lässt sich jedoch keine sichere Aussage über Veränderungen der zerebralen Fettsäurenverteilung, insbesondere der DHA, unter Ketogener Diät machen.

Bislang sind die genauen Regulationsmechanismen der zerebralen Fettsäurenkomposition nicht eindeutig geklärt. Spezielle Untersuchungen zur zerebralen Fettsäurenregulation, sowie zur zerebralen Fettsäurenverteilung unter Ketogener Diät wären von Interesse.

Die genaue Regulation der Enzymaktivitäten (Elongasen und Desaturasen) unter der Ketogenen

Diät war nicht bekannt. Die Parallelität der Veränderungen von (n-3)- und (n-6)-Fettsäurenmetaboliten sprach jedoch für eine besondere Desaturaseregulation durch die Ketogene Diät, welche von der Regulation im Hungerzustand abwich.

Unter der Diät waren die Veränderungen der Cholesterinspiegel bei den einzelnen Probanden sehr unterschiedlich, auch die Ausgangswerte zeigten eine große Spannweite. Im Kollektiv konnte keine Erhöhung der Cholesterinwerte unter der Diät konstatiert werden. Es kam zu erhöhten Triglyzeridwerten durch die Diät, welche als direkte Folge erhöhter Fettzufuhr angesehen werden mussten.

Der Cholesterinspiegel und die beiden wichtigsten Eikosanoidpräkursoren, AA und EPA, wurden nicht durch die Diät beeinflusst. Welche Bedeutung der DHLA-Erniedrigung bezüglich Eikosanoidsynthese und Atherogenese beigemessen werden muss, kann in dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Beim Vergleich der Einzelwerte der Patienten untereinander zeigten sich bis auf wenige Ausnahmen (Cholesterinspiegel) insgesamt ähnliche Verläufe, welche auch den Veränderungen im Kollektiv entsprachen.

In unserer Studie konnten keine Unterschiede in den Fettsäuremustern bei Therapieversagen und Therapieerfolg festgestellt werden. Veränderungen, die zum Ansprechen oder Versagen der Ketogenen Diät geführt haben, konnten mit unseren Messdaten demnach nicht erfasst werden. Speziellere Untersuchungen zum molekularen Wirkungsmechanismus der Ketogenen Diät erscheinen von Interesse.