

**Metabolisches Management bei Glioblastoma multiforme:
Standard-Therapie zusammen mit einer eingeschränkten
ketogenen Diät: Case Report**

Giulio Zuccoli ^{1 5}, Norina Marcello ², Anna Pisanello ², Franco Servadei ³,
Salvatore Vaccaro ⁴, Purna Mukherjee ⁶ und Thomas N Seyfried ⁶

Entsprechende Autoren:

Giulio Zuccoli: giulio.zuccoli @ gmail.com

Thomas Seyfried: thomas.seyfried N @bc.edu

Autoren Mitgliedschaften

Abteilung für Radiologie, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio E. 42100,
Italien

Abteilung für Neurologie, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio E. 42100,
Italien

Neurochirurgie, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio E. 42100, Italien

Abteilung für Ernährung, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio E. 42100,
Italien

Derzeitige Adresse:

Radiologie-Abteilung des Medical Center der Universität von Pittsburgh,
Kinderkrankenhaus von Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15201, USA

Biologie Department, Boston College, Boston, MA 02467, USA

Für alle E-Mails an die Autoren melden Sie sich bitte an:

Nutrition & Metabolism 2010, 07.33 doi: 10.1186/1743-7075-7-33

Die elektronische Version dieses Artikels ist vollständig und ist Online unter:

<http://www.nutritionandmetabolism.com/content/7/1/33>

Eingegangen am 25. Januar 2010

Angenommen: 22 April 2010

Veröffentlicht: 22. April 2010

©2010 Zuccoli et al; Lizenznehmer BioMed Central Ltd

Dies ist ein Open Access-Artikel unter den Lizenz-Bedingungen der Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Wiedergabe auf jedem Medium erlaubt verteilt, sofern die ursprüngliche Arbeit richtig zitiert wird.

Abstrakt

Hintergrund

Das Behandlungs-Management von Glioblastoma multiforme (GBM) ist, unter Verwendung von Standard-Therapie (Bestrahlung mit Temozolomid-Chemotherapie) schwierig gewesen. Die ketogene Diät ist häufig zu finden bei der Behandlung der refraktären Epilepsie bei Kindern und, wenn in begrenzten Mengen verabreicht, auch gezielt für den Energiestoffwechsel bei Hirntumoren.

Wir berichten über den Fall einer 65-jährigen Frau, die mit fortschreitendem Gedächtnisverlust, chronischen Kopfschmerzen, Übelkeit und einem multizentrischen Tumor der rechten Hemisphäre (erkannt bei einer Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)) eingewiesen wurde.

Nach unvollständiger Resektion wurde bei der Patientin mit Glioblastoma multiforme eine Hypermethylierung des MGMT-Gen-Promotors vorgenommen.

Methoden

Vor Beginn der Standard-Therapie wurde mit der Patientin nur Wasser-Heilfasten durchgeführt mit einer eingeschränkte 4:1 ketogenen Diät (Fett: Kohlenhydrate + Protein) die ca. 600 kcal/Tag lieferte. Die Patientin erhielt außerdem insgesamt eine eingeschränkte ketogene Diät, begleitend über den gesamten Standard-Behandlungs Zeitraum.

Die Diät wurde mit Vitaminen und Mineralien ergänzt. Bis dahin verwendete Steroide (Dexamethason) wurden im Verlauf der Behandlung ausgeschlichen. Die Patientin wurde unter Verwendung von MRT und Positronenemissionstomographie mit Fluor-Deoxy-Glukose (FDG-PET) behandelt.

Ergebnisse

Nach zwei Monaten Behandlung war das Körpergewicht der Patientin um etwa 20% reduziert und kein erkennbares Gehirn Tumorgewebe mehr nachgewiesen, weder mit FDG-, PET- oder MRI-Bildgebung.

Veränderungen der Biomarker zeigten sich in verringerten Blutzuckerwerten und erhöhten Konzentrationen der Ketone um Urin.

Im MRT-Nachweis wurde das Wiederauftreten eines Tumors 10 Wochen nach der Aussetzung der strikten Diät-Therapie gefunden.

Abschluss

Dies ist der erste Bericht einer bestätigten GBM-Erkrankung, die mit Standard-Therapie und ketogener Diät behandelt wurde.

Eine schnelle Rückbildung der GBM ist selten, vor allem bei älteren Patienten nach inkompletter chirurgischer Resektion und Standard-Therapie, so könnte die Antwort, wie in diesem Fall beobachtet, in der Wirkung der ketogenen Diät liegen.

Weitere Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit der ketogenen Diäten, allein, oder zusammen mit Standard-Behandlungen, zu evaluieren, um eine wirksame Therapie bei GBM und möglicherweise auch anderen bösartigen Hirntumoren durchführen zu können.

Einführung

Glioblastoma multiforme (GBM) ist der bösartigste primäre Hirntumor bei Erwachsenen und Kindern. Konventionelle Therapien des GBM gelten als palliativ, aber nur selten kurativ.

Die Chance für ein langfristiges, progressionsfreies Überleben bleibt für die meisten GBM-Patienten gering, auch nach der kompletten chirurgischen Exzision, kombiniert mit der am besten verfügbaren Behandlung[1].

Die Standardtherapie für GBM umfasst die chirurgischen Eingriffe, gleichzeitige Bestrahlung und/oder Chemotherapie.

Diese Verfahren jedoch verlängern die mittlere Überlebensrate um nur wenige Monate mehr als ohne Therapie [2].

Im Allgemeinen haben jüngere Patienten eine größere Überlebenschance als ältere Menschen, das gilt auch für jene Patienten mit Promotor-Hypermethylierung des O6-Methylguanin Methyltransferase (MGMT)-Gens [1,3].

Obwohl zahlreiche somatische Mutationen bei einem GBM auftreten, sind noch keine neuen Therapien verfügbar, um diese Informationen für eine verbesserte Überlebensrate der Patienten [4] zu nutzen.

Die Anwesenheit zahlreicher Mutationen in GBM-Tumorzellen wird jedoch die metabolische Flexibilität begrenzen und somit eine Veränderung der Anfälligkeit der Tumorzellen zeigen, (Umwandlung von Stress in Energie, nach den Prinzipien der Evolutionsbiologie und metabolische Kontrolle) [5-7].

Ein hohe glykolytische Rate mit Milchsäure-Produktion, die eine eingeschränkte Atemfunktion verursachen kann, ist ein primärer metabolischer Phänotyp der GBM und vielen anderen Krebsarten [5,6,8].

Im Gegensatz zu normalen Gehirnzellen, die mit ihrem Stoffwechsel Ketonkörper zur Energiegewinnung entwickeln, wenn der Blutzuckerwert gesenkt wird, ist das Überleben der meisten Hirntumorzellen abhängig von der Glykolyse [9].

Diese metabolische Defizienz ermöglicht es den Tumorzellen, sich gegenüber den normalen Zellen zu isolieren.

Die starke Abhängigkeit von Glukose macht die Tumorzellen anfälliger gegenüber den Therapien, die das Ziel haben, den Glukose-Stoffwechsel zu ändern.

Die ketogene Diät, in eingeschränkten Mengen verabreicht, ist ideal für eine nicht-toxische Stoffwechselprodukte-Therapie und sehr gut für die Behandlung von bösartigen Gehirntumoren geeignet, da durch die Ernährung der natürlich zirkulierende Glukosespiegel, die Anzahl der Ketonkörper beeinflusst wird [9-11].

Die ketogene Diät (KD) ist eine fettreiche, kohlenhydratarme Diät, die seit Jahrzehnten als wirksame Therapie bei refraktären Anfällen bei Kindern [6,12-14] verwendet wird.

Otto und *Mitarbeiter* zeigten, dass ein KD, ergänzt mit Omega-3-Fettsäuren und mittelkettigen Triglyceriden, das Wachstum menschlicher Krebszellen des Magens in Nacktmäusen verzögert [15], während *Freedland* und *Mitarbeiter* die Rolle der kohlenhydratarmen KD in der Behandlung von Prostatakrebs beobachtet haben [16].

Die KD hat auch krankheitsmodifizierende Wirkung gegenüber neurodegenerativen Erkrankungen und eine schützende Wirkung bei Hirn-Traumata und ischämischen Verletzungen [11,17-19].

Daher hat die ketogene Diät, in begrenzten Mengen (R-KD) verabreicht, das Potenzial als eine Therapie mit nicht-toxischen Stoffwechselprodukten bei bösartigen Hirntumoren.

Während diätetische Einschränkung und eine eingeschränkte ketogene Diät-Therapie wirksam sind bei dem Tumor-Targeting-Energiestoffwechsel und der Angiogenese in experimentellen Tiermodellen [9,11,20-23], wurden bisher keine Studien über die Wirksamkeit von eingeschränkten ketogenen Diäten als Therapie für ältere Patienten mit GBM ausgewertet.

In einem früheren Bericht wurde jedoch gezeigt, dass die KD effektiv im Management des Wachstums und der Verbesserung eines progressionsfreien Überlebens bei Kindern mit bösartigen Hirntumoren ist, die sich refraktär gegenüber Bestrahlung und Chemotherapie [10] gezeigt hatten.

In dieser Studie verwendeten wir die Neuro-Bildgebung, um die Reaktion einer 65 Jahre alten weiblichen Patientin mit GBM auf die Behandlung mit Standard-Therapie, zusammen mit einer eingeschränkten ketogenen Diät zu beschreiben.

Fallbericht

Eine 65-jährige Frau wurde am 5. Dezember 2008 zum Hospital Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio, Italien, eingeliefert, die sich mit fortschreitendem Gedächtnisverlust, chronischen Kopfschmerzen und Übelkeit präsentierte.

Die Symptome waren bereits etwas einen Monat vor der Diagnosestellung vorhanden (als On- und Off-Symptome).

Die neurologische Untersuchung ergab eine linksseitige leichte Fazialisparese. Die Familie der Patientin gab in der Familien-Anamnese an: Brustadenokarzinom (Mutter), und Ovarialkarzinom (Schwester).

In der früheren klinischen Geschichte gab es post-pubertäre Kopfschmerzen, Hysterektomie im Alter von 37 Jahren, chronisch-erosive Gastritis und familiäre Hypercholesterinämie (mit Lipid-senkenden Medikamenten kontrolliert).

Der Blutdruck der Patientin war 120/70 mmHg und befand sich innerhalb der normalen Grenzen. Labortests ergaben ein komplettes unauffälliges Blutbild. Leber- und Nierenfunktion waren im Normbereich, die Blutbiochemie war im wesentlichen normal.

Vor der therapeutischen Intervention, betrug das Gewicht der Patientin 64 Kilogramm (kg) (141 Pfund) und die Körpergröße 158 Zentimeter (62 Zoll).

Diese Körpergröße und das Gewicht ergaben einen ungefähren Body-Mass-Index (BMI) von 25,6.

Am Tag der Aufnahme unterzog sich die Patientin einer Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), es wurden als Kontrastmittel verwendet:: Gadotersäure, 0,2 ml/kg)

Es wurde ein großer multizentrischer solider nekrotischer Tumor in der rechten Hemisphäre (Abbildung 1) gefunden. Der Tumor zeigte eine ausgedehnte Infiltration des rechten temporalen Poles, der insularen Lappen, des frontale Operculums, des Putamens und dem Kopf des Nucleus caudatus.

Die Kontrastverstärkung charakterisierte den Tumor, der von ausgedehnten Ödemen umgeben war. Eine Verschiebung nach links wurde festgestellt. Der Tumor hatte auch das frontale Horn komprimiert.

Ein Elektroenzephalogramm (EEG) zeigte Anomalien in Form einer allgemeinen Verlangsamung und häufigen Delta-Bursts auf der rechten fronto-temporalen Region.

Eine steroidale entzündungshemmende Therapie (Dexamethason 16 mg/Tag iv) und die Therapie mit Antiepileptika (Topiramat, 50 mg/2 ×/Tag und Clobazam, 50 mg/Tag) wurden begonnen.

Am 15. Dezember unterzog sich die Patientin einer rechten frontalen Kraniotomie mit teilweiser Exzision des temporalen Pols und unvollständigem Debulking.

Abbildung 1:

MRT mit Kontrastmittel, Bilder einer großen multizentrischen Massenbeteiligung des rechten Hemisphären-Pols. (A) temporaler Pol, (B) frontales Operculum, Insel-Lappen, posteriores Putamen, (C) frontales Operculum, des Nucleus caudatus.

Beachten Sie bitte das Vorhandensein von peripheren Ödemen (Pfeile).

Die histopathologische Untersuchung offenbart die Muster der GBM. Hämatoxylin und Eosin (H & E)-Analyse zeigten eine hohe Zelldichte, prominente Vaskularität, sowie Nekrosen und Blutungen. Die Tumorzellen erschienen schlecht differenziert, zeigten hyperchromatische, pleomorphe Teile und zeigten ebenfalls neoplastische pseudopalisadische umliegende Nekroseherde (Abbildung 2).

Umfangreiche subpialen Infiltrationen wurden ebenfalls festgestellt. Die histologischen Merkmale sind typisch für GBM (WHO-Grad IV) [24,25].

Die Methylierung der O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) war auch nach Standardverfahren detektierbar [26].

Bei der Patientin wurde eine Computertomographie (CT) des Kopfes während der unmittelbaren postoperativen Phase durchgeführt, die eine zunehmende Ödem-bezogene Verschiebung nach links von der Mittellinie zeigte. In der unmittelbaren postoperativen Erholungsphase begann die Patientin eine selbst auferlegte Wasserkur (von 16. bis 17. Dezember). Die Patientin hatte eine durchschnittliche tägliche Kalorienzufuhr, vor dem Fasten von ungefähr 1700-1800 kcal/Tag, der Blutzucker betrug 130 mg/dl, während Urin-Keton-Werte nicht nachweisbar waren.

Nach einigen Tagen der bescheidenen Nahrungsaufnahme begann die Patientin wiederum eine Wasserkur, dies am 22. Dezember. Tests für Blutzucker und Urin-Keton wurden unter Verwendung eines Standard-Glukose-Kit und Keto-Stick-Kit (Ketur-Test®) durchgeführt. Nach drei Tagen des Fastens (Ketose-Induktionsperiode), wurden die Ketone auf ein Niveau von + + + angehoben, während der Blutzucker sich auf 60 mg/dl reduzierte. Zu diesem Zeitpunkt (24. Dezember) betrug das Gewicht der Patientin 58,0 kg.

In der Folge wurde ein KD in begrenzten Mengen für 14 Tage (24. Dezember bis 7. Januar 2009) verabreicht. Diese kalorienreduzierte ketogene Diät (R-KD) lieferte insgesamt ca. 600 kcal/Tag und enthielt 20 g der KetoCal® 4:1 (Fett/Protein + Kohlenhydrate) Ernährung (SHS, International), 10 g mittelkettiges Triglycerid-Öl (MCT), 32 g Protein und 10 g Kohlenhydrate.

Die Diät enthielt eine geringe Menge an Ballaststoffen und einen Gesamtfettgehalt von 42 g. Die R-KD wurde mit Multivitaminen, einschließlich dem B-Komplex, und Mineralien durchgeführt, um den Körper angemessen mit Nährstoffen zu versorgen und um Stoffwechselstörungen zu vermeiden, wie vorher beschrieben [27].

Abbildung 2:

Histopathologische Analyse von aus dem Gehirn exzidierten Tumorgewebe (H & E).

- A) Mehrere Zonen der Nekrose durch lebensfähiges Gewebe (4 ×) sind umschrieben.
- B) Eine dichte Zone von kleinen Zellen mit hyperchromatischen Kernen und wenig Zytoplasma (10 ×).
- C) Das Gebiet der Nekrose mit dichten pseudopalisadischen kleinen Tumorzellen an der Peripherie (20 ×).
- D) Tumorzellinfiltration der subpialen Zone des Kortex (20 ×).

Am 8. Januar 2009 Therapieeinleitung nach Standardverfahren [2].

Alle steroidalen Medikationen wurden zu diesem Zeitpunkt beendet. Das Körpergewicht der Patientin betrug 55 kg (121 lbs) bei Beginn der Standard-Behandlung, die bis zum 17. Februar 2009 verlängert wurde.

Am 27. Januar entwickelte die Patientin eine milde Hyperurikämie von 6,2 mg/dl (Normalwerte: 2,4-5,7 mg / dl).

Die Plasma-Harnsäurespiegel erhöhten sich schrittweise und erreichten einen Maximalwert von 10,9 mg/dl am 7. Februar.

Eine Hyperurikämie kann nach der Durchführung der ketogenen Diäten [28] auftreten. Die Behandlung mit Allopurinol (100/mg/Tag) wurde begonnen, um den Harnsäurespiegel nach und nach in den normalen Bereich kontrolliert zurück zu bringen.

Aufgrund der Hyperurikämie der Patientin wurde allmählich auf eine kalorienreduzierte, nicht ketogene Diät umgestiegen, bei der insgesamt etwa 600 kcal/Tag gegeben wurden. Diese Diät hielt den Blutzucker im niedrigen Niveau und es zeigten sich leicht erhöhte (+ +) Urin Keton-Ebenen, dies aufgrund des geringen Kaloriengehaltes der Ernährung.

Die Veränderungen der zirkulierenden Glucose- und Keton-Ebenen in diesem Zeitraum sind in Abbildung 3 dargestellt.

Weitere umfassende Blutanalysen wurden nicht durchgeführt. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Patientin keine Hypoglykämie bekam (Blutzuckerspiegel unter 45 mg/dl), zu keinem Zeitpunkt des Fastens oder der ketogenen Diät Therapie.

Abbildung 3:

Spiegel von zirkulierender Glukose (schwarze Linien) und den Ketonkörpern (rote Linien) bei der Patientin in der Zeit vom 8. Januar bis 7. Februar 2009. Die Werte liegen im normalen physiologischen Bereich für Menschen, die eine kalorienarme Diäten [46] erhalten.

Während der begleitenden Chemotherapie zeigten Labortests Anomalien im Blutbild: Leukozyten $2,86 \times 1000/\text{mm}^3$, Erythrozyten $3,56 \text{ million}/\text{mm}^3$, Hämoglobin 10,5 g/dl, und 32% Hämatokrit. Die Patientin entwickelte auch eine Lymphopenie $0,332 \times 1000/\text{mm}^3$.

Die gleichzeitige Behandlung wurde am 17. Februar beendet.

Eine Woche später (am 24. Februar 2009) unterzog sich die Patientin der Kernspintomographie: Keine Anzeichen von einem Tumor oder zugehörigen Ödemen waren offensichtlich (Abbildung 4).

Eine Porenzephalie wurde in der rechten frontalen Region am Ort des Tumors gesehen.

Eine Ex-Vakuum-Vergrößerung des rechten frontalen Horns ergab eine indirekte Bestätigung der Tumorregression. Eine Restitutio ad integrum der insularen Lobe, des Nucleus caudatus, des Putamens wurden als nur minimalen Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke (Abbildung 4) zur Kenntnis genommen.

Am 3. März entwickelte die Patientin eine leichte Hypoproteinämie (5,1 g/dl). Dies wurde durch die Erhöhung der Eiweißzufuhr, auf etwa 7 g/Tag für einen Monat, in den Normbereich (6,4 g/dl) zurück korrigiert.

Am 21. April unterzog sich die Patientin einer Positronenemissionstomographie mit Fluor-Deoxy-Glukose (FDG-PET). Kein Nachweis von Rezidiven konnte nachgewiesen werden (Abbildung 5).

Ein MRT, am 22. Juli durchgeführt, zeigte Stabilität im Vergleich zur Untersuchung vom 24. Februar, ohne klare Beweise für ein Rezidiv.

Damals wog die Patientin 50 kg (110 Pfund, BMI 20,0), war in einem guten allgemeinen Gesundheitszustand und hatte keine neurologischen Komplikationen.

Der Karnofsky-Index der Patientin lag im Laufe der Diät bei 100%.

Die Kalorienaufnahme wurde nach dem 22. Juli nicht streng befolgt.

Ein MRT, das am 9. Oktober 2008 durchgeführt wurde, zeigte ein Tumorrezidiv.

Die Patientin wurde dann mit CPT11 (Irinotecan) und Bevacizumab (Avastin) behandelt. Eine schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der klinischen diätetischen Behandlung mit Terminen von MRT- und PET ist in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 4:

Gehirn-MRT, aufgenommen ein paar Tage nach Beendigung der Standard-Strahlentherapie plus begleitender Therapie mit Temozolomid zusammen mit dem KD-CR-Protokoll. Es wurden keine klaren Beweise von Tumorgewebe oder assoziierten Ödemen gesehen. Der Pfeil zeigt die Porenzephalie.

Abbildung 5:

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-Deoxy-Glukose (FDG-PET) zeigt keine Anzeichen eines Tumor-Rezidivs.

Abbildung 6:

Timeline: Klinischer Verlauf mit Datum der diätetischen Behandlung, MRT, PET und Diskussion

In diesem Fall Bericht beschreiben wir die Behandlung einer sehr invasiv multizentrischen GBM bei einer älteren Patientin nach der teilweisen Entfernung des Tumors und der Behandlung mit einer Kombination aus Standard-Therapie, Fasten und einem R-KD.

Das Ansprechen der Patientin auf diesen therapeutischen Ansatz war ungewöhnlich, da keine vorherigen Berichte vorhanden waren.

Es wird die Regression der GBM innerhalb von 2,5 Monaten ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, entweder in jüngeren Jahren (<50 Jahre) oder älteren Jahren (> 50 Jahre), bei Patienten mit Standard-Strahlung beschrieben und die Behandlung mit der Temozolomid-Therapie.

Obwohl die Patientin in dieser Studie eine Hypermethylierung des MGMT-Gen-Promotors zeigte, der die therapeutische Wirkung von Temozolomid verbessert und prognostisch für erhöhte Überlebensrate [26] steht, wurden keine vorherigen Fälle einer schnellen GBM-Regression bei Patienten mit dem MGMT-Hypermethylierungs-Phänotyp berichtet, nach unserem jetzigen Kenntnisstand.

Temozolomid ist ein orales Alkylierungsmittel, das Schäden an der DNA verursacht und in der GBM Behandlung [2,26,29] verwendet wird.

Eine kontinuierliche Temozolomid-Behandlung erschöpft die O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, welche für die Reparatur von DNA-Schäden erforderlich ist.

Basierend auf den MRT- und PET-CT-Daten vermuten wir, dass der kombinierte konventionelle und metabolische Ansatz zum GBM-Management bei dieser Patientin eine verringerte Hytotoxizität zur Folge hatte sowie eine verringerte Apoptose.

Weitere Studien mit weiteren Patienten sind erforderlich, um diese Hypothese zu stützen.

Die Antwort der GBM bei dieser älteren Patientin auf die therapeutische Wirkung des R-KD war vergleichbar mit jener, die zuvor bei Kindern mit bösartigen Hirntumoren mit einer mittelkettigen Triglycerid-ketogenen Diät [6,10] behandelt wurden.

Eine hohe Dosierung der Steroid-Medikation für Patienten mit bösartigem Hirntumor erhöht den Blutzuckerspiegel und verursacht gleichzeitig die Apoptose-Resistenz in Tumorzellen [6,30,31].

Wir beenden die Verabreichung von Dexamethason bald nach der Operation bei unseren Patienten, führen eine Kalorienreduktion und R-KD durch, dadurch können gezielt Entzündungen verhindert werden sowie ein Anstieg des Blutzuckerspiegels [6,30].

Wir sind der Ansicht, dass Dexamethason die Hyperglykämie induziert und auch das metabolische Management der GBM antagonisieren kann.

Während die Ergebnisse bei unserer Patientin anekdotisch sind, können wir die Möglichkeit nicht ausschließen, dass das Management gut zu beobachten war: Der Abbau von Steroiden und die kombinierte Wirkung von Standard-Therapien mit der frühen Implementierung einer neuartigen metabolischen Therapie mit Fasten, angewandter R-KD verwandt der Kalorien Einschränkung.

Es ist gut dokumentiert, dass das Tumorwachstum in den Gehirnen von Mäusen zu einem großen Teil davon abhängig ist, wie hoch der zirkulierende Glucose-Spiegel ist. Dieses Phänomen finden wir auch im Gehirn menschlicher Krebspatienten, deren Überlebenschance steigt, wenn die hohen Blutzuckerwerte verringert werden [33-35].

Der Glukosespiegel im Gehirn korreliert mit dem Glukosespiegel im Blut, aber die Glukose-Konzentration im Gehirn ist niedriger als im Blut [36].

Hohe zirkulierende Glukosespiegel beschleunigen Gehirntumore und Angiogenese und verhindern die Apoptose durch Aktivierung der IGF-1/PI3K/Akt/Hif-1a Signalwege [11,21].

Der Prozess einer Verminderung der zirkulierenden Glukosespiegel führt zu einem verminderten Tumorwachstum [5,7,9,21].

Studien in Mäusen zeigen auch, dass die therapeutische Wirkung von R-KD verbessert wird, wenn sie mit dem Glykolyse-Inhibitor, 2-Desoxyglucose (Behandlung des malignen Astrozytoms) [37] kombiniert werden.

Die pharmakologische Hemmung der Glykolyse, unter Beibehaltung niedriger zirkulierender Glukosespiegel (im normalen physiologischen Bereich), könnten therapeutisch vorteilhaft für Patienten mit bösartigem Hirntumor sein.

Neben der Reduzierung von Entzündungen liefern Ketonkörper einen alternativen metabolischen Kraftstoff für normale Gehirnzellen, wenn der Blutzuckerwert gesenkt wird. So schützen wir normale Gehirnzellen vor eventuellem Stress durch reduzierte Glukosespiegel [6,7].

Obwohl der langfristige Einsatz ketogener Diäten manchmal Nebenwirkungen (gastrointestinale Störungen, Nierensteine, etc) [12,38] haben kann, sind diese im Allgemeinen nur leicht und können deutlich reduziert werden, wenn die Nahrung in kleinen, begrenzten Mengen verzehrt wird.

Es wurden keine nachteiligen Effekte auf neurologische oder physiologische Funktion im Verlauf der metabolischen Therapie bei unserer Patientin beobachtet.

Frühere Studien an Ratten zeigten auch, dass die Kalorienrestriktion Entzündungen zu reduzieren vermag bei gleichzeitiger Verbesserung der Makrophagen-Funktion, sowie Besserungen in einigen Aspekten der Host-Immunität zeigt [39].

Es ist daher unwahrscheinlich, dass die R-KD die Host-Funktion des Immunsystems beeinträchtigt. Solange der KD in begrenzten Mengen verzehrt wird, sollte es keine negativen Auswirkungen auf die normalen physiologischen Funktionen geben.

Im Gegensatz zu normalen Gehirnzellen sind die Tumorzellen weitgehend unfähig die Ketonkörper zu verstoffwechseln und zur Energiegewinnung durch mitochondriale Defekte [9,30,40] beizutragen.

Darüber hinaus zeigen neuere Studien in einer Vielzahl von humanen Tumorzellen, dass Ketonkörper die Lebensfähigkeit von Tumorzellen hemmen, aber nicht die Lebensfähigkeit von normalen Zellen, was darauf hindeutet, dass die Ketonkörper das Wachstum von Tumorzellen durch mehrere Mechanismen zu hemmen vermögen[41,42].

Die zahlreichen Mutationen in den Tumorzellen reduzieren die metabolische Flexibilität, wodurch die Tumorzellen anfällig für die therapeutische Wirkung des R-KD [5,7] werden.

Die Erkenntnisse aus der Behandlung unserer Patienten legen nahe, dass Therapien, die den Blutzuckerspiegel senken, während die Ketonkörper-Ebenen erhöht werden, eine wirksame und nicht-toxische Therapie zur Erhöhung der progressionsfreien Überlebenszeit bei Patienten mit bösartigen Hirntumoren sein können.

Während unsere Patientin den Blutzuckerspiegel nicht halten konnte, die als maximale Werte für die therapeutische Wirksamkeit (55-65 mg/dl) [7] gelten, wurden die Werte dennoch bis in den unteren Normbereich gesenkt.

Es ist wichtig, dass die Messung der Ketonkörper erwähnt wird.

Obwohl die Blut-Keton-Ebenen mit den Urin-Keton Ebenen korrelieren können, ist die Korrelation nicht immer genau [43,44].

Folglich werden Messungen der Blut-Keton-Ebenen für zukünftige Studien des Ketose-Zustandes und des Therapieerfolges bei Patienten mit bösartigem Hirntumor zu empfehlen sein.

Die kombinierte Wirkung des reduzierten Blutzuckerspiegels, zusammen mit erhöhten Blut-Keton-Ebenen könnte eine effektive komplementäre oder alternative nicht-toxische Therapie für Menschen mit bösartigen Gehirntumoren sein.

Klinische Studien für eine ketogene Diät-Therapie für das Hirntumor-Behandlungsmanagement könnte in ähnlicher Weise gestaltet werden, wie sie zuvor für das Behandlungsmanagement von Epilepsie eingesetzt worden waren [45].

Abschluss

Dieser Fallbericht ist aus einer Reihe von Gründen bemerkenswert. Zunächst zeigte diese Patientin, dass die R-KD gut vertragen wurde, was darauf hindeutet, dass diese Diät ein wirksames Medikament zur adjuvanten Therapie bei Erwachsenen mit GBM sein könnte.

Zweitens ist es unwahrscheinlich, dass die Antwort der GBM in dieser Patientengruppe nach Standard-Behandlung allein so ausfällt, was auf eine weitere Rolle für die Ausrichtung des Energiestoffwechsels als Teil der Management-Strategie hindeutet. Drittens, die Unterdrückung von Ödemen wurde während der gleichzeitigen Bestrahlung und Chemotherapie ohne Steroide erreicht, unterstützt wurde dies durch die entzündungshemmende Aktivität des Kalorienverbrauchs und die R-KD.

Schließlich kann ein etablierter Wirkmechanismus für eine defekte mitochondriale Funktion in den Tumorzellen die potentielle therapeutische Wirksamkeit des R-KD verantwortlich sein. Abschließend sind weitere Studien erforderlich, um die therapeutische Bedeutung der R-KD für die allgemeine Behandlung der menschlichen GBM zu bestimmen.

Konkurrierende Interessen

Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

Beiträge der Autoren

GZ führte Alle beschriebenen Methoden durch und entwarf das Manuskript. NM, AP, FS und SV beteiligten sich an der Patienten-Behandlung, der klinische Datenerfassung und- analyse. PM war verantwortlich für die Analyse und Präsentation der Daten in den Abbildungen 3 und 6 und half bei der Vorbereitung des Manuskripts.

Die TNS-Studie war verantwortlich für das Design, die Datenanalyse und half bei der Vorbereitung des Manuskripts. Alle Autoren haben gegengelesen und das endgültige Manuskript genehmigt.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Laura Shelton für die technische Unterstützung.

Referenzen

Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, Sabel M, Steinbach JP, Heese O, Reifenberger G, Weller M, Schackert G: Langzeit-Überleben mit Glioblastoma multiforme. *Gehirn-2007*, 130:2596-2606. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Stupp R, W.P. Mason, Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn. M. J., Belanger, K., Brandes, A. A., C. Marosi, Bogdahn, U., J. Curschmann, Janzer, R.C., Ludwin, S. K., Gorlia, T, Allgeier, A, D. Lacombe, Cairncross,

J.G. , Eisenhauer, E., Mirimanoff, R.O.: Strahlentherapie plus begleitendes und adjuvantes Temozolomid bei Glioblastomen. N England Journal of Medicine, 2005, 352:987-996. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Lowry J.K., J. J. Snyder, Lowry, P. W.: Hirntumore bei älteren Menschen: die jüngsten Trends in einer Kohortenstudie aus Minnesota. Arch Neurol 1998, 55:922-928. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Parsons D. W., Jones, S., Zhang, X., Lin, J. C., R. J. Leary, Angenendt, P., Mankoo, P., H Carter, Siu, I. M., Gallia, G.L., Olivi, A-, R McLendon, Rasheed, B. A., Keir, S., T. Nikolskaja, Nikolsky, Y., Busam, D.A., Tekleab, H., Diaz, L.A. jr, Hartiganm J., Smith, D.R., Strausberg, R.L., Marie, S. K., S. M. Shinjo, Yan, H., Riggins, G. J., Bigner, D. D., Karchin, R., N. Papadopoulos, Parmigiani, G., Vogelstein, B., Velculescu, V. E., Kinzler, K.W: Eine integrierte genomische Analyse der menschlichen Glioblastoma multiforme. Science 2008, 321:1807-1812. PubMed Abstract | Publisher Full Text | PubMed Central Full Text

Seyfried, T.N., Shelton, L.M.: Krebs als eine Stoffwechselerkrankung. Nutr Metab (London) 2010, 07.07 Uhr. PubMed Abstract | Full Text BioMed Central | PubMed Central Full Text

Seyfried, T.N., Mukherjee, P: Gezielter Energiestoffwechsel im Gehirn bei Krebs: Kritik und Hypothese. Nutr Metab (Lond) 2005, 2:30. PubMed Abstract | Full Text BioMed Central | PubMed Central Full Text

Seyfried, T. N., Kiebish, M., P. Mukherjee, Marsh, J.: Gezielter Energiestoffwechsel im Gehirn bei Krebs mit kalorisch beschränkten ketogenen Diäten. Epilepsia 2008, 49 (Suppl. 8) :114-116. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Arismendi-Morillo, G.J., Castellano-Ramirez, A.V.: Ultrastrukturelle Pathologie in menschlichen mitochondrialen astrozytären Tumoren: Implikationen, Potential und pro-Therapeutika Strategien. J Electron Microsc (Tokyo) 2008, 57:33-39. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Zhou, W., P. Mukherjee, Kiebish, M. A., Markis, W.T., Mantis, J.G., Seyfried, T.N.: Die kalorisch beschränkt ketogene Diät - eine effektive alternative Therapie bei bösartigen Hirntumoren. Nutr Metab (Lond) 2007, 04.05 Uhr. PubMed Abstract | Full Text BioMed Central | PubMed Central Full Text

Nebeling, L.C., Miraldi, F., Shurin, S. B., Lerner, E.: Auswirkungen einer ketogenen Diät auf den Tumor-Stoffwechsel und Ernährungsstatus bei pädiatrischen Onkologie-Patienten: zwei Fallberichte. J Am Coll Nutr 1995, 14:202-208. PubMed Zusammenfassung

Seyfried, T. N., Sanderson, T. M., El-Abbadi, M. M., McGowan, R., P. Mukherjee: Die Rolle von Zucker und Ketonkörpern bei der metabolischen Kontrolle der experimentellen Hirntumore. Br J Cancer 2003, 89:1375-1382. PubMed Abstract | Publisher Full Text | PubMed Central Full Text

Freeman, J.M., Kossoff, E.H., J. B. Freeman, Kelly, M.T.: Die ketogene Diät: Eine Behandlung von Kindern und anderen Personen mit Epilepsie. Vierte Auflage. New York, Demos, 2007

Stafstrom, C E., Rho, J. M.: Epilepsie und die ketogene Diät. Totowa, NJ, Humana Press, 2004

Hartman, A. L., Vining, E.P.: Klinische Aspekte der ketogenen Diät. *Epilepsia* 2007, 48:31-42. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Otto, C., U. Kaemmerer, Illert, B., B. Muehling, Pfetzer, N., R. Wittig, Voelker, H. U., Thiede, A., Coy, J.F.: Das Wachstum der menschlichen Magenkrebszellen in Nacktmäusen wird durch eine ketogene Diät mit Omega-3-Fettsäuren und verzögerend mittelkettigen Triglyceride ergänzt. *BMC Cancer* 2008, 8:122. PubMed Abstract | Full Text BioMed Central | PubMed Central Full Text

Mavropoulos, J. C., Isaacs, W.B., Pizzo, S.V., Freedland, S. J.: Spielt eine kohlenhydratarme ketogene Diät bei der Behandlung von Prostata-Krebs eine Rolle? *Urology* 2006, 68:15-18. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Prins, M.L.: Zerebrale metabolische Adaptation und Keton-Stoffwechsel nach einer Hirnschädigung. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008, 28:1-16. PubMed Abstract | Publisher Full Text | PubMed Central Full Text

Maalouf, M., Rho, J. M., Mattson, M.P.: Die neuroprotektiven Eigenschaften einer Kalorienreduktion, ketogener Diät und Ketonkörpern. *Brain Res Rev* 2009, 59:293-315. PubMed Abstract | Publisher Full Text | PubMed Central Full Text

Cahill, G.F. jr, Veech, R.L: Ketosäuren? Gute Medizin? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2003, 114:149-161. Diskussion 162-143 PubMed Abstract | Full Text PubMed Central

Powolny, A.A., Wang, S., P. S. Carlton, Hoot, D.R., Clinton, S.K.: Zusammenhänge zwischen diätetischer Einschränkung, der IGF-I-Achse, und der Expression des Vascular endothelial growth factors eines Prostata-Adenokarzinoms bei Ratten. *Mol. Carcinog* 2008, 47:458-465. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Marsh, J., P. Mukherjee, Seyfried, T. N.: Akt-abhängige proapoptotische Effekte der diätetischen Restriktion auf das Late-Stage-Management einer Phosphatase und Tensin Homologes/ tuberöser Sklerose 2-defizienten Maus, Astrozytom. *Clin Cancer Res* 2008, 14:7751-7762. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Mukherjee, P., Abate, L. E., Seyfried, T. N.: Antiangiogenetische und proapoptotische Effekte der diätetischen Restriktion bei experimentellen

Untersuchungen an Hirntumoren von Maus und Mensch. Clin Cancer Res 2004, 10:5622-5629. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Mukherjee, P., El-Abbad, M. M., Kasperzyk, J.L., Raney, M. K., Seyfried, T. N.: Diätetische Einschränkung - reduzierte Angiogenese und Wachstum an einem orthotopen Maus Hirntumor-Modell. Br J Cancer 2002, 86:1615-1621. PubMed Abstract | Publisher Full Text | PubMed Central Full Text

Kleihues, P., Burger, P. C., Scheithauer, B.W.: Die neue WHO-Klassifikation von Hirntumoren. Brain Pathol 1993, 3:255-268. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Rubinstein, L. J.: Tumoren des zentralen Nervensystems. Washington, DC, Armed Forces, Institute of Pathology, 1972

Hegi, M.E., Diserens, A. C., Gorlia, T., Hamou, M. F., de Tribolet, N., Weller, M., J. M. Kros, Hainfellner, J. A., Mason, W., Mariani L., Bromberg, J. E., Hau, P., Mirimanoff, R.O., Cairncross, J.G., Janzer, R. C., Stupp, R.: MGMT Gen-Beruhigung und profitieren Sie von Temozolomid bei Glioblastom. N Engl J Med 2005, 352:997-1003. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Zuccoli, G., Pipitone, N.: Neurologisch-bildegebende Befunde bei akuter Wernicke-Enzephalopathie: Überblick über die Literatur. AJR Am J Roentgenol 2009, 192:501-508. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Kang, H.C., Chung-da-E, Kim, D. W., Kim, H. D.: Früh- und Spät-Komplikationen der ketogenen Diät bei schwer behandelbarer Epilepsie. Epilepsia 2004, 45:1116-1123. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Esteller, M., Garcia-Foncillas, J., Andion, E., Goodman, S. N., Hidalgo, V., Vanaclocha, V., Baylin, S. B., Herman, J.G.: Die Inaktivierung des DNA-Reparatur-Gens MGMT und der klinischen Reaktion von Gliomen auf Alkylierungsmittel. N Engl J Med 2000, 343:1350-1354. PubMed Abstract | Publisher Full Text

Seyfried, N. T., Kiebish, M., P. Mukherjee: Gezielter Energiestoffwechsel im Gehirn bei Krebs mit kalorienarmer Ernährung. In Glioblastom: Molekulare Mechanismen der Pathogenese und aktuelle Therapiestrategien. Herausgegeben von Ray S. New York: Springer, Berlin; 2010:341-363

Wittig, R., Coy, J.F.: Die Rolle des Glukose-Stoffwechsels und der Glukose-assoziierten Signalisierung in der Krebstherapie. Persp Med Chemie 2007, 1:64-82

Seyfried, T. N., Mukherjee, P.: Anti-angiogene und pro-apoptische Effekte bei diätetischen Einschränkungen in Experimentell behandeltem Gehirnkrebs: Die Rolle von Zucker und Ketonkörpern. In Integration / Interaktion von Oncologic Wachstum. Krebs-Wachstum und die Progression. Band 15. Herausgegeben von GG Meadows. New York: Kluwer Academic; 2005:259-270. Publisher Full Text