

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. M. Reuss-Borst

**Kardiovaskuläres Risiko und Lebensqualität
von Brustkrebsüberlebenden unter
kohlenhydratreduzierter Ernährung –
Auswertung der „KOLIBRI-Studie“**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Theresa Schäfer

aus

Waldkirch

Göttingen 2020

Die vorliegende Dissertation wurde in Göttingen und Freiburg im Zeitraum von Februar 2016 bis Dezember 2020 unter der Betreuung von Prof. Dr. Monika Reuss-Borst (Rehabilitations-& Präventionszentrum Bad Bocklet) angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. M. Reuss-Borst

Ko-Betreuer/in: Priv. Doz. Dr. T. Ellrott

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. M. Reuss-Borst

Ko-Referent/in: Priv. Doz. Dr. T. Ellrott

Drittreferent/in: Prof. Dr. T. Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 28.07.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Kardiovaskuläres Risiko und Lebensqualität von Brustkrebsüberlebenden unter kohlenhydratreduzierter Ernährung – Auswertung der „KOLIBRI-Studie“" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Risikofaktoren für Brustkrebs	1
1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	3
1.3 Kohlenhydratreduktion zur Senkung von Risikofaktoren	4
1.4 Lebensqualität bei Brustkrebs	5
1.5 Ernährungsregimes	7
1.6 Ziele der Arbeit	10
2 Material und Methoden.....	11
2.1 Studiendesign und -verlauf	11
2.2 Probandinnen	12
2.3 Fragebögen	21
2.4 Labor	23
2.5 Ernährungstagebücher	24
2.6 Statistische Methoden	24
2.7 Ethik	26
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Ernährungstagebücher	27
3.2 Labor	31
3.3 Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	50
3.4 HADS-D	63
3.5 Fragebogen zur Selbstwirksamkeitserwartung	66
3.6 Follow-Up-Fragebogen	67

4	Diskussion.....	75
4.1	Analyse des Studienkollektivs und der Gruppenwahl	75
4.2	Compliance, Umsetzung und Adhärenz zu den Ernährungsregimes	76
4.3	Analyse des BMI vor, während und nach der Studie	78
4.4	Kardiovaskuläres Risiko	80
4.5	Sicherheit der untersuchten Ernährungsregimes	82
4.6	Lebensqualität unter kohlenhydratreduzierter Ernährung	84
4.7	Körperliche Funktion und Leistung, Körperbild	85
4.8	Verbesserung von emotionalen Faktoren	87
4.9	Selbstwirksamkeitserwartung	88
4.10	Stärken und Limitationen der Studie	88
5	Zusammenfassung	90
6	Anhang.....	92
6.1	Referenzwerte Labor	92
6.2	Verwendete Fragebögen	92
7	Literaturverzeichnis	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Probandinnen im Studienverlauf.....	14
Abbildung 2: Studienkollektiv, BMI	16
Abbildung 3: Studienkollektiv, Begleiterkrankungen	16
Abbildung 4: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, T-Stadium.....	18
Abbildung 5: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, N-Stadium	18
Abbildung 6: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, M-Stadium.....	19
Abbildung 7: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, Rezeptorstatus	19
Abbildung 8: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, Antihormon- und Herzeptintherapie	20
Abbildung 9: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, Therapieverfahren	21
Abbildung 10: Ernährungstagebücher, Energiezufuhr in kcal pro Tag pro kg Körpergewicht.....	28
Abbildung 11: Ernährungstagebücher, Nährstoffrelation Keto-Gruppe.....	29
Abbildung 12: Ernährungstagebücher, Nährstoffrelation LOGI-Gruppe.....	29
Abbildung 13: Ernährungstagebücher, Nährstoffrelation DGE-Gruppe	30
Abbildung 14: Laborergebnisse, Leukozyten in Tsd/ μ l	32
Abbildung 15: Laborergebnisse, Gesamtcholesterin in mg/dl.....	34
Abbildung 16: Laborergebnisse, HDL in mg/dl	35
Abbildung 17: Laborergebnisse, LDL in mg/dl.....	36
Abbildung 18: Laborergebnisse, LDL/HDL-Quotient	37
Abbildung 19: Laborergebnisse, Triglyceride in mg/dl.....	38
Abbildung 20: Laborergebnisse, Blutzucker in mg/dl (nüchtern)	39
Abbildung 21: Laborergebnisse, CRP in mg/l.....	40
Abbildung 22: Laborergebnisse, Kreatinin in mg/dl	42
Abbildung 23: Laborergebnisse, Harnstoff in mg/dl	43
Abbildung 24: Laborergebnisse, GPT in U/dl	45
Abbildung 25: Laborergebnisse, Gamma-GT in U/l	46
Abbildung 26: Laborergebnisse, Albumin i. S. in g/l.....	47
Abbildung 27: Laborergebnisse, Harnsäure in mg/dl.....	48
Abbildung 28: Laborergebnisse, TSH in mU/l, Ausschluss von Probandinnen mit Thyroxineinnahme	49
Abbildung 29: EORTC QLQ-C30, globale Lebensqualität.....	51
Abbildung 30: EORTC QLQ-C30, Physische Funktion	53

Abbildung 31: EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktion	54
Abbildung 32: EORTC QLQ-BR23, Körperbild.....	55
Abbildung 33: EORTC QLQ-BR23, Zukunftsperspektive	56
Abbildung 34: EORTC QLQ-C30: Fatigue.....	58
Abbildung 35: EORTC QLQ-C30, Schmerz.....	59
Abbildung 36: EORTC QLQ-BR23, Brustsymptome	60
Abbildung 37: EORTC QLQ-C30, Dyspnoe.....	62
Abbildung 38: HADS-D, Angstwert	64
Abbildung 39: HADS-D, Depressionswert	65
Abbildung 40: Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)	66
Abbildung 41: Aachener Selbstwirksamkeitserwartungsfragebogen	67
Abbildung 42: Follow-Up-Fragebogen, Frage 1: Informationsstand vor Studienbeginn....	68
Abbildung 43: Follow-Up-Fragebogen, Frage 2: Compliance während der Therapie.....	68
Abbildung 44: Follow-Up-Fragebogen, Frage 3: Therapieadhärenz nach der Studie.....	69
Abbildung 45: Follow-Up-Fragebogen, Frage 4: Gründe für Nicht-Adhärenz, Keto-Gruppe	70
Abbildung 46: Follow-Up-Fragebogen, Frage 4: Gründe für Nicht-Adhärenz, LOGI- Gruppe.....	70
Abbildung 47: Follow-Up-Fragebogen, Frage 4: Gründe für Nicht-Adhärenz, DGE-Gruppe	71
Abbildung 48: Follow-Up-Fragebogen, Frage 6: Langfristige Veränderungen im Ernährungsverhalten durch Teilnahme an der KOLIBRI, Keto-Gruppe	72
Abbildung 49: Follow-Up-Fragebogen, Frage 6: Langfristige Veränderungen im Ernährungsverhalten durch Teilnahme an der KOLIBRI, LOGI-Gruppe ..	72
Abbildung 50: Follow-Up-Fragebogen, Frage 6: Langfristige Veränderungen im Ernährungsverhalten durch Teilnahme an der KOLIBRI, DGE-Gruppe....	73
Abbildung 51: Follow-Up-Fragebogen (FU), BMI	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien aus der Studie.....	12
Tabelle 2: Studienkollektiv, allgemeine Daten.....	15
Tabelle 3: Studienkollektiv, eingenommene Medikamente	17
Tabelle 4: Einträge in die Ernährungstagebücher.....	27
Tabelle 5: Laborergebnisse, Blutbild.....	31
Tabelle 6: Laborergebnisse, Lipide.....	33
Tabelle 7: Laborergebnisse, Blutzucker.....	38
Tabelle 8: Laborergebnisse, CRP	40
Tabelle 9: Laborergebnisse, Retentionsparameter: Kreatinin (Krea), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Harnstoff	41
Tabelle 10: Laborergebnisse, Leber- und Gallenwege: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP)	44
Tabelle 11: Laborergebnisse, Proteine: Albumin im Serum (Albumin i. S.), Gesamteiweiß (Gesamteiw.).....	47
Tabelle 12: Laborergebnisse, Harnsäure	48
Tabelle 13: Laborergebnisse, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)	49
Tabelle 14: EORTC QLQ-C30, globale Lebensqualität.....	50
Tabelle 15: EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23, Funktionsskalen.....	52
Tabelle 16: EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23, Symptomskalen.....	57
Tabelle 17: EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23, Einzelsymptome	61
Tabelle 18: HADS-D, Angst und Depression.....	63
Tabelle 19: Selbstwirksamkeitserwartung.....	66
Tabelle A1: Referenzwerte Labor	93

Abkürzungsverzeichnis

Albumin i.S.	Albumin im Serum
AP	alkalische Phosphatase
ASF	Aachener Selbstwirksamkeitsfragebogen
BMI	<i>Body-mass-index</i>
BZ	Blutzucker
Chol.	Gesamtcholesterin
CIS	<i>Carcinoma in situ</i>
CRP	C-reaktives Protein
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DRV	Deutsche Rentenversicherung
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
Gesamteiw.	Gesamteiweiß
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HADS-D	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	<i>high density lipoproteine</i>
HER2-neu	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HS	Harnsäure
kcal/d/kgKW	Kilokalorien pro kg Körpergewicht pro Tag
KOLIBRI	Kohlenhydrat-limitierte-Brustkrebs-Intervention
Krea	Kreatinin
LDL	<i>Low density lipoproteine</i>
Leukos	Leukozyten
LOGI	<i>Low Glycemic and Insulinemic</i>
mTOR	<i>mechanistic Target of Rapamycin</i>
QLQ	<i>Quality of life Questionnaire</i>
SWE	Fragebogen zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung
t0	Zeitpunkt Studienbeginn
t20	20 Wochen nach Beginn der Studie
t3	Drei Wochen nach Beginn der Studie
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TNM	Tumor Nodus Metastasen
Trigl.	Triglyzeride
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon

1 Einleitung

Brustkrebs ist mit einer Inzidenz von circa 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau. Während die Zahl der Neuerkrankungen in den letzten 20 Jahren anstieg, sank die Mortalität durch verbesserte Behandlungsmethoden und frühere Diagnose kontinuierlich (Robert-Koch-Institut 2017).

Durch bessere Therapieoptionen sind somit die Überlebenschancen und damit auch die Anzahl der sich in Remission befindenden Patientinnen in den letzten Jahren stetig gestiegen. Für diese große Patientengruppe der sog. Cancer Survivors gilt es nun, eine adäquate Versorgung zu gewährleisten. Diese sollte außer der Remissionserhaltung auch die Prophylaxe und Therapie von Langzeittoxizitäten sowie die Eliminierung von Risikofaktoren für weitere häufige, z. B. kardiovaskuläre, Todesursachen umfassen. Hierbei spielt nicht nur die medizinische Therapie eine Rolle, auch Empfehlungen zu Lebensstilmodifikationen sind zur Vermeidung von Folge- und Begleiterkrankungen notwendig.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass kardiovaskuläre Erkrankungen eine häufige Todesursache von Frauen nach Brustkrebserkrankung sind (Gernaat et al. 2017; Riihimäki et al. 2012). Dieser Zusammenhang wurde durch eine 2017 veröffentlichte Studie an 98.999 Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium für ältere Frauen und Frauen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen erneut bestätigt (Abdel-Qadir et al. 2017). So war bei Frauen über 66 Jahren, die länger als fünf Jahre nach der Brustkrebs-Diagnose überlebten, nach 10 Jahren das Risiko an einer kardiovaskulären Ursache zu versterben größer als jenes an Brustkrebs zu versterben (Abdel-Qadir et al. 2017).

Gemeinsame Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und das Mammakarzinom sind beispielsweise Übergewicht, mangelnde körperliche Aktivität und die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus, sodass sich eine gezielte Modifikation dieser Risikofaktoren auf beide Krankheitsbilder positiv auswirken könnte.

1.1 Risikofaktoren für Brustkrebs

Für das Auftreten von Brustkrebs existieren verschiedene Risikofaktoren. Während einige durch Lebensstilveränderungen beeinflusst werden können, sind andere nicht modifizierbar. Zu den nicht modifizierbaren Faktoren zählen Mutationen in Tumorsuppressorgenen, die

Einleitung

entscheidend an Reparaturmechanismen gesunder Zellen beteiligt sind. Die bekanntesten Mutationen für Brustkrebs betreffen die Gene Breast Cancer 1 (*BRCA1*) und Breast Cancer 2 (*BRCA2*), Träger dieser Genmutationen haben ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko (Antoniou et al. 2003).

Weiterhin beeinflusst der weibliche Hormonstatus, insbesondere das Sexualhormon Östrogen, das Brustkrebsrisiko. Zu den Faktoren, die einen höheren Östrogenspiegel bedingen und mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen, zählen beispielsweise eine frühe Menarche, eine späte Menopause sowie Nulliparität.

Beeinflussbare Risikofaktoren für das Auftreten von Brustkrebs sind Übergewicht und Adipositas. Dieser Zusammenhang konnte beispielsweise in der Women's-Health-Initiative-Beobachtungsstudie für das Auftreten von östrogen- und progesteronrezeptorpositiven Tumoren beobachtet werden (Neuhouser et al. 2015).

Eine mögliche Erklärung für die Assoziation von Adipositas und Mammakarzinom ist eine chronische Entzündungsreaktion im Fettgewebe, welche zu einer Erhöhung von Entzündungsmediatoren (Interleukin 6, Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) und vielen anderen) mit unterschiedlichen Folgen führen kann (Braun et al. 2011). So prädisponiert eine erhöhte Entzündungskonstellation für Insulinresistenz, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselstörungen. Das hormonelle Gleichgewicht, insbesondere der Östrogenspiegel, wird ebenfalls durch eine chronische Entzündungsreaktion gestört, was bei postmenopausalen Frauen als Risikofaktor für die Entstehung von östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs gilt (Braun et al. 2011; Howe et al. 2013).

Als mögliche Ursache werden aktivierte Makrophagen gesehen, welche den NF κ B - (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) Signalweg stimulieren und somit zu Erhöhung weiterer proinflammatorischer Substanzen wie z. B. Cyclooxygenase 2, Interleukin 6, Interleukin 1 β und TNF α führen (Howe et al. 2013). Erhöhte Level von Entzündungsmediatoren haben verschiedene lokale und systemische Effekte zur Folge, wobei für Brustkrebs insbesondere die verstärkte Transkription des Cytochrome P450 2C19-Gen (*CYP-19*) eine Rolle spielt, welches für das Enzym Aromatase kodiert und somit erhöhte Östrogenspiegel bedingt (Howe et al. 2013). Diese entzündliche Konstellation mit der Folge einer Erhöhung des Enzyms Aromatase konnte im Mausmodell, aber auch im Brustgewebe von adipösen Frauen nachgewiesen werden (Morris et al. 2011; Subbaramaiah et al. 2011; 2012).

Einleitung

Zudem scheint eine erniedrigte Insulinsensitivität, wie sie beispielsweise beim häufig mit Übergewicht assoziierten Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt, das Auftreten eines Mammakarzinoms zu begünstigen (Gunter et al. 2009). Mehrere Studien ergaben, dass postmenopausale Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen (Boyle et al. 2012; Michels et al. 2003). Zudem gibt es Hinweise auf eine erhöhte Mortalität bei Brustkrebspatientinnen mit Diabetes mellitus: Eine Metaanalyse von fünf Kohortenstudien ergab ein relatives Mortalitätsrisiko von 1.24 (95% CI, 0.95-1.62) für Brustkrebspatientinnen mit Diabetes mellitus im Vergleich zu nicht diabetischen Brustkrebspatientinnen (Larsson et al. 2007). Auch bei Patientinnen, die nicht an Diabetes mellitus erkrankt sind, stellt ein erhöhter Insulinspiegel möglicherweise einen ungünstigen prognostischen Faktor dar (Ferroni et al. 2016).

Eine mögliche Ursache für Hyperinsulinämie stellt wiederum eine unterschwellige Entzündungsreaktion im Fettgewebe von adipösen Individuen dar, da Entzündungsmediatoren wie TNF alpha über verschiedene Mechanismen eine Hyperinsulinämie fördern können (Braun et al. 2011; Gustafson 2010). Eine chronische Hyperinsulinämie könnte durch den mitogenen Effekt von Insulin eine Rolle bei der Entstehung und Progression von Krebs spielen (Vigneri et al. 2009). Häufig sind bei Krebszellen zudem Insulinrezeptoren, insbesondere der Insulinrezeptor A sowie der ebenfalls durch Insulin stimulierbare Insulin-like-growth-factor- (IGF) Rezeptor, überexprimiert, sodass eine Hyperinsulinämie auf diesem Weg das Wachstum eines bestehenden Tumors über verschiedene Signalwege fördern könnte (Frasca et al. 2008).

1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Auch beim kardiovaskulären Risiko lassen sich nicht-modifizierbare Risikofaktoren, wie z. B. Geschlecht, Alter und familiäre Belastung von beeinflussbaren bzw. behandelbaren Risikofaktoren unterscheiden. Hierzu zählen bspw. Tabakkonsum, Hypertonie, Adipositas, Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus.

Gemeinsame Risikofaktoren für Brustkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen sind Adipositas und Diabetes mellitus. Verantwortlich hierfür ist vermutlich eine chronische unterschwellige Entzündungsreaktion im Fettgewebe von adipösen Individuen, die durch die Hypertrophie von Adipozyten, sowie ins Fettgewebe einwandernde Makrophagen ausgelöst wird und einhergeht mit einer vermehrten Sekretion der Entzündungsmediatoren Interleukin 6, Interleukin 8 und TNF α sowie einer beeinträchtigten Bildung von Adiponektin (Gustafson 2010). Dieser Zustand der Entzündung kann zu einer endothelialen Dysfunktion

Einleitung

führen und somit das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Atherosklerose) fördern. Weiterhin führt die entzündliche Reaktion im Fettgewebe vermutlich zu einer Insulinresistenz, wodurch die inhibitorische Wirkung von Insulin auf die Freisetzung von freien Fettsäuren beeinträchtigt sein könnte (Gustafson 2010).

Einen im klinischen Alltag einfach zu erhebenden Entzündungsmarker stellt das C-reaktive Protein (CRP) dar; seine Höhe innerhalb des Referenzbereiches war in einer von Mendall et al. (1996) veröffentlichten Studie stark mit dem Auftreten der koronaren Herzerkrankung sowie den Parametern Fibrinogen, Gesamtcholesterin, Triglycerid und Glucose assoziiert. Eine negative Assoziation bestand zwischen CRP und dem als kardioprotektiv geltenden high density lipoproteine (HDL)-Cholesterin. Als weitere mit CRP assoziierte Faktoren wurden in der Studie u.a. Alter, Tabakkonsum und der BMI beschrieben (Mendall et al. 1996). In einer anderen Studie waren höhere CRP-Werte mit Zeichen der Insulinresistenz, dem BMI und dem systolischen Blutdruck assoziiert (Festa et al. 2000).

Weitere Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen sind Folgen der onkologischen Therapie des Mammakarzinoms, da es unter Chemotherapeutika wie z. B. Anthrazyklinen zu kardiotoxischen Nebenwirkungen kommen kann (Nathan et al. 2016). Auch neuere Medikamente, wie z. B. Taxane, können kardiale Nebenwirkungen zeigen und insbesondere in Kombination mit Anthrazyklinen deren kardiotoxische Wirkung potenzieren (Schlitt et al. 2014). Die häufig eingesetzte Radiotherapie hat kardiotoxische Nebenwirkungen und kann das Fortschreiten einer koronaren Herzkrankheit beschleunigen (Raghunathan et al. 2017). Weiterhin, so zeigt eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2016, gehen auch die häufig in der adjuvanten Therapie eingesetzten Aromatasehemmer mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher (Abdel-Qadir et al. 2016).

1.3 Kohlenhydratreduktion zur Senkung von Risikofaktoren

Unter oben genannten Gesichtspunkten ist es sinnvoll, modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Brustkrebsüberlebenden zu minimieren. Neben medikamentösen Maßnahmen, wie beispielsweise der Einnahme von Statinen, Antidiabetika und blutdrucksenkenden Medikamenten, bietet sich auch eine Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion bei Übergewichtigen an. Die in dieser Studie untersuchte Restriktion des Kohlenhydratanteils in der Nahrung stellt einen vielversprechenden Ansatz dar.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass kohlenhydratreduzierte Ernährungsregimes nicht nur zur Gewichtsreduktion geeignet sind, sondern auch zu einer Verbesserung des

Einleitung

Lipidprofils, des Glykohämoglobins (HbA1c) sowie der Insulinsensitivität führen (Shai et al. 2008; Samaha et al. 2003; Boden et al. 2005). Im direkten Vergleich von kohlenhydratreduzierten und fettreduzierten Regimes zeigte sich eine Überlegenheit der kohlenhydrat-reduzierten Ernährung hinsichtlich der genannten Stoffwechsel-Parameter (Samaha et al. 2003; Shai et al. 2008). So konnten unter einer kohlenhydratreduzierten Diät der Triglyzeridspiegel gesenkt und ein verbessertes Verhältnis von HDL-Cholesterin zum Gesamtcholesterin erreicht werden (Shai et al. 2008).

Weiterhin hat eine Reduktion des Kohlenhydratanteils in der Nahrung positive Effekte auf die Insulinsensitivität, womit ebenfalls das kardiovaskuläre Risiko gesenkt und die Prognose der Brustkrebspatientinnen verbessert werden könnte (Samaha et al. 2003).

1.4 Lebensqualität bei Brustkrebs

Neben der Senkung der Mortalität in der Gruppe der Cancer survivors ist die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ein wichtiges therapeutisches Anliegen. Viele Studien zeigten, dass bei Brustkrebspatientinnen die Lebensqualität oft über viele Monate und Jahre erheblich reduziert ist (European Organization for Research and Treatment of Cancer 2008; Bower et al. 2000; Hartmann et al. 2004).

Nebenwirkungen der bei Brustkrebs eingesetzten Therapie können die Lebensqualität stark einschränken. Häufig kommt es bei den Patientinnen zu körperlichen Beeinträchtigungen und menopausalen Symptomen (Ganz et al. 1998). So kann es beispielsweise durch die operative Tumorentfernung zu Schmerzen im Brust- und Armbereich der betroffenen Seite kommen, ca. 20% der Patientinnen entwickeln ein Lymphödem (Hayes et al. 2012). Menopausale Symptome wie Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen, Depression und Libidoverlust werden auch durch die antihormonelle Therapie, wie z. B. Tamoxifen oder Aromatasehemmer, begünstigt und können die Lebensqualität der Betroffenen einschränken (Bodai and Tusso 2015). Die verabreichte Chemotherapie kann möglicherweise das Risiko einer Fatigue erhöhen (Bower et al. 2000).

Bei der Fatigue handelt es sich um ein Syndrom, das bei Tumorpatienten mit reduzierter Lebensqualität häufig beschrieben wird und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Horneber et al. 2012). Gekennzeichnet ist es unter anderem durch „Gefühle der Abgeschlagenheit und mangelnden Energie“, Antriebslosigkeit und Konzentrationsstörungen (Horneber et al. 2012). Eine 2000 veröffentlichte Studie kam zu dem Ergebnis, dass ca. ein Drittel der untersuchten Brustkrebsüberlebenden an Fatigue litt,

Einleitung

assoziiert war dies mit dem vermehrten Auftreten von depressiven Symptomen, Schmerz und Schlafstörungen (Bower et al. 2000).

Zur Ätiologie der Fatigue existieren zahlreiche Theorien. Diskutiert werden beispielsweise Störungen des hypothalamischen Systems oder der zirkadianen Rhythmik, ein anderer Ansatz postuliert eine Entzündungsreaktion mit dysregulierten Zytokinen als Ursache der Fatigue (Horneber et al. 2012). In mehreren Studien konnten Assoziationen zwischen verschiedenen Entzündungsmarkern und dem Auftreten von Fatigue und Depression detektiert werden (Howren et al. 2009; Bower et al. 2011; Orre et al. 2011). Als Mediatoren hierfür kommen das Durchführen einer Chemotherapie und Erhöhungen des Body-Mass-Index (BMI) in Frage (Howren et al. 2009; Bower et al. 2011; Fabi et al. 2017).

Eine vom Imayama et al. (2013) veröffentlichte Studie konnte einen Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebsüberlebenden zeigen: Frauen mit einem BMI > 30 verzeichneten im Vergleich zu Frauen mit einem BMI < 25 ein vermehrtes Auftreten von Armsymptomen und Urininkontinenz, sowie eine schlechtere körperliche Funktion. Lediglich Schlafstörungen traten bei übergewichtigen Probandinnen seltener auf. Mehrere Scores, wie z. B. die physische Funktion, zeigten schlechtere Ergebnisse bei Patientinnen, die im Verlauf der Studie an Gewicht zunahmen; eine Gewichtsreduktion war mit einer Abnahme von Brustwand- und Armsymptomen assoziiert. Auch in dieser Studie wurde eine Entzündungsreaktion als mögliche Ursache untersucht: Es zeigte sich eine Assoziation zwischen höheren CRP-Werten und einer schlechteren körperlichen Funktion, sowie einem vermehrten Auftreten von Brustsymptomen (Imayama et al. 2013).

Eine Gewichtsreduktion könnte sich demnach bei der Population der Cancer Survivors nicht nur positiv auf das kardiovaskuläre und onkologische Risikoprofil auswirken und somit die Mortalität senken, sondern auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Neben sportlicher Betätigung kommt zur Umsetzung dieses Ziels auch eine Ernährungsumstellung in Frage, die besonders bei Krebsarten mit hohen Überlebensraten zu einer verbesserten Lebensqualität führen könnte (Kassianos et al. 2015). Eine kohlenhydratarme Diät kann bei übergewichtigen Patientinnen dazu beitragen, das Körpergewicht zu normalisieren (Samaha et al. 2003; Shai et al. 2008). Inwieweit sich eine Kohlenhydratrestriktion auf die Lebensqualität auswirken kann, soll in dieser Studie untersucht werden.

Einleitung

1.5 Ernährungsregimes

In der hier ausgewerteten Kohlenhydrat-limitierte-Brustkrebs-Intervention (KOLIBRI) wurden drei unterschiedliche Ernährungsregimes untersucht. Die einzelnen Diäten unterschieden sich insbesondere hinsichtlich ihres Kohlenhydrat- und Fettanteils. Während die ketogene Diät eine sehr geringe Zufuhr von Kohlenhydraten und eine Deckung des Energiebedarfs hauptsächlich durch Fette vorsieht, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) einen großen Anteil der benötigten Energie durch Kohlenhydrate zu decken, während Fette hier in geringen Mengen konsumiert werden sollen. Eine intermediäre Rolle kommt der Low Glycemic and Insulimic - (LOGI) Methode zu, in der der Kohlenhydratanteil moderat verringert und der Fett- und Proteinanteil moderat gesteigert ist. Im Folgenden sollen die Ernährungsregimes näher beschrieben werden.

1.5.1 Ketogene Diät

Bei der ketogenen Diät handelt es sich um eine Ernährungsform mit sehr hohem Anteil von Fetten (> 70–80%) und Proteinen in der Nahrung und sehr geringer Zufuhr von Kohlenhydraten (< 5-10%). Es wird empfohlen, mindestens 70% des Gesamtenergiebedarfs über den Verzehr von Fetten zu decken, weiterhin sollen täglich 1,2-1,4g Protein pro kg Körpergewicht und ca. 0,25-0,5 g Kohlenhydrate pro kg Körpergewicht aufgenommen werden (Kämmerer et al. 2013).

Es gibt Hinweise darauf, dass die ketogene Diät, bzw. die dabei entstehenden Ketonkörper unter bestimmten Bedingungen gesundes Gewebe gezielt stärken und Tumorgewebe schädigen könnten: Maurer et al. veröffentlichten (2011) eine Studie, in der *in vitro* gezeigt wurde, dass gesundes Hirngewebe in Gegenwart des Ketonkörpers β -Hydroxybutyrat einem Entzug von Glukose standhalten konnte, während die untersuchten Glioblastomzellen abstarben. Die Autoren schlossen, dass gesundes Hirngewebe im Gegensatz zu Glioblastomzellen in der Lage sei, eine Glukoserestriktion durch die Metabolisierung von Ketonkörpern zu kompensieren, was auf einen Vorteil gesunder Körperzellen unter einer ketogenen Diät hinweist (Maurer et al. 2011). Weiterhin scheint die ketogene Diät den mTOR - (mechanistic Target of Rapamycin) Signalweg zu hemmen und könnte somit das Tumorwachstum behindern (McDaniel et al. 2011).

Eine Übertragung dieser Beobachtungen auf Versuche am lebenden Tier mit dem Ziel eines langsameren Tumorwachstums und eines längeren Überlebens war in einigen Studien möglich, während andere diesbezüglich keine Erfolge verzeichnen konnten (Maurer et al. 2011; Otto et al. 2008; Stafford et al. 2010; Klement et al. 2016).

Einleitung

Neben diesen möglicherweise tumorschädigenden Effekten der ketogenen Diät versprechen sich Befürworter bei Patienten mit Krebserkrankungen eine Stärkung des Körpers und eine Bekämpfung der häufig auftretenden Tumorkachexie (Kämmerer et al. 2013; Nakamura et al. 2018). Dies könnte auch die Lebensqualität bei diesen Patienten positiv beeinflussen.

Pilotstudien zur ketogenen Ernährung bei krebserkrankten Menschen wurden u.a. 2011 und 2014 veröffentlicht. Eine Studie schloss „austherapierte“ onkologische Patienten mit verschiedenen Karzinomen ein, beobachtet wurden Verträglichkeit und Umsetzbarkeit der Diät sowie ihre Auswirkungen auf Laborparameter und Lebensqualität (Schmidt et al. 2011). Sechs der 16 schwer kranken Teilnehmer konnten die Studie zu Ende führen und in die Auswertung eingehen. Die gemessenen Parameter zur Lebensqualität waren vermutlich krankheitsbedingt niedrig, einige Parameter verschlechterten sich während der Studienlaufzeit. Verbesserungen waren in den Bereichen „emotionale Funktion“ und „Schlafstörungen“ zu beobachten. Abgesehen von Obstipation und Fatigue traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. (Schmidt et al. 2011)

Die von Rieger und Kollegen (2014) veröffentlichte ERGO-Studie umfasste 20 Glioblastompatienten, von denen drei die Studie abbrachen, da sie sich durch die Kohlenhydratrestriktion in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlten. Ernste Nebenwirkungen durch die ketogene Diät traten auch hier nicht auf, die erhobenen Laborwerte der Probanden änderten sich nicht signifikant. Es wurde im Verlauf ein leichter, aber signifikanter Gewichtsverlust beobachtet (Rieger et al. 2014).

1.5.2 LOGI-Methode

Auch die LOGI-Methode zeichnet sich durch eine reduzierte Zufuhr von Kohlenhydraten (20–40%) und einen erhöhten Anteil von Fetten und Proteinen aus, die Verhältnisse sind hier jedoch moderater als bei der ketogenen Diät. Es wird empfohlen, etwa 50% der Nährstoffe über Fett zuzuführen, jeweils 25% sollen durch Proteine und Kohlenhydrate aufgenommen werden (Worm et al. 2011).

Nicolai Worm (2012), der Begründer der LOGI-Methode, empfiehlt eine kohlenhydratarme, fettreiche Kost insbesondere zur Vorbeugung von Atherosklerose und Insulinresistenz. Unter der niedrigen Zufuhr von Kohlenhydraten soll das Verhältnis von HDL und Low-density-lipoproteine (LDL) positiv beeinflusst und damit die Einlagerung von gesättigten Fettsäuren in verschiedene Gewebe reduziert werden. Dadurch würden lokale inflammatorische Reaktionen, Insulinresistenz und letztlich das KHK-Risiko gesenkt

Einleitung

(Worm 2012). Somit könnte die LOGI-Methode auch dazu beitragen, die häufig bei Brustkrebsüberlebenden auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus zu vermeiden und die medikamentöse Therapie dieser Erkrankungen zu ergänzen.

1.5.3 Empfehlungen der DGE

Der dritte Arm der Studie stellt die Kontrollgruppe dar. Die Probandinnen dieser Gruppe wurden dazu angehalten, sich an die Empfehlungen der DGE zu halten. Dies beinhaltet, den täglichen Energiebedarf zu über 50% aus Kohlenhydraten, zu etwa 10% aus Protein und zu ca. 30% aus Fetten zu decken (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2011). Weiterhin empfohlen werden ein hoher Anteil von Lebensmitteln pflanzlichen Ursprungs und Ballaststoffen, eine moderate Fettzufuhr, sowie der bevorzugte Verzehr von Vollkornprodukten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2011).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat im Rahmen der Bevölkerungsedukation in den letzten Jahrzehnten mehrere Aufklärungskampagnen durchgeführt. Bestandteil waren beispielsweise der „DGE-Ernährungskreis“, die „10 Regeln der DGE“ sowie die Kampagne „5 am Tag“. In der groß angelegten Kampagne „5 am Tag“ empfiehlt die DGE den Verzehr von mindestens drei Portionen Gemüse und zwei Portionen Obst am Tag. Als Begründung wird u.a. ein hierdurch gesenktes Krebsrisiko genannt, die Evidenz für eine „inverse Beziehung zwischen Gemüse- und Obstverzehr und Krebsrisiko“ wird als wahrscheinlich eingestuft (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. 2012).

In Studien konnte bisher kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Obst und Gemüse und einer geringeren Inzidenz von Brustkrebs festgestellt werden, jedoch besteht möglicherweise ein protektiver Effekt bezüglich Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Key 2010).

Einleitung

1.6 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie sich eine Restriktion der Kohlenhydratzufuhr bei Brustkrebsüberlebenden auf verschiedene Gesundheits- und Lebensbereiche auswirken kann.

Es erfolgt die Stratifizierung von kardiovaskulärem und metabolischem Risikoprofil anhand verschiedener relevanter Laborparameter im Blut, wie z. B. Blutzucker, Cholesterin und Harnsäure. Ferner wird die Sicherheit der Ernährungsregimes für die untersuchte Gruppe der Brustkrebsüberlebenden evaluiert und gezeigt, welche in der Praxis empfohlen werden sollten.

Anhand validierter Fragebögen zu Lebensqualität, Angst und Depression werden unterschiedliche Aspekte der allgemeinen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität analysiert. Begleitend sollen die Effekte der durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen evaluiert werden.

Weiterhin wird anhand von Rekrutierungserfolg, Gruppenwahl, Compliance und Therapieadhärenz analysiert, inwieweit Ernährungsumstellungen als mögliche unterstützende Therapie von Brustkrebsüberlebenden gewünscht und umgesetzt werden. In diesem Zusammenhang wird die Selbstwirksamkeitserwartung als möglicher modulierender Faktor analysiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und – verlauf

Die Studienteilnehmerinnen wählten nach ausführlicher Aufklärung eine der drei beschriebenen Ernährungsformen aus; auf eine Randomisierung wurde verzichtet, da die geforderte Ernährungsumstellung über 20 Wochen ein hohes Maß an Compliance erforderte, die bei einem randomisierten Design wahrscheinlich nicht gegeben gewesen wäre.

Begleitend nahmen die Frauen zu Beginn der Studie an einem dreiwöchigen Rehabilitationsprogramm teil, das sich am Deutsche Rentenversicherung (DRV) Rehatherapiestandard (RTS) Mammakarzinom orientierte und beispielsweise psychologische Gesprächskreise, autogenes Training und zahlreiche sportliche Aktivitäten umfasste. Zusätzlich erhielten sie Schulungen und praktischen Unterricht (Lehrküche) zur gewählten Ernährungsform unter der Leitung einer in allen angebotenen Ernährungsformen qualifizierten Diätassistentin.

Im Anschluss verbrachten die Frauen 17 Wochen im häuslichen Umfeld, wo sie eigenständig der gewählten Ernährungsform folgten. Nach acht Wochen wurde ein Telefonat geführt, um eventuelle Studienabbrecherinnen und/oder auftretende Probleme zu erfragen bzw. Fragen zu beantworten. Weiterhin wurden die Teilnehmerinnen angehalten, über drei Tage im häuslichen Umfeld ein Ernährungstagebuch zu führen. Nach 20 Wochen stellten sich die Frauen für eine weitere Woche zur abschließenden Datenerhebung vor.

Im Mai 2016 erfolgte der postalische Versand des Follow-Up-Fragebogens (FU), hier wurden unter anderem die Adhärenz zur Studienernährung, sonstige Änderungen in der Ernährung und der Verlauf von Gewicht und Stimmung seit dem Ende der Studie erfragt.

Die Datenerhebung anhand von Fragebögen zur Lebensqualität und die Blutentnahmen fanden jeweils zu Beginn der Studie (t0), zum Abschluss der Rehabilitationsmaßnahmen nach drei Wochen (t3) und zum Ende der Studienzeit nach 20 Wochen (t20) statt. Der Fragebogen zur Selbstwirksamkeitserwartung wurde auch an Rehabilitationspatientinnen ausgegeben, die die Studienteilnahme ablehnten, um die Selbstwirksamkeitserwartung als möglichen Entscheidungsfaktor zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen zu eruieren.

Material und Methoden

2.2 Probandinnen

2.2.1 Rekrutierung und Anzahl der Probandinnen im Studienverlauf

Die Teilnehmerinnen der KOLIBRI-Studie wurden im Zeitraum vom 1.9.2013 bis zum 31.7.2015 aus den Brustkrebspatientinnen der „Rehaklinik am Kurpark“, einer Einrichtung der Rehasentren Baden-Württemberg in Bad Kissingen, rekrutiert. Im Vorfeld wurde über Brustzentren, Selbsthilfegruppen und den sozialmedizinischen Dienst der Rentenversicherung Baden-Württemberg über die Studie informiert. Nach stationärer Aufnahme wurden die Patientinnen eingehend über die Studie aufgeklärt, sodass eine fundierte Entscheidungsgrundlage bestand.

Letztlich entschied der aufnehmende Arzt anhand verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien über die Studienaufnahme: Eingeschlossen wurden weibliche Brustkrebspatientinnen im Alter von 18-70 Jahren, bei denen eine Rehabilitationsmaßnahme genehmigt worden war. Weiterhin mussten ein Karnofsky Index von über 70 sowie die Bereitschaft zu einer mindestens viermonatigen strikten Ernährungsumstellung auf eines der drei angebotenen Ernährungsregimes bestehen.

Tabelle 1 zeigt die Ausschlusskriterien, welche zugrunde gelegt wurden.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien aus der Studie

Bestehendes Zweitmalignom
Mangelnde Deutschkenntnisse, die zu Verständnisproblemen im Unterricht und bei den Informationsmaterialien geführt hätten
Psychiatrische Erkrankungen und Suchterkrankungen (Mangelnde Einverständnisfähigkeit oder Adhärenz)
Schwerwiegende internistische Begleiterkrankungen (Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Herzinfarkt nicht länger als sechs Monate vor Studienbeginn, Herzrhythmusstörungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, Pankreasinsuffizienz, Schwere Niereninsuffizienz oder Dialysepflicht, schwere Leberinsuffizienz)
Angeborene, mit den Ernährungskonzepten inkompatible Stoffwechselerkrankungen
Lebenserwartung < 12 Monate
Schwere Infektionen
Schwangerschaft (Humanes Choriongonadotropin (HCG)-Test bei prämenopausalen Frauen zum Ausschluss)
(gleichzeitige) Teilnahme an anderen Studien

Material und Methoden

Während des Rekrutierungszeitraumes wurden in der Klinik 549 Patientinnen mit Mamma Karzinom zur Rehabilitation aufgenommen.

Letztlich waren 152 Frauen (27,69%) bereit, an der Studie teilzunehmen. Diese Anzahl erklärt sich folgendermaßen: Auf 149 Patientinnen (27,14%) traf mindestens eines der oben genannten Ausschlusskriterien zu. 122 Patientinnen (22,22%) zeigten kein Interesse an der Studie teilzunehmen, 38 (6,92%) gaben organisatorische Gründe (z. B. berufliche Gründe) für ihre Nicht-Teilnahme an. Bei 88 Patientinnen (16,03%) konnten keine genauen Gründe eruiert werden.

Die 152 Teilnehmerinnen teilten sich folgendermaßen auf die 3 Ernährungsregimes auf: Für die Keto-Gruppe entschieden sich 29, für die LOGI-Gruppe 92 und für die DGE-Gruppe entschieden sich 31 Probandinnen.

Aus verschiedenen Gründen reduzierte sich die Anzahl der Teilnehmerinnen während der Studienlaufzeit letztendlich auf insgesamt 121, es schieden also 31 Patientinnen (20.5%) aus. Im Verhältnis verlor dabei die Keto-Gruppe mit 31% (9 von 29 Patientinnen) die meisten Teilnehmerinnen. In der LOGI-Gruppe waren es 17% (16 von 92 Patientinnen) und in der DGE-Gruppe 19% (6 von 31 Patientinnen). Die Gründe für das Ausscheiden der Probandinnen sind aus Abbildung 1 ersichtlich.

Nach 4 Monaten verblieben schließlich in der Keto-Gruppe 20, in der LOGI-Gruppe 76 und in der DGE-Gruppe 25 Probandinnen.

Potentielle Studienteilnehmerinnen:

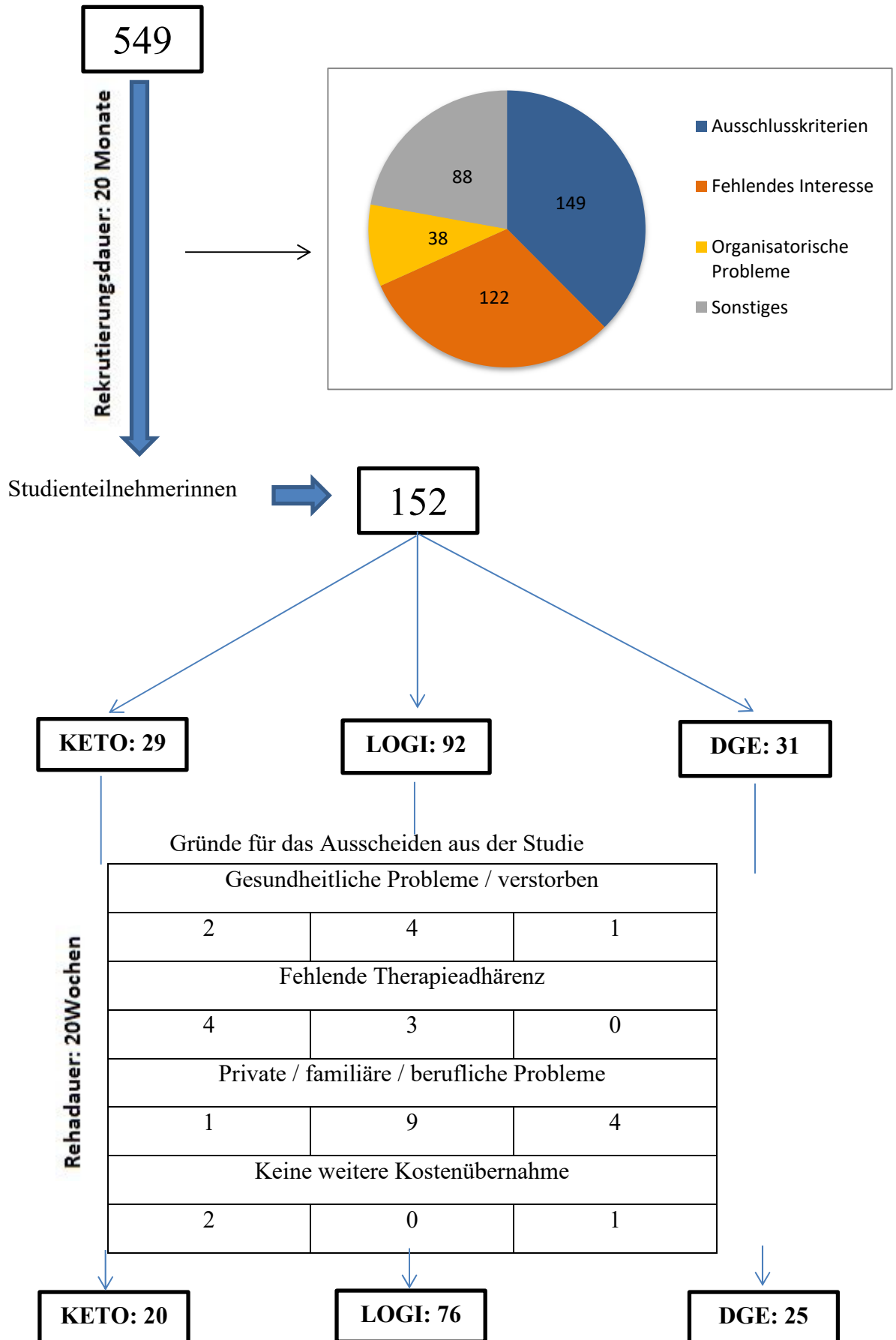


Abbildung 1: Anzahl der Probandinnen im Studienverlauf

Mit freundlicher Genehmigung von F. Joos (2020)

Material und Methoden

2.2.2 Beschreibung des Studienkollektivs

2.2.2.1 Allgemeine Daten

Tabelle 2: Studienkollektiv, allgemeine Daten

Allgemeine Daten	Keto			Logi			DGE		
	n (Anzahl)	MW	SD	n (Anzahl)	MW	SD	n (Anzahl)	MW	SD
Alter	29	51,17	6,86	92	51,50	7,60	31	52,77	8,22
Intervall	29	16,62	13,17	92	20,79	19,81	31	13,94	11,77

Zunächst wurden allgemeine sozio-ökonomische Daten der Probandinnen erhoben und ausgewertet, einige Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt: Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmerinnen betrug 51 Jahre, die Spannweite reichte von 26 bis 69 Jahren, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht zu beobachten. Auch hinsichtlich des Familienstandes gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei betrachteten Gruppen: Insgesamt waren 66% der Frauen verheiratet, 26% alleinstehend und 8% lebten in einer festen Partnerschaft.

Berufstätig waren 69% der Patientinnen in der Keto-Gruppe, 73% in der LOGI-Gruppe und 71% in der DGE-Gruppe. Die restlichen Teilnehmerinnen waren berentet, nicht berufstätig oder arbeitslos.

Auch das Intervall zwischen der Diagnose der Krebserkrankung und der Studienteilnahme wurde berechnet. Den durchschnittlich längsten Abstand zwischen diesen beiden Zeitpunkten wiesen die Patientinnen der LOGI-Gruppe mit 21 Monaten auf. In der Keto-Gruppe betrug das Intervall durchschnittlich 17, in der DGE-Gruppe 14 Monate. Statistisch signifikant war dieser Gruppenunterschied nicht.

2.2.2.2 Gesundheitsbezogene Daten

Um das Patientenkollektiv besser beschreiben zu können, wurden verschiedene Körpermaße wie Größe und Gewicht (hier wird der daraus errechnete BMI verwendet) sowie Informationen zu begleitenden Vorerkrankungen und eingenommenen Medikamenten vor Studienbeginn erhoben.

2.2.2.3 Body-Mass-Index

Aus Größe und Gewicht der Probandinnen wurde der BMI berechnet (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²), dargestellt in Abbildung 2.

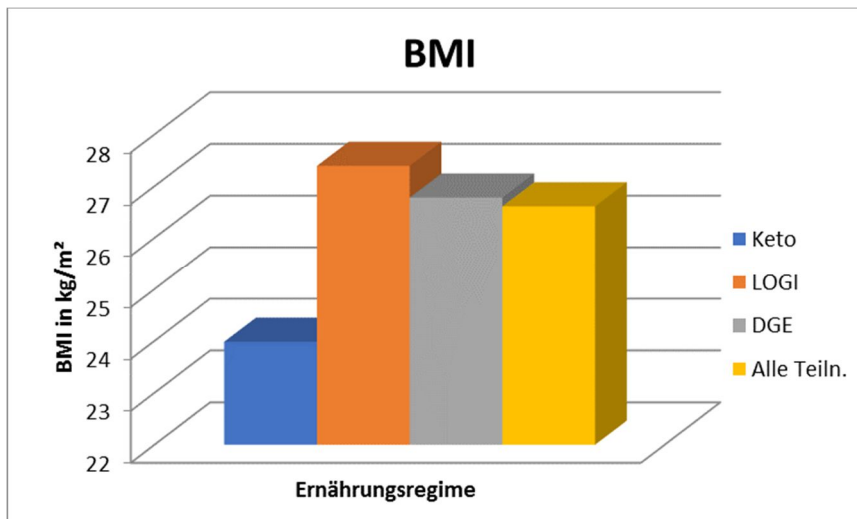


Abbildung 2: Studienkollektiv, BMI

Der Mittelwert des BMI in den drei Gruppen unterschied sich deutlich mit 23,98 kg/m² in der Keto-Gruppe, gegenüber 27,39 kg/m² in der LOGI- und 26,78 kg/m² in der DGE-Gruppe.

In der durchgeführten Varianzanalyse zeigte sich ein mit $p < 0,01$ signifikanter Gruppenunterschied. Die Posthoc-Tests zeigten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der Keto- und der LOGI-Gruppe bestand ($p < 0,01$). Beim Vergleich zwischen der Keto- und der DGE-Gruppe betrug der p-Wert 0,06 und verfehlte damit knapp die Signifikanzgrenze. Die Veränderungen des BMI im Verlauf der Studie und danach werden in Kapitel 3.6.2 besprochen.

2.2.2.4 Begleiterkrankungen

Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, unterschieden sich die Gruppen auch hinsichtlich der vorhandenen Begleiterkrankungen.

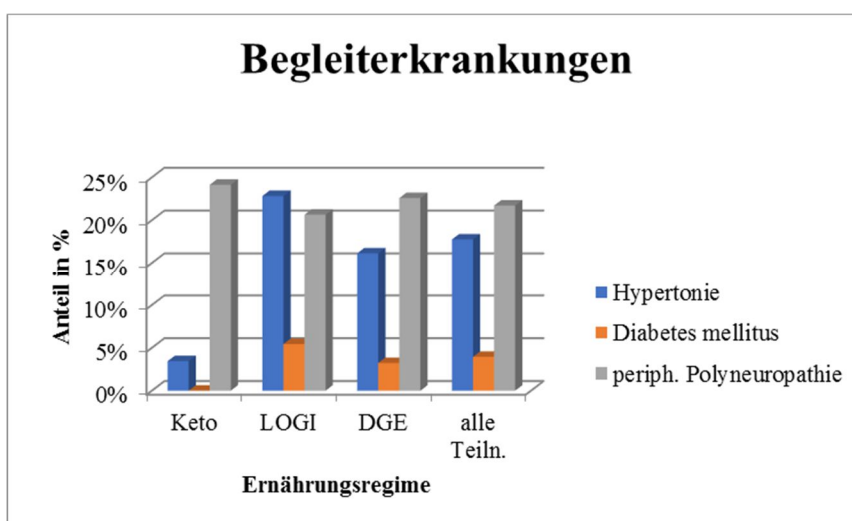


Abbildung 3: Studienkollektiv, Begleiterkrankungen

Material und Methoden

Während die mit der Krebserkrankung und deren Therapie häufig einhergehende Polyneuropathie in den drei Gruppen in nahezu gleichem Maß bestand, unterschieden sich die Häufigkeiten von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus deutlich. In der Keto-Gruppe wiesen mit 3,45% nur wenige Patientinnen eine arterielle Hypertonie auf, in beiden anderen Gruppen lag der Prozentsatz mit 22,83% in der LOGI- und 16,13% in der DGE-Gruppe höher. An Diabetes mellitus war keine der Frauen in der Keto-Gruppe erkrankt, in der LOGI-Gruppe waren es 5,43% und in der DGE-Gruppe 3,23%.

Die eingenommenen Medikamente wie Antihypertensiva oder Antidiabetika konnten gut durch die aufgetretenen Begleiterkrankungen erklärt werden, wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist:

Tabelle 3: Studienkollektiv, eingenommene Medikamente

Medikamenteneinn.	Keto		LOGI		DGE	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Betablocker	0	0%	6	6,52%	2	6,45%
ACE-Hemmer	1	3,45%	8	8,70%	2	6,45%
Calciumantagonist	0	0%	1	1,09%	0	0%
Diuretika	1	3,45%	5	5,43%	3	9,68%
Analgetika	1	3,45%	5	5,43%	0	0%
oral. Antidiabetikum	0	0%	3	3,26%	1	3,23%
Harns. Senkende Med.	0	0%	1	1,09%	0	0%
Cacium/ Vit.D	15	51,72%	31	33,70%	11	35,48%
Bisphosphonat	2	6,90%	9	9,78%	1	3,23%

Insgesamt 37,5% der Patientinnen nahmen Calcium und Vitamin D zur Osteoporoseprophylaxe ein, mit 51,72% war deren Anteil in der Keto-Gruppe am höchsten.

2.2.2.5 Anamnese der Krebserkrankung

Neben den Begleiterkrankungen der Probandinnen wurden auch Daten zu den vorliegenden Mammakarzinomen erfasst. Zunächst sollen Größe und Ausbreitung der Tumoren beschrieben werden. Das gebräuchlichste Klassifikationssystem mit diesem Zweck ist das TNM-System, wobei Tumoren nach der Größe, der Anzahl der betroffenen Lymphknoten und dem Vorhandensein von Metastasen eingeordnet werden.

Eine Übersicht über die erhobenen TNM-Stadien bei den Patientinnen in den einzelnen Gruppen bieten Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6.

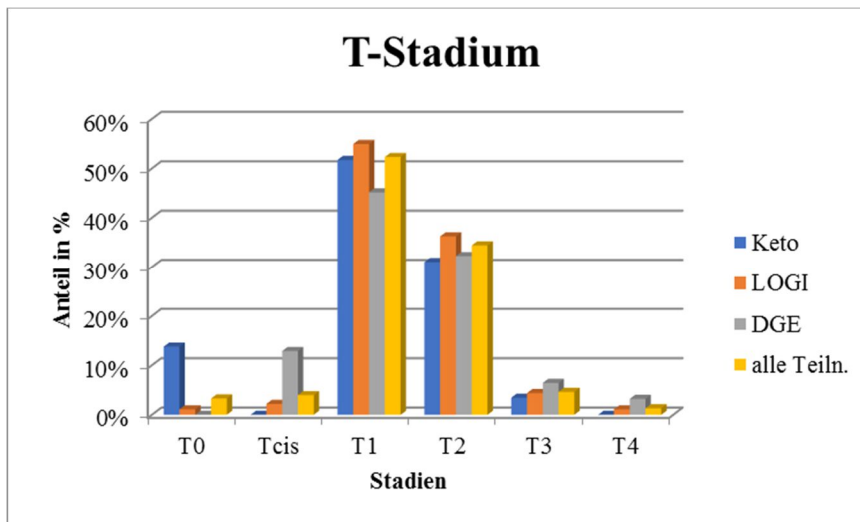


Abbildung 4: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, T-Stadium

Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patientinnen Tumoren der Stadien T1 und T2 aufwies, was beim Mammakarzinom einer Größe des Primärtumors von bis zu 2cm (T1) bzw. 2-5 cm (T2) entspricht. In der Keto Gruppe waren T0-Stadien häufiger als in beiden anderen Gruppen, erklärbar ist dies durch den höheren Anteil neoadjuvanter Chemotherapie in dieser Gruppe. Die DGE-Gruppe wies den höchsten Anteil an Carcinomata in Situ (CIS) auf, was Tumoren entspricht, die noch nicht die Basalmembran durchbrochen haben.

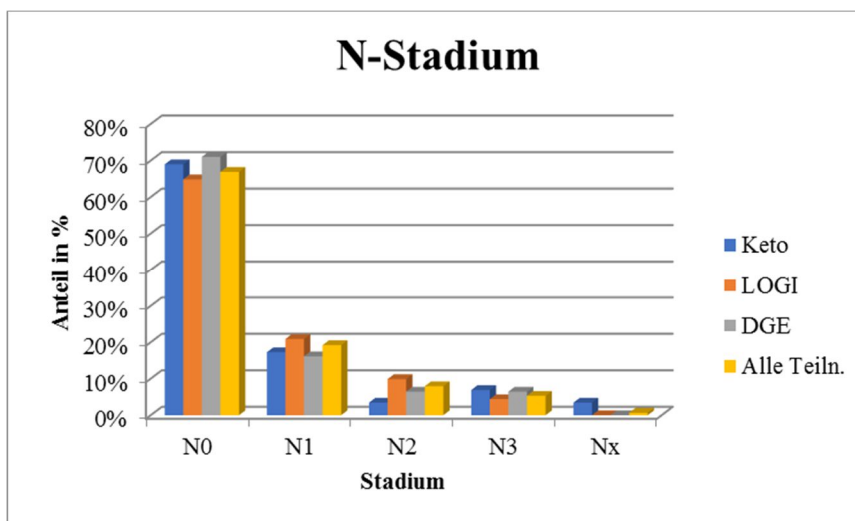


Abbildung 5: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, N-Stadium

Hinsichtlich des Lymphknotenstatus ließen sich zwischen den Gruppen nur geringfügige Unterschiede beobachten, die meisten Patientinnen zeigten N0, d.h. keinen LK-Befall. Bei einigen Probandinnen war der Lymphknotenstatus unbekannt, sie wurden mit Nx vermerkt.

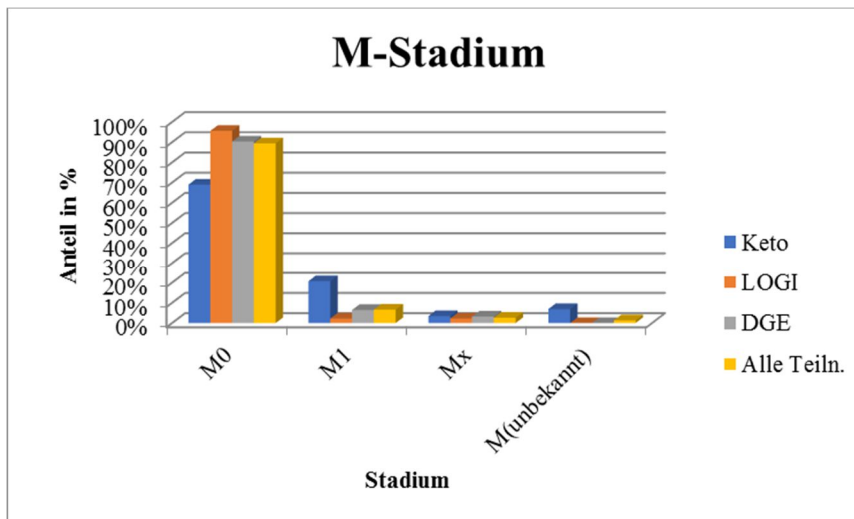


Abbildung 6: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, M-Stadium

Bei der Betrachtung des M-Stadiums zeigte sich, dass 21% der Patientinnen in der Keto-Gruppe an einem metastasierten Mammakarzinom litten, also besonders schwer erkrankt waren, während sich ihr Anteil in der LOGI-Gruppe lediglich auf 2,2% und in der DGE-Gruppe auf 6,5% belief. Einige Teilnehmerinnen in der Keto-Gruppe konnten keine Angaben zur Metastasierung machen, hier wurde „unbekannt“ angegeben. War die Metastasierung im Befundbericht als unbekannt angegeben, wurde dies gemäß der TNM-Klassifikation mit Mx angegeben.

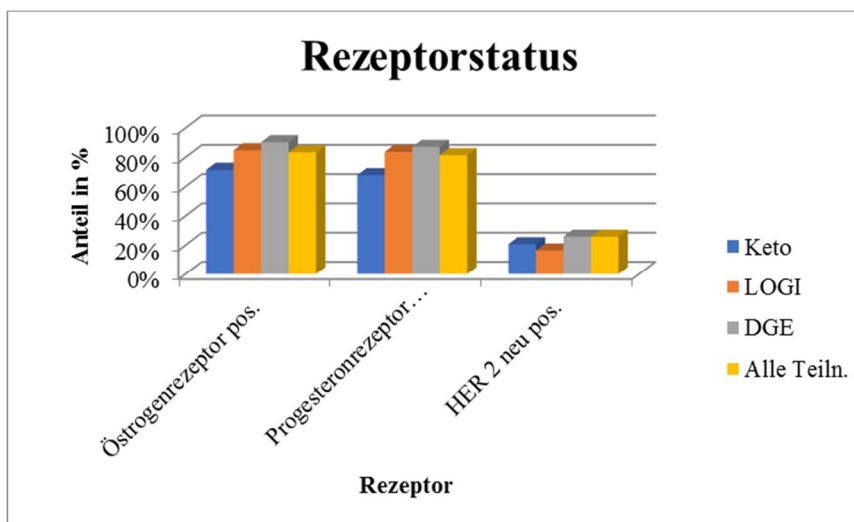


Abbildung 7: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, Rezeptorstatus

Einen prognose- und therapielevanten Faktor stellt der in Abbildung 7 dargestellte Hormonrezeptorstatus dar. Bei positivem Rezeptorstatus wird eine antihormonelle Therapie durchgeführt.

Material und Methoden

Den mit 71,43% geringsten Anteil von östrogenrezeptorpositiven Karzinomen wies die Keto-Gruppe auf, auch der Progesteronrezeptor war in dieser Gruppe am wenigsten ausgeprägt. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-neu) -positive Karzinome waren am häufigsten in der DGE-Gruppe und am wenigsten in der LOGI-Gruppe zu finden.

An dieser Stelle wurde zur Überprüfung eventueller Gruppenunterschiede der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest durchgeführt. Es wurden keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gefunden.

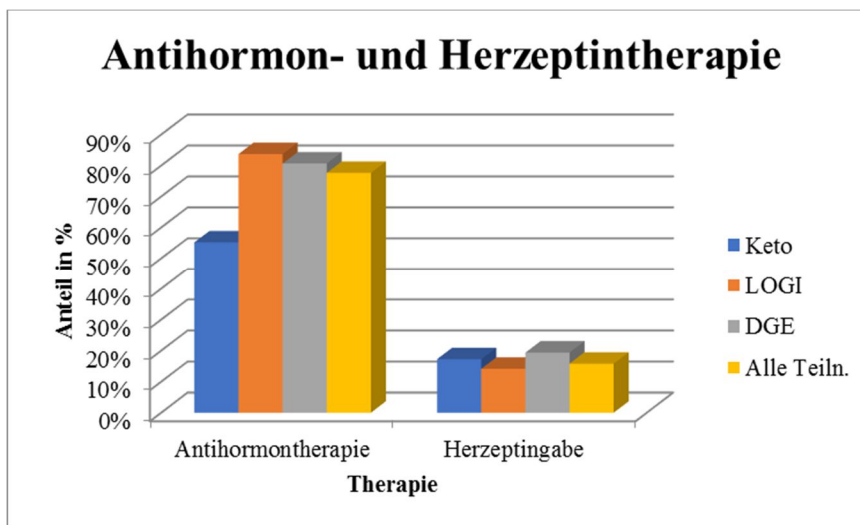


Abbildung 8: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, Antihormon- und Herzeptintherapie

In Abbildung 8 lässt sich kongruent zum bereits beschriebenen Hormonrezeptorstatus ablesen, dass in der Keto-Gruppe deutlich weniger Frauen eine Antihormontherapie erhielten als in der LOGI- und DGE-Gruppe. Auch die Häufigkeit der Herzeptintherapie in den einzelnen Gruppen war passend zum Auftreten des HER2-neu Rezeptors.

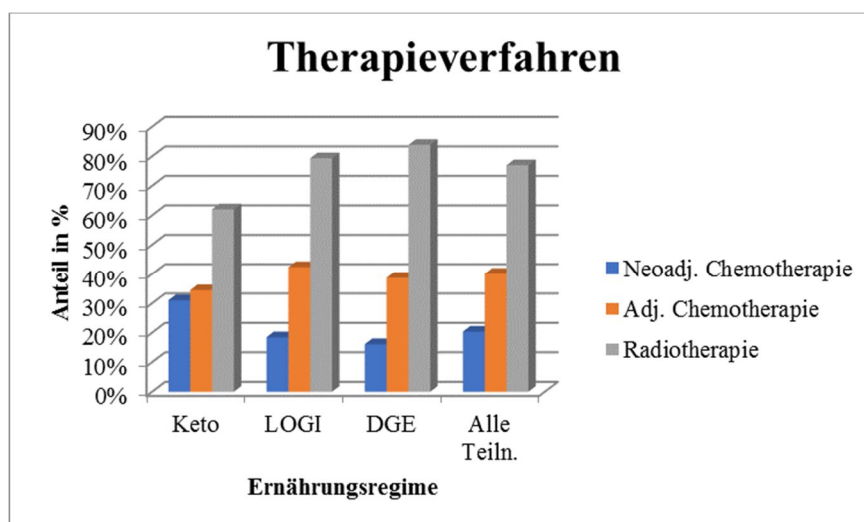


Abbildung 9: Studienkollektiv, Anamnese der Krebserkrankung, Therapieverfahren

Die bei den Probandinnen angewendeten Therapieverfahren wurden in Abbildung 9 dargestellt, hier zeigte sich, dass in der Keto-Gruppe 31% der Patientinnen eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten. In der LOGI-Gruppe waren dies nur 18%, in der DGE Gruppe 16%.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass sich in der Keto-Gruppe überproportional viele schwer an Brustkrebs erkrankte Frauen fanden, die jedoch weniger Begleiterkrankungen und physiologischere Körpermaße aufwiesen.

2.3 Fragebögen

Alle verwendeten Fragebögen können im Anhang eingesehen werden.

2.3.1 Quality of life-Questionnaire (QLQ) - C30

Beim QLQ C30 Fragebogen handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Tumorpatienten, welches insbesondere im Rahmen von klinischen Studien Anwendung findet. Entwickelt wurde der Fragebogen von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), einer internationalen Organisation, deren Zielsetzung in der Förderung und Koordinierung der internationalen Krebsforschung liegt (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2001).

Der QLQ C30 beinhaltet fünf funktionelle Skalen (körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und soziale Funktion), drei Symptom-Skalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen), und eine übergeordnete Skala, die die globale Lebensqualität darstellt. Außerdem werden sechs Einzelsymptome berücksichtigt (Dyspnoe, Schlafstörungen,

Material und Methoden

Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten) (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2001).

Die nach einem Algorithmus aus 30 Fragen errechneten Scores können Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Bei den Funktionsskalen sowie bei der globalen Lebensqualität entsprechen hohe Werte einem guten Ergebnis, also einer hohen Lebensqualität; bei den Symptomskalen entsprechen hohe Werte einer hohen Symptomlast, sind also als negativ zu bewerten (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2001).

Der Test wurde hinsichtlich seiner Reliabilität und Validität überprüft und erwies sich als angemessen für die Verwendung in Studien (Aaronson et al. 1993). Dementsprechend wurde er seit seiner Veröffentlichung im Jahr 1993 in zahlreichen internationalen Studien eingesetzt (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2001).

2.3.2 **QLQ BR 23**

In Ergänzung zum Basisfragebogen QLQ C30 entwickelte die EORTC verschiedene Module für spezielle Krebserkrankungen. In dieser Studie wurde das Modul QLQ BR 23 verwendet, welches speziell auf Patienten mit Brustkrebs zugeschnitten ist. Auch hier werden mehrere Scores berechnet und analysiert. Es handelt sich um Scores zu Körperbild, sexueller Funktion, sexuellem Empfinden, Zukunftsperspektive, systemischen Therapienebenwirkungen, Brustsymptomen, Armsymptomen und Haarausfall (Fayers und Bottomley 2002).

2.3.3 **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)**

Die HADS-D ist ein Fragebogen zum Screening von depressiven- und Angststörungen. Er wurde 1983 erstmals von R. P. Snaith und A. S. Zigmond veröffentlicht und seitdem weltweit in vielen Studien eingesetzt um Lebensqualität und psychische Auffälligkeiten zu beurteilen (Herrmann 1997).

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 14 Fragen, wobei jeweils sieben Fragen spezifisch Angst- und Depressionszeichen detektieren sollen. Es liegen vierstufige Antwortmöglichkeiten vor, pro Frage können null bis drei Punkte erreicht werden, wobei null der unauffälligsten Antwort entspricht. Zur Auswertung werden die einzelnen Werte addiert und so eine Depressions- und eine Angstskala errechnet. Bei beiden Skalen gelten Werte unter sieben als unauffällig, Werte zwischen sieben und zehn als suspekt und bei Werten über zehn wird von einer Auffälligkeit ausgegangen (Hoyer und Margraf 2013).

Material und Methoden

2.3.4 Fragebogen zur Selbstwirksamkeitserwartung

Allen Brustkrebspatientinnen der Rehaklinik am Kurpark wurde im Rekrutierungszeitraum der KOLIBRI-Studie ein Fragebogen zur Selbstwirksamkeitserwartung vorgelegt, den sowohl Studienteilnehmerinnen als auch Nicht-Teilnehmerinnen ausfüllten.

Der verwendete Fragebogen setzt sich zusammen aus dem Fragebogen zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung (SWE) sowie der Skala zur Gesundheit des Aachener Selbstwirksamkeitsfragebogens (ASF).

Der Fragebogen zur allgemeinen Selbstwirksamkeitserwartung wurde von Schwarzer und Jerusalem (1999) veröffentlicht und besteht aus 10 Items mit jeweils vierstufigen Antwortmöglichkeiten. Durch das Addieren der Einzelwerte ergibt sich eine Skala, die Werte zwischen zehn und 40 Punkten annehmen kann, eine hohe Punktzahl entspricht einer hohen gemessenen Selbstwirksamkeitserwartung (Schwarzer und Jerusalem 1999).

Der Aachener Selbstwirksamkeitsfragebogen wurde 1995 entwickelt (Wälte et al. 1999). Im vorliegenden Fragebogen wurde lediglich das Modul zur Gesundheit verwendet, welches aus fünf Items mit jeweils fünfstufigen Antwortmöglichkeiten besteht. Durch Summieren der einzelnen Punkte und anschließendem Dividieren durch fünf entsteht die ASF-Skala, die Werte zwischen eins und fünf annehmen kann (Wälte D et al. 1999).

2.3.5 Follow-Up-Fragebogen

Im Mai 2016 wurde ein Follow-Up-Fragebogen an die Teilnehmerinnen der Studie versendet, der innerhalb von vier Wochen beantwortet werden sollte. Erfragt wurden insbesondere die Adhärenz zur Studienernährungsform und weitere seit dem Ende der Studie eingetretene Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten. Weiterhin gaben die Teilnehmerinnen ihre aktuellen Körpermaße an und beantworteten Fragen zum psychischen Befinden seit Studienende. Sie wurden außerdem retrospektiv zur Adhärenz während der Studie und zur langfristigen Praktikabilität der getesteten Ernährungsform befragt.

2.4 Labor

Die Blutproben der Probandinnen wurden in nüchternem Zustand durch geschultes Personal mittels Venenpunktion gewonnen.

Es erfolgte die hämatologische und klinisch-chemische Analyse durch übliche Standardverfahren. Bis Januar 2014 wurde hiermit das Labor der LADR GmbH Dr. Kramer

Material und Methoden

und Kollegen beauftragt. Seit Januar 2014 erfolgte die Analyse durch das Krankenhauslabor der Capio Franz von Prümmer Klinik in Bad Brückenau.

Die Referenzbereiche der einzelnen Laborparameter können im Anhang eingesehen werden.

2.5 Ernährungstagebücher

Die Studienteilnehmerinnen wurden angehalten, im häuslichen Umfeld an drei aufeinander folgenden Tagen eine detaillierte Liste über Art und Menge der zu sich genommenen Nahrung zu führen. Die Listen wurden in Word-Dokumente übertragen und von der an der Studie beteiligten Diätassistentin ausgewertet. Berechnet wurden dabei die aufgenommene Kalorienzahl sowie die Zusammensetzung der einzelnen Nahrungsmittel. Anschließend wurde der kumulierte Energiegehalt für jeden Tag, sowie der Anteil der Ernährung an Kohlenhydraten, Protein, Fett und Alkohol berechnet.

In der statistischen Auswertung wurde überprüft, ob die Nahrungszusammensetzung und insbesondere der Kohlenhydratanteil in den drei Gruppen den Vorgaben der Ernährungsregimes entsprachen. Somit konnte evaluiert werden, inwieweit die Studienteilnehmerinnen in der Lage und gewillt waren, diesen Vorgaben zu folgen und ob somit die Grundlage für eine erfolgreiche Ernährungsumstellung gegeben war.

2.6 Statistische Methoden

Die Rohdaten wurden zunächst in Excel-Tabellen eingegeben und hier im Falle der Fragebögen die entsprechenden Scores errechnet. Alle weiteren Berechnungen wurden mithilfe des Programmes Statistica 13 durchgeführt.

Bei der Betrachtung der erhobenen Daten wurde zunächst nach der Skalierung der Daten differenziert. Es lagen nominal, ordinal und metrisch skalierte Daten vor.

Die nominal skalierten Daten, die vor allem bei der Beschreibung des Studienkollektivs hinsichtlich sozioökonomischer und krankheitsrelevanter Faktoren sowie im Follow-Up Fragebogen vorlagen, wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Bei fraglich signifikanten Gruppenunterschieden wurde im Anschluss ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um signifikante Gruppenunterschiede zu erkennen.

Aus den Fragebögen der EORTC, sowie der HADSD und den beiden Fragebögen zur Selbstwirksamkeitserwartung wurden Scores errechnet, die somit ordinal skaliert waren. Es wurden jeweils der Median und das untere Quartil (Q25) sowie das obere Quartil (Q75) angegeben. Bei allen Analysen der Fragebögen wurden nichtparametrische statistische Tests

Material und Methoden

angewendet: Zunächst wurde ein Kruskal-Wallis Test zwischen den drei Gruppen zu jedem einzelnen Messzeitpunkt (t_0 , t_3 , t_{20}) durchgeführt. Ergab sich hier ein signifikanter Gruppenunterschied, wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests differenziert, zwischen welchen der drei Gruppen zu welchem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede nachzuweisen waren. Weiterhin wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verwendet, um signifikante Veränderungen innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen den drei Messzeitpunkten zu berechnen. Hier wurden jeweils zunächst die Zeitpunkte t_0 und t_{20} verglichen (Studienanfang bis Studienende), danach wurden zur genaueren zeitlichen Beurteilung die Messzeitpunkte t_0 bis t_3 und t_3 bis t_{20} miteinander verglichen. So konnte besser differenziert werden, ob sich Veränderungen innerhalb der ersten drei Wochen im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahmen oder danach im häuslichen Umfeld der Patientinnen entwickelten.

Mittelwerte und Mediane wurden tabellarisch aufgeführt, zur graphischen Darstellung wurden Boxplots verwendet.

Metrisch skalierte Daten waren in erster Linie bei den Laborwerten zu finden.

Hier wurde zunächst mittels Quantil-Quantil-Plots überprüft, ob es sich um normalverteilte Daten handelte. Als normalverteilt wurden folgende Laborwerte eingestuft: Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, GFR, Cholesterin, HDL, LDL, Harnsäure, alkalische Phosphatase und Gesamteiweiß. Viele der Daten wichen jedoch von der Normalverteilung ab. Hierbei handelte es sich um folgende Laborwerte: Erythrozyten, Blutzucker, Kreatinin, Triglyceride, ALT (GPT), Gamma-GT, CRP, Harnstoff, TSH und Albumin.

Im Anschluss wurden alle Laborwerte deskriptiv analysiert, hier werden im Ergebnisteil Mittelwert und Standardabweichung tabellarisch aufgeführt.

Weiterhin wurden die normalverteilten Labordaten mithilfe einer ANOVA mit Messwiederholungen ausgewertet. Als unabhängige Variable wurden die Gruppenzugehörigkeit und die Zeit verwendet, um alle signifikanten Gruppenunterschiede, aber auch signifikante Verläufe innerhalb der Gruppen zu detektieren.

Die nicht normalverteilten Daten wurden mithilfe der oben bereits beschriebenen nicht-parametrischen Tests analysiert.

Alle verwendeten statistischen Tests wurden mithilfe der Bonferroni-Abweichung korrigiert. Die Bonferroni-Abweichung sieht vor, dass alle errechneten p-Werte durch die

Material und Methoden

Anzahl der durchgeführten Tests geteilt werden, um Fehler durch multiples Testen zu vermeiden.

2.7 Ethik

Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis nach umfassender Aufklärung. Alle erhobenen Daten wurden verschlüsselt gespeichert; jede Probandin erhielt zu diesem Zweck eine Kodierung, die sich aus Gruppenzugehörigkeit und Reihenfolge des Studieneintritts zusammensetzte (z. B. Keto 001 → Keto-Gruppe, erste Teilnehmerin).

Ein Antrag an die Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer wurde im Juli 2013 gestellt und im August 2013 unter der Ethik-Kommission-Nr. 13082 bewilligt.

3 Ergebnisse

3.1 Ernährungstagebücher

Die Studienteilnehmerinnen wurden dazu aufgefordert im häuslichen Umfeld an drei aufeinander folgenden Tagen detaillierte Listen über Art und Menge aller zu sich genommenen Nahrungsmittel zu führen. Diese wurden daraufhin von einer in allen drei Ernährungsregimes geschulten Diätassistentin hinsichtlich Nährstoffmenge und -verteilung analysiert. Tagebücher mit unvollständigen Angaben wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Insgesamt konnten 327 Tagebucheinträge von 115 Studienteilnehmerinnen ausgewertet werden. Tabelle 4 stellt dar, wie viele Einträge/Tage von wie vielen Probandinnen aus den einzelnen Gruppen in die Auswertung eingingen.

Tabelle 4: Einträge in die Ernährungstagebücher

Gruppe	Keto	LOGI	DGE
Anzahl Einträge/ Tage	54	211	62
Anzahl der Probandinnen	20	74	21

3.1.1 Energiezufuhr

Vorgaben zur Menge der aufgenommenen Nahrung waren im Vorfeld nicht gemacht worden, lediglich die Anteile der einzelnen Nährstoffe wurden durch die Ernährungsregimes geregelt. Anhand der erhobenen Daten wurde nun die Tagesenergiezufuhr der Probandinnen errechnet, diese betrug im Gesamtkollektiv durchschnittlich 24,99 Kilokalorien pro kg Körpergewicht pro Tag (kcal/d/kgKW)(1814,37 kcal/d). Die Energiezufuhr wurde für die einzelnen Gruppen in Abbildung 10 dargestellt.

Ergebnisse

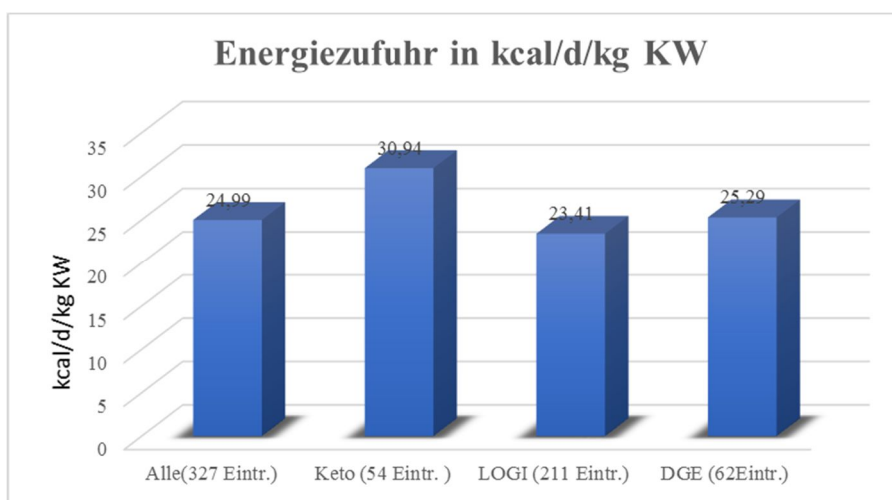


Abbildung 10: Ernährungstagebücher, Energiezufuhr in kcal pro Tag pro kg Körpergewicht

Bezogen auf die einzelnen Ernährungsgruppen war in der Keto-Gruppe mit durchschnittlich 30,94 kcal/d/kgKW (2088,38kcal/d) die höchste tägliche Energiezufuhr zu beobachten. In der LOGI-Gruppe betrug diese im Durchschnitt 23,41 kcal/d/kgKW (1751,77 kcal/d), in der DGE-Gruppe waren es 25,29 kcal/d/kgKW (1788,76 kcal/d).

In einer durchgeführten Varianzanalyse war der Unterschied zwischen der Keto-Gruppe und der LOGI-Gruppe mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Auch der Unterschied zwischen der Keto- und der DGE-Gruppe war mit $p = 0,03$ signifikant.

3.1.2 Nährstoffrelationen

Neben der zugeführten Menge an Nährstoffen wurde deren Relation zueinander analysiert, da sich die untersuchten Ernährungsregimes insbesondere im Kohlenhydrat- und Fettanteil voneinander unterscheiden. Die Ergebnisse in den einzelnen Untersuchungsgruppen wurden in Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13 graphisch dargestellt.

Ergebnisse

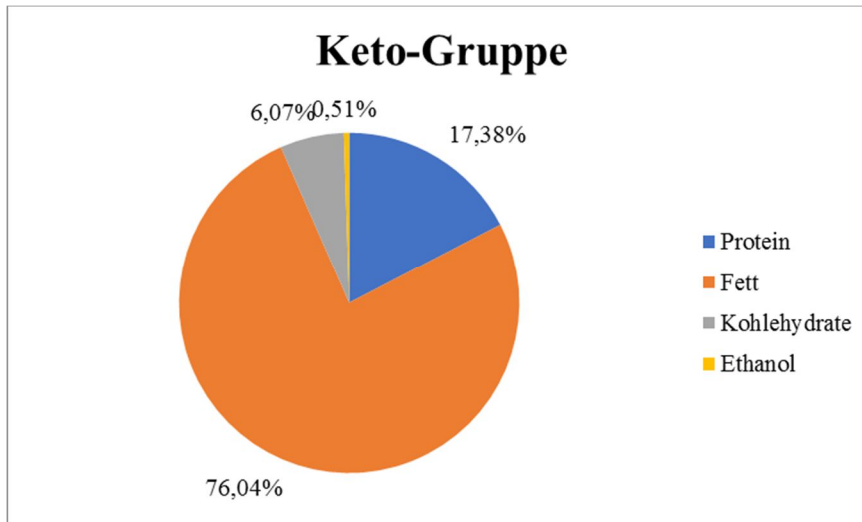


Abbildung 11: Ernährungstagebücher, Nährstoffrelation Keto-Gruppe

In der Keto-Gruppe nahmen die Teilnehmerinnen im Durchschnitt pro Tag 179,87 g Fett (2,67 g/d/kg KW), 84,88 g Protein (1,26 g/d/kg KW) und 31,04 g (0,46 g/d/kg KW) Kohlenhydrate sowie 1,82 g (0,03 g/d/kg KW) Ethanol zu sich. Hier wurde somit der größte Teil des Energiebedarfs durch Fett gedeckt, es machte einen Anteil von 76,04% aus. 17,38% der Energie wurden durch Proteine gedeckt und mit 6,07% hatten Kohlenhydrate in dieser Gruppe den geringsten Anteil. Die durchschnittlichen Nährstoffrelationen entsprachen somit den Vorgaben der ketogenen Diät: Es wurde gefordert, mindestens 70% des Energiebedarfs in Form von Fett zu sich zu nehmen, der Kohlenhydratanteil sollte 5-10% nicht übersteigen. Weiterhin sollten 1,2-1,4 g Protein pro kg Körpergewicht aufgenommen werden. Auch diese Vorgabe wurde mit durchschnittlich 1,26 g Protein pro kg bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67,5 kg erfüllt.

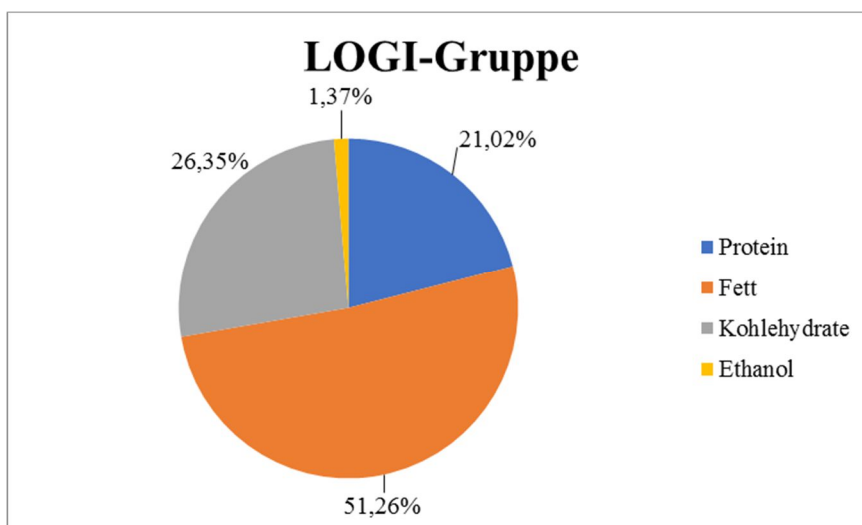


Abbildung 12: Ernährungstagebücher, Nährstoffrelation LOGI-Gruppe

Ergebnisse

In der LOGI-Gruppe wurden pro Tag durchschnittlich 104,6 g Fett (1,40 g/d/kg KW), 87,08 g Protein (1,16 g/d/kg KW) und 104,47 g Kohlenhydrate (1,40 g/d/kg KW) sowie 3,82 g Ethanol (0,05 g/d/kg KW) zu sich genommen. Dies entspricht einem Fettanteil von 51,26%. 21,02% des Energiebedarfs wurden durch Proteine gedeckt und 26,35% durch Kohlenhydrate. Mit durchschnittlich 1,37% der Energiedeckung war der Anteil von Ethanol in dieser Gruppe am höchsten. Statistisch signifikant war dieser Unterschied zu beiden anderen Gruppen jedoch nicht.

Auch hier entsprach das Ernährungsverhalten der Teilnehmerinnen weitgehend den Vorgaben der LOGI-Diät. Hier sollten etwa 50% des Energiebedarfs durch Fette gedeckt werden, der Kohlenhydratanteil sollte 20-40% nicht übersteigen und auf Proteine entfallen etwa 25%. In der LOGI-Gruppe hätte somit lediglich der Protein-Anteil etwas größer ausfallen können.

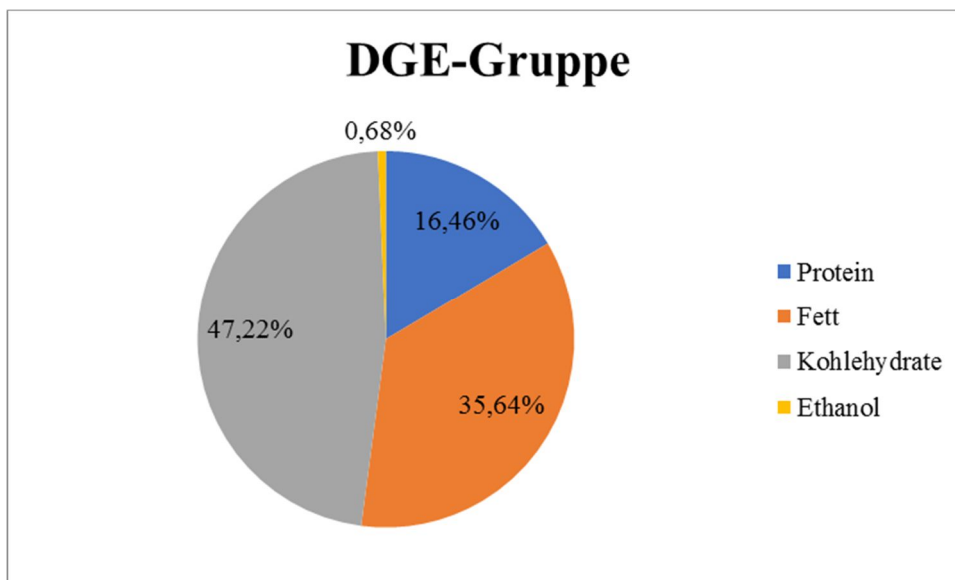


Abbildung 13: Ernährungstagebücher, Nährstoffrelation DGE-Gruppe

Die Teilnehmerinnen der DGE-Gruppe nahmen durchschnittlich 72,51 g Fett (1,03 g/d/kg KW), 69,07g Protein (0,98 g/d/kg KW) und 207,45 g Kohlenhydrate (2,93 g/d/kg KW) sowie 2,26 g Ethanol (0,03 g/d/kg KW) pro Tag zu sich.

Kohlenhydrate hatten in dieser Gruppe somit mit 47,22% den größten Anteil an der Nahrungszufuhr, gefolgt von Fett mit 35,64% und Protein mit 16,46%. Diese Relationen entsprachen den Vorgaben der DGE nicht vollständig. Hier wurde ein Kohlenhydratanteil von mindestens 50% gefordert. Fette sollten etwa 30% der Energiezufuhr ausmachen und Proteine lediglich 10%.

Ergebnisse

3.2 Labor

3.2.1 Blutbild

Tabelle 5: Laborergebnisse, Blutbild

Hämoglobin in g/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	13,11	0,95	13,00	91	13,19	0,91	13,20	31	13,25	0,88	13,40	151	13,19	0,91	13,20
t3	18	13,11	0,81	13,20	57	13,25	0,84	13,30	24	13,19	1,05	13,05	99	13,21	0,88	13,30
t20	20	13,32	0,97	13,45	76	13,37	0,93	13,35	25	14,29	5,53	13,10	121	13,55	2,64	13,30
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,67; t0-t3:p=1; t3-t20:p=0,71				t0-t20:p=0,36; t0-t3:p=1; t3-t20:p=0,64			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=0,54 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															
Erythrozyten in Mio./ μ l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	4,24	0,43	4,20	91	4,37	0,32	4,40	31	4,30	0,31	4,30	151	4,33	0,35	4,30
t3	18	4,23	0,39	4,24	57	4,42	0,34	4,40	24	4,28	0,34	4,30	99	4,35	0,36	4,30
t20	20	4,34	0,43	4,40	76	4,36	0,36	4,30	25	4,28	0,28	4,20	121	4,34	0,36	4,30
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,84; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,14; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,30; t0-t3:p=0,46; t3-t20:p=0,15			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,27; t3:p=0,29; t20:p>1															
Leukozyten in Tsd./ μ l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	4,99	2,13	4,60	91	5,41	1,52	5,30	31	5,70	1,87	5,40	151	5,39	1,73	5,20
t3	18	4,35	1,37	4,45	57	5,33	1,66	5,10	24	5,64	1,49	5,20	99	5,23	1,62	5,00
t20	20	5,23	1,48	5,10	76	5,82	1,67	5,70	25	6,06	1,72	5,80	121	5,77	1,66	5,60
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,22; t0-t3:p=1,0 t3-t20:p=0,04				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,01; t0-t3:p=1; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=0,24; t3:p=1; t20:p=0,82 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															
Thrombozyte in Tsd./ μ l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	221,69	41,29	226,00	91	218,27	54,94	214,00	31	218,03	34,97	221,00	151	218,88	48,74	215,00
t3	18	234,22	39,37	227,50	57	216,07	57,52	213,00	24	223,17	47,49	213,50	99	221,09	52,31	219,00
t20	20	229,60	40,89	227,50	76	213,43	51,74	212,00	25	223,48	40,54	222,00	121	218,18	48,04	214,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=0,71; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=0,58			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															

Bei allen Teilnehmerinnen wurde zunächst ein kleines Blutbild abgenommen. Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, zeigten sich hier nur bei den Leukozyten statistisch signifikante Veränderungen. Diese wurden in Abbildung 14 mithilfe von Boxplots dargestellt.

Ergebnisse

3.2.1.1 Leukozyten (Leukos)

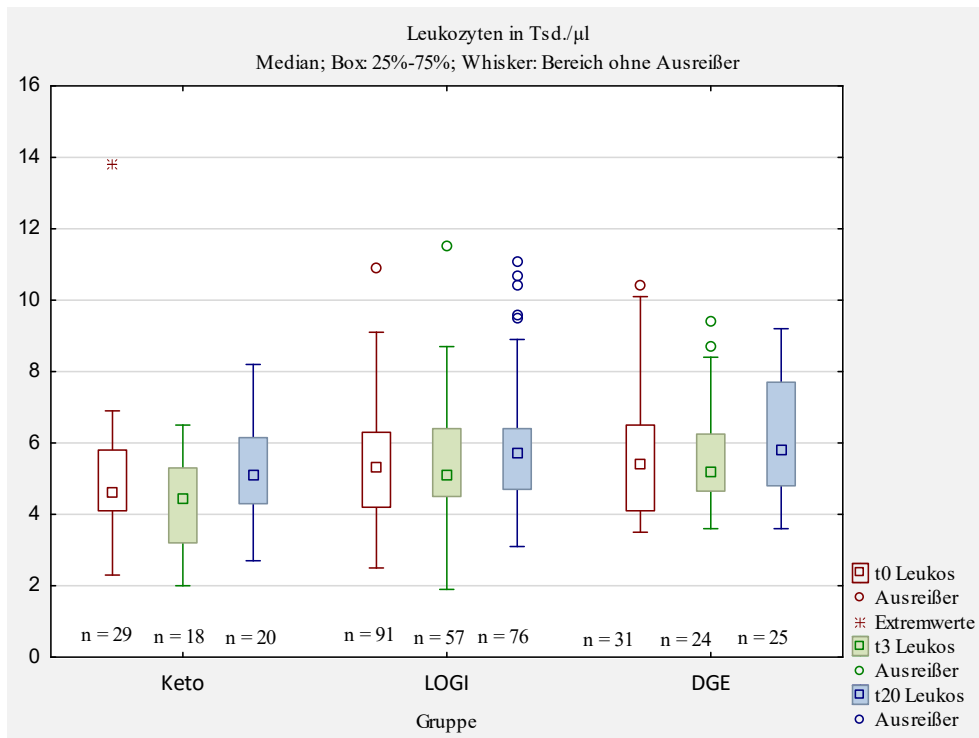


Abbildung 14: Laborergebnisse, Leukozyten in Tsd/ μ l

Betrachtet man das Gesamtkollektiv der Studie, war mit $p < 0,01$ ein statistisch signifikanter Anstieg der Leukozytenzahl zwischen t0 und t20 sowie zwischen t3 und t20 nachzuweisen. Zwischen t0 und t3 fiel die Anzahl der Leukozyten dagegen in allen Gruppen ab, was jedoch statistisch nicht signifikant war. Insgesamt stieg der Wert in der Keto-Gruppe um 4,8%, in der LOGI-Gruppe um 7,5% und in der DGE-Gruppe um 6,3%. Der Anstieg zwischen t3 und t20 wurde innerhalb der LOGI-Gruppe mit dem durchgeführten Wilcoxon-Test als statistisch signifikant berechnet ($p = 0,04$). Innerhalb der Keto- und der DGE-Gruppe war die Entwicklung nicht signifikant.

Ergebnisse

3.2.2 Lipide

Tabelle 6: Laborergebnisse, Lipide

Cholesterin in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	234,55	45,56	243,00	91	233,49	45,95	228,00	30	215,20	33,26	212,50	150	230,04	44,00	224,00
t3	26	239,73	43,40	236,00	79	213,89	41,49	212,00	28	197,39	32,34	197,00	133	215,47	42,13	212,00
t20	20	247,85	55,21	251,00	76	221,57	41,45	218,50	25	208,28	25,21	210,00	121	223,17	42,81	216,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p<0,01				t0-t20:p=1,0; t0-t3:p=0,06; t3-t20:p=0,6				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=0,02; t20:p=0,42 LOGI-DGE: t0:p=0,20; t3:p=1; t20:p=1 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=0,55; t20:p=1															
HDL in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	80,17	20,23	76,00	91	64,46	14,60	63,00	29	65,21	14,57	66,00	149	67,66	16,89	66,00
t3	26	78,96	19,08	77,50	79	62,63	14,52	61,00	28	61,71	17,18	59,50	133	65,63	17,25	62,00
t20	20	75,45	18,75	73,00	76	68,24	13,64	67,00	25	65,56	12,60	64,00	121	68,88	14,61	67,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,30; t0-t3:p=0,28; t3-t20:p<0,01				t0-t20=1; t0-t3=0,63; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,23; t0-t3:p=0,04; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=0,41; t20:p=1 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=0,33; t20:p=1															
LDL in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	141,74	38,07	141,20	91	151,97	37,47	147,20	29	137,13	29,98	136,50	149	147,09	36,58	142,80
t3	26	148,79	36,40	138,05	79	137,21	33,57	133,60	28	123,49	26,89	119,40	133	136,58	33,63	131,60
t20	20	157,85	37,30	171,10	76	141,17	32,25	139,60	25	129,25	22,54	129,40	121	141,46	32,37	139,50
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,04				t0-t20:p=1,0; t0-t3:p=0,045; t3-t20:p=1,0				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=0,08; t20:p=0,90 LOGI-DGE: t0:p=0,32; t3:p=1; t20:p=1 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															
LDL/HDL	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	1,90	0,76	1,70	91	2,50	0,90	2,25	29	2,24	0,77	2,06	149	2,33	0,88	2,13
t3	26	2,02	0,80	1,91	79	2,31	0,80	2,06	28	2,17	0,81	2,01	133	2,23	0,80	2,02
t20	20	2,19	0,77	1,94	76	2,15	0,64	2,01	25	2,07	0,63	1,92	121	2,14	0,66	1,99
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,62; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p<0,01; t3:p=0,62; t3:p>1															
Triglyceride in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	78,07	27,50	70,00	91	128,33	76,53	109,00	30	105,33	48,66	90,50	150	114,01	67,32	92,50
t3	25	80,92	28,42	74,00	78	114,06	51,31	98,00	28	114,21	61,14	94,00	131	107,77	51,54	95,00
t20	20	75,80	25,28	74,50	76	106,54	63,58	83,50	25	105,08	57,71	82,00	121	101,16	58,50	82,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p=0,07; t3-t20:p=0,48				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p=0,60; t3-t20:p=0,08			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=0,10; t3:p=0,14; t20:p=0,62 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p<0,01; t3:p=0,01; t20:p=0,34															

Zur Beschreibung des Lipidprofils wurden das Gesamtcholesterin, HDL, LDL und die Triglyceride bestimmt. Außerdem wurde der Quotient aus LDL und HDL berechnet. Tabelle 6 zeigt, dass sich bei allen Parametern im Verlauf der Studie signifikante Änderungen ergaben. Daher wurden diese in den Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19 graphisch dargestellt.

Ergebnisse

3.2.2.1 Gesamtcholesterin (Chol)

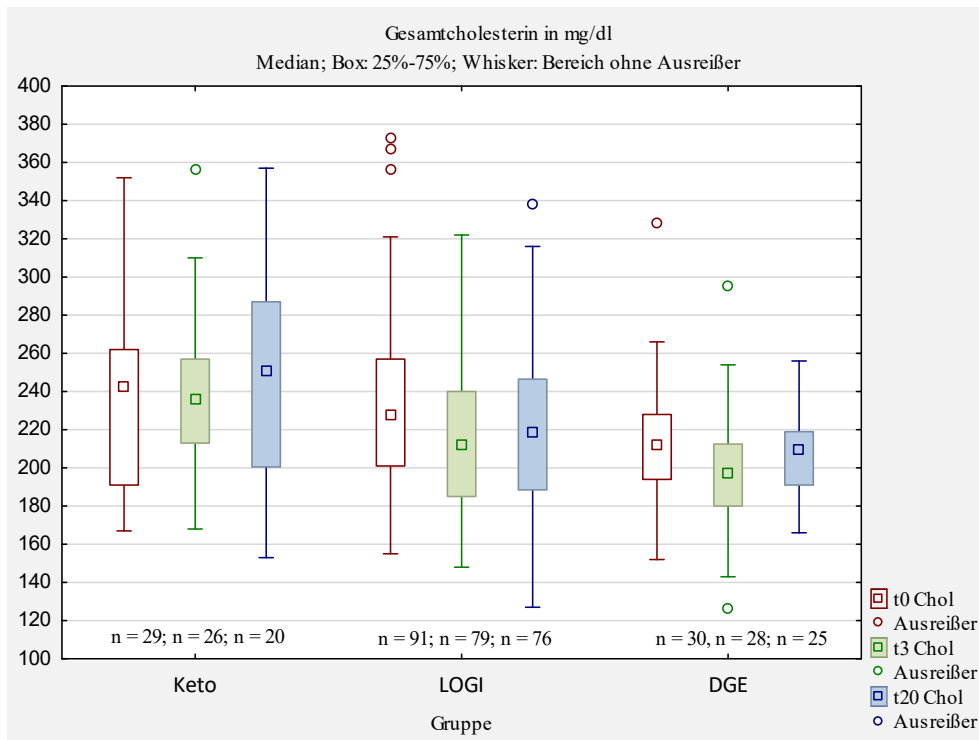


Abbildung 15: Laborergebnisse, Gesamtcholesterin in mg/dl

In allen drei Gruppen ergaben sich Veränderungen des Cholesterinwertes im Verlauf der Studie. In der Keto- Gruppe stieg der Cholesterinwert in 20 Wochen um ca. 5% von 234,55 mg/dl auf 247,85 mg/dl an. Diese Entwicklung war mit einem p-Wert von 1 jedoch nicht statistisch signifikant. In der LOGI-Gruppe dagegen ergab sich insgesamt eine signifikante Reduktion des Cholesterinwertes um ca. 5% von 233,49 mg/dl auf 221,57 mg/dl, wobei der Wert in den ersten drei Wochen stark abfiel und im weiteren Verlauf wieder etwas anstieg. Mit $p < 0,01$ waren in der LOGI-Gruppe sowohl der Abfall in den ersten drei Wochen als auch der Anstieg danach signifikant. Auch in der DGE-Gruppe ergab sich eine leichte Reduktion des Cholesterinwertes um ca. 3%, eine statistische Signifikanz errechnete sich daraus nicht.

Im Gruppenvergleich zeigte sich die DGE-Gruppe durchgehend mit den niedrigsten Cholesterinwerten, während diese in der Keto-Gruppe am höchsten waren. Signifikant war der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zum Zeitpunkt t3 mit einem p-Wert von 0,02. Da die Werte der DGE-Gruppe danach wieder etwas anstiegen war nach 20 Wochen kein signifikanter Unterschied mehr zu errechnen.

Ergebnisse

3.2.2.2 HDL

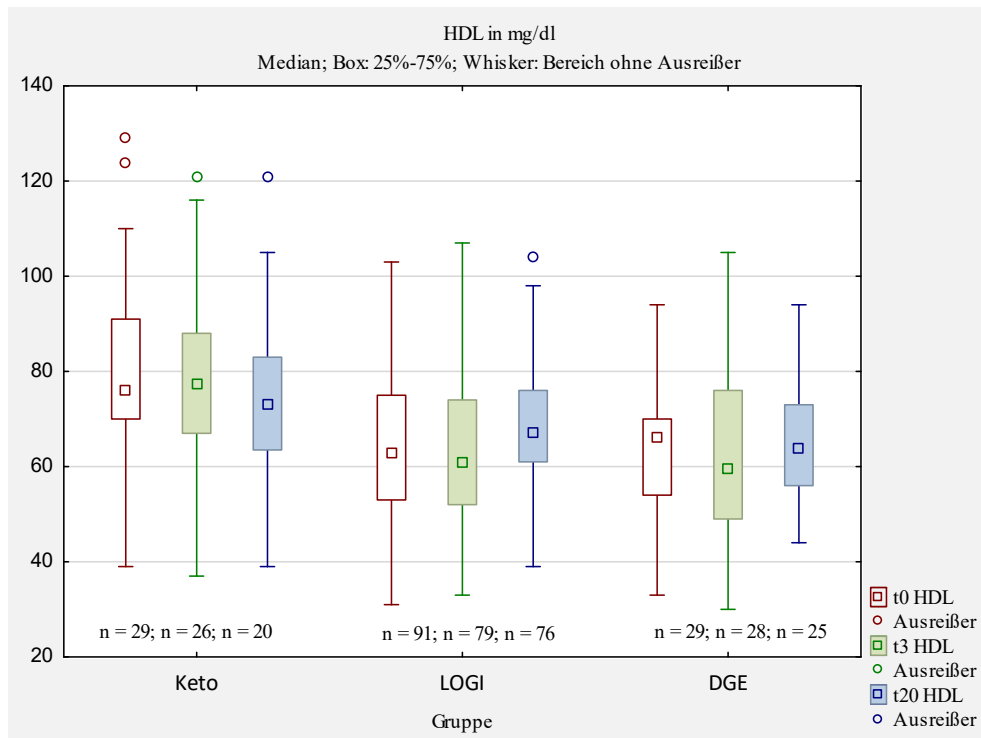


Abbildung 16: Laborergebnisse, HDL in mg/dl

Zur weiteren Differenzierung der Cholesterinwerte wurden HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin bestimmt.

In der Keto-Gruppe lag zum Beginn der Studie mit 80,17 mg/dl der höchste HDL-Mittelwert vor, im Verlauf fiel dieser nicht-signifikant um ca. 6% auf 75,45 mg/dl ab. In der LOGI-Gruppe stieg der HDL-Mittelwert im Studienverlauf um ca. 6% von 64,46 mg/dl auf 68,24 mg/dl, wobei der Anstieg zwischen t3 und t20 statistisch signifikant war. In der DGE-Gruppe fiel der HDL-Wert zunächst etwas ab, lag zum Ende der Studie aber wieder beim Ausgangsniveau.

Ergebnisse

3.2.2.3 LDL

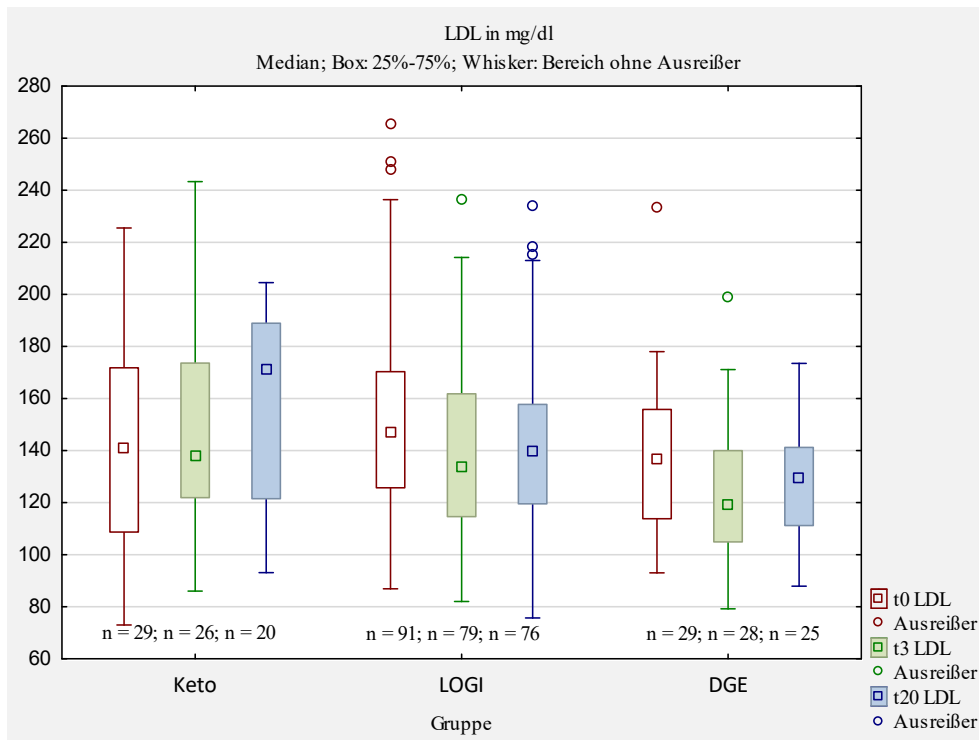


Abbildung 17: Laborergebnisse, LDL in mg/dl

Auch beim LDL war in den drei Gruppen ein recht unterschiedlicher Verlauf zu beobachten: In der Keto-Gruppe stieg der Mittelwert in der Studienzeit um 11,4% an, während er in der LOGI-Gruppe um 7,1% und in der DGE-Gruppe um 5,7% sank. Die durchgeführte Multivarianzanalyse zeigte diese Veränderungen in der LOGI-Gruppe als statistisch signifikant ($p < 0,01$) an. Der Anstieg in der Keto-Gruppe wurde in der durchgeführten Multivarianzanalyse mit $p = 1,0$ als nicht signifikant berechnet, dies könnte jedoch durch die geringe Gruppengröße mitbedingt sein.

Ergebnisse

3.2.2.4 LDL/HDL-Quotient

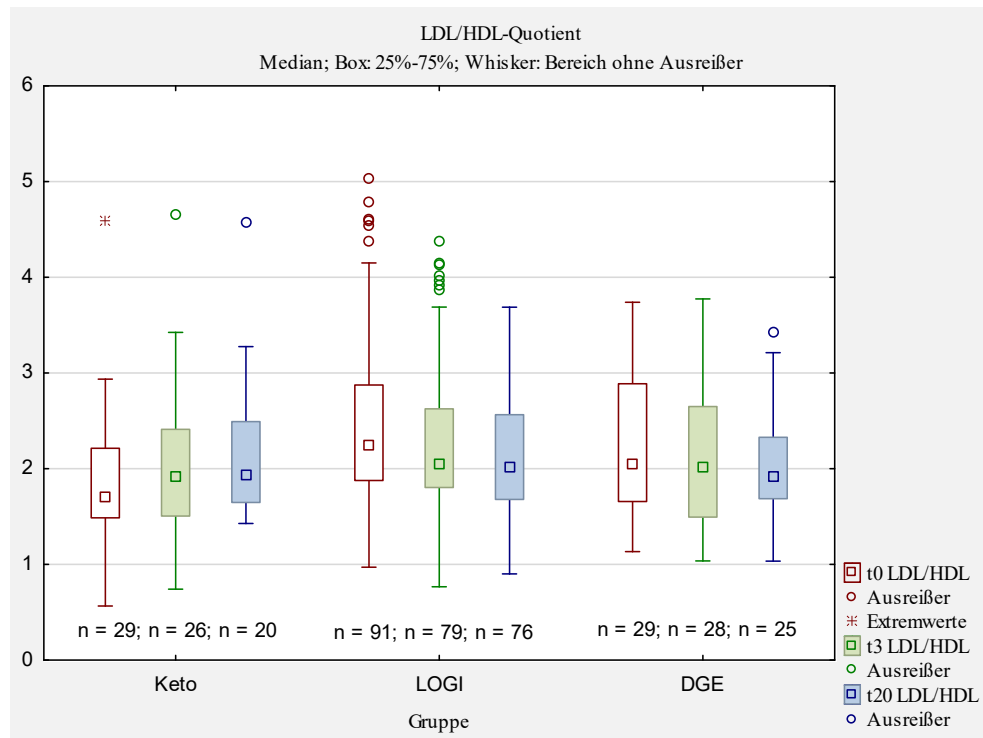


Abbildung 18: Laborergebnisse, LDL/HDL-Quotient

Der LDL/HDL-Quotient, ein Parameter, der das Risiko für eine koronare Herzkrankheit mitbestimmt, spiegelte die bereits beschriebenen Entwicklungen von HDL- und LDL-Cholesterin wider: Während der LDL-HDL-Quotient in der Keto-Gruppe anstieg, sich also zugunsten des LDLs verschob, sank er in beiden anderen Gruppen ab.

Die Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen ergab zu t0 den niedrigsten Mittelwert in der Keto-Gruppe; mit einem p-Wert von $< 0,01$ war dieser Unterschied zur LOGI-Gruppe statistisch signifikant. Am Ende der Studie lag in der Keto-Gruppe der höchste Wert vor, signifikante Gruppenunterschiede waren nicht mehr zu errechnen.

Ergebnisse

3.2.2.5 Triglyzeride (Trigl.)

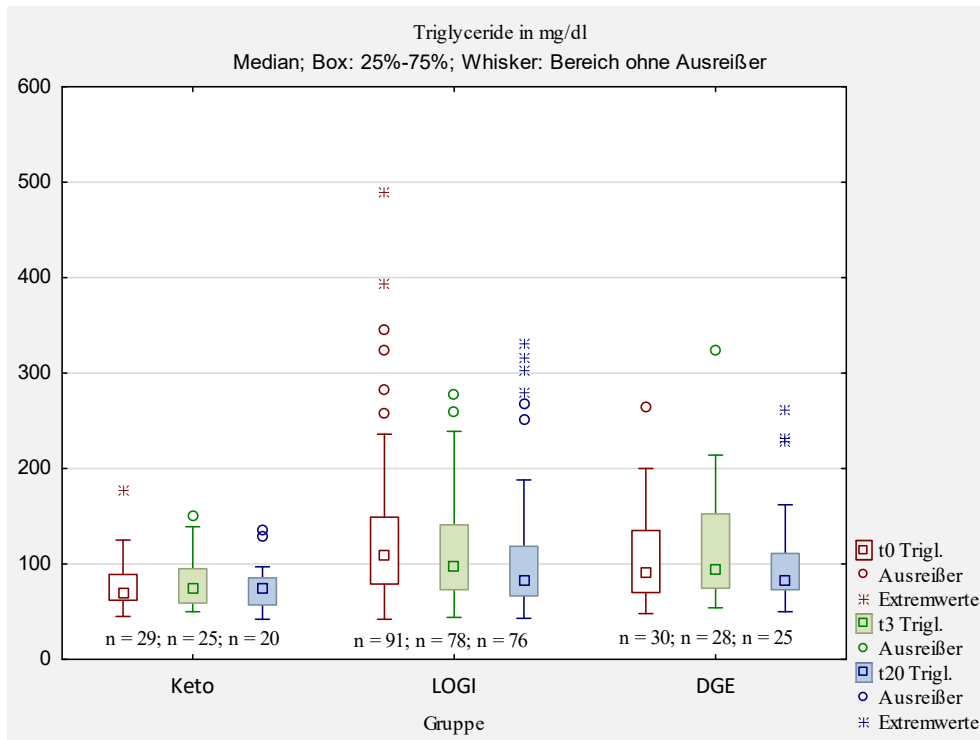


Abbildung 19: Laborergebnisse, Triglyceride in mg/dl

Bei den Triglyzeriden fiel auf, dass in der Keto-Gruppe bereits zu Beginn und auch im Verlauf der Studie deutlich niedrigere Werte und weniger Ausreißer zu sehen waren als in beiden anderen Gruppen. Eine besonders ausgeprägte Reduktion des Triglyzeridwertes wurde in der LOGI-Gruppe beobachtet: Hier reduzierte sich der Mittelwert zwischen t0 und t20 um 17,0% (von 128,33 mg/dl auf 106,54 mg/dl), mit $p < 0,01$ war diese Entwicklung statistisch signifikant. In der Keto-Gruppe fand eine Reduktion um 2,9% statt, in der DGE-Gruppe um 11,27%. Diese Änderungen spiegelten sich auch in der Analyse der Gruppenunterschiede wider: Während zu t0 zwischen der Keto- und der LOGI-Gruppe mit $p < 0,01$ ein statistisch signifikanter Unterschied bestand, reduzierte sich diese Signifikanz zu t3 mit $p = 0,01$ und war zum Zeitpunkt t20 nicht mehr nachweisbar ($p = 0,3$).

3.2.3 Blutzucker (BZ)

Tabelle 7: Laborergebnisse, Blutzucker

Glucose in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	86,45	8,46	85,00	91	91,15	12,91	88,00	31	86,26	7,74	84,00	151	89,25	11,44	87,00
t3	23	85,35	7,34	86,00	71	88,76	9,33	87,00	26	85,50	6,99	85,50	120	87,40	8,61	87,00
t20	20	87,15	7,55	86,50	76	88,74	9,30	86,50	25	86,52	8,74	89,00	121	88,02	8,90	87,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,03; t0-t3:p=0,22; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,67; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,11; t0-t3:p=0,02; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p=0,41; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,54; t3:p>1; t20:p>1															

Ergebnisse

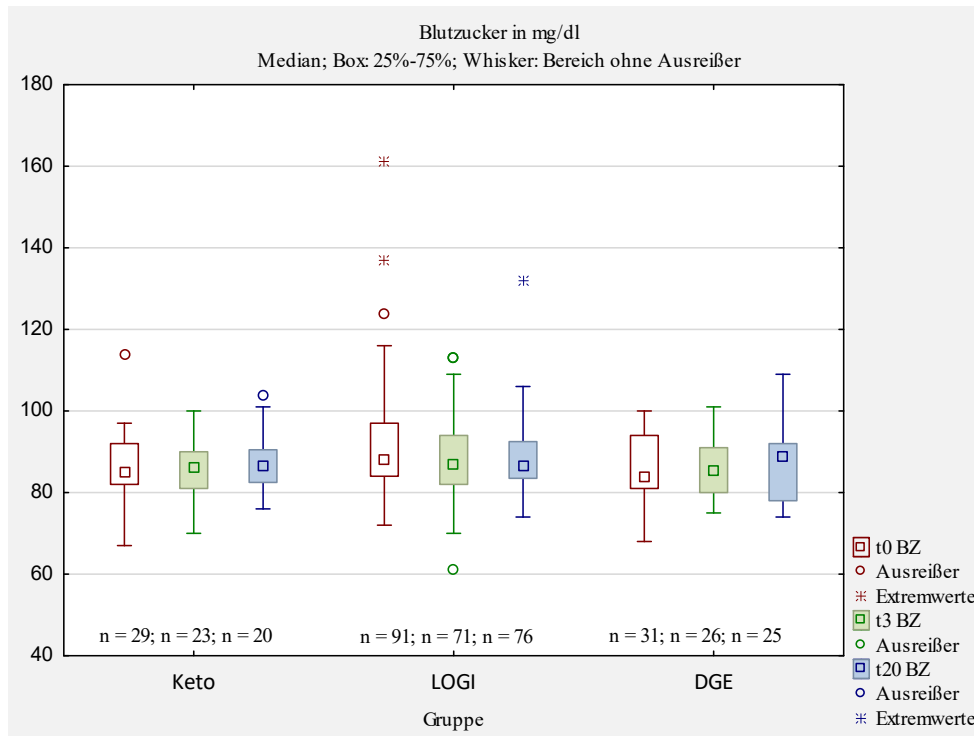


Abbildung 20: Laborergebnisse, Blutzucker in mg/dl (nüchtern)

Beim Blutzucker war in der LOGI-Gruppe eine Reduktion des Mittelwertes um 2,64% zu sehen (von 91,15 mg/dl auf 88,74 mg/dl). Diese Veränderung war mit einem p-Wert von 0,03 im Wilcoxon-Test als statistisch signifikant einzustufen. In der Keto- und der DGE-Gruppe waren mit einer Zunahme des Mittelwertes um 0,8% beziehungsweise 0,3% nur geringe Veränderungen zu beobachten.

Betrachtete man speziell die fünf Diabetikerinnen der LOGI-Gruppe, fiel eine überdurchschnittliche Reduktion des Nüchtern-Blutzuckers von 118,2 mg/dl auf 104 mg/dl auf. In der DGE-Gruppe befand sich nur eine an Diabetes erkrankte Probandin, bei ihr sank der Blutzucker zunächst von 95 auf 93, lag jedoch am Ende der Studie bei 109 mg/dl. In der Keto-Gruppe hatte keine Probandin Diabetes mellitus.

Im Gruppenvergleich fiel auf, dass der mittlere Ausgangswert zu Studienbeginn in der LOGI-Gruppe mit 91,15 mg/dl deutlich höher lag als in den beiden anderen Gruppen (Keto: 86,45 mg/dl, DGE: 86,26 mg/dl). Wie Tabelle 7 zeigt, ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ergebnisse

3.2.4 Entzündung

Tabelle 8: Laboregebnisse, CRP

CRP in mg/l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	1,60	1,99	0,53	91	2,35	2,55	1,40	30	2,68	2,96	1,75	150	2,27	2,55	1,30
t3	28	2,27	3,17	1,15	85	2,18	2,49	1,20	31	2,08	2,68	0,80	144	2,17	2,65	1,20
t20	20	1,70	2,77	0,65	73	1,90	1,95	1,00	25	1,84	1,77	1,20	118	1,86	2,06	1,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,47; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,06; t0-t3:p>1; t3-t20:p=0,42				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,55; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,04; t0-t3:p>1; t3-t20:p=0,07			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,18; t3:p>1; t20:p=0,57															

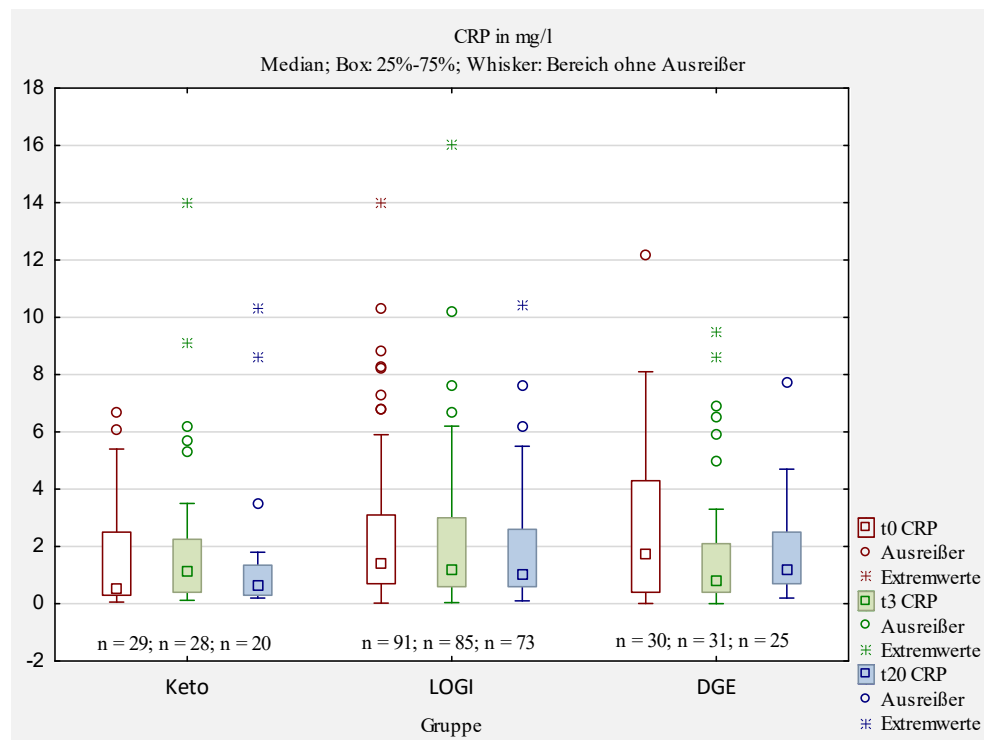


Abbildung 21: Laboregebnisse, CRP in mg/l

In der Keto-Gruppe stieg der mittlere CRP-Wert in den ersten Wochen zunächst von 1,60 mg/l auf 2,27 mg/l an (+41% des Ausgangswertes). Zwischen t3 und t20 fand dann eine Reduktion auf 1,70 mg/l statt. Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant. In der LOGI-Gruppe war ein kontinuierliches Absinken des CRP-Wertes von 2,35 mg/l auf letztendlich 1,90 mg/l (-19,15%) zu beobachten. Im Wilcoxon-Test war jedoch auch diese Entwicklung mit $p = 0,06$ knapp nicht signifikant. Wie Abbildung 21 veranschaulicht, war in der DGE-Gruppe die im Gruppenvergleich größte Reduktion des Mittelwertes zu sehen. Diese betrug insgesamt 31,34% des Ausgangswertes (von 2,68 mg/l auf 1,84 mg/l), war jedoch statistisch nicht signifikant.

Beim Vergleich der Gruppen war zu sehen, dass zu Studienbeginn die Keto-Gruppe mit 1,60 mg/l den niedrigsten Mittelwert aufwies, während die DGE-Gruppe mit 2,68 mg/l deutlich

Ergebnisse

höher und die LOGI-Gruppe mit 2,35 mg/l zwischen den beiden anderen Gruppen lag. Im Verlauf glichen sich die Werte der drei Gruppen an. Signifikante Gruppenunterschiede waren zu keinem Zeitpunkt zu berechnen.

3.2.5 Retentionsparameter

Tabelle 9: Laborergebnisse, Retentionsparameter: Kreatinin (Krea), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Harnstoff

Kreatinin in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	0,83	0,13	0,81	91	0,78	0,13	0,76	31	0,79	0,17	0,77	151	0,79	0,14	0,77
t3	25	0,83	0,15	0,83	71	0,77	0,12	0,76	27	0,79	0,18	0,74	123	0,79	0,14	0,78
t20	20	0,79	0,12	0,80	76	0,73	0,11	0,72	25	0,80	0,15	0,80	121	0,75	0,12	0,75
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,18; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p>1; t3-t20:p=0,05				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p>1; t3-t20:p=0,06			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,27 Keto-LOGI: t0:p=0,55; t3:p=0,67; t20:p=0,34															
GFR in ml/min	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	82,30	14,73	76,60	91	88,55	15,56	91,20	31	87,16	19,69	91,90	151	87,07	16,40	89,20
t3	25	82,02	15,31	79,00	71	89,02	14,69	88,80	27	85,74	20,14	88,10	123	86,87	16,25	87,40
t20	19	84,95	12,17	84,80	76	92,91	12,47	95,55	25	84,73	17,66	85,50	120	89,95	14,09	91,90
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,07; t0-t3:p=1; t3-t20:p=0,08				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,02; t0-t3:p=1; t3-t20:p=0,03			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=0,68 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															
Harnstoff in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	19	30,63	5,66	30,00	74	28,96	6,24	28,00	27	28,78	6,80	29,00	120	29,18	6,26	28,00
t3	24	33,58	9,95	31,50	81	30,25	6,61	29,00	31	28,10	8,09	27,00	136	30,35	7,77	29,00
t20	19	32,33	4,73	31,30	67	32,48	7,62	31,00	18	29,33	6,15	30,00	104	31,91	6,98	31,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,23; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p=0,31; t3-t20:p=0,39				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p=0,13; t3-t20:p=0,10			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p=0,24; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															

Zum Ausschluss von Nierenwerterhöhungen unter den angewendeten Ernährungsregimes wurden die Retentionsparameter Kreatinin, die daraus errechnete GFR und Harnstoff gemessen. Die Auswertung der Labordaten wurde in Tabelle 9 aufgeführt. Eine graphische Darstellung der Kreatinin- und Harnstoffwerte bieten Abbildung 22 und Abbildung 23.

Ergebnisse

3.2.5.1 Kreatinin

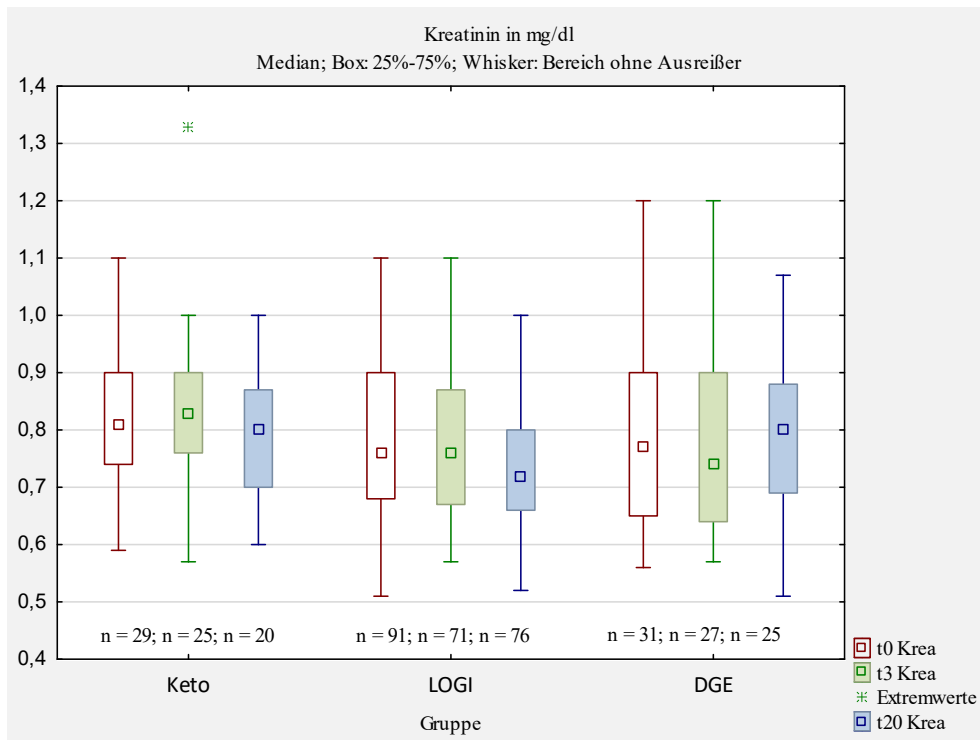


Abbildung 22: Laborergebnisse, Kreatinin in mg/dl

In beiden kohlenhydratreduzierten Ernährungsgruppen fiel der Kreatinin-Wert ab, während er in der DGE-Kontrollgruppe vergleichsweise stabil blieb. In der Keto- Gruppe betrug die Reduktion über die gesamte Studiendauer 4,8% des Ausgangswertes, in der LOGI-Gruppe waren es 6,4%. In der LOGI-Gruppe war diese Veränderung mit $p < 0,01$ als signifikant zu bewerten, in der Keto-Gruppe nicht. In der DGE Gruppe war eine minimale Steigerung des Mittelwertes von 0,79 mg/dl auf 0,8 mg/dl zu sehen. Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich nicht.

Ergebnisse

3.2.5.2 Harnstoff

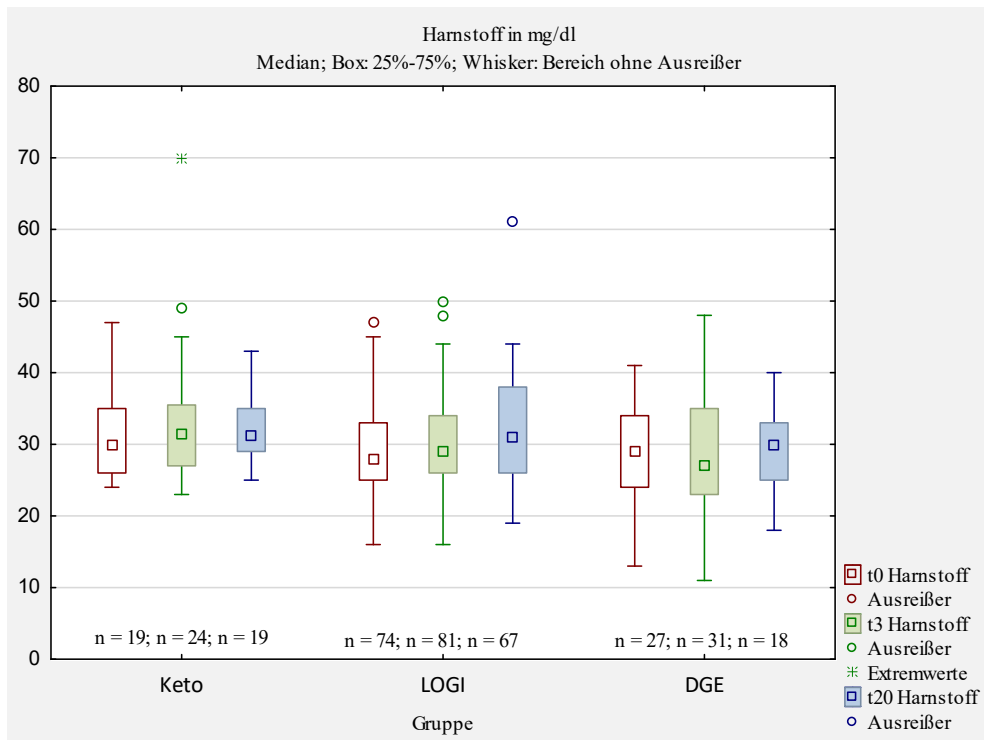


Abbildung 23: Laborergebnisse, Harnstoff in mg/dl

Wie Abbildung 23 zeigt, nahm der Harnstoff im Serum in beiden Gruppen mit kohlenhydratreduzierter Kost zu. In der Keto-Gruppe belief sich die Zunahme des Mittelwertes zwischen t0 und t20 auf 5,55% und war statistisch nicht signifikant. In der LOGI-Gruppe stieg der Mittelwert über die gesamte Studiendauer um 12,15%, was sich im durchgeführten Wilcoxon-Test mit einem p-Wert $< 0,01$ als statistisch signifikant erwies. In der DGE-Gruppe kam es zu einem geringeren Anstieg des Mittelwertes um 1,91%. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht.

Ergebnisse

3.2.6 Leber und Gallenwege

Tabelle 10: Laborergebnisse, Leber- und Gallenwege: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP)

GPT in U/l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	25,24	10,50	25,00	90	22,14	9,41	20,00	30	21,70	8,91	20,00	149	22,66	9,56	20,00
t3	25	27,48	9,61	28,00	73	25,93	8,97	24,00	28	21,21	9,02	20,50	126	25,19	9,31	24,00
t20	20	23,70	12,03	18,50	75	21,76	7,72	21,00	25	19,00	8,94	17,00	120	21,51	8,86	19,50
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,03				t0-t20:p=0,96; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p=0,27; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p=0,34; t20:p=0,40 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
GGT in U/l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	28,00	26,12	20,00	90	30,00	20,52	23,00	30	23,70	10,52	21,00	149	28,34	20,25	22,00
t3	25	23,76	15,50	20,00	74	26,51	14,23	22,00	28	24,71	13,32	21,50	127	25,57	14,23	21,00
t20	20	23,70	19,14	18,50	75	28,16	17,10	22,00	25	23,76	13,30	21,00	120	26,50	16,75	21,00
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,03; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,06; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,46; t3:p>1; t20:p=0,69															
AP in U/l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	66,59	25,34	62,00	90	68,67	23,20	65,50	30	65,93	26,25	55,00	149	67,71	24,12	63,00
t3	24	67,33	24,58	61,50	70	66,87	23,71	63,00	28	63,50	25,18	61,50	122	66,19	24,07	62,50
t20	20	66,90	22,10	72,00	75	66,88	25,11	62,00	25	66,36	25,71	66,00	120	66,78	24,56	62,50
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,80; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															

Um hepatische Nebenwirkungen der Ernährungsregimes auszuschließen wurden zu den drei Messzeitpunkten GPT, GGT und AP bestimmt. Wie Tabelle 10 zeigt, ergaben sich teilweise statistisch signifikante Verläufe bezüglich GPT und GGT. Diese werden im Folgenden näher beschrieben und in Abbildung 24 und Abbildung 25 graphisch dargestellt.

Ergebnisse

3.2.6.1 GPT

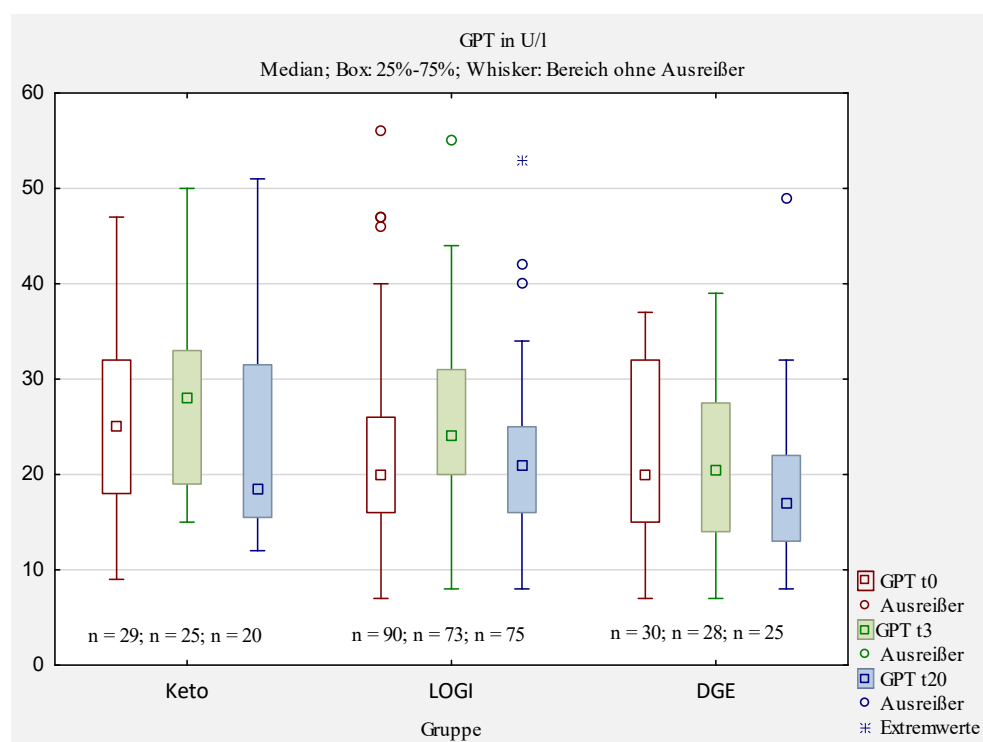


Abbildung 24: Laborergebnisse, GPT in U/dl

Wie Abbildung 24 zu entnehmen ist, stieg der GPT-Wert sowohl in der Keto- als auch in der LOGI- Gruppe in den ersten drei Wochen an, um danach bis t20 unter das Ausgangsniveau zurückzufallen. In der Keto-Gruppe stieg er zunächst von einem Mittelwert von 25,24 U/l auf einen Mittelwert von 27,48 U/l und fiel im Verlauf auf 23,70 U/l. Im durchgeführten Wilcoxon-Test war diese Entwicklung statistisch nicht signifikant.

In der LOGI-Gruppe stieg der Mittelwert anfangs von 22,14 U/l auf 25,39 U/l um dann wiederum abzufallen auf einen Mittelwert von 21,76 U/l. Sowohl der Anstieg zwischen t0 und t3 als auch der Abfall zwischen t3 und t20 waren mit $p < 0,01$ bzw. $p = 0,03$ als statistisch signifikant zu bewerten. In dieser Gruppe fiel eine Patientin mit einer deutlichen Erhöhung der Leberwerte nach drei Wochen auf (GPT 264U/l, AP 120U/l, GGT 336U/l). In der durchgeführten Abdomen-Sonographie wurde eine Steatosis Hepatis diagnostiziert, auch der Pankreaskopf war lipomatös verändert. Weitere Befunde waren aus den Akten nicht ersichtlich. Zum Zeitpunkt t20 wurden bei der Patientin unter Fortführung der LOGI-Methode wieder normgerechte Leberwerte gemessen. Die Leberwerte dieser Probandin wurden von den Berechnungen ausgeschlossen.

In der DGE-Gruppe war eine leichte Reduktion des Mittelwertes für die GPT von 21,70 U/l auf 19,00 U/l zu beobachten. Diese Entwicklung war statistisch nicht signifikant.

Ergebnisse

3.2.6.2 Gamma-GT

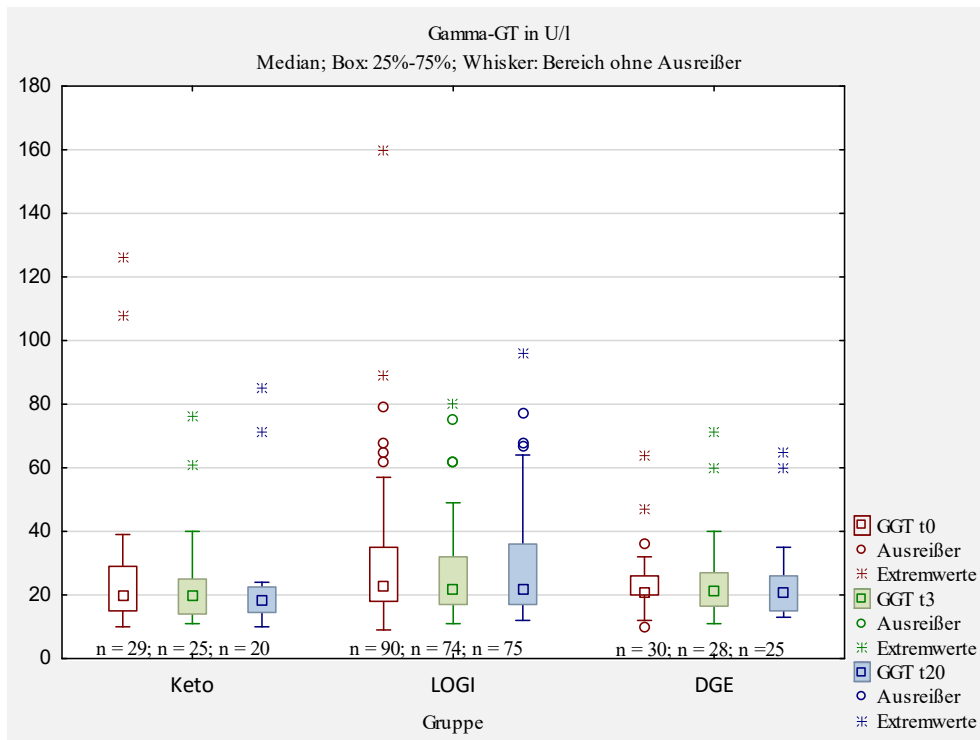


Abbildung 25: Laborergebnisse, Gamma-GT in U/l

In den ersten drei Wochen der Studie konnte in der Keto-Gruppe eine Reduktion des GGT-Mittelwertes von 28,00 U/l auf 23,76 U/l beobachtet werden. Im durchgeführten Wilcoxon Test war diese Entwicklung mit $p = 0,03$ statistisch signifikant. Zwischen t3 und t20 blieb der Wert weitgehend konstant. In der LOGI-Gruppe reduzierte sich der GGT-Mittelwert ebenfalls zwischen t0 und t3 von 30,00 U/l auf 26,51 U/l. Bis zum Zeitpunkt t20 stieg er wieder leicht auf 28,17 U/l an. Statistisch signifikant war im durchgeführten Wilcoxon-Test nur die Veränderung zwischen t0 und t3. In der DGE-Gruppe waren nur geringfügige Änderungen des GGT-Wertes zu sehen.

Ergebnisse

3.2.7 Proteine

Tabelle 11: Laborergebnisse, Proteine: Albumin im Serum (Albumin i. S.), Gesamteiweiß (Gesamteiweiß)

Albumin i.S. in g/l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	11	41,40	2,70	41,00	52	39,52	2,39	39,20	23	40,75	3,07	41,00	86	40,09	2,70	39,85
t3	19	42,21	2,42	42,20	53	40,62	2,84	40,70	20	40,18	3,60	40,35	92	40,85	3,00	40,75
t20	11	39,31	3,47	38,30	51	40,13	2,67	40,40	18	38,97	2,18	39,35	80	39,76	2,70	39,60
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,67; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,03; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,22; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,02; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p=0,51; t3:p>1; t20:p=0,91 Keto-LOGI: t0:p=0,39; t3:p=0,53; t20:p>1															
Gesamteiweiß in g/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
to	25	6,75	0,44	6,70	86	6,85	0,42	6,80	25	6,86	0,40	6,80	136	6,83	0,42	6,78
t3	17	6,90	0,36	6,90	54	6,86	0,50	6,77	19	6,78	0,48	6,75	90	6,85	0,47	6,81
t20	18	6,75	0,39	6,69	73	6,82	0,34	6,79	24	6,65	0,42	6,68	115	6,77	0,37	6,74
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,69; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,21; t0-t3:p=1; t3-t20:p=0,17			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=0,81 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															

Wie Tabelle 11 zeigt, war bei der Messung der Proteine nur beim Albumin ein signifikanter Verlauf zu sehen.

3.2.7.1 Albumin im Serum

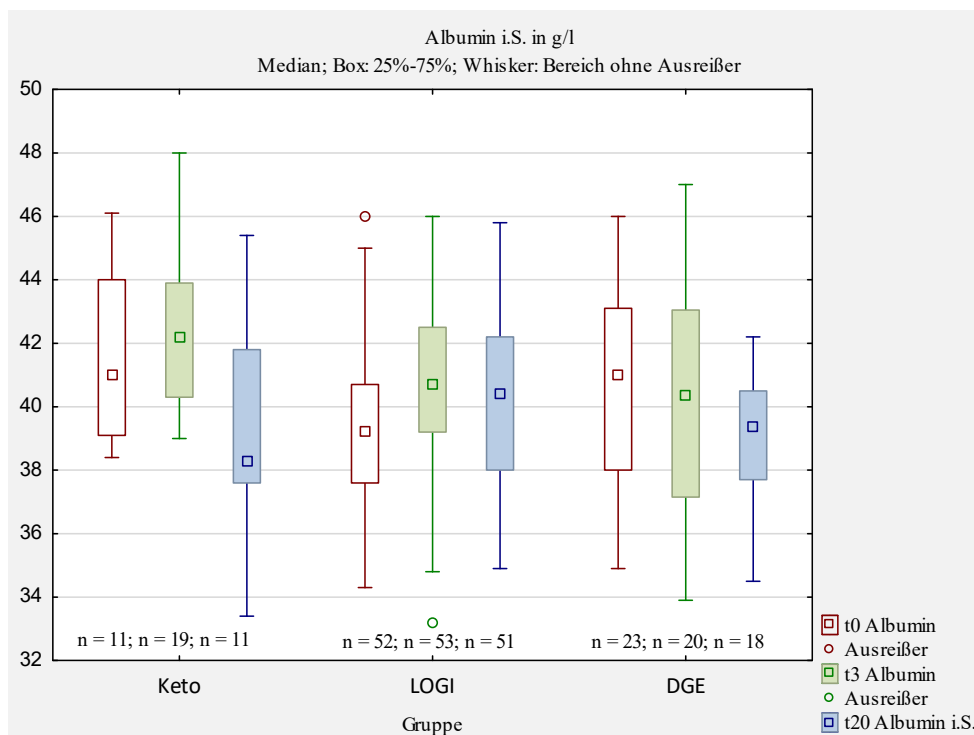


Abbildung 26: Laborergebnisse, Albumin i. S. in g/l

Abbildung 26 veranschaulicht, dass das Albumin im Serum in der Keto-Gruppe und in der DGE-Gruppe abnahm, während in der LOGI-Gruppe ein leichter Anstieg zu sehen war. In der Keto-Gruppe lag insgesamt eine Reduktion des Mittelwertes um 5,05% vor (von 41,40

Ergebnisse

mU/l auf 39,31 mU/l), in der DGE-Gruppe betrug die Reduktion im Mittel 4,37% (von 40,75 mU/l auf 38,97 mU/l). Die Veränderungen in beiden Gruppen waren jedoch statistisch nicht signifikant. In der LOGI-Gruppe war insgesamt eine geringe Zunahme des Albuminwertes um 1,54% zwischen t0 und t20 zu sehen. In dieser Gruppe war der Anstieg in den ersten 3 Wochen mit $p = 0,03$ im Wilcoxon-Test statistisch signifikant.

3.2.8 Harnsäure (HS)

Tabelle 12: Laborergebnisse, Harnsäure

Harnsäure in mg/dl	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	29	4,77	1,26	4,80	91	5,25	1,13	5,20	30	5,32	1,19	5,09	150	5,17	1,18	5,10
t3	25	5,50	1,25	5,41	72	5,16	1,08	5,10	29	5,42	1,51	5,15	126	5,29	1,22	5,19
t20	20	4,70	0,79	4,69	76	4,98	1,12	4,92	25	5,16	1,48	4,90	121	4,97	1,16	4,87
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=1; t0-t3:p=0,02; t3-t20:p=0,43				t0-t20:p=0,87; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=1; t0-t3:p=1; t3-t20:p=1				t0-t20:p=0,40; t0-t3:p=0,42; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 LOGI-DGE: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1 Keto-LOGI: t0:p=1; t3:p=1; t20:p=1															

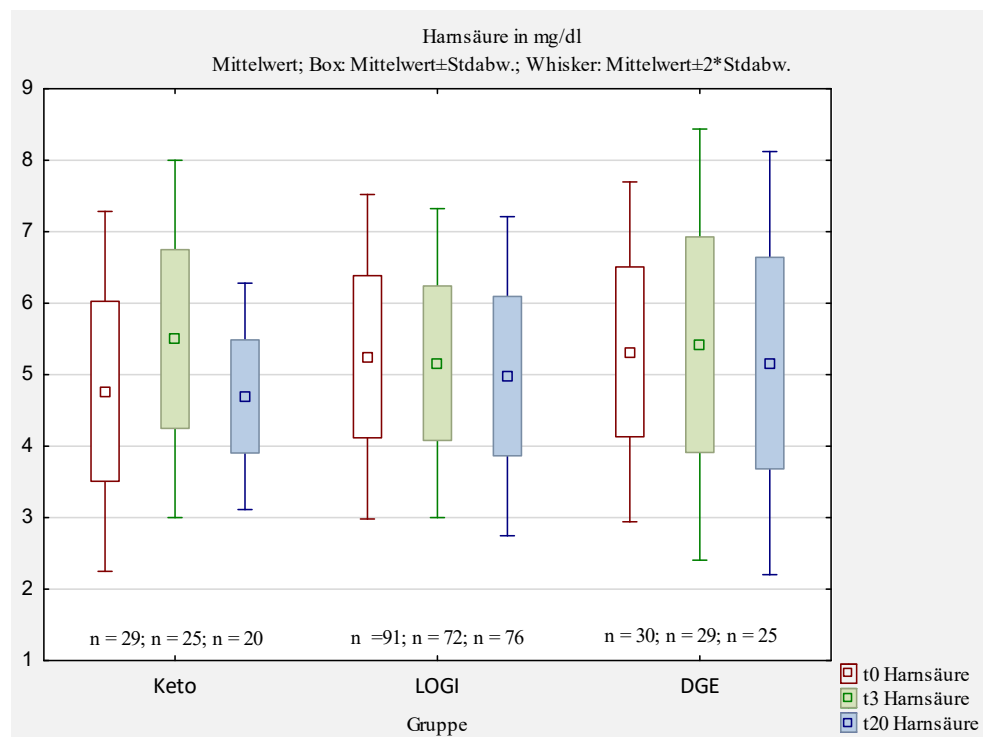


Abbildung 27: Laborergebnisse, Harnsäure in mg/dl

In Abbildung 27 ist zu sehen, dass sich die Konzentration der Harnsäure im Verlauf der Studie besonders in der Keto-Gruppe veränderte: In den ersten drei Wochen wurde hier ein Anstieg um 15,3% gesehen (von 4,77 mg/dl auf 5,50 mg/dl), dieser war in der durchgeführten Multivarianzanalyse mit $p = 0,02$ statistisch signifikant. Bis zur 20.

Ergebnisse

Studienwoche fiel der Wert dann wieder unter den Ausgangswert auf 4,70 mg/dl ab. Insgesamt fand also zwischen t0 und t20 eine leichte Reduktion um 1,47% statt. In der LOGI-Gruppe wurde über die gesamte Studiendauer eine Reduktion um 4,14%, in der DGE-Gruppe nach leichtem Anstieg zwischen t0 und t3 eine Reduktion um 3,01% gemessen.

Im Gruppenvergleich lag in der Keto- Gruppe zu t0 und t20 der niedrigste und zum Zeitpunkt t3 der höchste Mittelwert vor. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht.

3.2.9 Schilddrüse

Tabelle 13: Laborergebnisse, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)

TSH in mU/l	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
t0	24	1,41	0,80	1,17	70	1,58	0,82	1,42	18	1,21	0,82	0,87	112	1,48	0,82	1,33
t3	22	1,64	0,99	1,31	63	1,97	1,17	1,87	19	1,61	0,95	1,47	104	1,83	1,10	1,62
t20	17	1,62	1,10	1,35	57	1,78	0,92	1,62	16	1,09	0,79	0,89	90	1,63	0,96	1,42
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,74; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,33; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,15				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,22; t3-t20:p=0,02				t0-t20:p=0,27; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,20 LOGI-DGE: t0:p=0,36; t3:p=0,94; t20:p<0,01 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p=0,86; t20:p>1															

Bei der Analyse des TSH-Wertes wurden Probandinnen ausgeschlossen, die Thyroxin einnahmen, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen.

3.2.9.1 TSH

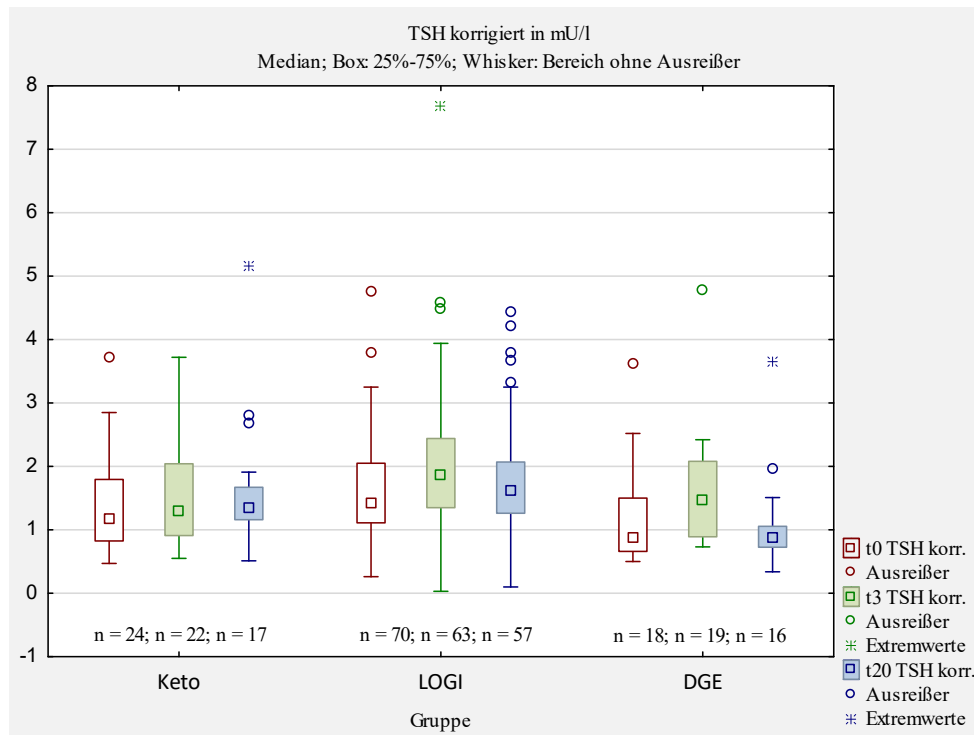


Abbildung 28: Laborergebnisse, TSH in mU/l, Ausschluss von Probandinnen mit Thyroxineinnahme

Ergebnisse

Wie Abbildung 28 veranschaulicht, fiel in allen Gruppen zwischen t0 und t3 ein deutlicher Anstieg des durchschnittlichen TSH-Wertes auf. Bis t20 fand in allen Gruppen wieder eine Reduktion statt, die jedoch unterschiedlich stark ausgeprägt war.

In der Keto-Gruppe zeigte sich in den ersten drei Wochen im Mittel ein Anstieg von 1,41 mU/l auf 1,64 mU/l, danach reduzierte sich der Wert wieder etwas auf 1,62 mU/l. Zwischen t0 und t20 entspricht dies einer Zunahme um 14,9%, die jedoch im durchgeführten Wilcoxon-Test nicht signifikant war ($p = 0,94$).

In der LOGI-Gruppe fand zunächst in den ersten drei Wochen ein Anstieg von 1,58 mU/l auf 1,97 mU/l (+24,68%) statt, danach sank der Wert bis zu t20 auf 1,78 mU/l ab. Insgesamt war hier ein Anstieg um 12,66% zu sehen. Im durchgeführten Wilcoxon-Test war lediglich die Veränderung zwischen t0 und t3 mit $p = 0,02$ statistisch signifikant.

In der DGE-Gruppe war zwischen t0 und t3 ein Anstieg um 33% zu sehen (1,21 mU/l auf 1,61 mU/l), gefolgt von einer Reduktion auf 1,09 mU/l. Insgesamt fand somit zwischen t0 und t20 eine Reduktion um 9,92% statt. Im Wilcoxon-Test war die Veränderung zwischen t3 und t20 mit $p = 0,02$ statistisch signifikant.

Im Gruppenvergleich lag zum Zeitpunkt t20 ein signifikanter Unterschied zwischen der LOGI- und der DGE-Gruppe vor.

3.3 Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

3.3.1 EORTC globale Lebensqualität

Tabelle 14: EORTC QLQ-C30, globale Lebensqualität

QLQ-C30 glob. Lebensqu.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	67	50	75	91	50	33	58	31	58	42	67	151	50	33	67
t3	29	75	67	83	90	67	50	75	31	67	50	75	150	67	50	83
t20	20	75	67	83	76	67	50	83	24	67	50	79	120	67	50	83
Vgl. in Gr.	$t0-t20:p=0,04; t0-t3:p=0,05; t3-t20:p>1$				$t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,9$				$t0-t20:p=0,07; t0-t3:p=0,12; t3-t20:p>1$				$t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,95$			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: $t0:p>1; t3:p=0,63; t20:p>1$ LOGI-DGE: $t0:p=0,69; t3:p>1; t20:p>1$ Keto-LOGI: $t0:p=0,02; t3:p=0,34; t20:p>1$															

Anhand der ausgewerteten Fragebogenergebnisse wurde zunächst der Score für die globale Lebensqualität berechnet, einen Überblick bietet Tabelle 14.

Ergebnisse

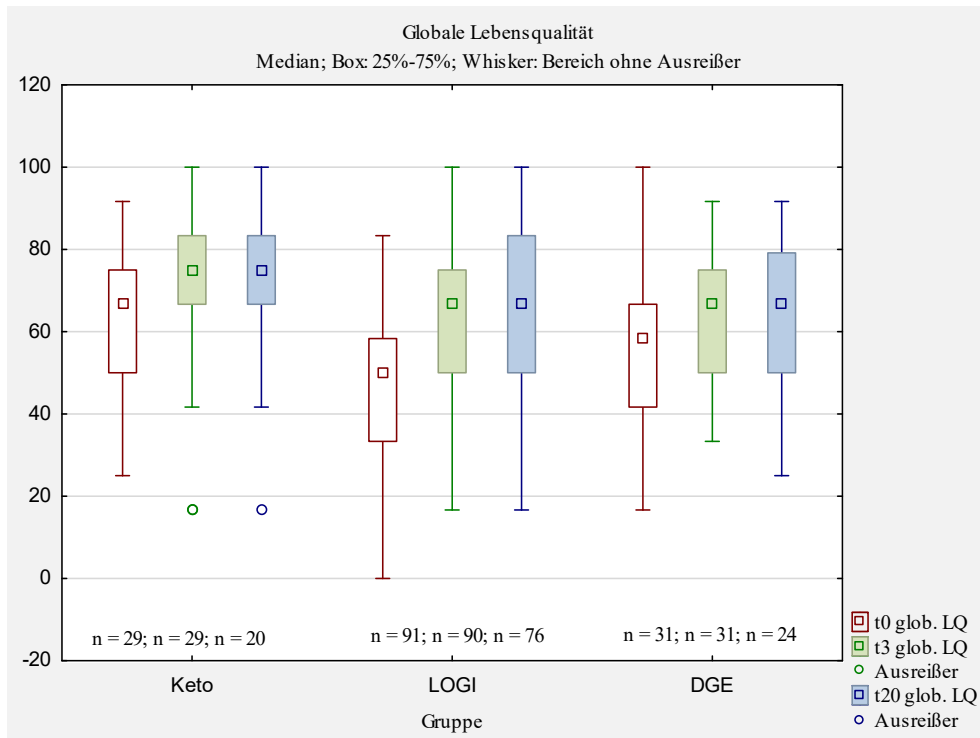


Abbildung 29: EORTC QLQ-C30, globale Lebensqualität

Abbildung 29 zeigt in allen Gruppen zwischen t0 und t3 eine deutliche Steigerung des Medians, während sich zwischen t3 und t20 nur die Quartile leicht verbesserten und der Median jeweils konstant blieb. In der Keto-Gruppe stieg der Median um acht Punkte von 67 auf 75, dieser Verlauf war über die Studienzeit mit $p = 0,04$ im Wilcoxon Test statistisch signifikant. Wie Tabelle 14 zu entnehmen ist, kam es auch in der LOGI-Gruppe zu einem signifikanten Verlauf, hier stieg der Median um 17 Punkte von 50 auf 67. Auch in der DGE-Gruppe verbesserte sich der Median deutlich um 9 Punkte von 58 auf 67, mit $p = 0,07$ im Wilcoxon-Test war die Veränderung jedoch nicht signifikant. Die absolute Steigerung des Medians war somit in der LOGI-Gruppe am ausgeprägtesten, in der Keto-Gruppe lag zu allen Messzeitpunkten der höchste Median vor.

Im Gruppenvergleich fiel zum Zeitpunkt t0 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Keto- und der LOGI-Gruppe auf ($p = 0,02$). In der Keto-Gruppe lag der Median zu Beginn der Studienlaufzeit um 17 Punkte höher als in der LOGI-Gruppe. Im Verlauf näherten sich diese Werte einander an, sodass zu den Zeitpunkten t3 und t20 keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr nachzuweisen waren.

Ergebnisse

3.3.2 EORTC Funktionsskalen

Tabelle 15: EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23, Funktionsskalen

QLQ C-30 physische Fkt.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	80	73	93	91	73	53	80	31	73	53	80	151	73	53	87
t3	29	93	73	100	90	77	67	93	31	80	67	93	150	80	67	93
t20	20	93	90	100	76	80	67	93	24	83	73	93	120	87	73	93
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,21; t0-t3: p=0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p=0,65; t3:p=0,95; t20:p=0,05 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p=0,95; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,26; t3:p=0,17; t20:p=0,02															
QLQ C-30 kogn. Fkt.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	67	50	100	91	67	33	83	31	67	17	67	151	67	33	83
t3	29	83	50	100	90	67	50	83	31	67	33	83	150	67	50	83
t20	20	75	50	92	76	67	50	83	24	67	50	75	120	67	50	83
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3: p=0,02; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,28; t0-t3: p=0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,06; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ C-30 emotion. Fkt.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	58	42	75	91	50	25	67	31	50	25	75	151	50	25	67
t3	29	83	58	100	90	75	58	92	31	67	42	92	150	75	58	92
t20	20	79	67	96	76	67	42	83	24	58	42	75	120	67	42	83
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,06; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,03				t0-t20:p=0,36; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,13				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,20 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,57; t3:p>1; t20:p=0,34															
QLQ C-30 soz. Fkt.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	50	33	83	91	67	33	83	31	67	50	67	151	67	33	83
t3	29	67	50	100	90	75	50	100	31	83	50	100	150	67	50	100
t20	20	67	67	100	76	67	50	100	24	67	67	100	120	67	50	100
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,7; t0-t3:p=0,04; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3: p<0,1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,03; t0-t3:p=0,4; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ C-30 Rollenfkt.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	67	33	67	91	50	33	67	31	67	33	83	151	50	33	67
t3	29	67	67	100	90	67	50	100	31	67	50	100	150	67	50	100
t20	20	75	42	100	76	67	50	83	24	67	33	83	120	67	50	83
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,7; t0-t3:p=0,1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,4				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,2; t3-t20:p=0,7				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,03			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ BR-23 Körperbild	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	75	50	83	91	67	42	83	31	58	25	83	151	67	33	83
t3	29	92	58	100	90	75	50	92	31	75	42	83	150	75	50	92
t20	20	83	50	100	76	83	63	100	25	75	42	92	121	83	58	100
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,26; t0-t3:p=0,31; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,01				t0-t20:p=0,55; t0-t3:p=0,26; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p=0,80; t3:p=0,44; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,44 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ BR-23 sexuelle Fkt.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	27	33	17	67	85	33	0	67	30	8	0	33	142	33	0	50
t3	28	33	8	42	83	17	0	50	27	0	0	33	138	17	0	33
t20	18	50	33	67	72	33	0	67	21	17	0	67	111	33	0	67
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,50; t0-t3:p>1; t3-t20:p=0,60				t0-t20:p=0,35; t0-t3:p=0,68; t3-t20:p=0,11				t0-t20:p=0,83; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p>1; t3-t20:p<0,01			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p=0,06; t3:p=0,07; t20:p=0,23 LOGI-DGE: t0:p=0,48; t3:p=0,27; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,79															
QLQ BR-23 sex. Empf.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	18	67	33	100	42	67	67	100	10	67	33	67	70	67	33	100
t3	13	67	67	100	31	67	33	100	7	67	0	100	51	67	33	100
t20	13	67	67	100	39	67	33	100	8	67	67	100	60	67	33	100
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ BR-23 Zukunftspersp.	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	33	33	67	91	33	0	67	31	33	0	67	151	33	0	67
t3	29	67	33	67	90	67	33	67	31	33	33	67	150	33	33	67
t20	20	50	33	67	76	67	33	67	25	33	0	67	121	33	33	67
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,24; t3-t20:p=0,90				t0-t20:p<0,01; t0-t3: p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p=0,51; t3:p=0,21; t20:p=0,56 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p=0,63; t20:p=0,20 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															

Ergebnisse

Wie Tabelle 15 zeigt, kam es bei vielen der Funktionsskalen zu statistisch signifikanten Verläufen. Im Folgenden werden die Veränderungen der physischen und der emotionalen Funktion sowie des Körperbildes und der Zukunftsperspektive näher beschrieben.

3.3.2.1 EORTC Physische Funktion

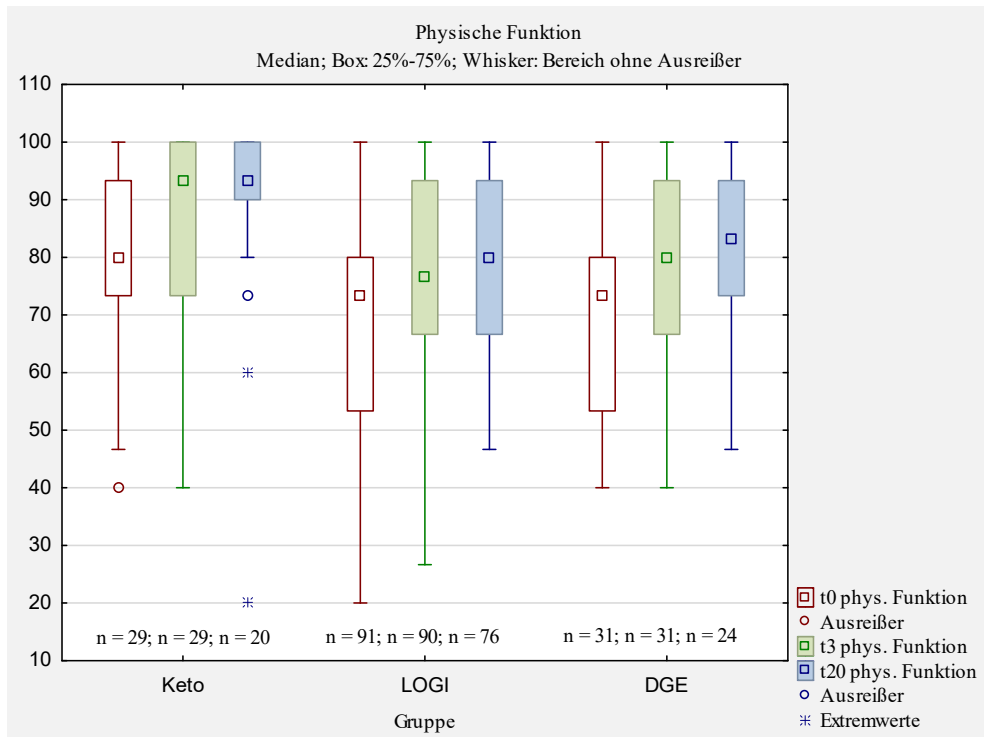


Abbildung 30: EORTC QLQ-C30, Physische Funktion

Wie Abbildung 30 zeigt, waren in allen Gruppen im Studienverlauf deutliche Verbesserungen des Scores für die „Physische Funktion“ zu beobachten. Die Keto-Gruppe verzeichnete einen Anstieg des Medians von 80 auf 93 Punkte, in der LOGI-Gruppe stieg der Median von 73 auf 80 und in der DGE-Gruppe von 73 auf 83. In allen Untersuchungsgruppen war der Verlauf innerhalb der ersten drei Wochen der Studienlaufzeit im Wilcoxon-Test statistisch signifikant. In der LOGI- und in der DGE-Gruppe galt dies auch für die Entwicklung zwischen der dritten und 20. Studienwoche.

Während der gesamten Studie lagen in der Keto-Gruppe die höchsten Werte für die physische Funktion vor. Zum Zeitpunkt t20 war der Unterschied zu beiden anderen Gruppen statistisch signifikant. Wie Abbildung 30 zeigt, erreichten 75% der Teilnehmerinnen dieser Gruppe einen Score von mindestens 90 Punkten.

Ergebnisse

3.3.2.2 EORTC Emotionale Funktion

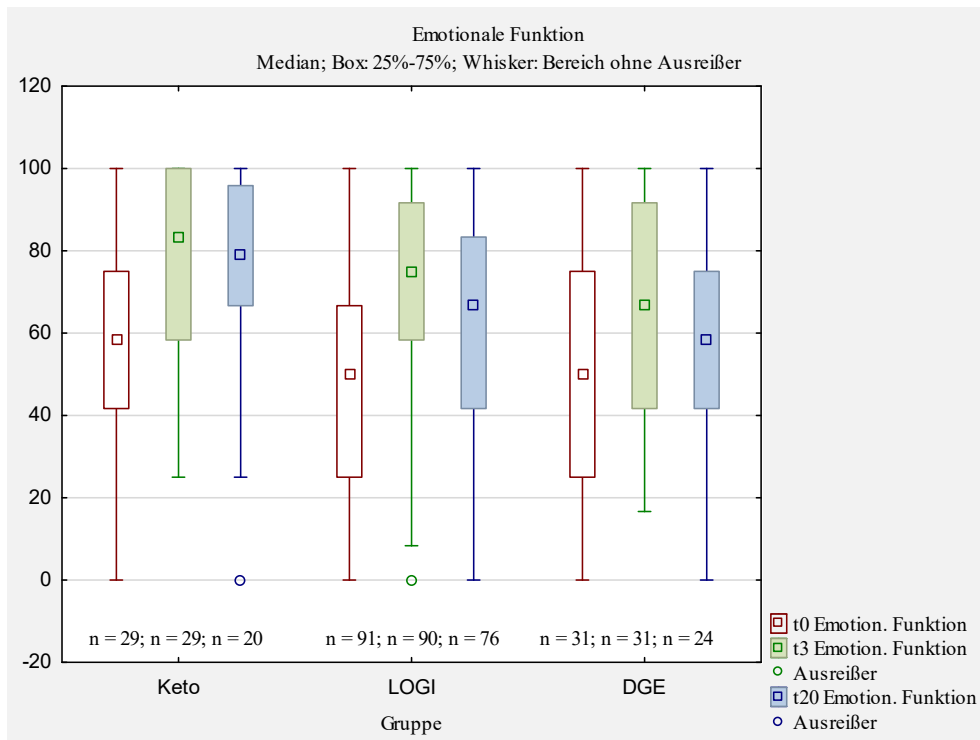


Abbildung 31: EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktion

Beim Score „Emotionale Funktion“ trat ebenfalls in allen Gruppen eine Verbesserung ein. Hier stieg der Median in der Keto-Gruppe zwischen t0 und t20 von 58 auf 79 in der LOGI-Gruppe von 50 auf 67 und in der DGE-Gruppe von 50 auf 58 Punkte. Wie in Abbildung 31 zu sehen ist, verzeichneten alle Gruppen zunächst eine starke Verbesserung der emotionalen Funktion zwischen t0 und t3 während der Rehabilitationsmaßnahmen, konnten dieses Niveau jedoch zwischen t3 und t20, d.h. im häuslichen Umfeld nicht mehr halten. In allen Gruppen sanken die Werte zwischen t3 und t20 wieder leicht ab.

In allen Gruppen wurde im Wilcoxon- Test eine signifikante Verbesserung zwischen t0 und t3 errechnet.

Ergebnisse

3.3.2.3 EORTC Körperbild

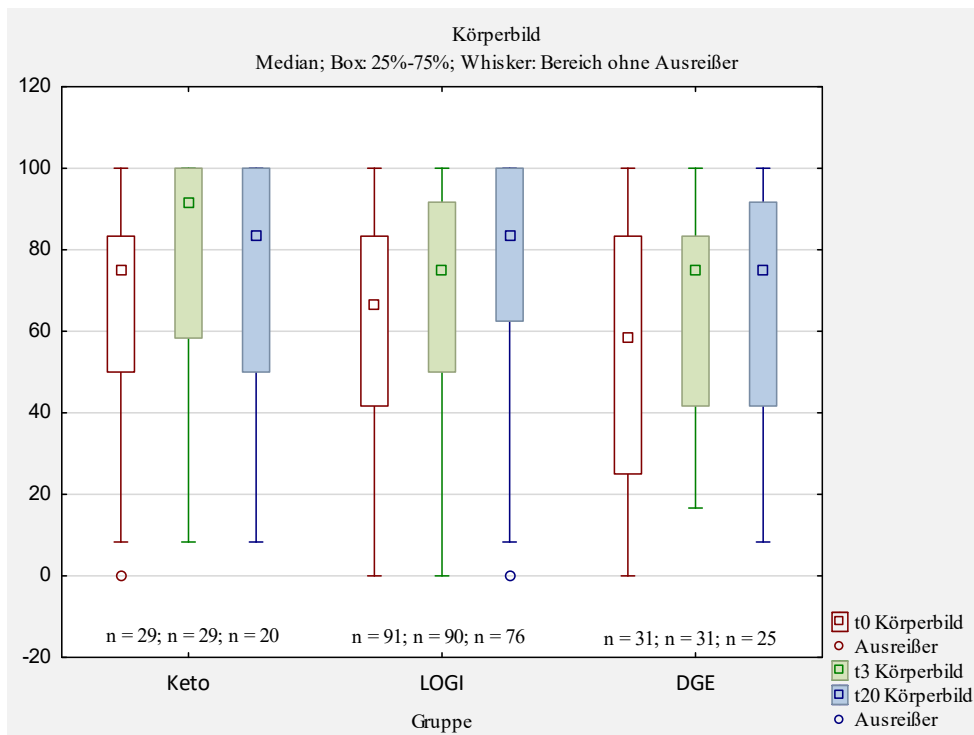


Abbildung 32: EORTC QLQ-BR23, Körperbild

In der Keto-Gruppe stieg der Median in der Kategorie Körperbild insgesamt von 75 auf 83 Punkte, wobei der Wert nach drei Wochen etwas höher lag. In der LOGI-Gruppe zeigt Abbildung 32 eine kontinuierliche Steigerung des Medians zwischen den drei Messzeitpunkten, von insgesamt 67 auf 83 Punkte. In der DGE-Gruppe war in den ersten drei Wochen ebenfalls ein ausgeprägter Anstieg des Medians von 58 auf 75 Punkte zu sehen, welcher im Verlauf stagnierte.

Im durchgeführten Wilcoxon Test war der Anstieg des Scores für das Körperbild zwischen t0 und t20 in der LOGI-Gruppe statistisch signifikant ($p < 0,01$). In beiden anderen Gruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen. Auch signifikante Gruppenunterschiede traten nicht auf.

Ergebnisse

3.3.2.4 EORTC Zukunftsperspektive

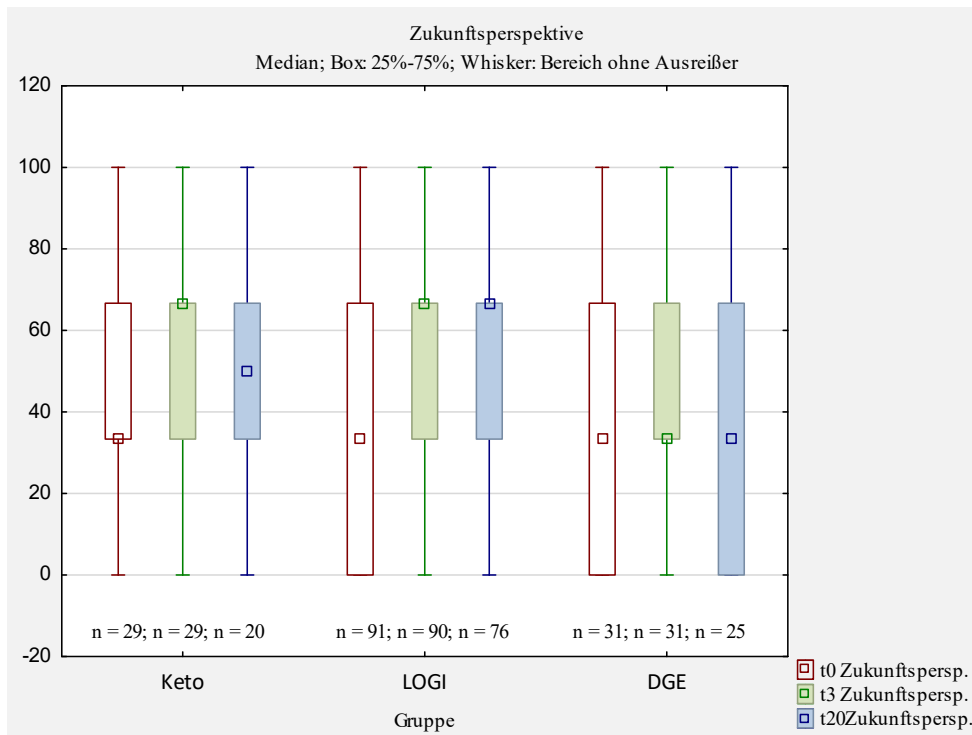


Abbildung 33: EORTC QLQ-BR23, Zukunftsperspektive

Wie Abbildung 33 zeigt, unterschieden sich die drei Gruppen bezüglich der Zukunftsperspektive zu Beginn der Studien nur im 25%-Quantil, welches in der Keto-Gruppe bei 33 und in beiden anderen Gruppen bei 0 Punkten lag. Im Studienverlauf kam es in den Interventionsgruppen mit kohlenhydratreduziertem Ernährungsregime zu Verbesserungen. So stieg der Median in der Keto-Gruppe von 33 auf 50 und in der LOGI-Gruppe von 33 auf 67 Punkte. In der DGE-Gruppe war lediglich zu t3 eine kurzfristige Verbesserung des 25%-Quantils zu beobachten. Statistisch signifikant war nur der Verlauf der LOGI-Gruppe mit $p > 0,01$.

Ergebnisse

3.3.3 EORTC Symptomskalen

Tabelle 16: EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23, Symptomskalen

QLQ-C30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
Fatigue																
t0	29	33	22	67	91	67	44	78	31	56	44	78	151	56	33	78
t3	29	33	11	44	90	33	22	67	31	44	33	67	150	33	22	67
t20	20	11	0	33	76	33	22	56	24	50	33	56	120	33	22	56
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,07; t0-t3:p=0,7; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,4; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=0,41; t3:p=0,44; t20:p<0,01 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,02; t3:p=0,90; t20:p=0,01															
QLQ-C30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Schmerz	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	33	17	67	91	50	17	67	31	50	17	83	151	50	17	67
t3	29	33	0	50	90	33	0	67	31	33	17	50	150	33	0	50
t20	20	25	0	50	76	33	17	67	24	33	17	50	120	33	17	50
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,9; t0-t3:p=0,09; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,4				t0-t20:p=0,1; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,25			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ-C30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Übelk. u. Erbr.	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	0	0	17	91	0	0	17	31	0	0	33	151	0	0	17
t3	29	0	0	17	90	0	0	0	31	0	0	17	150	0	0	0
t20	20	0	0	0	76	0	0	0	24	0	0	17	120	0	0	0
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,32; t0-t3:p=0,21; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,07; t0-t3:p=0,03; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ BR-23	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
sys. Ther. NW.	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	29	14	43	91	43	24	57	31	38	19	52	151	38	19	52
t3	29	14	10	29	90	29	14	43	31	24	14	38	150	24	14	38
t20	19	19	10	38	75	29	14	43	25	24	19	33	119	24	14	38
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,33; t0-t3:p=0,28; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,66			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,43; t3:p=0,41; t20:p>1															
QLQ BR-23	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Brustsympt.	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	17	8	42	91	33	17	58	31	42	25	58	151	33	17	58
t3	29	17	8	25	90	21	8	42	31	25	17	50	150	21	8	42
t20	20	8	0	25	76	17	8	42	25	25	25	33	121	25	8	33
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,22; t0-t3:p=0,09; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,1; t0-t3:p=0,075; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=0,18; t3:p=0,10; t20:p=0,03 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,38 Keto-LOGI: t0:p=0,47; t3:p>1; t20:p=0,62															
QLQ BR-23	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Armsympt.	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	29	33	0	44	91	44	22	67	31	44	22	67	151	44	22	67
t3	29	22	0	44	90	33	11	56	31	33	22	56	150	33	11	56
t20	20	11	0	50	76	39	22	56	25	33	22	44	121	33	11	56
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,67; t0-t3:p=0,34; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,26; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,50			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p=0,71; t3:p=0,60; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,30; t3:p=0,36; t20:p=0,36															

Wie Tabelle 16 zeigt, ergaben sich auch bei den Symptomskalen in vielen Gruppen statistisch signifikante Änderungen. Näher dargestellt werden an dieser Stelle Fatigue, Schmerz und Brustsymptome. Die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ wird im Kapitel 3.3.5 „Verträglichkeit“ besprochen.

Ergebnisse

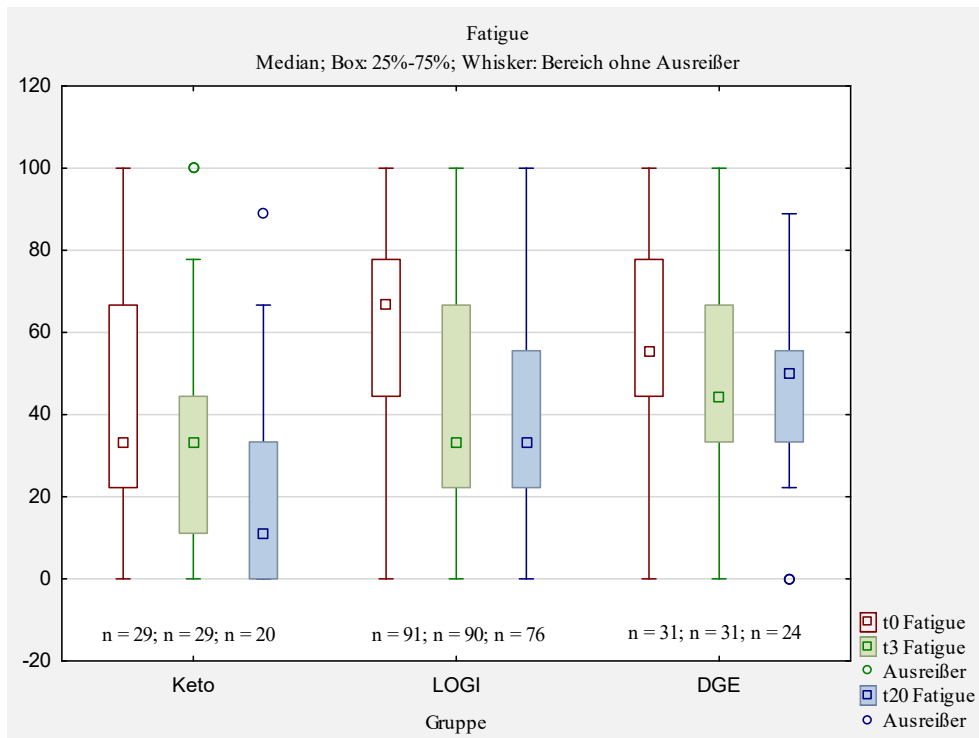
3.3.3.1 **Fatigue**

Abbildung 34: EORTC QLQ-C30: Fatigue

Wie Abbildung 34 darstellt, entwickelten sich beim Symptomkomplex Fatigue alle drei untersuchten Ernährungsgruppen positiv.

In der Keto-Gruppe, in welcher zu allen Zeitpunkten die niedrigsten Fatigue-Scores vorlagen, reduzierte sich der Median im Studienverlauf von 33 auf 11 Punkte. Mit einem p-Wert von 0,07 im Wilcoxon-Test wurde das erforderliche Signifikanzniveau knapp verfehlt.

In der LOGI-Gruppe zeigte der Test einen signifikanten Unterschied zwischen t0 und t20 ($p < 0,01$) sowie zwischen t0 und t3. Es konnte in den ersten drei Wochen eine Verringerung des Medians von 66 auf 33 Punkte erzielt werden. Im weiteren Verlauf reduzierte sich das 75%-Quantil leicht.

Auch in der DGE-Gruppe fand während der ersten drei Wochen im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahmen (t0 - t3) eine statistisch signifikante ($p < 0,01$) Reduktion des Fatigue-Scores statt. Der Median fiel in dieser Gruppe zwischen t0 und t3 von 56 auf 44 Punkte ab, stieg jedoch bis t20 wieder an auf 50 Punkte.

Im Gruppenvergleich zeigte die Keto-Gruppe zu allen Messzeitpunkten die niedrigsten Werte im Fatigue-Score. Zum Zeitpunkt t0 war der Unterschied zur LOGI-Gruppe statistisch

Ergebnisse

signifikant ($p = 0,02$), zum Zeitpunkt t20 bestand zu beiden anderen Gruppen ein signifikanter Unterschied. (Keto-LOGI: $p = 0,01$; Keto-DGE: $p < 0,01$)

3.3.3.2 Schmerz

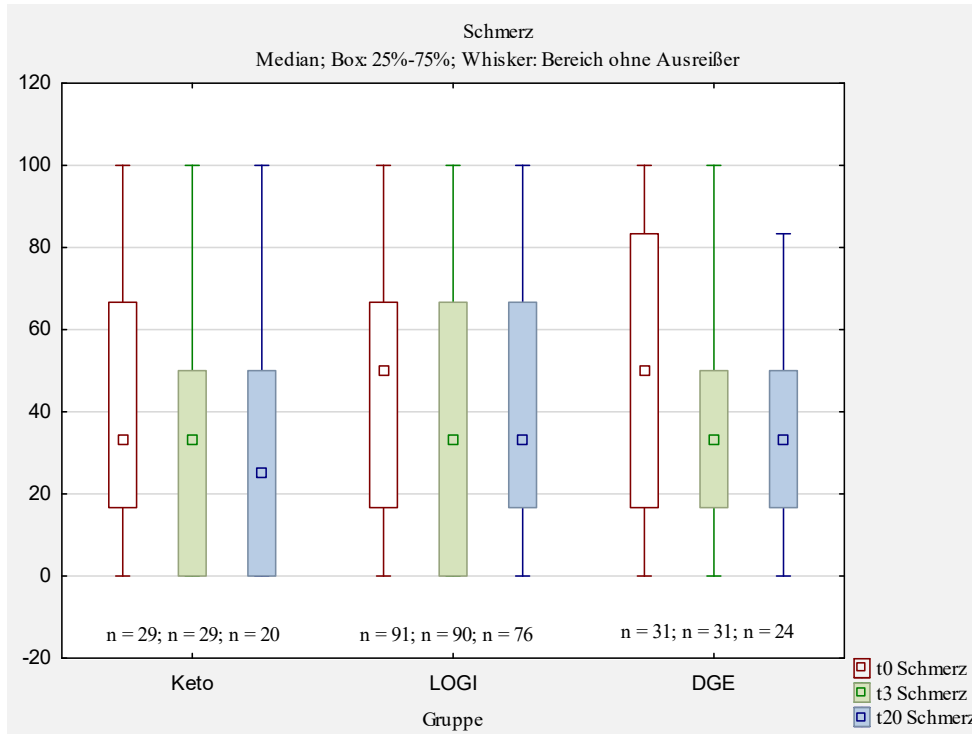


Abbildung 35: EORTC QLQ-C30, Schmerz

Auch bei dem Symptom „Schmerz“ zeigt Abbildung 35 in allen Gruppen Verbesserungen. In der Keto-Gruppe reduzierte sich der Median nicht-signifikant von 33 auf 25 Punkte. In der LOGI-Gruppe sank der Median in den ersten drei Wochen von 50 auf 33 Punkte, im weiteren Verlauf stagnierte er und das 25%-Quartil stieg leicht an. Im Wilcoxon-Test waren die Entwicklung im Intervall t0-t3 und jene über die gesamte Studienlaufzeit statistisch signifikant. Auch in der DGE-Gruppe war im Intervall t0-t3 eine mit $p < 0,01$ signifikante Veränderung zu sehen. In diesem Zeitraum sank der Median von 50 auf 33, im weiteren Verlauf ergaben sich keine signifikanten Änderungen.

Ergebnisse

3.3.3.3 Brustsymptome

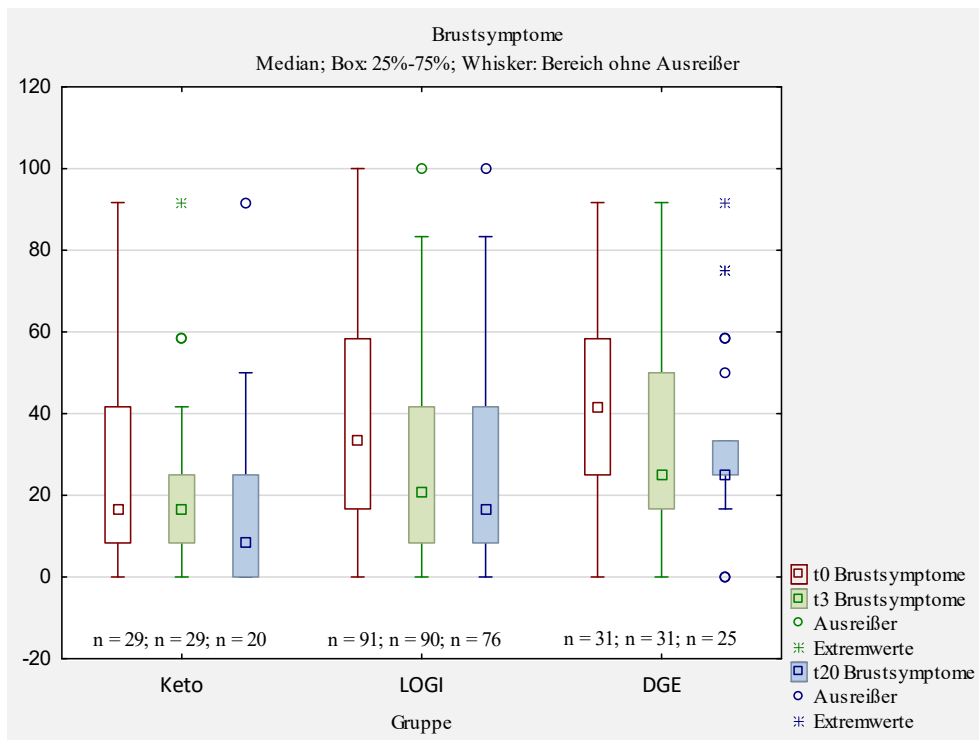


Abbildung 36: EORTC QLQ-BR23, Brustsymptome

Der Score für Brustsymptome zeigte in der Keto Gruppe eine Reduktion des Medians von 17 auf 8 Punkte. In der LOGI-Gruppe waren statistisch signifikante Veränderungen zwischen t0 und t3 ($p < 0,01$) sowie zwischen t0 und t20 ($p < 0,01$) zu beobachten. Der Median sank zunächst zwischen t0 und t3 von 33 auf 21 und im weiteren Verlauf auf 17 Punkte. In der DGE-Gruppe war eine Reduktion des Medians von 42 auf 25 Punkte zu beobachten, dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Im Gruppenvergleich zeigten sich zu allen Messzeitpunkten in der Keto-Gruppe die niedrigsten und in der DGE-Gruppe die höchsten Scores für Brustsymptome. Zum Zeitpunkt t20 war dieser Unterschied mit $p = 0,03$ statistisch signifikant. Zu den vorherigen Messzeitpunkten war der Gruppenunterschied mit $p = 0,18$ und $p = 0,10$ nicht signifikant gewesen.

Ergebnisse

3.3.4 EORTC einzelne Symptome

Tabelle 17: EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23, Einzelsymptome

QLQ C-30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
Dyspnoe																
t0	29	33	0	33	91	33	33	67	31	33	0	67	151	33	0	67
t3	29	0	0	33	90	33	0	67	31	33	0	67	150	33	0	67
t20	20	0	0	33	76	33	0	33	25	33	0	67	121	33	0	33
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p=0,5; t3-t20:p=0,1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p=0,04; t3-t20:p=0,08			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,83 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p=0,18; t3:p=0,05; t20:p=0,63															
QLQ C-30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Schlafstörungen																
t0	29	67	33	100	91	67	33	100	31	67	33	67	151	67	33	100
t3	29	33	33	67	90	67	33	67	31	33	0	67	150	33	33	67
t20	20	33	0	33	76	67	33	100	24	33	0	100	120	33	33	83
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,10; t0-t3:p=0,7; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,05; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,27; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p=0,59; t3:p=0,54; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,01															
QLQ C-30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Appetitlosigkeit																
t0	29	0	0	33	91	0	0	33	31	0	0	33	151	0	0	33
t3	29	0	0	0	90	0	0	0	31	0	0	0	150	0	0	0
t20	20	0	0	0	76	0	0	0	24	0	0	33	120	0	0	0
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,1; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,02; t0-t3:p,0,01; t3-t20:p=0,45			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ C-30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Obstipation																
t0	29	0	0	33	91	0	0	33	31	0	0	33	151	0	0	33
t3	29	0	0	33	90	0	0	33	31	0	0	0	150	0	0	33
t20	20	0	0	17	76	0	0	0	24	0	0	0	120	0	0	0
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,046; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,02; t0-t3:p>1; t3-t20:p=0,70			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ C-30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
Diarrhoe																
t0	29	0	0	0	91	0	0	33	31	0	0	33	151	0	0	33
t3	29	0	0	33	90	0	0	0	31	0	0	0	150	0	0	0
t20	20	0	0	33	76	0	0	0	24	0	0	0	120	0	0	0
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,36; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,45; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,23; t0-t3:p=0,07; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ C-30	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
finanz. Schw.																
t0	29	33	0	33	91	33	0	67	31	33	0	67	151	33	0	67
t3	29	0	0	33	90	33	0	67	31	33	0	67	150	33	0	67
t20	20	0	0	50	76	33	0	67	24	33	0	67	120	33	0	67
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,27; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,18; t0-t3:p=0,04; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															
QLQ BR-23	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
beunr. Haarausf.																
t0	11	33	0	100	30	33	33	67	8	33	17	83	49	33	33	67
t3	8	50	17	83	22	33	33	67	7	33	0	100	37	33	33	67
t20	6	50	0	67	23	33	0	67	3	33	0	67	32	33	0	67
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p>1; t3-t20:p>1				t0-t20:p=0,37; t0-t3:p>1; t3-t20:p=0,75			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															

Ergebnisse

Die in Tabelle 17 aufgeführten Einzelsymptome „Appetitlosigkeit“, „Obstipation“ und „Diarrhoe“ werden im Kapitel 3.3.5 unter „Verträglichkeit“ zusammengefasst. Im Folgenden wird das Symptom „Dyspnoe“ anhand von Abbildung 37 näher dargestellt.

3.3.4.1 Dyspnoe

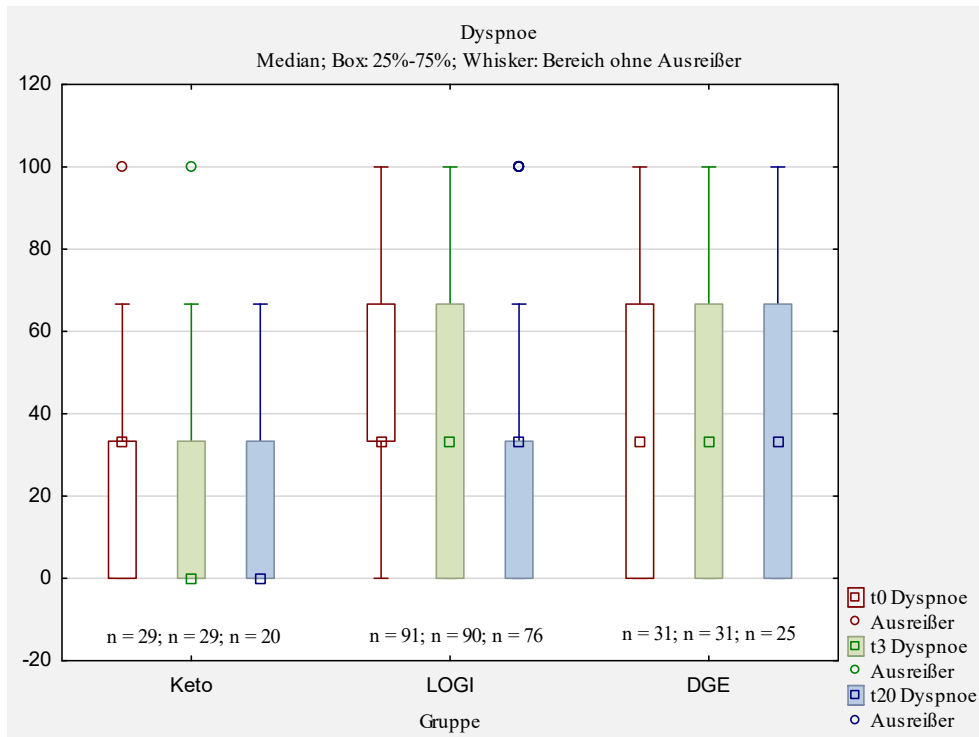


Abbildung 37: EORTC QLQ-C30, Dyspnoe

Beim Symptom „Dyspnoe“ reduzierte sich der Median in der Keto-Gruppe von 33 auf 0 Punkte. In der LOGI-Gruppe veränderte sich der Median nicht, jedoch reduzierten sich die Quartile deutlich, wie Abbildung 37 zeigt. Während zu t0 noch 75% der Werte in dieser Gruppe über 33 Punkten gelegen hatten, lagen 20 Wochen später 75% der Werte unter 33 Punkten. Hier zeigte der durchgeführte Wilcoxon-Test eine mit $p < 0,01$ statistisch signifikante Veränderung zwischen t0 und t20. In der DGE-Gruppe zeigten sich keine nennenswerten Veränderungen.

3.3.5 „Verträglichkeit“ (Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe)

Wie aus den Tabelle 16 und Tabelle 17 ersichtlich ist, verringerte sich in allen Gruppen das 75%-Quantil in den Symptomkategorien „Übelkeit und Erbrechen“, „Appetitlosigkeit“ und „Obstipation“, während die Mediane durchgehend bei 0 Punkten lagen. Lediglich bei „Diarrhoe“ stieg in der Keto-Gruppe das 75%-Quartil leicht an. Statistisch signifikant war dies nicht.

Ergebnisse

Der durchgeführte Wilcoxon-Test zeigte in der LOGI-Gruppe einen statistisch signifikanten Abfall des Scores „Appetitlosigkeit“ zwischen t0 und t3 ($p < 0,01$) und des Scores für „Obstipation“ zwischen t0 und t20 ($p = 0,046$). In den weiteren aufgeführten Kategorien waren keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede oder Veränderungen innerhalb der Gruppen zu sehen.

3.4 HADS-D

Tabelle 18: HADS-D, Angst und Depression

HADS-D	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q.25	Q.75	n	Median	Q.25	Q.75	n	Median	Q.25	Q.75	n	Median	Q.25	Q.75
Angst																
t0	29	8	6	11	91	8	5	11	31	8	6	12	151	8	5	11
t3	29	4	2	7	90	7	4	9	31	8	4	10	150	6	3	9
t20	20	5	3	9	76	7	4	9	25	8	5	9	121	7	4	9
Vgl. in Gr.	t0-t20:p=0,07; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3: p= 0,12; t3-t20>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p=0,45			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p=0,19; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p=0,23; t20:p>1															
HADS-D																
Depression																
t0	29	5	2	7	91	5	3	9	31	6	4	9	151	5	3	9
t3	29	2	1	5	90	4	1	7	31	4	1	8	150	4	1	7
t20	20	3	1	7	76	3	1	6	25	4	2	7	121	3	1	7
Vgl. in Gr.	t0-t20:p>1; t0-t3:p=0,1; t3-t20: p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1				t0-t20:p>1; t0-t3:p= 0,1; t3-t20:p>1				t0-t20:p<0,01; t0-t3:p<0,01; t3-t20:p>1			
Vgl. zw. Gr.	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p=0,83; t20:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1; t20:p=0,80 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1; t20:p>1															

Tabelle 18 zeigt, dass es bei beiden Kategorien im Studienkollektiv zu signifikanten Veränderungen kam. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

Ergebnisse

3.4.1 Angstwert

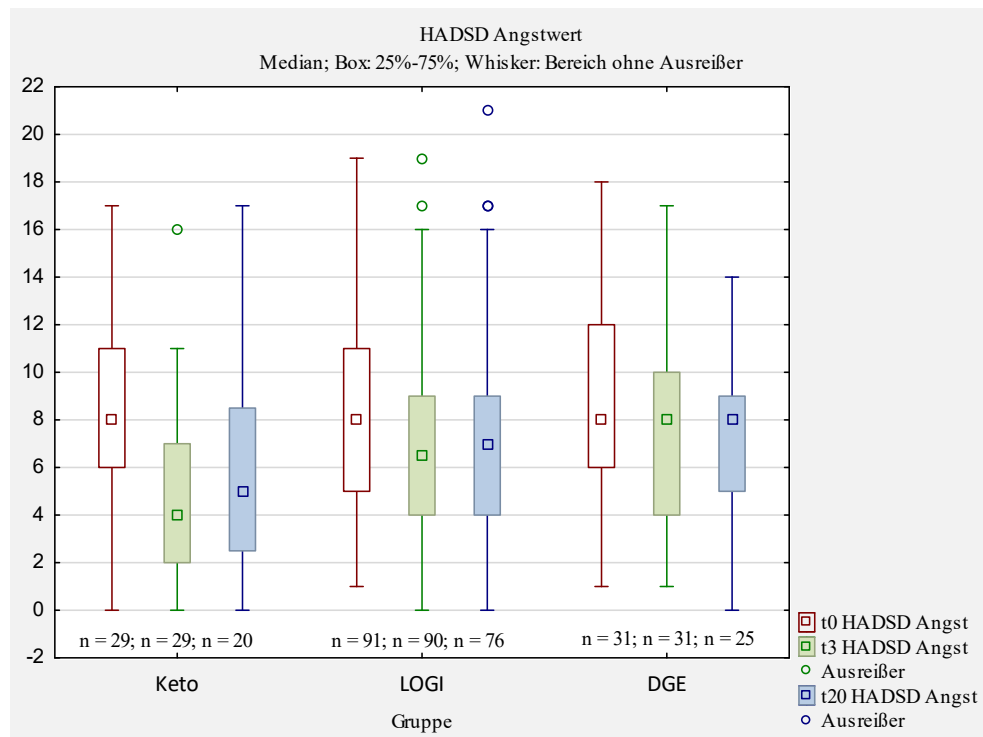


Abbildung 38: HADS-D, Angstwert

Betrachtet man das Studienkollektiv, war beim Angstwert der HADS-D ein Abfallen des Medians von 8 auf 6 Punkte in den ersten 3 Wochen und anschließend ein leichter Anstieg auf 7 Punkte zu beobachten. Im Wilcoxon-Test wurde mit $p < 0,01$ eine signifikante Veränderung zwischen t0 und t3 berechnet. Die Verschlechterung zwischen t3 und t20 war mit $p = 0,45$ nicht signifikant.

In den einzelnen Gruppen ließen sich ähnliche Veränderungen des Angstwertes beobachten, wobei es in der Keto-Gruppe zu der größten Reduktion kam. Hier fiel der Median zwischen t0 und t3 zunächst von 8 auf 4 Punkte ab und stieg bis t20 wieder auf 5 Punkte. Sowohl die Änderung zwischen t0 und t3 als auch jene zwischen t0 und t20 war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Auch in der LOGI-Gruppe waren in diesen beiden Zeiträumen statistisch signifikante Änderungen zu beobachten. Der Median reduzierte sich leicht, aber signifikant von 8 auf 7 Punkte. Wie Abbildung 38 zeigt, lag der Median in der DGE-Gruppe konstant bei 8, während sich die Quartile jeweils reduzierten. Statistisch signifikant war dies nicht.

Ergebnisse

3.4.2 Depressionswert

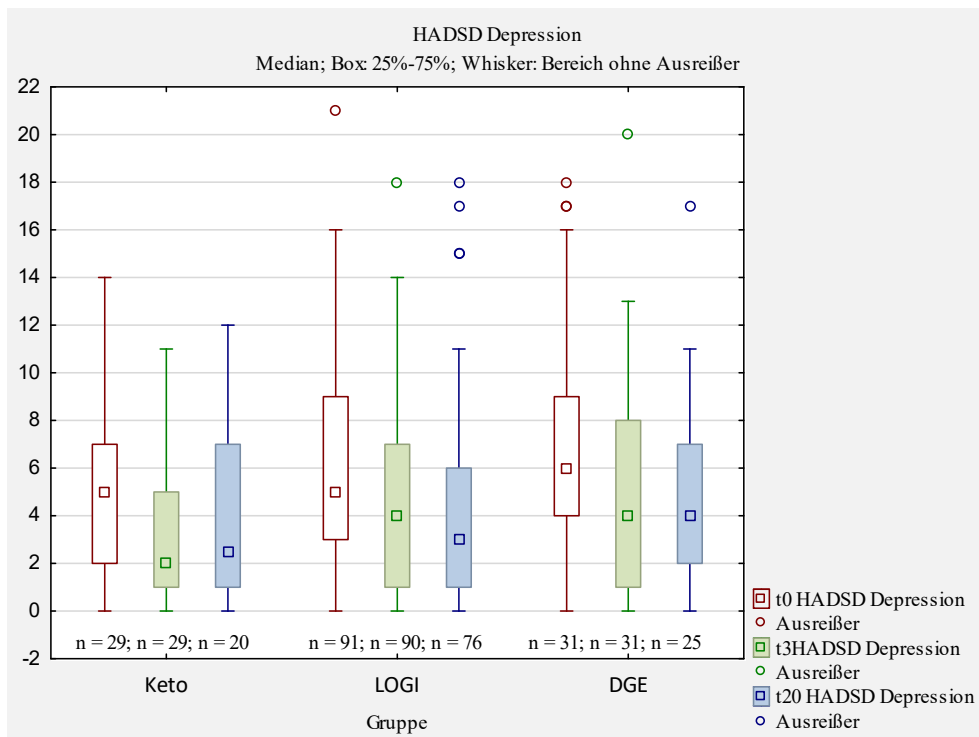


Abbildung 39: HADS-D, Depressionswert

Wie Abbildung 39 zeigt, kam es auch in der Kategorie Depression in allen Gruppen zu einer Abnahme des Scores: In der Keto-Gruppe reduzierte sich der Median in den ersten drei Wochen von 5 auf 3 Punkte und stieg bis zur 20. Woche wieder leicht auf 4 Punkte an. In der LOGI-Gruppe konnte der Median zunächst von 5 auf 4 und im weiteren Verlauf auf 3 Punkte reduziert werden. Im durchgeführten Wilcoxon-Test waren hier die Veränderungen zwischen t0 und t3, sowie die Veränderungen zwischen t0 und t20 statistisch signifikant. In der DGE-Gruppe sank der Median von 6 auf 4 Punkte, signifikant war die Entwicklung dieser Gruppe nicht.

Ergebnisse

3.5 Fragebogen zur Selbstwirksamkeitserwartung

Tabelle 19: Selbstwirksamkeitserwartung

Selbstwirk. Erw. SWE	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	10	28	24	36	45	27	20	31	18	27	22	30	95	29	24	31
t3	10	31	28	33	45	27	24	30	18	29	23	32	86	30	25	32
Vgl. in Gr.	t0-t3:p>1				t0-t3:p>1				t0-t3:p=0,82				t0-t3:p=0,37			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p=0,81 Keto-NT: t0:p>1; t3:p>1 LOGI-NT: t0:p>1; t3:p>1 DGE-NT: t0:p>1; t3:p>1															
Selbstwirk. Erw. ASF	Keto				LOGI				DGE				Gesamtkollektiv			
	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75	n	Median	Q 25	Q 75
t0	10	3	2	4	45	3	2	3	18	3	3	4	95	3	2	3
t3	10	4	3	4	45	3	2	3	18	3	2	3	86	3	2	3
Vgl. in Gr.	t0-t3:p>1				t0-t3:p=0,87				t0-t3:p>1				t0-t3:p>1			
Vgl. zw. Gr	Keto-DGE: t0:p>1; t3:p>1 LOGI-DGE: t0:p>1; t3:p>1 Keto-LOGI: t0:p>1; t3:p>1 Keto-NT: t0:p>1; t3:p>1 LOGI-NT: t0:p>1; t3:p>1 DGE-NT: t0:p>1; t3:p>1															

Wie Tabelle 19 zeigt, ergaben sich bei beiden Fragebögen zur Selbstwirksamkeitserwartung keine signifikanten Gruppenunterschiede; auch zwischen Studienteilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen (NT) war keine signifikante Differenz zu beobachten.

3.5.1 Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)

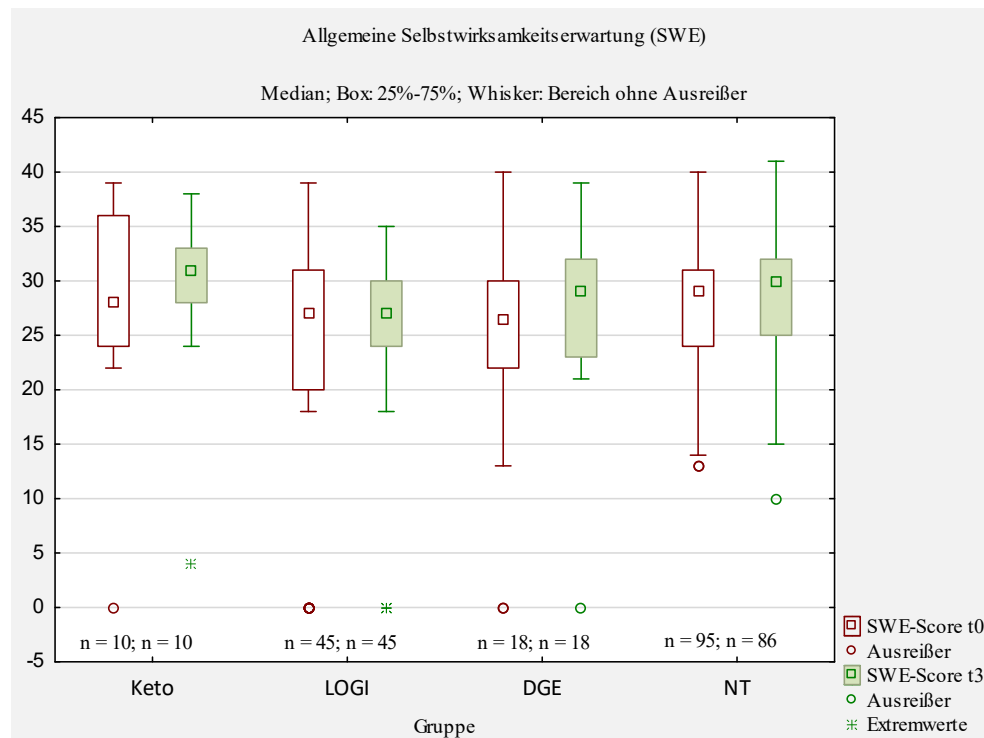


Abbildung 40: Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)

Beim SWE-Wert stieg der Median in der Keto-Gruppe von 28 auf 31, in der LOGI-Gruppe lag er konstant bei 27 Punkten und in der DGE-Gruppe stieg er von 27 auf 29 Punkte an. Bei den Nichtteilnehmern stieg der Median ebenfalls leicht von 29 auf 30 Punkte an. Statistisch signifikante Änderungen traten in keiner Gruppe ein.

Ergebnisse

3.5.2 Aachener Selbstwirksamkeitserwartungsfragebogen (ASF)

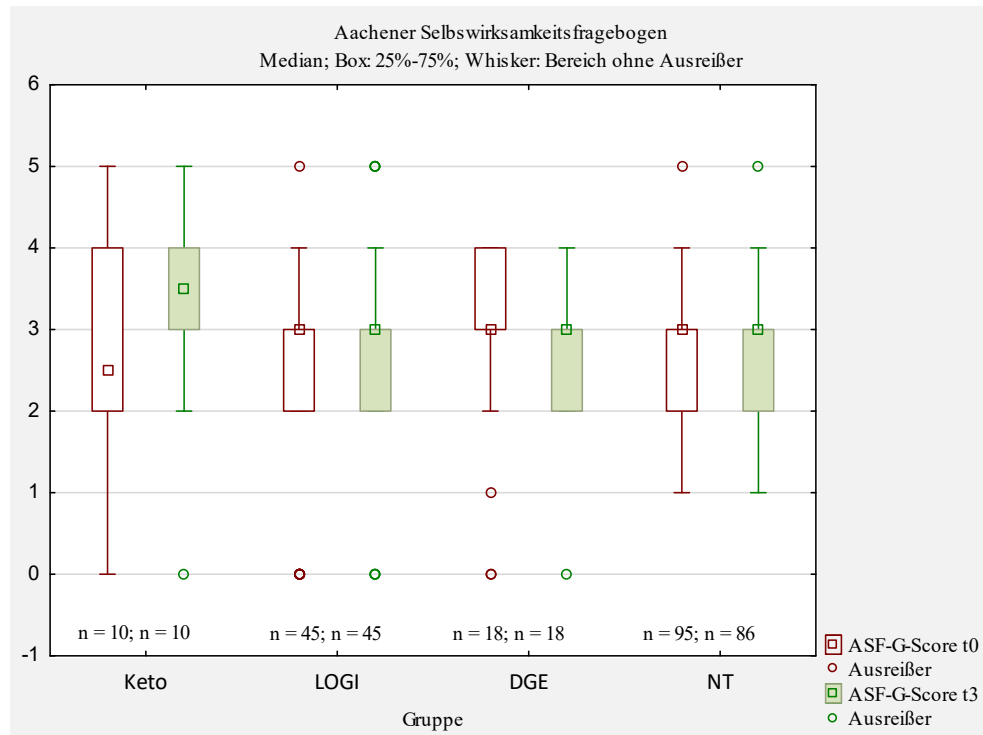


Abbildung 41: Aachener Selbstwirksamkeitserwartungsfragebogen

Beim ASF-Score zeigt Abbildung 41 ebenfalls nur leichte Veränderungen: In der Keto-Gruppe stieg der Median von 3 auf 4 Punkte, in den anderen Gruppen lag er konstant bei 3 Punkten. Auch hier war keine der Änderungen statistisch signifikant.

3.6 Follow-Up-Fragebogen

3.6.1 Erhebungszeitpunkt

Zwischen dem Abschluss der Studie und der Erhebung der Daten im Follow-Up-Fragebogen lagen im Durchschnitt 70,96 Wochen (Minimum: 28 Wochen, Maximum: 121 Wochen). In der Keto-Gruppe betrug der Zeitraum durchschnittlich 79,86 Wochen, in der LOGI-Gruppe 69,13 und in der DGE-Gruppe 66,75 Wochen.

3.6.2 Antwortrate

Insgesamt konnten 103 Follow-Up-Fragebögen ausgewertet werden. Bei einer ursprünglichen Teilnehmerzahl von 152 entspricht dies einem Anteil von 67,76% aller Studienteilnehmerinnen.

Die größte Resonanz fand sich mit 75,86% beantworteter Fragebögen in der Keto-Gruppe, in der LOGI-Gruppe erhielten wir 66,3% der Fragebögen zurück, in der DGE-Gruppe waren es 64,52%.

Ergebnisse

4,61% der Teilnehmerinnen konnten postalisch nicht erreicht werden.

3.6.3 Informationsstand/Interesse der Patientinnen vor der Studie

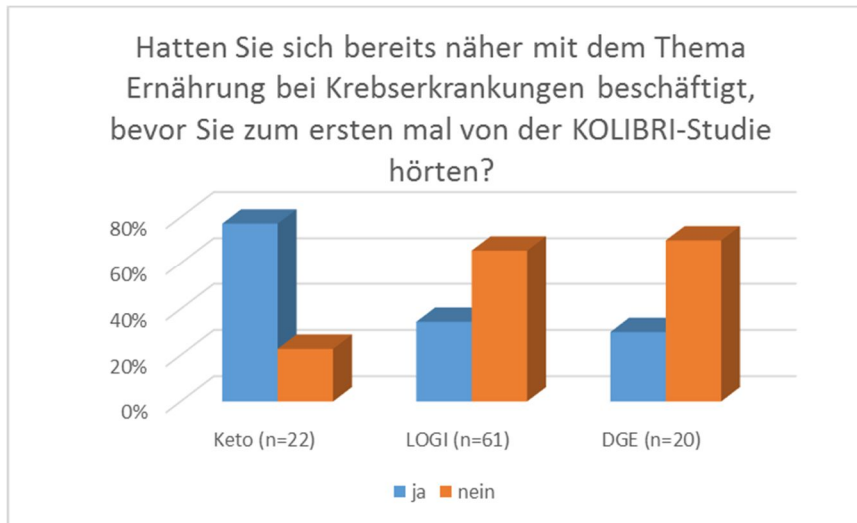


Abbildung 42: Follow-Up-Fragebogen, Frage 1: Informationsstand vor Studienbeginn

Wie der Abbildung 42 zu entnehmen ist, hatte sich in der Keto-Gruppe mit 77,27% ein sehr großer Anteil der Patientinnen schon im Vorfeld mit dem Thema Ernährung bei Krebserkrankungen beschäftigt. In der LOGI-Gruppe traf dies nur auf 34,43% der Teilnehmerinnen zu, in der DGE-Gruppe waren es 30%.

Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test konnte ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen der Keto- und der LOGI-Gruppe ($p < 0,01$) und auch zwischen der Keto- und der DGE-Gruppe nachgewiesen werden ($p < 0,01$).

3.6.4 Compliance während der Therapie

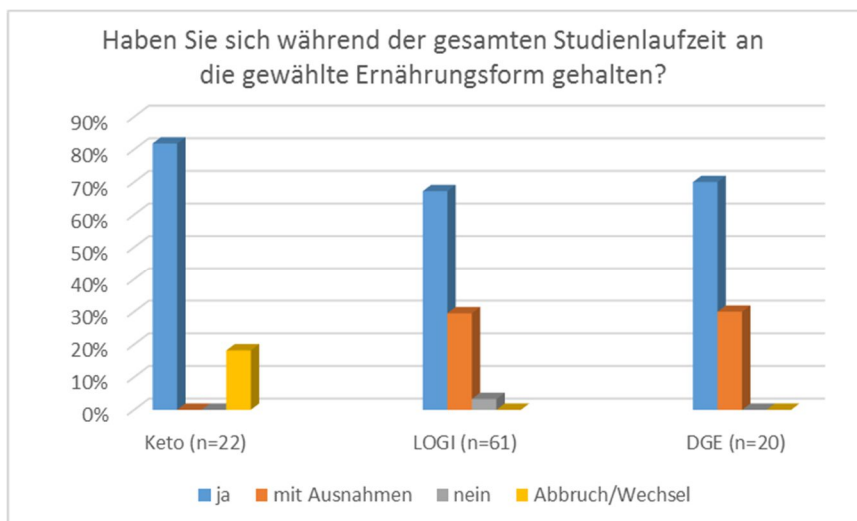


Abbildung 43: Follow-Up-Fragebogen, Frage 2: Compliance während der Therapie

Ergebnisse

In der Keto-Gruppe gaben 81,82% der Befragten an, sich während der Studie konsequent an die Ernährungsform gehalten zu haben, in der LOGI-Gruppe berichteten dies 67,21%, in der DGE-Gruppe 70%. Wie Abbildung 43 zeigt, gab in der Keto-Gruppe keine der Befragten an, sich nicht oder nur mit Ausnahmen an die Vorgaben gehalten zu haben, jedoch hatten hier 18,18% die Studie abgebrochen oder die Diät gewechselt. In der LOGI-Gruppe gaben 29,51% an, sich nur mit Ausnahmen an die Ernährungsform gehalten zu haben und zwei Personen (3,28%) räumten ein, sich nicht an die Vorgaben gehalten zu haben. In der DGE-Gruppe hielten sich 70% der Befragten strikt an die Diät, 30% mit Ausnahmen.

3.6.5 Therapieadhärenz nach der Studie

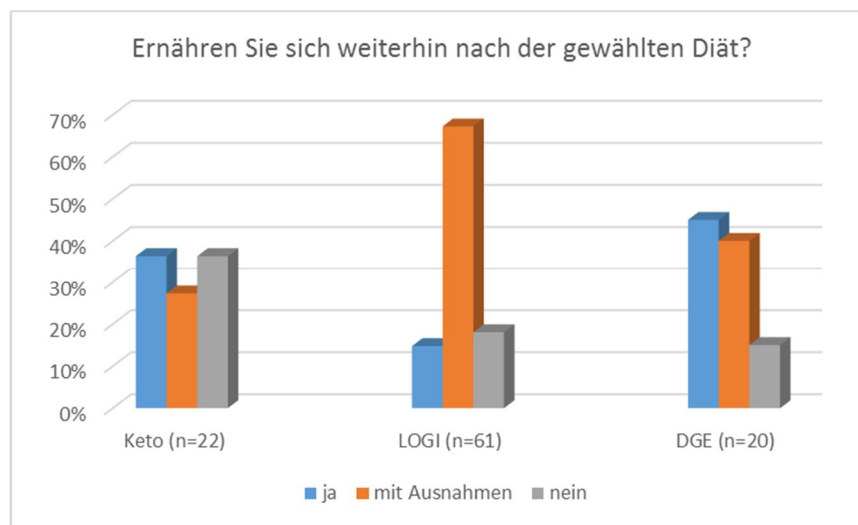


Abbildung 44: Follow-Up-Fragebogen, Frage 3: Therapieadhärenz nach der Studie

In der Keto-Gruppe ernährten sich zum Erhebungszeitpunkt 36,36% der Teilnehmerinnen weiterhin nach der ketogenen Diät, 27,27% gestatteten sich Ausnahmen und 36,36% ernährten sich nun anders. In der LOGI-Gruppe folgten nur noch 14,75% streng den Vorgaben der LOGI-Methode, es hatten sich jedoch auch nur 18,03% von der LOGI-Methode abgewendet, der größte Teil (67,21%) der Teilnehmerinnen hielt sich mit Ausnahmen daran. Wie in Abbildung 44 dargestellt, war in der DGE-Gruppe der Anteil jener, die sich weiterhin nach der gewählten Ernährungsform ernähren mit 45% am höchsten, 40% machten Ausnahmen und 15% ernährten sich nun anders.

Ergebnisse

3.6.6 Gründe für Nicht-Adhärenz

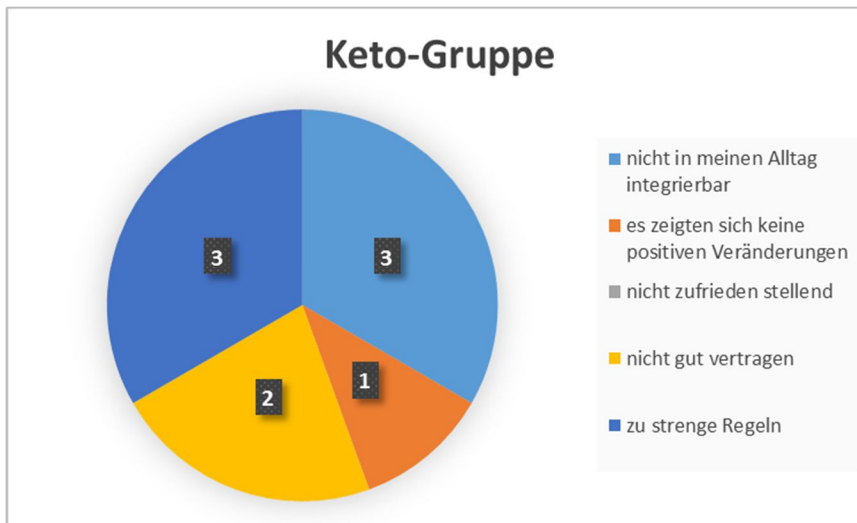


Abbildung 45: Follow-Up-Fragebogen, Frage 4: Gründe für Nicht-Adhärenz, Keto-Gruppe

Die Gründe für ein Abweichen von der ketogenen Diät nach Beendigung der Studie werden in Abbildung 45 dargestellt. Am häufigsten wurden eine schwierige Umsetzung im Alltag und zu strenge Regeln genannt (beide wurden drei Mal angegeben). Weiterhin berichteten zwei Teilnehmerinnen über eine langfristig schlechte Verträglichkeit. Dieser Grund wurde in der LOGI- und in der DGE-Gruppe nicht genannt.

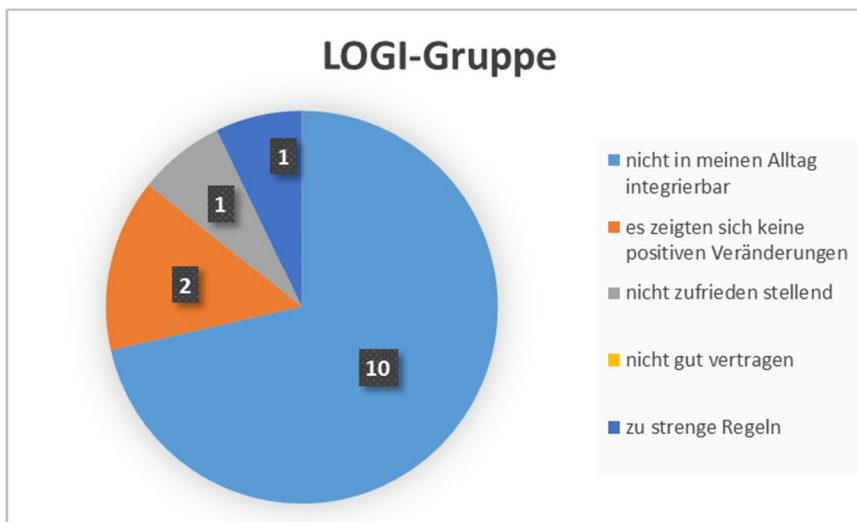


Abbildung 46: Follow-Up-Fragebogen, Frage 4: Gründe für Nicht-Adhärenz, LOGI-Gruppe

Wie in Abbildung 46 zu sehen ist, war in der LOGI-Gruppe der am Häufigsten genannte Grund für eine Abweichung von der LOGI-Diät die nicht mögliche Integration in den Alltag. Zwei Patientinnen gaben die nicht eingetretenen positiven Veränderungen als Grund an.

Ergebnisse

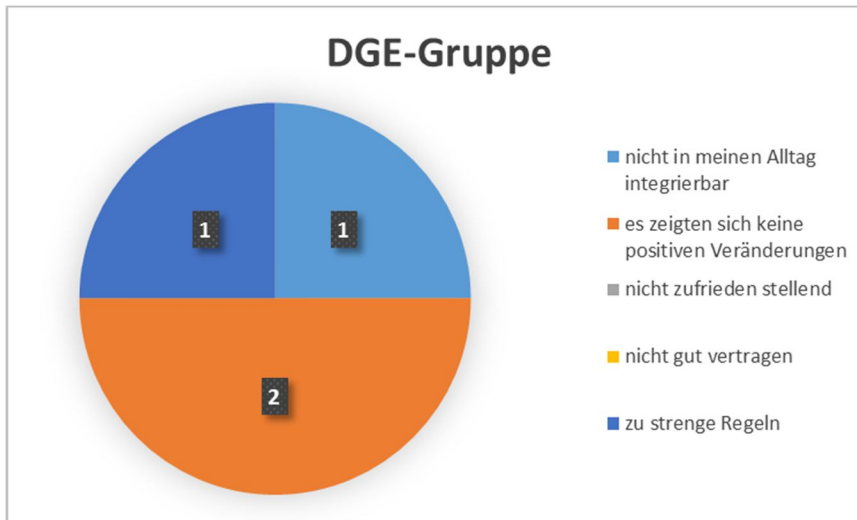


Abbildung 47: Follow-Up-Fragebogen, Frage 4: Gründe für Nicht-Adhärenz, DGE-Gruppe

In der DGE-Gruppe fanden sich nur vier Antworten auf die Frage nach Abbruchgründen: Zwei Frauen gaben die fehlenden positiven Veränderungen an, jeweils eine nannte zu strenge Regeln und schwierige Integrierbarkeit in den Alltag.

3.6.1 Langfristige Veränderungen im Ernährungsverhalten durch die KOLIBRI Studie

Auf die Frage, ob sich ihr Ernährungsverhalten durch die KOLIBRI-Studie auch langfristig verändert habe, antworteten 95,45% der Keto-Gruppe mit ja, in der LOGI-Gruppe waren es 87,5% und in der DGE-Gruppe 80,0%. Weiterhin wurden die Teilnehmerinnen befragt, in welcher Weise diese Veränderung eingetreten sei, hier waren auch Mehrfachantworten möglich. Die Ergebnisse wurden in den Abbildung 48, Abbildung 49 und Abbildung 50 graphisch dargestellt.

Ergebnisse

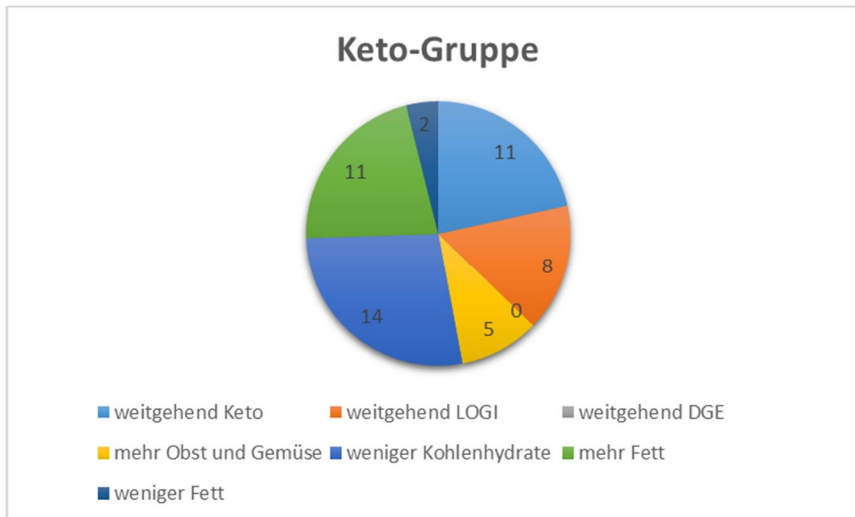


Abbildung 48: Follow-Up-Fragebogen, Frage 6: Langfristige Veränderungen im Ernährungsverhalten durch Teilnahme an der KOLIBRI, Keto-Gruppe

In der Keto-Gruppe erklärten 11 Probandinnen, sich seit der Teilnahme an der KOLIBRI-Studie weitgehend nach der ketogenen Diät zu ernähren, die gleiche Anzahl von Frauen gab auch an, mehr Fett als vor der Studie zu sich zu nehmen. Acht Frauen gaben an, sich seit der Studie weitgehend nach der LOGI-Methode zu ernähren, sie hatten also von der strengeren Keto-Diät zur moderateren LOGI-Methode gewechselt. Eine Kohlenhydratreduktion in ihrer Ernährung gaben insgesamt 14 der Frauen an, jedoch implizieren die oben genannten Ernährungsmethoden eine geringere Kohlenhydratzufuhr. Fünf Teilnehmerinnen bejahten den vermehrten Konsum von Obst und Gemüse, weitere drei Frauen wiesen schriftlich darauf hin, dass sich nur ihr Genuss von Gemüse vermehrt hatte. Zwei der Frauen verzeichneten eine geringere Fettzufuhr als vor der Studienteilnahme.

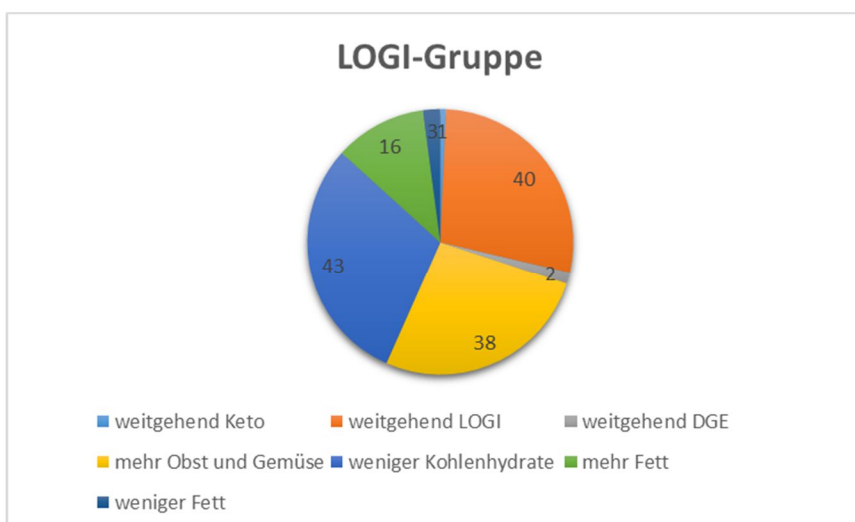


Abbildung 49: Follow-Up-Fragebogen, Frage 6: Langfristige Veränderungen im Ernährungsverhalten durch Teilnahme an der KOLIBRI, LOGI-Gruppe

Ergebnisse

In der LOGI-Gruppe wurde diese Frage von 55 Probandinnen beantwortet, 43 davon gaben an, dass sich durch die Teilnahme an der KOLIBRI-Studie ihr Konsum von Kohlenhydraten reduziert habe und 40 der Frauen erklärten, sich nun weitgehend nach der LOGI-Methode zu ernähren. 38 Teilnehmerinnen gaben den erhöhten Verzehr von Obst und Gemüse an, 16 den gesteigerten Konsum von Fett. Nur drei Frauen wechselten zu einer Keto- oder DGE-Ernährungsweise.

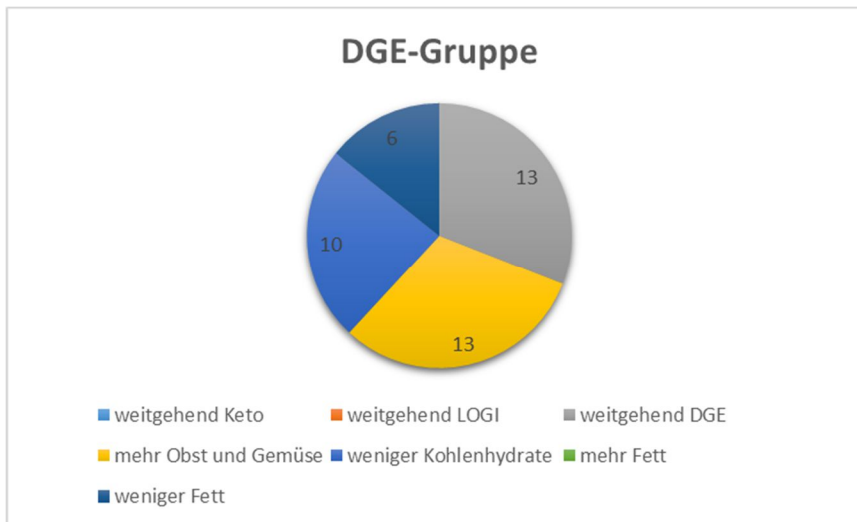


Abbildung 50: Follow-Up-Fragebogen, Frage 6: Langfristige Veränderungen im Ernährungsverhalten durch Teilnahme an der KOLIBRI, DGE-Gruppe

In der DGE-Gruppe erklärten 13 Frauen, sich durch die Teilnahme an der KOLIBRI-Studie nun weitgehend an die Empfehlungen der DGE zu halten, die gleiche Anzahl gab den vermehrten Verzehr von Obst und Gemüse an. Dennoch erklärten zehn Teilnehmerinnen, nun weniger Kohlenhydrate als vor der Studie zu sich zu nehmen, weniger Fett verzehrten sechs Frauen. Einen Wechsel zu einer der anderen untersuchten Ernährungsformen gab keine der Frauen an.

Ergebnisse

3.6.2 Entwicklung des BMI

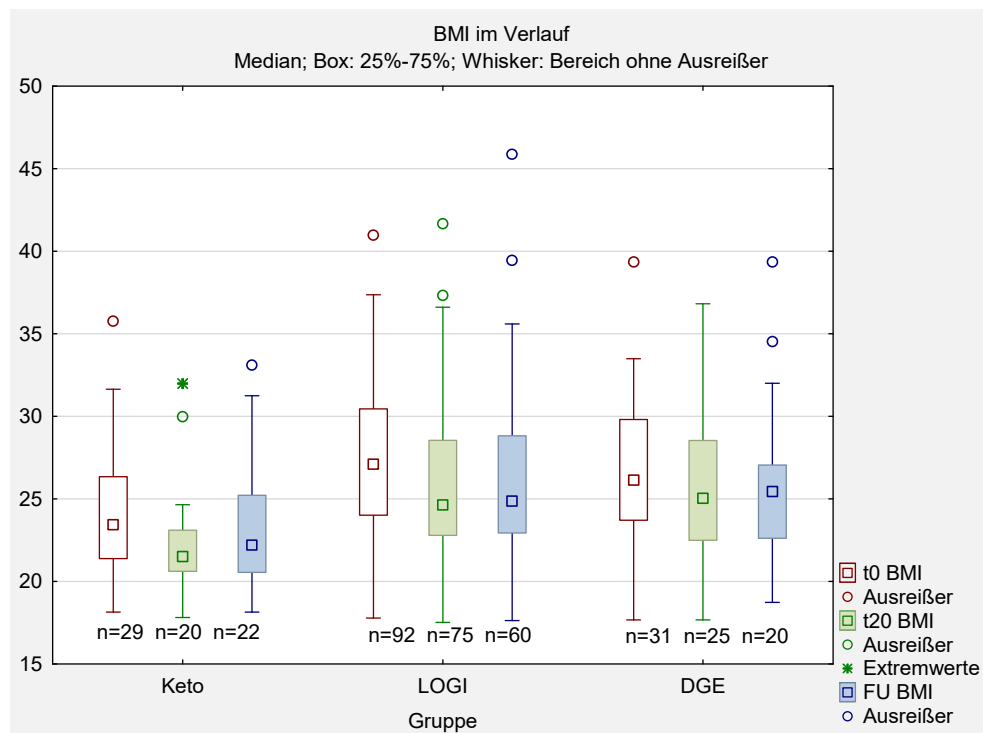


Abbildung 51: Follow-Up-Fragebogen (FU), BMI

Wie Abbildung 51 veranschaulicht, kam es im Verlauf der Studie (t0-t20) in allen Gruppen zu einer Gewichtsreduktion. Im Gesamtkollektiv reduzierte sich der mittlere BMI von 26,61 kg/m² auf 25,27 kg/m². Dies war in der durchgeführten ANOVA mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Zum Zeitpunkt des FU betrug der Mittelwert 25,42 kg/m², eine signifikante Änderung hatte nicht mehr stattgefunden.

In der Keto-Gruppe reduzierte sich der Mittelwert des BMI von 23,98 kg/m² auf 22,45 kg/m² im Zeitraum der Studie. Bis zur Erhebung des FU stieg er leicht an auf 23,30 kg/m². In der durchgeführten ANOVA war keine dieser Veränderungen statistisch signifikant.

In der LOGI-Gruppe kam es während der Studie zu einer Reduktion des Mittelwertes von 27,39 kg/m² auf 25,79 kg/m². Dies war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Bis zum FU stieg der Mittelwert leicht auf 26,08 kg/m². Dies war nicht signifikant.

Auch in der DGE-Gruppe reduzierte sich der BMI zwischen t0 und t20 im Mittel von 26,78 kg/m² auf 25,98 kg/m². Zum Zeitpunkt des FU betrug er 25,79 kg/m². In der DGE-Gruppe war keine der Veränderungen statistisch signifikant.

In allen Gruppen befanden sich sehr wenige Probandinnen mit Untergewicht, bei ihnen zeigten sich nur leichte Veränderungen des BMI.

4 Diskussion

4.1 Analyse des Studienkollektivs und der Gruppenwahl

Betrachtet man die Größe der einzelnen Untersuchungsgruppen, war die LOGI-Methode, d.h. eine moderat kohlenhydrat-reduzierte Ernährung, bei den Probandinnen der KOLIBRI-Studie am beliebtesten. 60% der Frauen, die sich bereit erklärten an der Studie teilzunehmen, entschieden sich für dieses Ernährungsregime. Erwartungsgemäß waren es deutlich weniger Patientinnen, die eine ketogene Ernährung mit weitreichender Ernährungsumstellung wählten. Hierfür erklärten sich 19,08% der Probandinnen bereit, wobei es sich überproportional häufig um Frauen mit weit fortgeschrittener Krebserkrankung handelte. Es ist davon auszugehen, dass in dieser Gruppe mit oft infauster Prognose die Hoffnung auf eine therapieunterstützende und tumorverlangsamende Wirkung der ketogenen Diät eine entscheidende Rolle bei der Diät-Wahl spielte. Für die Kontrollgruppe, welche sich nach den derzeitigen Empfehlungen der DGE ernähren sollte, entschieden sich nur 20,40%. Somit waren die meisten Studienteilnehmerinnen zu einer Ernährungsumstellung bereit, was das große Interesse an einer kohlenhydratreduzierten Ernährung als gesundheitsfördernde Maßnahme zeigt.

Hinsichtlich der sozioökonomischen Daten wie Alter, Berufstätigkeit und Familienstand zeigten sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Diesbezüglich waren somit keine Confounder für die statistische Auswertung zu erwarten, eine gute Vergleichbarkeit war gegeben.

Unterschiede fanden sich zwischen den Gruppen mit Blick auf das Krankheitsstadium. 21% der Keto-Probandinnen hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine metastasierte Erkrankung, während in der LOGI-Gruppe nur 2,2% und in der DGE-Gruppe nur 6,5% der Probandinnen Metastasen hatten. In der Keto-Gruppe hatten sich signifikant mehr Frauen bereits vor der Studie mit dem Thema Ernährung bei Brustkrebs beschäftigt. Dies legt nahe, dass sich in dieser Gruppe zum einen schwer Betroffene und zum anderen überdurchschnittlich interessierte Frauen befanden, die bereits im Vorfeld nach einer geeigneten Ernährung gesucht hatten und bereit waren, sich auf die ketogene Diät als extremste Ernährungsumstellung einzulassen. Möglicherweise wurden sie dabei beeinflusst durch zahlreiche populärmedizinische Veröffentlichungen, wie zum Beispiel das Buch „Krebszellen lieben Zucker – Patienten brauchen Fett“ von Ulrike Kämmerer, in welchem

Diskussion

die ketogene Diät als unterstützende Maßnahme bei Krebserkrankungen beschrieben wird (Kämmerer et al. 2013).

Als Begleiterkrankungen wurden die häufigen und für das kardiovaskuläre Risiko wichtigen Vorerkrankungen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus erfasst. Beide sind in Kombination mit abdomineller Fettleibigkeit und Hyperlipoproteinämie als metabolisches Syndrom bekannt und prädestinieren damit für Gefäßerkrankungen. Beide Erkrankungen sind mit erhöhtem Körpergewicht assoziiert, sodass es nicht verwundert, dass ihre Prävalenz in der LOGI- und in der DGE-Gruppe höher war als in der Keto-Gruppe. Auch dies unterstützt die Annahme, dass sich für die Keto-Gruppe eher gesundheitsbewusstere bzw. schwerer betroffene Frauen entschieden.

4.2 Compliance, Umsetzung und Adhärenz zu den Ernährungsregimes

Bei der Auswertung der von den Probandinnen geführten Ernährungstagebücher zeigte sich zusammenfassend, dass in der Keto-Gruppe eine signifikant höhere Nährstoffzufuhr als in beiden anderen Gruppen beobachtet werden konnte. Bei der Errechnung der Nährstoffrelationen aus den Ernährungstagebüchern zeigte sich, dass die Vorgaben der Ernährungsregimes in allen Gruppen weitgehend erfüllt wurden, d. h. eine gute Adhärenz vorlag. In der Keto-Gruppe lagen alle Werte innerhalb der gewünschten Zielbereiche. Die Umsetzung der vorgegebenen Nahrungszusammensetzung stellte somit für die meisten Probandinnen kein Problem dar. Auch Rieger et al. (2014) beobachteten in einer Pilotstudie zur ketogenen Ernährung bei Glioblastom-Patienten eine recht gute Verträglichkeit und Umsetzung der ketogenen Diät. Die Zusammensetzung der ketogenen Ernährung als fett- und eiweißreiche Kost, sowie die dokumentierte höhere Kalorienaufnahme bestätigen die ketogene Diät als geeignete Ernährung bei malignom-bedingter Gewichtsabnahme und Kachexie. So wird schon heute auch im sog. Blauen Ratgeber der Deutschen Krebshilfe bei tumorbedingtem Gewichtsverlust eine erhöhte Fettaufnahme und 1,2 – 2 g Protein pro kg Körpergewicht am Tag empfohlen (Stiftung Deutsche Krebshilfe 2017).

Auch in der LOGI-Gruppe wurden die Vorgaben bei der Umsetzung weitgehend erfüllt, lediglich der veranschlagte Zielwert für Proteine wurde nicht ganz erreicht. Im Follow-Up-Fragebogen räumten ca. 30% der Befragten ein, sich während der Studie überwiegend an die Vorgaben der LOGI-Methode gehalten zu haben. Die Compliance war in dieser Gruppe somit schlechter als in der Keto-Gruppe, in der außer den Studienabbrecherinnen alle Teilnehmerinnen angaben, sich immer an die Vorgaben gehalten zu haben. Angesichts der

Diskussion

moderateren Nährstoffrelationen könnte die LOGI-Methode eine geeignete Alternative für Patientinnen darstellen, die sich eine ketogene Diät auf Dauer nicht vorstellen können.

In der DGE-Gruppe lagen die Anteile von Fett und Protein etwas über den Vorgaben und der Anteil von Kohlenhydraten leicht darunter. Die Empfehlungen der DGE wurden somit ebenfalls nicht vollständig erfüllt. Als Vergleichsgruppe ist die DGE-Gruppe für die vorliegende Studie dennoch gut geeignet: Juliane Kötter (2010) konnte in ihrer Dissertation zum Ernährungsmuster von Brustkrebspatientinnen zeigen, dass diese im Durchschnitt mehr Fleisch, Wurst und Eier zu sich nehmen, als von der DGE empfohlen. Das Ernährungsmuster der DGE-Gruppe dürfte somit die Ernährung der meisten Brustkrebspatientinnen gut widerspiegeln.

Besonders von Interesse für eine langfristige Ernährungsumstellung war die Frage, wie viele der Probandinnen auch nach dem Ende der KOLIBRI-Studie noch ihrem gewählten Ernährungsregime folgten. In der Auswertung des Follow-Up-Fragebogens nach durchschnittlich ca. 16 Monaten waren die Quoten der Frauen, die sich weiterhin vollständig oder mit Ausnahmen an die gewählte Ernährung hielten, in allen drei Gruppen recht hoch. Auch Kötter (2010) konnte zeigen, dass die Bereitschaft von Brustkrebspatientinnen, nach einer stationären Rehabilitation ihre Ernährungsgewohnheiten umzustellen, auch langfristig vorhanden war.

In der Keto- Gruppe gaben ca. ein Drittel der Befragten an, sich weiterhin an die ketogene Diät zu halten und zeigten somit, dass diese auch langfristig im Alltag umsetzbar ist. Ebenfalls ca. ein Drittel ernährten sich nicht mehr ketogen. Als Gründe hierfür wurden am häufigsten eine schwierige Integration in den Alltag und zu strenge Regeln angegeben. Diese Begründungen sind durchaus nachvollziehbar, da eine konsequente ketogene Ernährung mit höherem Aufwand verbunden ist als die beiden anderen Ernährungsregimes. Acht Frauen gaben an, sich nun weitgehend nach der "weniger strengen" LOGI-Methode zu ernähren, was bei geringerem Aufwand eine sinnvolle Alternative insbesondere mit Blick auf eine günstige Beeinflussung des bei Mammakarzinom-Patientinnen häufigen metabolischen Syndroms darstellen könnte.

In der LOGI-Gruppe gaben die meisten Befragten an, sich auch nach durchschnittlich 16 Monaten überwiegend an die LOGI-Methode zu halten. Als Gründe für ein Abwenden von diesem Ernährungsregime wurde wie in der Keto-Gruppe am häufigsten die schwierige Integration in den Alltag genannt. Die Durchführung einer kohlenhydratreduzierten

Diskussion

Ernährung gestaltete sich zumindest für das hier untersuchte Klientel im Alltag noch recht schwierig. Besonders auswärtig essen dürfte Probleme bereiten, da gerade in Kantinen und Restaurants häufig traditionelle kohlenhydratreiche Nahrungsmittel angeboten werden.

Erwartungsgemäß lag in der DGE-Gruppe der Anteil der Probandinnen, die sich weiterhin an die Empfehlungen der DGE hielten, am höchsten, da es sich hier um eine traditionelle ("westliche") und seit langem erprobte Ernährungsform handelt, die wohl mit dem geringsten Aufwand durchführbar ist. Dennoch gaben immerhin zehn der Befragten an, weniger Kohlenhydrate zu sich zu nehmen, was den Empfehlungen der DGE widerspricht. Es ist zu vermuten, dass diese Frauen beispielsweise durch Unterhaltungen mit anderen Probandinnen im Rahmen der KOLIBRI-Studie mehr über kohlenhydratreduzierte Ernährung erfuhren und diese zumindest teilweise übernahmen.

Angesichts der zahlreichen Vorteile einer kohlenhydratreduzierten Ernährung, u.a. mit Blick auf vielfältige Stoffwechselfparameter, ist es nötig, diese auch im öffentlichen Raum stärker publik zu machen und somit ihre Umsetzung zu erleichtern. Zahlreiche Experten, wie z. B. Sarah Hallberg fordern ein radikales Umdenken bei den Empfehlungen nationaler Ernährungsgesellschaften hin zu einer protein- und fettreicheren Ernährung, insbesondere angesichts der hohen Zahlen von Insulinresistenz und Diabetes mellitus (Hallberg 2018).

4.3 Analyse des BMI vor, während und nach der Studie

Der Body-Mass-Index wird aus Größe und Gewicht der einzelnen Probandinnen berechnet. Als normgerecht gelten für Frauen Werte zwischen 19 kg/m² und 24 kg/m². Werte unter 19 kg/m² entsprechen Untergewicht, Werte über 24 kg/m² Übergewicht und ab 30 kg/m² spricht man von Adipositas. Hier zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den drei Untersuchungsgruppen. Während der BMI in der Keto-Gruppe im Normbereich war, lag er in der LOGI- und in der DGE-Gruppe deutlich im übergewichtigen Bereich. Der Unterschied zwischen Keto- und LOGI-Gruppe war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant.

Als Ursache dieser Differenz kommen mehrere Möglichkeiten infrage: Für die Keto-Gruppe als extremstes Ernährungsregime hatten sich viele Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entschieden. So könnte eine Tumorkachexie dieser schwer betroffenen Probandinnen den durchschnittlichen BMI der Keto-Gruppe beeinflusst haben. Der durchschnittliche BMI der Probandinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der Keto-Gruppe lag jedoch bei 23,34 kg/m², was sich nur geringfügig vom Durchschnitt der Gesamt-Keto-Gruppe mit 23,98 kg/m² unterschied.

Diskussion

Wie die Analyse des Follow-Up-Fragebogens zeigte, hatten sich viele Teilnehmerinnen der Keto-Gruppe bereits im Vorfeld der Studie ausführlich mit dem Thema Ernährung bei Brustkrebs beschäftigt. Mehrere Frauen gaben an, bereits Vorerfahrungen mit der ketogenen Diät zu haben. Dies könnte ebenfalls zum Gruppenunterschied hinsichtlich des BMI beigetragen haben.

Die Differenz des Körpergewichtes zwischen den Untersuchungsgruppen erschwerte die Interpretation einiger Studienergebnisse, da beispielsweise der Entzündungswert CRP und die Blutfette, aber auch ggf. die gesundheitsbezogene Lebensqualität potentiell durch ein höheres Körpergewicht beeinflusst werden können (Festa et al. 2000; Shai et al. 2008; Imayama et al. 2013).

Im Verlauf kam es zur Abnahme des BMI in allen Gruppen, wobei diese nur für die LOGI-Gruppe Signifikanz erreichte. Da sich in dieser Gruppe die meisten übergewichtigen Probandinnen befanden, ist die Abnahme des BMI als positiv zu bewerten und könnte dazu beitragen, langfristig das kardiovaskuläre Risiko zu senken und metabolische Parameter günstig zu beeinflussen. Neben der Ernährungsumstellung trug sicher auch die onkologische Rehabilitation mit umfangreichem Bewegungsprogramm zur Abnahme bei.

Eine Gewichtsreduktion durch eine kohlenhydratreduzierte Kost trägt jedoch nicht nur dazu bei, das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 zu senken. Sie kann bei Übergewichtigen/Adipösen das Outcome der Brustkrebserkrankung und somit das Überleben der Patientinnen entscheidend verbessern (Picon-Ruiz et al. 2017). Ursächlich hierfür ist vermutlich die Herunterregulation von verschiedenen metabolisch aktiven Faktoren, welche im Fettgewebe gebildet werden und das Tumorwachstum begünstigen (z. B. proinflammatorische Parameter, Östrogene etc.) (Picon-Ruiz et al. 2017).

Im Follow-Up-Fragebogen zeigte sich der BMI in allen Gruppen weitgehend konstant, was den langfristigen Erfolg der Intervention belegt, denn erfahrungsgemäß kommt es nach Brustkrebserkrankung z. B. durch Chemotherapie und Aromataseinhibitoren eher zu einer Gewichtszunahme (Sedjo et al. 2014; Buch et al. 2019).

Diskussion

4.4 Kardiovaskuläres Risiko

Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche teilweise in engem Zusammenhang miteinander stehen, sind Übergewicht, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und erhöhte Blutzuckerwerte bzw. eine reduzierte Insulinsensitivität bis hin zum Diabetes mellitus Typ 2. Da auch Brustkrebsüberlebende häufig von diesen Komorbiditäten betroffen sind, sind die Reduktion von Übergewicht, sowie möglichst physiologische Werte der genannten Laborparameter anzustreben. Neben medikamentösen Maßnahmen, wie z. B. Lipidsenker, Antihypertensiva und Antidiabetika spielt hier v. a. die Ernährung eine entscheidende Rolle, durch die medikamentöse Maßnahmen reduziert oder sogar ganz eingespart werden können.

In den 1970er-Jahren wurde in Studien durch Ersatz von gesättigten Fettsäuren in der Nahrung eine Reduktion des Cholesterinspiegels beobachtet und daraus eine Senkung des kardiovaskulären Risikos abgeleitet (Ramsden et al. 2016). Eine Reevaluation jener Ergebnisse zeigte, dass durch Ersetzen von gesättigten Fettsäuren zwar der Cholesterinspiegel im Blut, jedoch nicht das Auftreten kardialer Ereignisse oder die Mortalität gesenkt wurden (Ramsden et al. 2016). Im Gegenteil stiegen die Raten von Übergewicht, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus unter der empfohlenen fettarmen Ernährung in den letzten Jahrzehnten (Feinman et al. 2015).

In der vorliegenden Studie zeigten sich positive Veränderungen hinsichtlich der Lipide und des Blutzuckers vor allem unter einem moderat kohlenhydratreduziertem Ernährungsregime, also in der LOGI-Gruppe. Es kam zu signifikanten Reduktionen von LDL, Triglyceriden und Blutzucker, während das als kardioprotektiv geltende HDL-Cholesterin statistisch signifikant anstieg. Erfreulicherweise war bei den fünf Diabetikerinnen dieser Gruppe eine überdurchschnittliche Reduktion des BZ-Wertes zu sehen. Veränderungen der antidiabetischen Medikation können an dieser Stelle jedoch, da nicht erfasst, nicht ausgeschlossen werden.

Zahlreiche weitere Studien konnten zeigen, dass eine kohlenhydratreduzierte Ernährung einen geeigneten Weg zur Verbesserung von Lipidprofil und Blutzuckerwerten darstellt (Feinman et al. 2015; Gershuni et al. 2018). So verglichen beispielsweise Shai et al. (2008) ein moderat kohlenhydratreduziertes, fettreduziertes und mediterranes Ernährungsregime bei 322 Probanden in einer prospektiven randomisierten Studie über eine Dauer von zwei Jahren. In der Gruppe mit Kohlenhydratreduktion zeigten sich ein signifikanter Anstieg des HDL-Cholesterins und eine signifikante Reduktion des Triglyceridspiegels. Auch der

Diskussion

Quotient aus Gesamtcholesterin und HDL sank unter Kohlenhydratreduktion stärker als unter Fettreduktion. Die positivste Entwicklung von Nüchtern-Blutzucker und Insulin-Level wurde unter den teilnehmenden Diabetikern in der Gruppe mit mediterranem Ernährungsregime beobachtet. Die mediterrane Kost war gekennzeichnet durch eine moderat erhöhte Fettzufuhr mit hohem Anteil von einfach-ungesättigten Fettsäuren (Shai et al. 2008). In Zusammenschau legen diese Ergebnisse nahe, dass eine moderat kohlenhydratreduzierte Ernährung zur Verbesserung des Lipidprofils und damit zur Senkung des kardiovaskulären Risikos geeignet ist. Weiterhin hilft sie, die Blutzuckerlevel in einem physiologischen Bereich zu halten. Hierdurch können Folgeerkrankungen vermieden werden. Bei Diabetikern könnte außerdem die antidiabetische Medikation gesenkt oder sogar ganz vermieden werden (Feinman et al. 2015; Hallberg 2018).

Unter der ketogenen Diät stieg der Wert für LDL, während HDL sich leicht reduzierte. Statistisch signifikant waren diese Veränderungen jedoch nicht. In weiteren Studien zur ketogenen Ernährung wurde ebenfalls ein Anstieg von LDL beobachtet. Dieser war jedoch vor allem durch einen Shift von kleinen, sehr dichten LDL-Partikeln hin zu größeren Partikeln bedingt (Volek et al. 2009). Das Risiko für Atherosklerose steigt jedoch insbesondere durch kleine und dichte Partikel, sodass die eingetretenen Veränderungen als positiv bewertet wurden (Volek et al. 2009). Als Mediator des Shifts wird die Senkung der Hyperinsulinämie unter kohlenhydratreduzierter Ernährung diskutiert, da Insulin die Produktion von triglyceridreichen Lipoproteinen erhöht und zudem die hepatische Lipogenese stimuliert (Volek et al. 2009; Gershuni et al. 2018). In der vorliegenden Studie blieben die Blutzuckerwerte unter ketogener Diät stabil, Diabetiker waren in der Keto-Gruppe nicht. In Studien mit Diabetikern wurde eine Reduktion von erhöhten Blutzuckerwerten beobachtet: So verglichen beispielsweise Saslow et al. (2017) eine ketogene mit einer Low-Fat-Diät bei übergewichtigen Probanden mit einem HbA1c > 6,0. Es zeigte sich nach einem Jahr in der Gruppe mit ketogener Diät eine stärkere Reduktion des Übergewichtes und v. a. eine ausgeprägtere Reduktion des HbA1c, mehrere Probanden der Low-Carb-Gruppe konnten ihre antidiabetische Medikation reduzieren oder absetzen (Saslow et al. 2017). Eine signifikante Reduktion von HbA1c und Insulinspiegeln zeigten auch Hallberg et al., welche 2018 eine Studie zur ketogenen Diät bei Diabetikern mit einem Jahr Beobachtungszeitraum veröffentlichten. Zudem konnten bei einem Großteil der Probanden die antidiabetische Medikation reduziert oder abgesetzt werden, bezüglich des Insulins war dies bei 94% der Probanden in der Interventionsgruppe der Fall (Hallberg et al. 2018).

Diskussion

Als Ursache für die Assoziation von Übergewicht und kardiovaskulärem Risiko wird von vielen Autoren eine unterschwellige Entzündungsreaktion im Fettgewebe postuliert (Gustafson 2010). Entzündungsparameter wie CRP sind nicht nur mit erhöhtem Körpergewicht und Insulinresistenz, sondern auch mit einer erhöhten Brustkrebsmortalität assoziiert (Braun et al. 2011; Gustafson 2010). Eine Reduktion dieser Faktoren könnte sich somit positiv auf die kardiovaskuläre und malignombedingte Mortalität von Brustkrebsüberlebenden auswirken.

In diesem Zusammenhang ist es als positiv zu bewerten, dass das CRP im Studienkollektiv zwischen t0 und t20 statistisch signifikant reduziert wurde. Innerhalb der einzelnen Gruppen waren jedoch keine signifikanten Veränderungen zu sehen, auch signifikante Unterschiede zwischen ihnen zeigten sich nicht. Vermutlich waren für die Reduktion im Gesamtkollektiv weniger die einzelnen Ernährungsregimes als die Senkung des BMIs von durchschnittlich 26,29 kg/m² auf 25,27 kg/m² verantwortlich.

4.5 Sicherheit der untersuchten Ernährungsregimes

4.5.1 Leber- und Nierenwerte

In der Vergangenheit wurden bei epilepsie-erkrankten Kindern unter einer ketogenen Diät teilweise Erhöhungen von Leberwerten und Auftreten von Nierensteinen beobachtet (Kang et al. 2004). In der vorliegenden Studie wurden regelmäßig die Retentionswerte Kreatinin und Harnstoff, sowie relevante Leberwerte erhoben, um Aussagen über die Sicherheit und Verträglichkeit der jeweiligen Ernährungsregimes machen zu können.

Bei Kreatinin handelt es sich um ein Stoffwechselprodukt, welches in der Muskulatur beim Abbau von Kreatin anfällt. Es wird relativ konstant renal ausgeschieden und stellt deshalb einen Parameter zur Messung der Nierenfunktion dar. Neben der Nierenfunktion ist der Kreatininspiegel im Blut auch von der Muskelmasse abhängig. In der KOLIBRI-Studie zeigte sich in beiden Gruppen mit kohlenhydratreduzierter Ernährung eine Reduktion von Kreatinin. Signifikant war diese wahrscheinlich aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen nur in der LOGI-Gruppe. Die weitere Auswertung der KOLIBRI-Studie zeigte, dass in der Keto- und in der LOGI-Gruppe die fettfreie Masse während der Studienlaufzeit etwas mehr abnahm als in der DGE-Gruppe (Joos 2020). Es ist somit naheliegend, dass die Reduktion des Kreatininspiegels auf einer Abnahme der kreatininbildenden Muskelmasse basiert. Auch in der bereits erwähnten 2018 veröffentlichten Studie von Hallberg und Kollegen wurde eine Reduktion des Kreatinin-

Diskussion

Spiegels beobachtet (Hallberg et al. 2018). Befürchtungen, die Nierenfunktion könne sich durch eine kohlenhydratreduzierte Ernährung verschlechtern, wurden somit nicht bestätigt. Ein zu hoher Proteingehalt der Nahrung könnte jedoch bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer weiteren Schädigung des Organes führen (Martin et al. 2005). Diesbezüglich kann anhand der KOLIBRI-Studie keine Aussage getroffen werden, da Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen waren.

Harnstoff stieg ebenfalls erwartungsgemäß in beiden Gruppen mit kohlenhydratreduziertem Ernährungsregime durch die erhöhte Zufuhr von Nahrungsprotein stärker an als in der DGE-Gruppe. Signifikant war die Entwicklung nur in der LOGI-Gruppe, was jedoch durch die Gruppengröße bedingt sein kann. Auch Schmidt et al beobachteten in ihrer Pilotstudie zur ketogenen Ernährung bei Krebspatienten einen Anstieg des Harnstoffspiegels (Schmidt et al. 2011). Da es sich bei diesem Kollektiv hauptsächlich um Probanden mit weit fortgeschrittenen Krebserkrankungen handelte, trug möglicherweise auch der verstärkte Proteinabbau im Rahmen des Tumorkatabolismus zur Erhöhung des Harnstoffspiegels bei.

Weiterhin wurden zur Beurteilung der Sicherheit der Ernährungsregimes die Leberwerte GPT und GGT bestimmt. Bei der GPT kam es in der Keto- und in der LOGI-Gruppe zu einem leichten Anstieg innerhalb der ersten drei Wochen. Bis zur 20. Woche fand jeweils eine Reduktion unter das Ausgangsniveau statt. Bei der Gamma-GT kam es in beiden Gruppen mit kohlenhydratreduziertem Ernährungsregime zu einer signifikanten Reduktion innerhalb der ersten drei Wochen. Hallberg et al. beobachteten nach einem Jahr ketogener Diät eine signifikante Reduktion der Leberwerte AST (GOT) und ALT (GPT) (Hallberg et al. 2018). Schmidt et al. konnten in ihrer Studie zur ketogenen Diät bei Krebspatienten ebenfalls eine signifikante Reduktion der GPT beobachten (Schmidt et al. 2011). In Zusammenschau dieser Ergebnisse ist nicht von einer langfristigen Erhöhung der Leberwerte unter ketogener Diät auszugehen. Die Studienlage bezüglich Steatosis hepatis unter Kohlenhydratreduktion ist uneinheitlich und bedarf weiterer Forschung (Gershuni et al. 2018).

4.5.2 Weitere Parameter

Unter ketogener Diät wurden vereinzelt Anämien durch Kupfer- oder Eisenmangel, sowie Hypoproteinämien beobachtet (Chin 2018; Kang et al. 2004). In der KOLIBRI-Studie zeigte sich unter ketogener Diät keine signifikante Änderung des Hämoglobins, der Mittelwert stieg leicht an. Weiterhin kam es zu einer leichten Reduktion von Albumin, die statistisch jedoch nicht signifikant war. Gesamtprotein zeigte sich langfristig unverändert.

Diskussion

Diesbezüglich sind somit anhand der ausgewerteten Daten zumindest über den untersuchten Zeitraum von vier Monaten keine Komplikationen zu befürchten.

Da durch evtl. erhöhten Fleischkonsum bei der ketogenen Ernährung vermehrt Purine anfallen, stand zu befürchten, dass hierunter die Konzentration von Harnsäure ansteigen könnte, wie es bei Kindern unter ketogener Kost teilweise beobachtet wurde (Kang et al. 2004).

In der KOLIBRI-Studie zeigte sich in der Keto-Gruppe zunächst ein signifikanter Anstieg der Harnsäure-Werte zwischen t_0 und t_3 , gefolgt von einer Reduktion unter das Ausgangsniveau. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch die Forscher um Sarah Hallberg (2018). Sie beobachteten einen vorübergehenden Anstieg der Harnsäure nach 70 Tagen, nach einem Jahr waren die Werte weitgehend unverändert zum Ausgangsbefund (Hallberg et al. 2018). Die vorliegenden Ergebnisse deuten somit auf eine nur kurzfristige Erhöhung von Harnsäure unter einer ketogenen Diät bei Erwachsenen hin.

Die Konzentration der Schilddrüsenhormone T3 und T4 kann die metabolische Rate und damit das Körpergewicht entscheidend beeinflussen. Es gibt Hinweise, dass ihre Konzentration durch eine kohlenhydratreduzierte Ernährung verändert werden könnte, die Studienlage zu dem Thema ist jedoch nicht eindeutig. So zeigte eine Studie von 1986 eine ausgeprägtere Reduktion von T3 unter Low-Carb-Diät im Vergleich mit einer High-Carb-Diät (Mathieson et al. 1986). Volek et al. (2002) beobachteten einen signifikanten Anstieg von T4 unter ketogener Diät ohne signifikante Änderungen von T3. Sarah Hallberg et al. (2018) beobachteten nach zwölf Monaten eine signifikante Reduktion von TSH, während T4 unverändert war. In der KOLIBRI-Studie kam es in allen Untersuchungsgruppen zunächst zu einem Anstieg des TSH zwischen t_0 und t_3 , gefolgt von einer Reduktion bis t_{20} . Signifikant war, möglicherweise aufgrund der Gruppengröße, nur der Anstieg in der LOGI-Gruppe zwischen t_0 und t_3 . Da diese Entwicklung in allen Ernährungsgruppen ähnlich war, lässt sich auch anhand der vorliegenden Daten keine eindeutige Aussage treffen.

4.6 Lebensqualität unter kohlenhydratreduzierter Ernährung

Die Lebensqualität von Brustkrebsüberlebenden ist durch die Erkrankung per se und auch durch die intensive Therapie häufig reduziert. Einer zusätzlichen Einschränkung durch ernährungsbezogene Faktoren, wie sie z. B. Kritiker bei der ketogenen Diät befürchten, gilt es somit in jedem Fall entgegen zu wirken. In der vorliegenden Studie verbesserte sich die globale Lebensqualität in allen Untersuchungsgruppen. Statistisch signifikant war der

Diskussion

Anstieg allerdings nur in den beiden Interventionsgruppen mit kohlenhydratreduzierter Ernährung. Befürchtungen, eine kohlenhydratreduzierte Ernährung könnte eine schlechtere Lebensqualität zur Folge haben, können somit in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Erwartungsgemäß verbesserte sich die globale Lebensqualität im gesamten Studienkollektiv hauptsächlich in den ersten drei Wochen und somit in der Zeit der Rehabilitation. Die psychoonkologische Rehabilitationsmaßnahme mit zahlreichen therapeutischen Interventionen wie Sport und Bewegungstherapie, psychoonkologische Interventionen, Entspannungsverfahren etc. wirkte sich dementsprechend positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmerinnen aus. Auch Hartmann et al. (2004) konnten zeigen, dass eine psychoonkologische Rehabilitation die globale Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen signifikant verbessern kann. Diese Studie fand an der gleichen Klinik und damit mit einem vergleichbaren Kollektiv von Brustkrebspatientinnen und einem ähnlichen Therapieprogramm statt, sodass eine gute Vergleichbarkeit gegeben ist. Hartmann et al. (2004) verzeichneten nach der Rehabilitation in der Auswertung des EORTC-QLQ-C30 mit einer Verbesserung um 16,6 Punkte einen ähnlichen Anstieg des Medians wie im Gesamtkollektiv der KOLIBRI-Studie beobachtet wurde. Eine Verbesserung der Lebensqualität um mindestens 5 Punkte gilt als klinisch relevant. Dies unterstreicht den Erfolg und die Relevanz der psychoonkologischen Rehabilitation nach abgeschlossener Akutbehandlung bei Brustkrebspatientinnen.

4.7 Körperliche Funktion und Leistung, Körperbild

Neben den positiven Auswirkungen auf die globale Lebensqualität wurden in der vorliegenden Studie auch eine Steigerung der körperlichen (physischen) Funktion und Leistungsfähigkeit in allen drei Untersuchungsgruppen beobachtet.

Ausreichende körperliche Aktivität, ein normales Körpergewicht und eine physiologische Körperzusammensetzung können nicht nur das Outcome, sondern auch die Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen und -überlebenden entscheidend verbessern. Den positiven Einfluss von sportlicher Aktivität auf die Lebensqualität gerade bei älteren Cancer survivors zeigt eine Veröffentlichung von Blair et al. (2016). Sie untersuchten Daten aus der Iowa-Womens-health-Studie und stellten fest, dass Inaktivität bei Cancer survivors viele Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität negativ beeinflusst, unabhängig von BMI und Ernährung (Blair et al. 2016).

Diskussion

Grundlage für eine stabile physische Funktion ist eine Ernährung, die eine gute körperliche Leitungsfähigkeit ermöglicht. Befürchtungen, eine kohlenhydratreduzierte Ernährung, insbesondere die ketogene Diät, sei diesbezüglich nicht geeignet, konnten in der vorliegenden Studie widerlegt werden. Im Gegenteil zeigten sich in der Keto-Gruppe während der gesamten Studienlaufzeit die höchsten durchschnittlichen Werte für den Score physische Funktion. Die weitere Auswertung der KOLIBRI Studie zeigte zudem in der Keto-Gruppe den höchsten Leistungszuwachs in der spiroergometrischen Messung (Joos 2020). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Cohen et al. (2018). Sie verglichen eine ketogene Diät mit der von der American Cancer Society empfohlenen fettarmen Ernährung bei an Ovarial- oder Endometriumkarzinom erkrankten Frauen. Nach zwölf Wochen zeigte sich bei der physischen Funktion ein signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der ketogenen Diät (Cohen et al. 2018). Dass selbst Ausdauerleistungssportler unter einer ketogenen Diät ihre Leistung aufrecht erhalten können, zeigten Phinney et al. bereits 1983 (Phinney et al. 1983).

Neben der physischen Leistung leidet bei Brustkrebsüberlebenden häufig das subjektive Körperbild durch die zurückliegenden Therapiemaßnahmen wie Operationen und Chemo- oder Strahlentherapie. Insbesondere wirkt sich beispielsweise die Durchführung einer Mastektomie negativ auf das subjektive Körperbild der Patientinnen aus (Tsai et al. 2017).

Auch hier kam es in allen Gruppen zu einer deutlichen Besserung, v. a. in der LOGI-Gruppe. Einen Mediator stellt hier möglicherweise die Reduktion von Übergewicht dar. So konnte auch eine Studie von 2012 eine signifikante Verbesserung des Körperbildes von übergewichtigen Brustkrebsüberlebenden nach Gewichtsreduktion nachweisen (Befort et al. 2012).

Ein bei Krebspatienten auch nach der Akutbehandlung häufig über Monate bis teilweise viele Jahre fortbestehender Symptomkomplex ist die Fatigue-Symptomatik. Sie ist gekennzeichnet durch übermäßige körperliche und psychische Erschöpfbarkeit und kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken (Meeske et al. 2007).

In der KOLIBRI-Studie bestanden vor allem in der LOGI- und in der DGE-Gruppe zu Beginn der Studie deutlich erhöhte Fatigue-Scores. Diese verbesserten sich während der Rehabilitationsmaßnahmen in den ersten drei Wochen signifikant. Dass eine onkologische Rehabilitation ein geeignetes Mittel zur Reduktion von Fatigue bei Cancer survivors darstellt, bestätigen auch weitere Veröffentlichungen (Mendoza 2015).

Diskussion

Zu teilweise signifikanten Verbesserungen im Rahmen der Rehabilitation kam es auch bei den Scores für Schmerz sowie Brust- und Armsymptomen, welche bei Brustkrebspatientinnen häufig als Folge der durchgeführten Behandlungen auftreten. Weiterhin verbesserte sich der Score für Dyspnoe in der LOGI-Gruppe signifikant, möglicherweise durch die Reduktion von Übergewicht und die Verbesserung der Ausdauerleistung. Zusammenfassend unterstreichen diese positiven Ergebnisse die Wichtigkeit von onkologischen Rehabilitationsmaßnahmen, da diese die Symptomlast von Cancer survivors signifikant lindern können.

4.8 Verbesserung von emotionalen Faktoren

Ähnlich wie andere Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die emotionale Funktion bei Brustkrebsüberlebenden häufig eingeschränkt. Dass eine psychoonkologische Rehabilitation diese deutlich verbessern kann, zeigten bereits mehrere Studien (Hartmann et al. 2004; Heim et al. 2001). Auch in der KOLIBRI-Studie stieg der Score für emotionale Funktion v. a. in den ersten drei Wochen während der Reha an und die Scores für Angst und Depression konnten reduziert werden. In beiden Gruppen mit kohlenhydratreduziertem Ernährungsregime konnte außerdem der Score für Angst in der HADS-D statistisch signifikant reduziert werden, während dies in der Kontrollgruppe nicht der Fall war. In der LOGI-Gruppe kam es außerdem zu einer signifikanten Reduktion des Scores für Depression. Präklinische Studien und einzelne Fallberichte weisen darauf hin, dass eine Kohlenhydratreduktion im Sinne einer ketogenen Diät das emotionale Befinden bzw. die psychische Stabilität verbessert (Brietzke et al. 2018). Sollte sich dies bestätigen, könnte die ketogene Diät somit als Therapie bei psychischen Erkrankungen wie z. B. Depressionen eingesetzt werden (Brietzke et al. 2018).

Erwartungsgemäß war auch der Score für die gesundheitsbezogene Zukunftsperspektive im Gesamtkollektiv der Studie, ähnlich wie bei anderen Brustkrebsüberlebenden, eingeschränkt. Es fiel jedoch auf, dass die Einschränkungen in der Keto-Gruppe weniger ausgeprägt waren als in beiden anderen Gruppen. Dies ist bemerkenswert angesichts der Tatsache, dass sich in dieser Gruppe die meisten Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung befanden. Auch Mendoza-Schulz (2015) stellte in einer großen Lebensqualitätsstudie mit >1800 Tumorpatienten fest, dass kein Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Schwere einer Krebserkrankung besteht (Mendoza 2015). Im Verlauf unserer Studie kam es in der Keto- und insbesondere in der LOGI-Gruppe zu einer deutlichen Steigerung des Medians für die Zukunftsperspektive,

Diskussion

während dieser in der DGE-Gruppe stagnierte. Möglicherweise unterstützte die individuell gewählte Ernährungsumstellung mit Kohlenhydratreduktion in diesen Gruppen die Überzeugung, die eigene Gesundheit und somit auch die gesundheitsbezogene Zukunft günstig beeinflussen zu können und damit die Selbstwirksamkeitsüberzeugung.

4.9 Selbstwirksamkeitserwartung

Hinsichtlich der mit Fragebögen gemessenen Selbstwirksamkeitserwartung ergaben sich weder signifikante Veränderungen innerhalb der Gruppen noch signifikante Unterschiede zwischen ihnen. Dies ist deshalb von Wichtigkeit, da man postulieren könnte, dass Frauen, die sich für eine extreme Ernährungsintervention wie die ketogene Ernährung entscheiden, auch eine höhere Selbstwirksamkeitserwartung haben könnten, was aber nicht der Fall war. Um auszuschließen, dass Patientinnen, die sich für eine Studienteilnahme entschieden, eine höhere Selbstwirksamkeitserwartung haben, mit Auswirkungen auch auf das Ergebnis, wurde diese mit der von Patientinnen verglichen, die die Studienteilnahme ablehnten. Der Vergleich zwischen Studienteilnehmerinnen und -verweigerinnen erbrachte ebenfalls keine signifikante Differenz. Die Selbstwirksamkeitserwartung spielte somit in diesem Zusammenhang keine Rolle.

4.10 Stärken und Limitationen der Studie

Die Stärke der KOLIBRI-Studie besteht vor allem darin, dass es sich hier um eine prospektive kontrollierte Interventionsstudie handelt, die auch über einen relativen langen Zeitraum von vier Monaten Effekte der Ernährungsintervention untersucht. Dadurch waren insbesondere bei den Laborwerten kurzfristige Veränderungen adäquat einzuordnen. Weiterhin war durch das Setting mit initialer dreiwöchiger Rehabilitation gewährleistet, dass die Probandinnen intensiv für das gewählte Ernährungsregime geschult wurden und auch danach jederzeit bei Fragen mit dem Studienzentrum Kontakt aufnehmen konnten. Durch das Führen eines Ernährungstagebuchs und dessen Auswertung konnte die Therapieadhärenz der Probandinnen gewährleistet werden. Die durchgeführte multimodale Rehabilitation war neben der Ernährungsumstellung sicher ein Confounder, der insbesondere die Lebensqualitätsänderung entscheidend beeinflusste; dieser Effekt war allerdings für alle Gruppen vergleichbar.

Eine wichtige Limitation der Studie ist sicher die fehlende Randomisierung. Hier muss allerdings festgehalten werden, dass es nicht möglich ist, über einen Zeitraum von vier Monaten Patienten zu verpflichten, sich z. B. streng ketogen zu ernähren, wenn diese dies

Diskussion

nicht möchten. Um eine gute Therapieadhärenz zu gewährleisten, entschieden wir uns in dieser Pilot-Studie deshalb gegen eine Randomisierung.

Daher bestanden bereits zu Beginn der Studie teils signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. So erschwerte zum Beispiel die Differenz des Körpergewichtes zwischen den Untersuchungsgruppen die Interpretation einiger Studienergebnisse, da unter anderem der Entzündungswert CRP und die Blutfette, aber auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität potenziell durch ein höheres Körpergewicht beeinflussbar sind.

Zusammenfassend bietet die vorliegende Studie u. E. dennoch wichtige neue Erkenntnisse, insbesondere zur langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit sowie Umsetzbarkeit/Praktikabilität einer kohlenhydratreduzierten Ernährung bei Brustkrebspatientinnen. Da sich viele Betroffene für komplementärmedizinische Maßnahmen interessieren, werden unsere Ergebnisse sicher zu einer fundierteren Beratung beitragen können. Weitere ggf. auch randomisierte Studien, insbesondere zur Klärung der Frage eines ggf. besseren/schlechteren Outcomes müssen folgen.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen einer ketogenen Diät, einer moderat kohlenhydrat-reduzierten Ernährung und einer Ernährung nach den Empfehlungen der DGE auf verschiedene Gesundheits- und Lebensbereiche bei 152 Mammakarzinom-Patientinnen untersucht. Begleitend wurde in den ersten drei Wochen eine multimodale Rehabilitation durchgeführt, in der die Patientinnen intensiv für die gewählte Kostform geschult wurden. Die Analyse erfolgte anhand von Laborwerten, Fragebögen und Ernährungstagebüchern.

Es zeigte sich, dass in dem Kollektiv das Interesse an einer Ernährungsumstellung mit Kohlenhydratreduktion sehr hoch war und diese in den meisten Fällen zuverlässig nach den Vorgaben der Ernährungsregimes umgesetzt wurde. Der größte Anteil der Probandinnen entschied sich dabei für die LOGI-Methode mit moderater Kohlenhydratreduktion. Die Selbstwirksamkeitserwartung der Probandinnen spielte in diesem Zusammenhang keine Rolle.

Im Vergleich wurde in der Keto-Gruppe die höchste tägliche Kalorienaufnahme bei hoher Zufuhr von Fett und Protein verzeichnet. Dieses Ernährungsregime ist somit vermutlich besonders für Krebspatienten mit ungewolltem Gewichtsverlust und drohender Tumorkachexie von Vorteil.

Die Auswertung der Laborergebnisse zeigte eine signifikante Verbesserung des Lipidprofils sowie eine signifikante Reduktion des Blutzuckers in der LOGI-Gruppe. Weiterhin konnte in dieser Gruppe der zu hohe BMI signifikant gesenkt werden, was ebenfalls zur Verbesserung des metabolischen Risikoprofils beiträgt. Die LOGI-Methode könnte somit v. a. bei übergewichtigen Patientinnen zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils beitragen.

In keiner Gruppe ergab sich aus den erhobenen Laborwerten ein Hinweis für ein langfristiges Gesundheitsrisiko für die Probandinnen. GPT und Harnsäure stiegen in der LOGI-Gruppe (GPT) bzw. in der Keto-Gruppe (HS) kurzfristig signifikant an, fielen jedoch im Verlauf unter das Ausgangsniveau ab. Wir empfehlen in der Anfangsphase der Ernährungsumstellung Laborkontrollen, um eventuelle Veränderungen frühzeitig zu detektieren.

Die Lebensqualität vieler Probandinnen war deutlich eingeschränkt und konnte durch die Studie in vielen Kategorien erheblich verbessert werden. Von großer Wichtigkeit war hier sicher die begleitend durchgeführte Rehabilitationsmaßnahme, die in allen Gruppen Erfolge

Zusammenfassung

zeigte. Eine psychoonkologische multimodale Rehabilitation ist somit für Brustkrebspatientinnen und -überlebende von großer Wichtigkeit und sollte allen Betroffenen ermöglicht werden.

Eine Schwäche der KOLIBRI-Studie ist die fehlende Randomisierung. Als eine der ersten und längsten Interventionsstudien zum Thema kohlenhydratreduzierter Ernährung bei Brustkrebs, bietet sie jedoch durch die hier vorgestellten und diskutierten Ergebnisse vielen ratsuchenden Betroffenen Hilfe und Sicherheit bei ihrer Entscheidung.

Anhang

6 Anhang

6.1 Referenzwerte Labor

Tabelle A1: Referenzwerte Labor

Laborparameter	Referenzwert
Hämoglobin	11,8-15,5 g/dl
Erythrozyten	3,9-5,2 Mio/ μ l
Leukozyten	3,9-10,9 Tsd./ μ l
Thrombozyten	166-387 Tsd./ μ l
GPT	< 34 U/l
Gamma-GT	< 38 U/l
Alkalische Phosphatase	30-120 U/l
Triglyderide	< 150 mg/dl
Cholesterin gesamt	< 200 mg/dl
HDL-Cholesterin	> 65 mg/dl
LDL-Cholesterin	< 130 mg/dl
Kreatinin	0,66-1,09 mg/dl
GFR berechnet	60,0-150,0 ml/min
Harnstoff	17-43 mg/dl
Harnsäure	2,60-6,00 mg/dl
Gesamteiweiß	6,60-8,30 g/dl
Albumin im Serum	35,00-52,00 g/l
Glucose (Serum)	74-106 mg/dl (nüchtern)
CRP quantitativ	< 5,0 mg/l
TSH basal	0,30-3,50 mU/l

6.2 Verwendete Fragebögen

Anhang

	KOLIBRI-Studie (Kohlenhydrat-Limitierte-BRustkrebs-Intervention) Patientenfragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)	Pat-Nr.: 
---	---	--

Bitte die zutreffende Antwort ankreuzen!

Fragen				
	überhaupt nicht sehr	wenig	mäßig	
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <i>längeren</i> Spaziergang zu machen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Während der letzten Woche:				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Waren Sie kurzatmig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Hatten Sie Schmerzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Fühlten Sie sich schwach?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. War Ihnen übel?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Haben Sie erbrochen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhang

16. Hatten Sie Verstopfung? 0 0 0 0

	<p>KOLIBRI-Studie (Kohlenhydrat-Limitierte-BRustkrebs-Intervention)</p> <p>Patientenfragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)</p>	<p>Pat-Nr.:</p> 
---	--	---

*Bitte
die zutreffende Antwort ankreuzen!*

Fragen

überhaupt
nicht **wenig** **mäßig**
sehr

17. Hatten Sie Durchfall? 0 0 0 0

18. Waren Sie müde? 0 0 0 0

19. Fühlen Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt? 0 0 0 0

20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen? 0 0 0 0

21. Fühlten Sie sich angespannt? 0 0 0 0

22. Haben Sie sich Sorgen gemacht? 0 0 0 0

23. Waren Sie reizbar? 0 0 0 0

24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen? 0 0 0 0

25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern? 0 0 0 0

26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt? 0 0 0 0

27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen *mit anderen Menschen* beeinträchtigt? 0 0 0 0

28. Hat Ihr körperlicher Zustand / Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?..... 0 0 0 0

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten zutrifft!

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1 0 2 0 3 0 4 0 5 0 6 0 7 0
sehr schlecht → ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

Anhang

1 0	2 0	3 0	4 0	5 0	6 0	7 0
sehr schlecht						ausgezeichnet
	<p>KOLIBRI-Studie (Kohlenhydrat-Limitierte-BRustkrebs-Intervention)</p> <p>Patientenfragebogen EORTC QLQ-BR23 (Reha-Ende)</p>					Pat-Nr.:

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

*Bitte
die zutreffende Antwort ankreuzen!*

Während der letzten Woche:

überhaupt

nicht	wenig	mäßig
sehr		

- | 31. Hatten Sie einen trockenen Mund? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 32. War Ihr Geschmackempfinden beim Essen oder Trinken verändert? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 33. Schmerzten Ihre Augen, waren diese gereizt oder trännten sie? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 34. Haben Sie Haarausfall? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 35. Nur bei Haarausfall ausfüllen
Hat Sie der Haarausfall belastet? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 36. Fühlten Sie sich krank oder unwohl? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 37. Hatten Sie Hitzewallungen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 38. Hatten Sie Kopfschmerzen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 39. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung
körperlich weniger anziehend? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 40. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung
weniger weiblich? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 41. Fanden Sie es schwierig, sich nackt anzusehen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 42. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 43. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Während der letzten vier Wochen:

- | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 44. Wie sehr waren Sie an Sex interessiert? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 45. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv?
(mit oder ohne Geschlechtsverkehr)? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Anhang

46. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren:
Wie weit hatten Sie Freude an Sex? 0 0 0 0

Anhang

	KOLIBRI-Studie (Kohlenhydrat-Llimitierte-BRustkrebs-Intervention) Patientenfragebogen EORTC QLQ-BR23 (Reha-Ende)	Pat-Nr.: DGE030 
---	---	--



Während der letzten Woche:

Bitte
die zutreffende Antwort ankreuzen!

überhaupt
nicht
sehr wenig mäßig

- | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 47. Hatten Sie Schmerzen in Arm oder Schulter? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 48. War Ihr Arm oder Ihre Hand geschwollen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 49. War das Heben oder Seitwärtsbewegen des Arms erschwert? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 50. Hatten Sie im Bereich der betroffenen Brust Schmerzen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 51. War der Bereich Ihrer betroffenen Brust angeschwollen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 52. War der Bereich der betroffenen Brust überempfindlich? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 53. Hatten Sie Hautprobleme im Bereich der betroffenen Brust
(z. B. juckende, trockene oder schuppige Haut)? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Anhang

	KOLIBRI-Studie (Kohlenhydrat-Llimitierte-BRustkrebs-Intervention) Patientenfragebogen HADS-D	Pat-Nr.: 
---	---	--

Liebe Patientin,

bitte beantworten Sie die Fragen so, wie es für Sie in der letzten Woche am ehesten zutraf. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint!

Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus!

1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt

meistens	<input type="radio"/>	oft
	<input type="radio"/>	
gelegentlich	<input type="radio"/>	überhaupt nicht
	<input type="radio"/>	

2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

ganz genau so	<input type="radio"/>	nicht ganz so sehr
	<input type="radio"/>	
nur noch ein wenig	<input type="radio"/>	kaum oder gar nicht
	<input type="radio"/>	

3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte

ja, sehr stark	<input type="radio"/>	ja, aber nicht allzu stark
	<input type="radio"/>	
etwas, aber es macht mir keine Sorgen	<input type="radio"/>	überhaupt nicht
	<input type="radio"/>	

4. Ich kann lachen und die lustigen Seiten der Dinge sehen

ja, soviel wie immer	<input type="radio"/>	nicht mehr ganz so viel
	<input type="radio"/>	
inzwischen viel weniger	<input type="radio"/>	überhaupt nicht
	<input type="radio"/>	

5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

einen Großteil der Zeit	<input type="radio"/>	verhältnismäßig oft
	<input type="radio"/>	
von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft	<input type="radio"/>	nur gelegentlich/nie
	<input type="radio"/>	

6. Ich fühle mich glücklich

überhaupt nicht	<input type="radio"/>	selten
	<input type="radio"/>	

Anhang

manchmal

meistens



7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

ja, natürlich

gewöhnlich schon

nicht oft

überhaupt nicht

	KOLIBRI-Studie (Kohlenhydrat-Llimitierte-BRustkrebs-Intervention) Patientenfragebogen HADS-D	Pat-Nr.: 
---	---	---

8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

fast immer	<input type="radio"/>	sehr oft
	<input type="radio"/>	
manchmal	<input type="radio"/>	überhaupt nicht
	<input type="radio"/>	

9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

überhaupt nicht	<input type="radio"/>	gelegentlich
	<input type="radio"/>	
ziemlich oft	<input type="radio"/>	sehr oft
	<input type="radio"/>	

10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

ja, stimmt genau	<input type="radio"/>	ich kümmere mich nicht so sehr darum
	<input type="radio"/>	
möglicherweise kümmere ich mich zu wenig	<input type="radio"/>	ich kümmere mich soviel darum wie immer
	<input type="radio"/>	

11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein

ja, tatsächlich	<input type="radio"/>	ziemlich
	<input type="radio"/>	
nicht sehr	<input type="radio"/>	überhaupt nicht
	<input type="radio"/>	

12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft

ja, sehr	<input type="radio"/>	eher weniger als früher
	<input type="radio"/>	
viel weniger als früher	<input type="radio"/>	kaum bis gar nicht
	<input type="radio"/>	

13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

ja, tatsächlich sehr oft	<input type="radio"/>	ziemlich oft
	<input type="radio"/>	
nicht sehr oft	<input type="radio"/>	überhaupt nicht
	<input type="radio"/>	

14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

Anhang


oft

eher selten

manchmal

sehr selten

Anhang

	Patientenfragebogen Aachener Selbstwirksamkeitsfragebogen (ASF) Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung (SWE)	Name: Zi.-Nr.:
---	---	-----------------------

Fragen

Bitte die zutreffende Antwort ankreuzen!

	Trifft gar nicht zu	Trifft kaum zu	Trifft mittel- mäßig zu	Trifft ziemlich stark zu	Trifft sehr stark zu
Wenn ich mich körperlich unwohl fühle, kann ich auf mein Befinden Einfluss nehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mit gesundheitlichen Problemen kann ich fertig werden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meine Gesundheit liegt in meiner Hand	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich kann auf den Verlauf meiner Krankheit Einfluss nehmen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ich kann Einfluss auf meine körperliche Verfassung nehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	Stimmt nicht	Stimmt kaum	Stimmt eher	Stimmt genau
Wenn sich Widerstände auftun, finde ich Mittel und Wege, mich durchzusetzen.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Die Lösung schwieriger Probleme gelingt mir immer, wenn ich mich darum bemühe.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Es bereitet mir keine Schwierigkeiten, meine Absichten und Ziele zu verwirklichen.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
In unerwarteten Situationen weiß ich immer, wie ich mich verhalten soll.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Auch bei überraschenden Ereignissen glaube ich, dass ich gut mit ihnen zurechtkommen kann.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwierigkeiten sehe ich gelassen entgegen, weil ich meinen Fähigkeiten immer vertrauen kann.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhang

. Was auch immer passiert, ich werde schon klarkommen.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
. Für jedes Problem kann ich eine Lösung finden...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
. Wenn eine neue Sache auf mich zukommt, weiß ich, wie ich damit umgehen kann.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
. Wenn ein Problem auftaucht, kann ich es aus eigener Kraft meistern.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhang

Follow-UP-Fragebogen**Bitte kreuzen Sie an und/oder ergänzen Sie schriftlich**

Vorname : _____

Nachname : _____

1. Hatten Sie sich bereits näher mit dem Thema Ernährung bei Krebserkrankungen beschäftigt, bevor Sie zum ersten Mal von der KOLIBRI Studie hörten?

- Ja
- Nein

2. Haben Sie sich während der gesamten Studienlaufzeit an die gewählte Ernährungsform gehalten?

- Ja
- Mit Ausnahmen
- Nein
- Ich habe die Studie abgebrochen/ die Ernährungsform gewechselt

3. Ernähren Sie sich weiterhin nach der gewählten Diät?

- Ja
- Mit Ausnahmen
- Nein

4. Wenn nein: Warum nicht?

- Nicht in meinen Alltag integrierbar (Familie, Job, ...)
 - Durch die Umstellung zeigten sich bei mir keine positiven Veränderungen
 - Die Ernährungsform ist nicht zufrieden stellend (schmeckt nicht, macht nicht satt, ...)
 - Ich habe die Ernährung längerfristig nicht gut vertragen
 - Zu strenge Regeln
 - Sonstiges: _____
-
-

5. Hat sich Ihr Ernährungsverhalten durch die KOLIBRI Studie auch langfristig verändert?

- Ja
- Nein

6. Wenn ja, in welcher Weise? (Mehrfachnennungen möglich)

- Ich ernähre mich weitgehend nach der ketogenen Diät
 - Ich ernähre mich weitgehend nach der LOGI- Diät
 - Ich ernähre mich nach den Empfehlungen der DGE
 - Ich esse mehr Obst und Gemüse
 - Ich esse weniger Kohlenhydrate
 - Ich esse mehr Fett
 - Ich esse weniger Fett
 - Sonstiges: _____
-
-

7. Glauben Sie, dass es möglich ist, sich über mehrere Jahre/ ein ganzes Leben nach Ihrem während der Studie gewählten Ernährungsregime zu ernähren?

- Ja
- Nein

8. Wie hat sich ihr Gewicht seit dem Ende der Studie verhalten?

- Zugenommen (+ _____ kg)
- Abgenommen (- _____ kg)
- Konstant (mit Schwankungen von +/- 1 kg)

9. Wie groß sind Sie jetzt (in cm)? : _____**10. Wie viel wiegen Sie jetzt (in Kg)? : _____****11. Wie hat sich Ihre Stimmung subjektiv seit dem Ende der Studie verändert?**

- Verbessert
 - Verschlechtert
 - Weitestgehend gleichbleibend
 - Sonstiges: _____
-

Vielen Dank, dass Sie uns durch die Beantwortung dieser Fragen unterstützt haben

7 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* 85, 365–376

Abdel-Qadir H, Amir E, Fischer HD, Fu L, Austin PC, Harvey PJ, Rochon PA, Lee DS, Anderson GM (2016): The risk of myocardial infarction with aromatase inhibitors relative to tamoxifen in post-menopausal women with early stage breast cancer. *Eur J Cancer* 68, 11–21

Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, Fung K, Anderson GM (2017): A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol* 2, 88–93

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A et al. (2003): Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72, 1117–1130

Befort CA, Klemp JR, Austin HL, Perri MG, Schmitz KH, Sullivan DK, Fabian CJ (2012): Outcomes of a weight loss intervention among rural breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 132, 631–639

Blair CK, Robien K, Inoue-Choi M, Rahn W, Lazovich D (2016): Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer: The Iowa Women's Health Study. *J Cancer Surviv* 10, 103–112

Bodai BI, Tuso P (2015): Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J* 19, 48–79

Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP (2005): Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 142, 403–411

Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR (2000): Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 18, 743–753

Literaturverzeichnis

- Bower JE, Ganz PA, Irwin MR, Kwan L, Breen EC, Cole SW (2011): Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: Do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *J Clin Oncol* 29, 3517–3522
- Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Zheng T, Zhang Y, Pasterk M et al. (2012): Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer* 107, 1608
- Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D (2011): The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* 7, 1003–1015
- Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M, Balanzá-Martínez V, Vinberg M, González-Pinto A, Rosenblat JD, Ho R, McIntyre RS (2018): Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev* 94, 11–16
- Buch K, Gunmalm V, Andersson M, Schwarz P, Brøns C (2019): Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer on glucose and insulin metabolism-A systematic review. *Cancer Med* 8, 238
- Chin A (2018): Copper deficiency anemia and neutropenia due to ketogenic diet. *Pediatrics* 141, e20173286
- Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA (2018): Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: A randomized, controlled trial. *Nutrients* 10, 1187
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hrsg.) (2011): DGE-Position: Richtwerte für die Energiezufuhr aus Kohlenhydraten und Fett, Bonn 2011
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hrsg.) (2012): Stellungnahme: Gemüse und Obst in der Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten, Bonn 2012
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.: 5 am Tag.
<https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/5-am-tag/>, abgerufen am: 10.10.2019
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.) (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 rd Edition), Brussels 2001
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.) (2008): EORTC QLQ-C30 Reference Values, Brussels 2008

Literaturverzeichnis

- Fabi A, Falcicchio C, Giannarelli D, Maggi G, Cognetti F, Pugliese P (2017): The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: What impact in clinical practice? *Breast* 34, 44–52
- Fayers P, Bottomley A (2002): Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer* 38, 125–133
- Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, Accurso A, Frassetto L, Gower BA, McFarlane SI et al. (2015): Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition* 31, 1–13
- Ferroni P, Riondino S, Laudisi A, Portarena I, Formica V, Alessandrini J, D'Alessandro R, Orlandi A, Costarelli L, Cavaliere F et al. (2016): Pretreatment insulin levels as a prognostic factor for breast cancer progression. *Oncologist* 21, 1041–1049
- Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM (2000): Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 102, 42–47
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R (2008): The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 114, 23–37
- Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE (1998): Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol* 16, 501–514
- Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M, Grobbee DE, Verkooijen HM (2017): Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 164, 537–555
- Gershuni VM, Yan SL, Medici V (2018): Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Curr Nutr Rep* 7, 97–106
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GYF, Xue X, Anderson GL et al. (2009): Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 101, 48–60
- Gustafson B (2010): Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *JAT* 17, 332–341
- Hallberg S (2018): 'Reversing type 2 diabetes starts with ignoring the guidelines': Education from Dr Sarah Hallberg's TEDx talk. *Br J Sports Med* 52, 869–871

Literaturverzeichnis

Hallberg S, McKenzie A, Williams P, Bhanpuri N, Peters A, Campbell WW., Hazbun T, Volk BM, McCarter JP, Phinney SD et al. (2018): Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: An open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Therapy* 9, 583

Hartmann U, Ring C, Reuss-Borst MA (2004): Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen durch stationäre Rehabilitation. *Med Klin (Munich)* 99, 422–429

Hayes SC, Johansson K, Stout NL, Prosnitz R, Armer JM, Gabram S, Schmitz KH (2012): Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer* 118, 2237–2249

Heim ME, Kunert S, Ozkan I (2001): Effects of inpatient rehabilitation on health-related quality of life in breast cancer patients. *Onkologie* 24, 268–272

Herrmann C (1997): International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42, 17–41

Horneber M, Fischer I, Dimeo F, Ruffer JU, Weis J (2012): Tumor-assoziierte Fatigue Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 109, 161–172

Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ (2013): Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res* 19, 6074–6083

Howren MB, Lamkin DM, Suls J (2009): Associations of depression with c-reactive Protein, Il-1, and Il-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 71, 171–186

Hoyer J, Margraf J: *Angstdiagnostik: Grundlagen und Testverfahren*; Springer Berlin Heidelberg 2013

Imayama I, Alfano CM, Neuhouser ML, George SM, Smith AW, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Wang C-Y, Duggan C et al. (2013): Weight, inflammation, cancer-related symptoms and health-related quality of life among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 140, 159–176

Joos F: *Vergleich verschiedener Messmethoden zur Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Körperzusammensetzung im Rahmen der „KOLIBRI-Studie“*. med. Diss. Göttingen 2020

Literaturverzeichnis

- Kämmerer U, Schlatterer C, Knoll G (Hrsg.) (2013): Krebszellen lieben Zucker - Patienten brauchen Fett: Gezielt essen für mehr Kraft und Lebensqualität bei Krebserkrankungen, 4. Auflage; Systemed-Verlag, Lünen 2013
- Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD (2004): Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 45, 1116–1123
- Kassianos AP, Raats MM, Gage H, Peacock M (2015): Quality of life and dietary changes among cancer patients: a systematic review. *Qual Life Res* 24, 705–719
- Key TJ (2010): Fruit and vegetables and cancer risk. *Br J Cancer* 104, 6–11
- Klement RJ, Champ CE, Otto C, Kammerer U (2016): Anti-tumor effects of ketogenic diets in mice: A meta-analysis. *PLoS One* 11, e0155050
- Kötter J: Analyse des Ernährungsmusters von Brustkrebspatientinnen vor und nach stationärer Rehabilitation. Med. Diss. Göttingen 2010
- Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A (2007): Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121, 856–862
- Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR (2005): Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab (Lond)* 2, 25
- Mathieson RA, Walberg JL, Gwazdauskas FC, Hinkle DE, Gregg JM (1986): The effect of varying carbohydrate content of a very-low-caloric diet on resting metabolic rate and thyroid hormones. *Metabolism* 35, 394–398
- Maurer GD, Brucker DP, Bahr O, Harter PN, Hattingen E, Walenta S, Mueller-Klieser W, Steinbach JP, Rieger J (2011): Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. *BMC Cancer* 11, 315
- McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M (2011): The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia* 52, e7-e11
- Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB, Malone KE, Reeve BB, Ballard-Barbash R, Bernstein L (2007): Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res* 16, 947–960

Literaturverzeichnis

- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC (1996): C Reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 312, 1061–1065
- Mendoza L: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Tumorpatienten unter besonderer Berücksichtigung krebsassoziierter Fatigue - Analyse eines Kollektivs von 1800 Tumorpatienten in Deutschland. Med. Diss. Göttingen 2015
- Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE (2003): Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 26, 1752–1758
- Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, Du B, Brogi E, Crawford CB, Kopelovich L et al. (2011): Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 4, 1021–1029
- Nakamura K, Tonouchi H, Sasayama A, Ashida K (2018): A ketogenic formula prevents tumor progression and cancer cachexia by attenuating systemic inflammation in colon 26 tumor-bearing mice. *Nutrients* 10, 206
- Nathan PC, Amir E, Abdel-Qadir H (2016): Cardiac outcomes in survivors of pediatric and adult cancers. *Can J Cardiol* 32, 871–880
- Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, Ochs-Balcom HM, Thomson CA, Caan BJ, Tinker LF et al. (2015): Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the Women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 1, 611–621
- Orre IJ, Reinertsen KV, Aukrust P, Dahl AA, Fossa SD, Ueland T, Murison R (2011): Higher levels of fatigue are associated with higher CRP levels in disease-free breast cancer survivors. *J Psychosom Res* 71, 136–141
- Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, Voelker HU, Thiede A, Coy JF (2008): Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer* 8, 122
- Phinney SD, Bistrian BR, Wolfe RR, Blackburn GL (1983): The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: Physical and biochemical adaptation. *Metabolism* 32, 757–768

Literaturverzeichnis

- Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM (2017): Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* 67, 378–397
- Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, Yusuf SW (2017): Radiation-induced cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 19, 22
- Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, Davis JM, Ringel A, Suchindran CM, Hibbeln JR (2016): Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: Analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ* 353, i1246
- Rieger J, Bahr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, Walenta S, Kammerer U, Coy JF, Weller M et al. (2014): ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol* 44, 1843–1852
- Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K (2012): Death causes in breast cancer patients. *Ann Oncol* 23, 604–610
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.) (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014, Brustdrüse C50, 72–76
- Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L (2003): A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 348, 2074–2081
- Saslow L, Daubenmier J, Moskowitz J, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, Ploutz-Snyder R, Goldman V, Cox RM, Mason AE et al. (2017): Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 Diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 7, 304
- Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C (2014): Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl Int* 111, 161–168
- Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kammerer U (2011): Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)* 8, 54

Literaturverzeichnis

- Schwarzer R, Jerusalem M (Hrsg.) (1999): Skalen zur Erfassung von Lehrer- und Schülermerkmalen: Dokumentation der psychometrischen Verfahren im Rahmen der wissenschaftlichen Begleitung des Modellversuchs Selbstwirksame Schulen; R. Schwarzer, Berlin 1999
- Sedjo RL, Byers T, Ganz PA, Colditz GA, Demark-Wahnefried W, Wolin KY, Azrad M, Rock CL (2014): Weight gain prior to entry into a weight-loss intervention study among overweight and obese breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 8, 410
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H et al. (2008): Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359, 229–241
- Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC (2010): The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab (Lond)* 7, 74
- Stiftung Deutsche Krebshilfe: Die blauen Ratgeber - Ernährung bei Krebs, Bonn 2017
- Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, Gravaghi C, Yantiss RK, Zhou XK, Blaho VA, Hla T, Yang P et al. (2011): Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res (Phila)* 4, 329–346
- Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, Kopelovich L, Hudis CA, Dannenberg AJ (2012): Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer Discov* 2, 356–365
- Tsai H-Y, Kuo RN-C, Chung K-p (2017): Quality of life of breast cancer survivors following breast-conserving therapy versus mastectomy: A multicenter study in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 47, 909–918
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R (2009): Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16, 1103–1123
- Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, Kraemer WJ, Bibus DM, Fernandez ML, Feinman RD (2009): Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 44, 297–309

Literaturverzeichnis

Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, Kraemer WJ (2002): Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 51, 864–870

Wälte D, Ludwig-Becker F, Brandenburg U, Saß H, Petzold E, Kröger F. (1999): Veränderung der kognitiven Selbstregulation bei psychosomatischen Patienten im Verlauf stationärer Psychotherapie - Eine kontrollierte Studie. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 471–472

Worm N (2012): Mehr Fett: Warum die etablierten Ernährungsempfehlungen nicht haltbar und potentiell gefährlich sind. *Ernaehr & Med* 27, 57–63

Worm N, Lemberger H, Mangiameli F (2011): Ernährungsstrategie bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom. *Gynaekol Endokrinol* 9, 102–108

Danksagung

Danksagung

Allen voran möchte ich mich bei Prof. Dr. Reuss-Borst bedanken für das Ermöglichen und die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Weiterhin danke ich ihrer Study-Nurse Raphaela Kuhn und der Ernährungsassistentin Susanne Reidelbach für das Bereitstellen der gesammelten Daten aus der KOLIBRI-Studie. Ein herzlicher Dank geht zudem an Prof. Dr. Kämmerer, die mir mehrfach mit Rat zur Seite stand und an das Team des Instituts für medizinische Statistik in Göttingen für die Einführung in das Gebiet der Statistik.