

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

Ketogene Ernährung und Wasserfasten – metabolische Effizienz und Einfluss auf das Nierenvolumen von ADPKD-Patient*innen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Adrian Kühn
aus Bensheim

promoviert am 27. Juli 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. R. U. Müller
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. S. Bianzano

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Univ.-Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller
Frau Dr. Sadrija Cukoski
Herr Benjamin Rosswinkel (statistische Beratung, IMSB)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die im Studienzentrum der Klinik II für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln durchgeführten Untersuchungen habe ich unter Aufsicht der Studienärzt*innen Frau Dr. Sadrija Cukoski, Herr Dr. Christoph Lindemann und vertretungsweise Frau Dr. Polina Todorova vorgenommen. Insbesondere Blutentnahmen, Messen der Vitalparameter, EKG-Schreiben, Wiegen der Proband*innen, Durchführen der Ketosemessungen in Atem, Kapillarblut und Urin und die Aufbereitung der Proben bis zum Einfrieren und organisatorische Aufgaben wurden von mir und Frau Theresa Brecht durchgeführt. Unterstützung erhielten wir dabei von Mitarbeiterinnen des Studienzentrums, insbesondere Frau Cornelia Böhme. Frau Brecht hat als Studentin der Ernährungswissenschaften die Daten aus der Studie für ihre Masterarbeit mit dem Titel „Machbarkeit ketogener diätetischer Interventionen bei Patient*innen mit autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) – Daten der KETO-ADPKD-Studie“ verwendet und diese 2022 veröffentlicht. Die MRT-Untersuchungen führten die Mitarbeiter*innen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Köln durch. Die Nierenvolumina wurden von Frau Dr. Sita Arjune und Frau Dr. Franziska Meyer mit der Software Intellispace Portal ausgemessen und berechnet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 18.12.2025

Unterschrift:

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller, meinen herzlichen Dank aussprechen. Seine schnelle und richtungsweisende Hilfestellung sowie die fachliche und persönliche Förderung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit und meiner beruflichen Entwicklung beigetragen. Besonders schätze ich, dass er mir durch die Teilhabe an diesem Projekt und seiner Forschungsgruppe wertvolle Einblicke in wissenschaftliches Arbeiten gegeben hat.

Ebenso danke ich den Studienärzt*innen Dr. Christoph Lindemann und Dr. Sadrija Cukoski für die stets gut gelaunte und konstruktive Zusammenarbeit sowohl während der Studie als auch im Rahmen der Publikation der Ergebnisse. Ihre Unterstützung und Motivation haben den Arbeitsprozess sehr bereichert.

Mein Dank gilt außerdem dem Zweitgutachter für die wertvollen Anregungen und fachliche Begutachtung meiner Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an die Mitarbeiterinnen des Studienzentrums, die mich durch organisatorische Unterstützung, Vertretung und ihr Engagement entscheidende Arbeit in der Durchführung dieser Studie geleistet haben.

Sehr herzlich möchte ich mich bei den Teilnehmenden der Studie bedanken für ihre Zeit und Mühen, von denen die Forschung zu ADPKD profitiert.

Abschließend danke ich meiner Freundin und meiner Familie für Ihre kontinuierliche Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Motivation während der gesamten Zeit dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	12
2.1. Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung	12
2.1.1. Molekulare Grundlagen	12
2.1.2. Manifestation der Erkrankung	13
2.1.3. Prädiktion des Outcomes	14
2.1.4. Therapie der Erkrankung	14
2.2. Ketogene Ernährungsinterventionen	15
2.2.1. Definition	15
2.2.2. Biochemische Grundlagen	16
2.2.3. Anwendungsgebiete	16
2.2.4. Nachteilige Auswirkungen	17
2.3. Ketogene Ernährungsformen bei ADPKD	17
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	19
3. MATERIAL UND METHODEN	20
3.1. Studiendesign	20
3.2. Studienablauf	22
3.3. Diäten	23
3.4. Assessments	24
3.4.1. Materialien	25
3.4.2. Definition der Grenzwerte für Ketose	25
3.4.3. Statistische Auswertung	26
4. ERGEBNISSE	27

4.1.	Grundmerkmale der Kohorte	27
4.2.	Ausmaß der Ketose	28
4.2.1.	Aceton im Atem im Verlauf	28
(1)	Kontrollgruppe	28
(2)	Ketogene Gruppe	29
(3)	Wasserfastengruppe	30
4.2.2.	Vergleich der Atemmittelwerte	31
4.2.3.	Erreichen definierter Grenzwerte in Atemmessungen	31
4.2.4.	BHB im Kapillarblut	31
4.2.5.	Korrelation zwischen Aceton im Atem und BHB im Kapillarblut	33
4.2.6.	Exploration möglicher Cutoff-Werte	35
4.3.	Entwicklung des Nierenvolumens	36
4.3.1.	Diätphase	36
(1)	Betrachtung von Subgruppen	38
(a)	Definition der Subgruppen (SG)	38
(b)	Subgruppenanalyse	39
4.3.2.	Nachbeobachtungsphase	40
4.3.3.	Moderationseffekte	40
(1)	Nierenvolumen	41
(2)	Nierenfunktion	42
(3)	BMI	43
(4)	Alter	44
(5)	Geschlecht	44
(6)	Ketose	45
(7)	Trennen der Moderationseffekte	45
5.	DISKUSSION	46
5.1.	Sind ketogene Diät und dreitägiges Wasserfasten geeignet, in ADPKD-Patient*innen eine Ketose zu induzieren?	46
5.2.	Entwicklung des Nierenvolumens	47
5.3.	Limitationen	52
6.	LITERATURVERZEICHNIS	54
7.	ANHANG	60
7.1.	Tagebücher	60

7.1.1.	Kontrollgruppe	60
7.1.2.	Ketogene Diät	61
7.1.3.	Wasserfasten	62
7.2.	Koordinaten der ROC-Kurven	63
7.2.1.	BHB im Kapillarblut	63
7.2.2.	Aceton im Atem	64
7.3.	Analysentabelle	65
7.4.	Abbildungsverzeichnis	68
7.5.	Tabellenverzeichnis	69
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	69

Abkürzungsverzeichnis

Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ADPKD	engl. <i>Autosomal dominant polycystic kidney disease</i> (Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung)
Ad libitum	lat. (nach Belieben)
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	engl. <i>area under the curve</i> (Fläche unter der Kurve)
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	engl. <i>cyclic adenosine monophosphate</i> (zyklisches Adenosinmonophosphat)
CKD	engl. <i>Chronic Kidney Disease</i> (Chronische Nierenkrankheit)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
BHB	β-Hydroxybutyrat, 3-Hydroxybutyrat
eGFR	engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i> (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
<i>et al.</i>	lat. <i>et alii/aliae</i> (und andere)
HCA ₂	engl. <i>Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2</i>
htTKV	engl. <i>height-adjusted total kidney volume</i> (körpergrößenadjustiertes Nierengesamtvolumen)
ID	Identifikationsnummer
KD	ketogene Diät
KG	Kontrollgruppe
LGIT	engl. <i>Low glycemic index treatment</i> (Niedrig-glykämische Index-Therapie)
M	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	engl. <i>mammalian Target of Rapamycin</i>
mTORC1/mTORC2	engl. <i>mammalian Target of Rapamycin Complex 1/2</i>
PKD1/PKD2	engl. <i>Polycystic Kidney Disease 1/2</i> (Gene)
ppm	engl. parts per million (Anteile pro Million)
PROPKD	Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease
Q1	erstes Quartil
Q3	drittes Quartil
ROC	engl. <i>Receiver Operating Characteristic</i> (Operationscharakteristik eines Beobachters)

SG	Subgruppe
TKV	engl. <i>total kidney volume</i> (Nierengesamtvolumen)
TSC1/TSC2	Tuberöser Sklerosekomplex 1/2
V1/2/3/4/5/6	Visite 1/2/3/4/5/6
WF	Wasserfasten
$\tilde{x}$	Median

1. Zusammenfassung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine genetische Erkrankung, die sich durch lebenslang wachsende Nierenzysten und eine bis hin zum Nierenversagen abnehmende Nierenfunktion auszeichnet. Die einzige derzeit zugelassene Therapie mittels Tolvaptan wird nicht allen Patient*innen empfohlen und kann den Krankheitsverlauf lediglich verlangsamen. Verschiedene Tierversuche konnten jedoch sogar eine Verbesserung der Nierenfunktion und eine Umkehr des Nierenwachstums durch ketogene Ernährungsformen zeigen. Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde in der Klinik II für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln eine klinische Studie mit 66 Teilnehmenden durchgeführt, welche die Auswirkungen einer klassischen ketogenen Ernährung sowie dreimaligem jeweils dreitägigem Wasserfasten über eine Interventionsdauer von drei Monaten untersuchte. Die vorliegende Arbeit untersucht die dabei induzierte Ketose und ihren Einfluss auf das körpergrößenadjustierte Nierenvolumen (height adjusted total kidney volume, htTKV) als wichtigen Progressionsmarker der Erkrankung. Es wurde geprüft, ob die Ernährungsinterventionen den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können und welche individuellen Faktoren die Wirksamkeit der Diäten beeinflussen. Es zeigte sich eine konstante moderate Ketose der ketogenen Gruppe während der Interventionsphase und eine sehr starke Ketose der Wasserfastengruppe während der Fastenperioden. Die zwischen den Fastenperioden liegenden Werte entsprachen denen der Kontrollgruppe. Die gemessenen Ketoseparameter korrelieren miteinander und sind geeignet, einen ketogenen Zustand nachzuweisen. Nicht alle Teilnehmenden erreichten Grenzwerte einer relevanten Ketose, was auf eine im Einzelfall eingeschränkte Adhärenz hindeutet.

Das Nierenvolumen der Kontrollgruppe nahm während der Interventionsphase dem erwarteten Krankheitsverlauf entsprechend zu. Die Wasserfastengruppe zeigte eine geringere Zunahme. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,236$). Hingegen zeigte die ketogene Gruppe eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Nierenvolumenabnahme ($p = 0,048$). Das Ausmaß der Ketose innerhalb der ketogenen Gruppe zeigte keine signifikante Korrelation mit dem Ausmaß der Nierenvolumenabnahme. Dennoch konnte die Auswahl verschiedener Subgruppen, die sich durch strengere Auswahlkriterien im Sinne höherer Ketosewerte auszeichnen, einen stärkeren Effekt auf das Nierenvolumen nachweisen. Als Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf die Diätumstellung wurde zudem ein großes Ausgangsnierenvolumen identifiziert.

Zur Bestätigung dieser Ergebnisse und zur Untersuchung der langfristigen Auswirkungen sind weitere klinische Studien mit mehrjähriger Dauer notwendig. Diese ersten wichtigen Ergebnisse geben Hoffnung auf eine durchführbare Ernährungstherapie, die das Nierenvolumen von ADPKD-Patient*innen positiv beeinflussen kann.

2. Einleitung

2.1. Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) stellt mit einem Anteil von 5-10% unter den Patient*innen mit Nierenversagen die häufigste monogenetische Ursache dauerhaft dialysepflichtiger Nierenerkrankungen im Erwachsenenalter dar.¹ Jedes 400. bis 1000. Neugeborene trägt die entsprechenden Gendefekte,¹ was die Lebenserwartung je nach Genotyp um bis zu 25 Jahre verkürzt.²

2.1.1. Molekulare Grundlagen

Die häufigsten Gendefekte finden sich in den Genen *Polycystic Kidney Disease 1 (PKD1)*, wodurch etwa 85% der Fälle verursacht werden, und *Polycystic Kidney Disease 2 (PKD2)*, dessen Mutation fast alle restlichen Fälle begründet. Diese kodieren für die Proteine Polycystin-1 bzw. -2, die in den primären Zilien der Tubuluszellen lokalisiert sind. Primäre Zilien sind unbewegliche Ausstülpungen der Zellmembran der Tubuluszellen, die in das Tubuluslumen ragen. Als mechanosensorische Organellen dienen sie unter anderem der Detektion von Harnfluss und Tragen zur Regulation der Zellproliferation und Differenzierung bei. Ihre Fehlfunktion führt zu veränderten Signalwegen in den Tubuluszellen.³ Zu nennen ist dabei unter anderem ein erhöhter intrazellulärer Spiegel von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), der u.a. durch ein im Rahmen der Ziliopathie vermindertes Calciumsignal zustande kommt und in vermehrter Flüssigkeitssekretion in das Tubuluslumen resultiert. Außerdem ist der *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) Signalweg pathologisch aktiviert.⁴ mTOR ist eine Serin/Threonin-Proteinkinase, die eine Untereinheit der Proteinkomplexe *mammalian Target of Rapamycin Complex 1* und *2* (mTORC1 und mTORC2) bildet.⁵ Polycystine interagieren mit dem Komplex aus Tuberösem Sklerosekomplex 1 und 2 (TSC1-TSC2-Komplex). Aufgrund des Polycystindefekts fällt die Hemmung von mTORC1 durch den TSC1-TSC2-Komplex geringer aus.⁶ Es resultiert eine erhöhte mTOR-Aktivität, wodurch es zu einem dysregulierten Fettstoffwechsel, vermehrter Proliferation und gehemmter Autophagie und somit zum Wachstum der Nierenzysten kommt.^{5,7}

Die so entstandenen Nierenzystenzellen weisen einen veränderten Glukosestoffwechsel auf,⁸ der auch bei einer Vielzahl von Karzinomen vorliegt und dort als Warburg-Effekt bezeichnet wird.⁹ Dabei wird Glukose nur zu einem sehr geringen Anteil zur effizienten Energiegewinnung über Glykolyse, Pyruvatdehydrogenase-Reaktion und Citratzyklus in die Atmungskette eingeschleust, sondern trotz ausreichenden Sauerstoffangebots und funktionierender Mitochondrien zu Laktat verstoffwechselt. Aufgrund des immensen Umsatzes von Glukose wird dabei dennoch genug Energie in Form von ATP gewonnen. Entstehende Zwischenprodukte können zudem zur Synthese von Nukleotiden, Aminosäuren und Lipiden genutzt werden und ermöglichen so eine schnelle Proliferation der zystenauskleidenden Epithelzellen.⁸

2.1.2. Manifestation der Erkrankung

Erste Symptome treten meist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf. Hier spielen vor allem Flankenschmerzen, Hämaturie, renale Hypertonie und letztlich eine progrediente Nierenfunktionseinschränkung eine Rolle. Aber auch extrarenale Manifestationen wie Leberzysten, intrakranielle Aneurysmen und Kolondivertikulose sind häufig und erhöhen die Krankheitslast der Betroffenen.¹ Bei einer jährlichen Nierenvolumenzunahme von etwa 5%¹⁰ können polyzystische Nieren ein Gewicht von 9 Kilogramm und mehr erreichen.¹¹ Schließlich ist etwa die Hälfte der ADPKD-Patient*innen ab einem Alter von 58 Jahren auf eine Nierenersatztherapie angewiesen;¹² mit 70 Jahren sind es bereits 75%.¹³

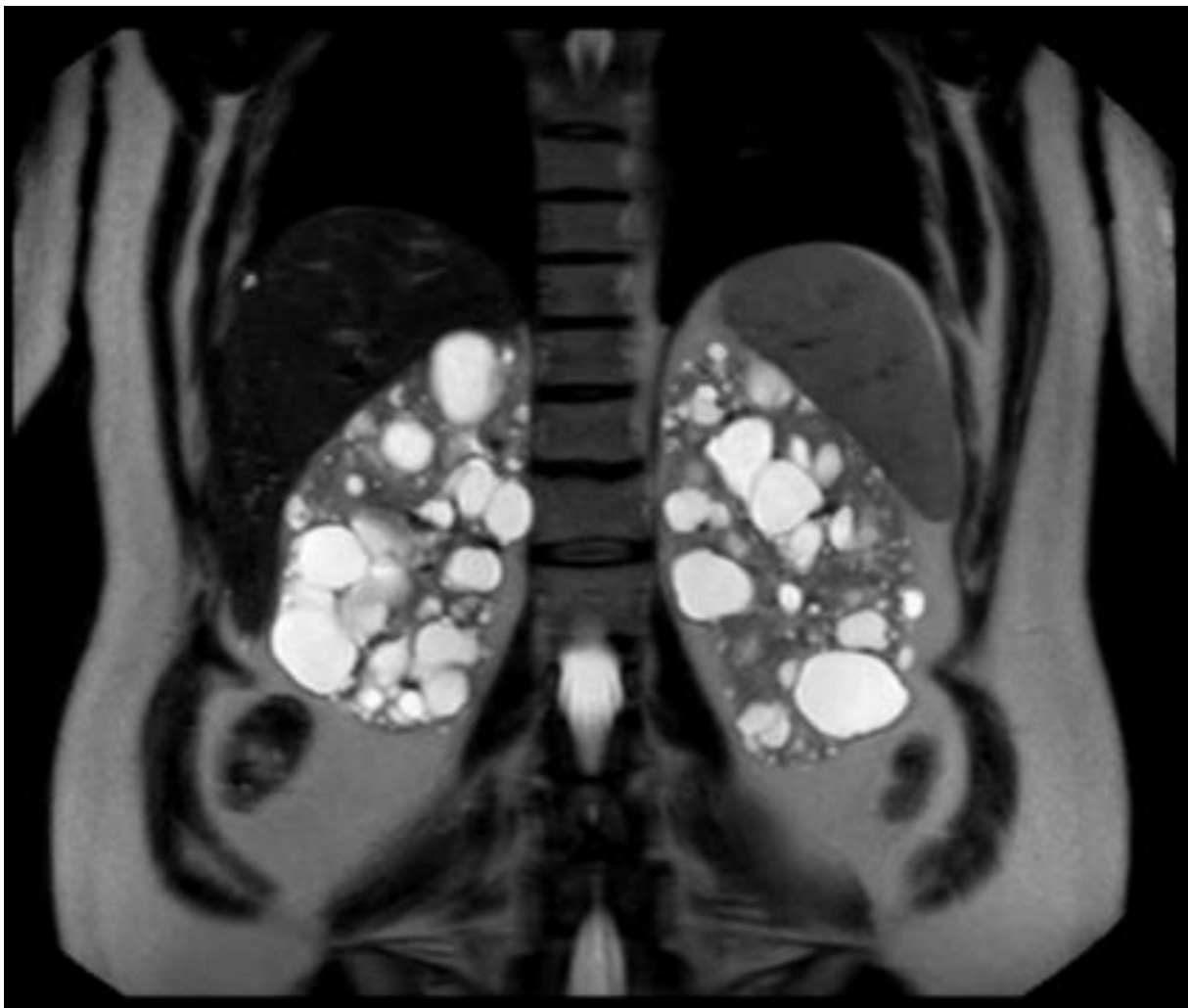


Abbildung 1: Aufnahme polyzystischer Nieren in der Magnetresonanztomographie (MRT)

In beiden Nieren sind multiple Zysten als typische Ausprägung der ADPKD zu erkennen. Die Aufnahme wurde freundlicherweise durch das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Köln zur Verfügung gestellt.

2.1.3. Prädiktion des Outcomes

Zur Prognoseeinschätzung von ADPKD-Patient*innen haben sich mehrere Instrumente etabliert:

Zum einen spielt die Genotypisierung eine Rolle. Insbesondere trunkierende PKD1-Mutationen gehen häufig mit einem schnellen Krankheitsprogress einher. Zum anderen sind klinische Parameter wesentlich, allen voran das Nierenvolumen, da es schon vor dem Verlust der Nierenfunktion steigt und entsprechend früher mit dem Krankheitsprogress korreliert.¹⁴ Die Mayo-Klassifikation¹⁵ teilt Patient*innen anhand ihres körpergrößenadjustierten Nierengesamtvolumens und Alters in fünf Klassen (1A-E) ein, die eine entsprechende Prognose hinsichtlich des Nierenwachstums und der Nierenfunktion erlauben.

Der Predicting Renal Outcome in Polycystic Kidney Disease-Score (PROPKD-Score) kombiniert klinische Parameter und den Genotyp und schätzt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Nierenversagens ein.

Parameter	Punkte
männliches Geschlecht	1
arterielle Hypertonie vor dem 35. Lebensjahr	2
urologische Komplikationen vor dem 35. Lebensjahr	2
Mutation	
PKD2-Mutation	0
non-trunkierende PKD1-Mutation	2
trunkierende PKD1-Mutation	4

Tabelle 1: PROPKD-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Nierenversagens
Interpretation: 0-3 Punkte: niedriges Risiko, 4-6 Punkte: intermediäres Risiko, 7-9 Punkte: hohes Risiko für das Auftreten der Dialysepflichtigkeit vor dem 60. Lebensjahr

2.1.4. Therapie der Erkrankung

Therapeutisch kommen supportive Maßnahmen zum Erhalt der Lebensqualität wie eine individuelle Schmerztherapie zum Einsatz. Komplikationen wie Nierensteine, Zysteninfekte und Einblutungen können konservative, interventionelle oder auch operative Maßnahmen erforderlich machen. Um den Krankheitsprogress selbst positiv zu beeinflussen, steht vor allem eine strikte Blutdruckeinstellung im Fokus. Patient*innen werden zu einem deutlich reduzierten Salzkonsum und einer ausreichenden Trinkmenge angehalten. Die einzige derzeit in Deutschland zugelassene spezifische medikamentöse Therapie besteht in der Einnahme von Tolvaptan. Als selektiver Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonist senkt es die ADH-induzierte cAMP-Produktion, erhöht somit die Harnausscheidung und hemmt Proliferation und Flüssigkeitssekretion der Zystenepithelzellen, sodass der Verlust der Nierenfunktion signifikant verlangsamt werden kann.¹⁶ Dies wird aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen wie

Polydipsie, Polyurie, Nykturie, Kopfschmerzen, Diarrhoe und Ermüdung sowie der potenziellen Hepatotoxizität nur Patient*innen mit schnellem Krankheitsprogress empfohlen¹⁷ Für etwa ein Viertel der Patient*innen aus der TEMPO 3:4-Studie waren Polyurie-assoziierte Nebenwirkungen Grund für Ihren Therapieabbruch.¹⁸ Ein potenzieller Anstieg der Lebertransaminasen macht zu Beginn der Einnahme monatliche und im Verlauf quartalsweise Laborkontrollen erforderlich und kann ebenfalls limitierend sein.¹⁹ Grundsätzlich stellen die Kosten der medizinischen Betreuung und im späteren Verlauf notwendiger Dialyse- oder Transplantationsverfahren eine große Belastung für das Gesundheitssystem dar. Die jährlichen Medikamentenkosten für Tolvaptan belaufen sich dabei auf über 20.000 €, ²⁰ spätere Dialysenkosten auf jährlich mehr als 50.000 €. ²¹ Trotz des überwiegenden Nutzens der Einnahme für eine Vielzahl der Patient*innen sind somit dringend alternative Therapieoptionen für die Behandlung der ADPKD gefragt.

Als weiterer potenzieller Angriffspunkt für eine Therapie zeigte sich die Inhibition des pathologisch aktivierten mTOR-Signalwegs durch Rapamycin in Tiermodellen vielversprechend und konnte dort sowohl das Zystenwachstum hemmen sowie die Nierenfunktion verbessern.²² In klinischen Studien am Menschen konnten diese Effekte jedoch nicht beobachtet werden, vermutlich da extrarenale Nebenwirkungen die sicher anwendbare Dosis limitieren.²³ Eine nichtmedikamentöse Möglichkeit der mTOR-Inhibition besteht in diätetischen Maßnahmen wie einer Kalorienrestriktion, die sich ebenfalls im Tiermodell als wirksam erwies und die Krankheitslast der behandelten Tiere verminderte.^{4,24}

2.2. Ketogene Ernährungsinterventionen

2.2.1. Definition

Ketogene Ernährungsformen, auch als ketogene Diäten bezeichnet, sind Diätansätze, die den Körper in einen Zustand der Ketose versetzen. Dabei nutzt der Körper aufgrund stark verminderter Zufuhr von Kohlenhydraten Fettsäuren als Hauptenergiequelle. Verschiedene Methoden erreichen diesen Zustand: Bei der klassischen ketogenen Diät werden je nach Energiebedarf 20-30 Gramm Kohlenhydrate pro Tag mit einem Gewichtsverhältnis von Fett zu Kohlenhydraten und Proteinen von 4:1 oder 3:1 zugeführt, wodurch der Körper etwa 90% seiner Energie aus Fetten bezieht.²⁵ Modifizierte Formen wie die Atkins-Diät oder die Niedrigglykämische Index-Therapie (LGIT) zeichnen sich durch andere Makronährstoffverhältnisse aus und versprechen höhere Flexibilität und besseren Geschmack.^{25,26} Auch Fasten, also der teilweise oder vollständige Verzicht auf Nahrung für einen bestimmten Zeitraum, kann zur Ketoseinduktion führen.

2.2.2. Biochemische Grundlagen

Der menschliche Körper benötigt unter klassischer westlicher Ernährung etwa 180 g Glukose pro Tag, um im Glukosestoffwechsel insbesondere Gehirn, Erythrozyten und Niere mit Energie versorgen zu können.²⁷ Bei einem Unterangebot an Kohlenhydraten in der Nahrung greift er zuerst auf seine Glykogenspeicher und die Glukoneogenese zurück.²⁷ Oxalacetat wird dabei zur Glukoneogenese verwendet und steht somit nicht mehr dem Citratzyklus zur Verfügung, der deshalb vermindert abläuft. Das in der β -Oxidation der Fettsäuren entstandene Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) kumuliert in den Hepatozyten und wird dann zu den Ketonkörpern Acetoacetat und 3-Hydroxybutyrat (β -Hydroxybutyrat, BHB) umgebaut. Über das Blut gelangen sie in extrahepatische Gewebe, die sie wiederum in Acetyl-CoA umwandeln, in den dortigen Citratzyklus einschleusen und so zur Energiegewinnung nutzen können. Acetoacetat kann spontan zu Aceton decarboxylieren, welches keinen energetischen Nutzen hat, sondern abgeatmet oder im Harn ausgeschieden wird.²⁷ Die entstehenden Ketonkörper lassen sich somit in Blut, Atem und Urin nachweisen. Ihre Konzentrationen geben Aufschluss auf das Ausmaß der Ketose.

Abzugrenzen von der hier besprochenen Ketose ist die Ketoazidose, die als Folge von absolutem Insulinmangel, insb. bei Diabetes mellitus Typ 1, auftritt.²⁷ Daraus resultiert ein intrazellulärer Kohlenhydratmangel, den der Körper mit übermäßiger Produktion saurer Ketonkörper bis hin zur Azidose versucht auszugleichen. Unter ketogener Ernährung kommt es aufgrund der geringen Kohlenhydratzufuhr und Glukoneogenese sowie ohne absoluten Insulinmangel nicht zu einer solchen metabolischen Dysregulation.

2.2.3. Anwendungsgebiete

Schon seit über 100 Jahren ist die klassische ketogene Diät mit ihren Modifikationen ein Therapieansatz für Epilepsie²⁸ und wird bei therapierefraktären Formen im Kindesalter empfohlen.²⁵ Dabei wird unter anderem der antikonvulsive Effekt der Ketonkörper selbst genutzt.²⁹ Auch für die Therapie anderer Krankheiten wie Alzheimer oder verschiedenen Krebsformen liefern vielversprechende Studien Hinweise.^{30–32} Ebenso zur Gewichtsreduktion und als Trendernährung findet sie Anwendung.

Die verschiedenen Formen des Fastens konnten bereits allgemeine Vorteile wie verringerte Inflammation³³ und gesteigertes Wohlbefinden,³⁴ aber auch krankheitsspezifische Vorteile beispielsweise bei Bluthochdruck,³⁵ rheumatoider Arthritis,³⁶ dem metabolischen Syndrom,³⁷ chronischem Schmerz³⁸ und Fibromyalgie³⁹ aufzeigen.

2.2.4. Nachteilige Auswirkungen

In der ersten Woche nach Diätbeginn kann die sogenannte „Keto-Grippe“ auftreten. Diese zeichnet sich durch Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten und Abgeschlagenheit aus.^{40,41} Grund dafür sind vermehrte Wasser- und Natriumausscheidung⁴² bei sinkendem Insulinspiegel. Elektrolytsubstitution kann diese Symptome lindern. Gleichzeitig kommt es durch reduziertes Nahrungsvolumen und erhöhten Fettgehalt häufig zu gastrointestinalen Beschwerden.^{41,43}

Bei *Lean Mass Hyper-Respondern (LMHR)*, meist schlanken Personen, kann eine kohlenhydratarme Ernährung zu einem starken Anstieg des LDL- und HDL-Cholesterins führen. Die atherogene Wirkung dieser Veränderungen ist noch unklar.^{44,45} Ernährungsanpassung oder lipidsenkende Medikamente können zur Therapie dieser Hyperlipidämien verwendet werden.⁴¹

Zudem ist das Risiko für Nierensteine aus Harnsäure und Calciumoxalat erhöht, was durch die erhöhte Calcium- und verminderte Citratausscheidung bei Ketonkörper-bedingter Azidose hervorgerufen wird.^{46,47} Das vermehrte Auftreten von Nierensteinen ist speziell für ADPKD-Patient*innen relevant, da diese das Fortschreiten der Zystenbildung provozieren.⁴⁸

Da die Stoffwechsellage beim Fasten der während einer klassischen ketogenen Diät stark ähnelt, sind auch die Nebenwirkungen und Komplikationen entsprechend. Aufgrund des absoluten Mangels an zugeführter Energie, kommt es zudem deutlich häufiger zu Hunger und je nach Dauer zu starker Gewichtsabnahme.

Bei bestimmten Stoffwechselstörungen sind ketogene Diäten kontraindiziert. Zu nennen sind beispielsweise Pyruvat-Carboxylase-Mangel, Carnitinmangel und β -Oxidationsdefekte.⁴⁹

2.3. Ketogene Ernährungsformen bei ADPKD

Mehrere Studien konnten bereits in Tiermodellen nachweisen, dass eine Kalorienrestriktion bei ADPKD das Nierenwachstum verlangsamen und Nierenfunktion erhalten kann.^{4,24,50} Eine im Jahr 2019 publizierte Studie von Torres *et al.*⁵¹ konnte zeigen, dass diese Kalorienrestriktion im Mausmodell zur Ketogenese führte. Sie untersuchten daraufhin verschiedene ketoseinduzierende Diäten an PKD-Tiermodellen und konnte zeigen, dass sowohl intermittierendes Fasten (acht Stunden essen, 16 Stunden fasten), akutes Fasten (48 Stunden) sowie eine ketogene Diät die Proliferation und Fibrosierung in Zystennieren hemmen und somit positive Auswirkungen auf Nierengröße und Nierenfunktion haben können. Positive Effekte konnten sogar bei alleiniger Supplementation von β -Hydroxybuttersäure ohne Ernährungsumstellung beobachtet werden. Zwei weitere Tiermodellstudien konnten die Wirksamkeit von BHB bestätigen.^{52,53}

Für diese Erfolge sind mehrere zugrundeliegende Mechanismen denkbar: Die Zystenepithelzellen sind wie bereits beschrieben metabolisch unflexibel. Aufgrund ihres veränderten

Glukosestoffwechsels im Sinne des Warburg-Effekts sind sie abhängig von hohem Glukoseumsatz. Passend dazu konnte bereits gezeigt werden, dass hohe Glukosespiegel mit einer schnelleren Krankheitsprogression vergesellschaftet sind.⁵⁴ Ketogene Ernährungsformen können diese jedoch relevant senken^{48,49} und somit hemmend auf das Zystenwachstum wirken.⁵¹

Ein weiterer positiver Effekt ketogener Diäten ist die Akkumulation von Fettsäuren in Zystennierenzellen, die dieses große Angebot aufgrund ihres veränderten Stoffwechsels nicht umsetzen können und möglicherweise an der Lipotoxizität zugrunde gehen.⁵¹

Verschiedene Signalwege spielen zudem eine Rolle: Zum einen ist der Ketonkörper BHB selbst ein Ligand des G-Protein-gekoppelten Rezeptors *Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2* (HCA₂).⁵⁷ Bereits Niacin, ebenfalls Ligand dieses Rezeptors, zeigte im Tiermodell einen positiven Einfluss auf Zystennieren.⁵⁸ Diese Wirkung basiert auf der Senkung der intrazellulären cAMP-Spiegel,⁵⁷ ähnlich der Wirkungsweise von Tolvaptan. Zum anderen resultiert das verringerte Glukoseangebot in einem geringeren Verhältnis von Adenosintriphosphat (ATP) zu Adenosinmonophosphat (AMP) in den pathologischen Zellen. Die Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase (AMPK) wird folglich sensitiv hochreguliert und inhibiert den entscheidenden mTOR-Signalweg.⁵⁹

Neben diesen präklinischen Daten gibt es mittlerweile Ergebnisse der ersten klinischen Studien: So zeigten Testa *et al.*,⁵⁶ dass eine modifizierte Atkins-Diät für die drei teilnehmenden ADPKD-Patient*innen machbar war und den Blutzuckerspiegel sowie den Blutdruck senken konnte, jedoch innerhalb der drei Interventionsmonate keine Auswirkungen auf Nierengröße und -funktion hatte. Die Teilnehmenden der von Strubl *et al.*⁶⁰ durchgeführten retrospektiven Fallserie empfanden sowohl eine ketogene Diät als auch intermittierendes Fasten als machbar und meldeten Verbesserungen ihres allgemeinen Wohlbefindens, des Blutdrucks und des Gewichts. Hopp *et al.*⁵⁰ untersuchten Kalorienrestriktion und intermittierendes Fasten an übergewichtigen ADPKD-Patient*innen. Beide Diäten waren machbar und zeigten eine Gewichtsreduktion sowie ein eher verlangsamtes Nierenzystenwachstum ohne statistische Signifikanz. Bruen *et al.*⁵⁵ entwarfen ein Ernährungsprogramm namens Ren.Nu, eine pflanzlich orientierte ketogene Diät. In einem Betatest minderte sie Glukosespiegel, Gewicht, Flankenschmerzen und Abgeschlagenheit der ADPKD-Patient*innen und ließ einen Aufwärtstrend der Nierenfunktion vermuten. Oehm *et al.*⁶¹ untersuchten in einer Studie mit zweiwöchiger Intervention an zehn Proband*innen eine klassische ketogene Diät und akutes Fasten. Beide führten zu Ketogenese, einer Reduktion des Lebervolumens und einem nicht signifikanten Trend hin zu geringerem Nierenvolumen.

Diese vielsprechenden Ergebnisse aus Tierversuchen und den genannten ersten klinischen Studien geben Hoffnung auf eine Therapie durch ketogene Ernährungsformen. Sie fanden bereits Eingang in die aktuellen KDIGO-Leitlinien,⁶² die das Thema aufgreifen. Eine

Empfehlung für die ketogene Diät wird dort jedoch (noch) nicht ausgesprochen, da bislang belastbare Daten aus großen, langfristigen Studien fehlen.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Unter der Leitung von Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller und Dr. Franziska Grundmann wurde in der Medizinischen Klinik II der Uniklinik Köln eine randomisiert-kontrollierte Studie mit dem Namen „Keto-ADPKD“⁶³ durchgeführt. Sie untersuchte eine klassische ketogene Ernährung und dreitägiges Wasserfasten. Dabei wurden sowohl die Machbarkeit der Diäten als auch ihre Auswirkungen auf Nierenvolumen, Nierenfunktion, Lebervolumen, Gewicht, Blutdruck und weitere Parameter untersucht.

Während meiner aktiven Mitarbeit an dieser Studie habe ich mich in den Analysen insbesondere auf die biochemische Effizienz, d.h. Ketoselevel und den Effekt auf das Nierenvolumen konzentriert, um die folgenden Hypothesen *en detail* zu überprüfen.

1. Eine ketogene Diät oder dreitägiges Wasserfasten sind für ADPKD-Patient*innen geeignet, um eine messbare Ketose zu induzieren.
2. Eine ketogene Diät oder dreitägiges Wasserfasten bewirken eine Abnahme des Nierenvolumens bei ADPKD-Patient*innen.

Zudem erfolgen explorative Analysen. Dazu zählt die Untersuchung möglicher Ketosegrenzwerte, Moderationseffekte auf die Nierenvolumenveränderung sowie ihre Korrelation mit der erreichten Ketose.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

„Keto-ADPKD“ ist eine randomisiert kontrollierte Studie. In zwei Interventionsgruppen wurden über drei Monate eine klassische ketogene Diät (KD) oder monatlich dreitägiges Wasserfasten (WF) durchgeführt. Eine Kontrollgruppe (KG) nahm keine Ernährungsanpassung vor.

Die Rekrutierung der Proband*innen erfolgte telefonisch über das ADPKD-Register⁶⁴ der Abteilung Klinik II für Innere Medizin der Universitätsklinik Köln und ADPKD-Selbsthilfegruppen. Eingeschlossen werden konnten ADPKD-Patient*innen zwischen 18 und 60 Jahren, deren genetische Analyse, Familienanamnese oder klinische Parameter einen eher schnellen Verlauf ihrer Erkrankung vermuten ließen.

Die Einschlusskriterien lauteten:

- männliche und weibliche ADPKD-Patient*innen, basierend auf Genetik oder Bildgebung, zwischen 18 und 60 Jahren
- Indikatoren für einen schnell fortschreitenden Verlauf:
 - Mayo-Klasse 1C-E¹⁵
 - trunkierende PKD1-Mutation
 - Auftreten von Arterieller Hypertonie oder urologischen Symptomen vor dem 35. Lebensjahr
 - erst- oder zweitgradige Familienangehörige mit Erreichen eines terminalen Nierenversagens vor dem 60. Lebensjahres
 - Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um mehr als 2,5 ml/min/Jahr, basierend auf mindestens vier Serum-Kreatinin-Werten innerhalb der letzten vier Jahre mit einem Mindestabstand von sechs Monaten zwischen den Messungen
 - PROPKD-Score⁶⁵ > 6
- Chronische Nierenerkrankung (CKD) in den Stadien G1-3, basierend auf eGFR (nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI))
- schriftliche Einwilligungserklärung

Zum Ausschluss führten:

- Untergewicht oder starkes Übergewicht, definiert durch einen Body-Mass-Index (BMI) $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ bzw. $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- ketogene Ernährung für mehr als zwei Wochen innerhalb der letzten sechs Monate
- Teilnahme an einem Gewichtsverlustprogramm innerhalb der letzten sechs Monate
- vegane Ernährung

- Einnahme von Tolvaptan oder Somatostatin-Analoga innerhalb der letzten sechs Monate
- Unfähigkeit zur Einwilligung
- Bedingungen, die die Durchführung einer ketogenen Ernährung verbieten (beispielsweise Leberschaden, Pankreasinsuffizienz, Pyruvat-Carboxylase-Mangel, Hyperinsulinismus, Störungen in β -Oxidation, Glukoneogenese, Ketolyse oder Ketogenese)
- Fettstoffwechselstörungen (beispielsweise Carnithin-Mangel, Pyruvat-Carboxylase-Mangel)
- Essstörungen
- Alkoholmissbrauch
- Diabetes mellitus Typ 1 oder insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ 2
- Kontraindikationen bezüglich der MRT-Untersuchungen
- Patient*innen, die durch Blutentnahmen gefährdet sein könnten
- Schwangerschaft oder Stillen
- Fehlen von sicherer Kontrazeption oder Menopause in Frauen
- Teilnahme an anderen Interventionsstudien
- Abhängigkeits- oder Anstellungsverhältnis zu Prüfer*innen
- Unterbringung in einer Einrichtung durch gerichtliche oder behördliche Anordnung

Nach telefonischem Kontakt mit 221 möglichen Teilnehmenden, wovon 155 Einschlusskriterien nicht erfüllten bzw. Ausschlusskriterien erfüllten oder keine Studienteilnahme wünschten, konnten 66 Proband*innen eingeschlossen und den Gruppen zugeteilt werden. Die unterschiedliche Größe der Gruppen von 21, 23 und 22 Teilnehmenden kommt durch die Randomisierung zustande, bei der allen Proband*innen eine Gruppe zugewiesen wurde, ohne dass eine bereits volle Gruppe aus der Losung ausgeschlossen wurde. Eine Patientin (ID 18) wurde aus der Studie ausgeschlossen, weil sich im MRT an Visite (V) 2 die Diagnose einer ADPKD nicht bestätigen ließ. Zwei weitere (ID 47 und 51) brachen die Studie aus persönlichen Gründen vor der Intervention ab. Eine Teilnehmerin brach die Studie aufgrund von Symptomen nach der ersten Fastenperiode ab, ein weiterer wiederum aus persönlichen Gründen ebenfalls während der Intervention.

Die Studie wurde mit dem Ethikvotum vom 28.12.2020 der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln zustimmend bewertet (Antragsnummer 20-1283_1). Der Beobachtungszeitraum umfasste jeweils fünf Monate. Die Durchführung der Studie erstreckte sich über den Zeitraum vom 25.01.2021 bis 12.08.2022.

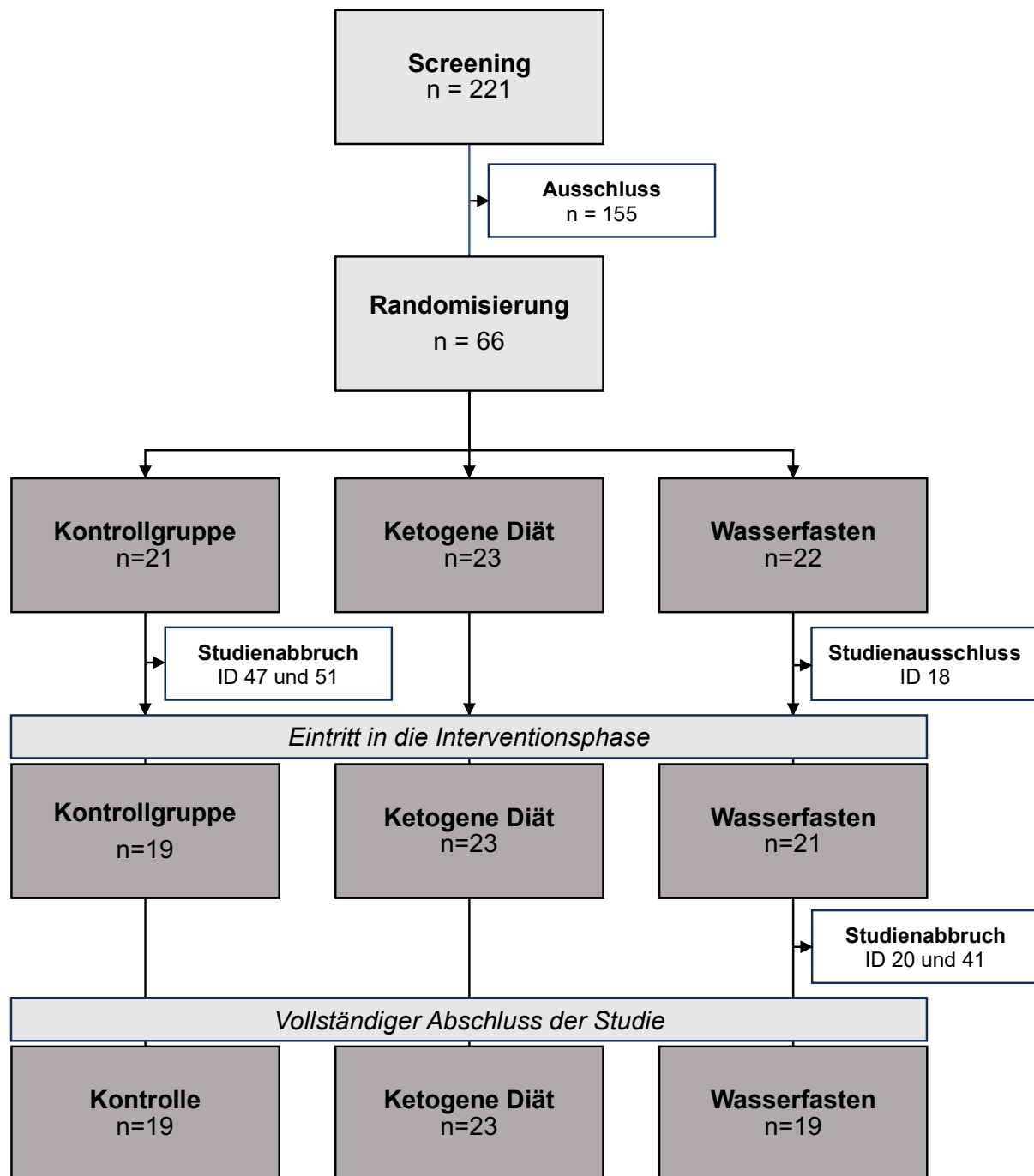


Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienteilnehmenden

3.2. Studienablauf

Alle Teilnehmenden erschienen einzeln an sechs Terminen im Abstand von jeweils einem Monat zu Visiten. Am ersten Termin fanden Aufklärung und Einwilligung der Teilnehmenden statt. Es wurden das Vorliegen von Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und die Einteilung in eine der Studiengruppen per Randomisierungsbrief vorgenommen. Es erfolgte eine Einweisung in die Heimmessungen der Ketoseparameter in Atemluft und Urin, die bis zum zweiten Termin an drei selbstgewählten Tagen dokumentiert werden sollten. An jedem

weiteren Termin erfolgten zusätzlich zu den genannten Untersuchungen eine Blutdruckmessung, ein 12-Kanal-EKG und die Analyse der Körperzusammensetzung mittels Körperanalysewaage. Im Rahmen der zweiten Visite fand ein erstes MRT des Abdomens zur Bestimmung des Nierenvolumens vor Beginn der Diät statt. In der anschließenden Interventionsphase folgten die Teilnehmenden bis zur fünften Visite, also für drei Monate, ihrer vorgeschriebenen Ernährung und dokumentierten täglich sowohl Messungen der Ketonkörper im Urin als auch des morgendlichen und abendlichen Acetongehalts in der Atemluft. Am letzten Tag der Diät erfolgte im Rahmen der fünften Visite das zweite MRT, das zum Vergleich der Nierengröße dient.

Alle Gruppen wurden zudem während der Interventionsphase jeweils in der Mitte zwischen zwei Visiten telefonisch kontaktiert, um potenzielle Fragen zu klären und den Kontakt zu halten. Die Teilnehmenden der Wasserfastengruppe wurden zusätzlich an ihren Fastentagen angerufen.

In der Nachbeobachtungsphase nach der Diät sollten sich die Teilnehmenden für einen Monat wieder wie gewohnt ernähren. Bei fünf Proband*innen pro Gruppe fand am letzten Termin ein weiteres MRT statt, um Aufschluss über mögliche frühe Rebound-Effekte zu erhalten.

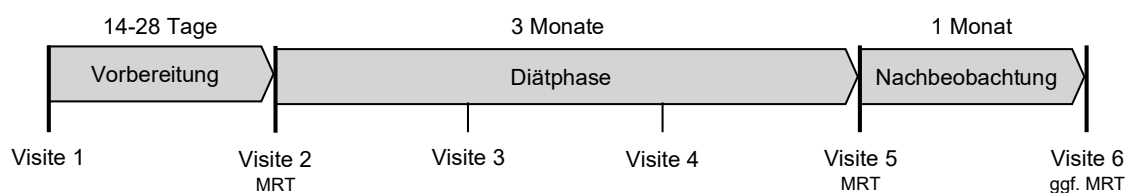


Abbildung 3: Ablauf der Studie

3.3. Diäten

Die Proband*innen aus der Gruppe der ketogenen Diät nahmen an einer Einzelernährungsberatung teil und erhielten einen detaillierten Ernährungsplan der Firma Foodpunk (Neubiberg, Deutschland). Dieser diente als Anhaltspunkt, konnte aber auch durch eigenrecherchierte ketogene Rezepte ergänzt werden. Der Diätplan enthielt pro Tag maximal 30 g Kohlenhydrate, 100 mg Oxalat, 7 g Kochsalz, 700 mg Phosphat und 4 g Kalium pro Tag. Bei der täglich zugeführten Proteinmenge wurden 0,8 g/kg Körpergewicht angestrebt.

In der Gruppe des 3-Tage-Wasserfastens verzichteten die Teilnehmenden jeweils in den ersten zwei Wochen des jeweiligen Interventionsmonats für drei aufeinanderfolgende Tage auf jegliche feste Nahrung und durften nur Wasser, Tee und einmal täglich Brühe zu sich nehmen. Wenn nötig, durften sie eines der drei Fastenintervalle auf zwei Intervalle von ein und zwei Tagen aufteilen. Außerhalb der Fastenphasen durften sie *ad libitum* essen und trinken. Auch diese Gruppe erhielt eine telefonische Ernährungsberatung vor Interventionsbeginn.

Die Kontrollgruppe ging unverändert ihrer gewohnten Ernährung nach. Alle Proband*innen wurden jedoch dazu angehalten, die Ernährungsempfehlungen bei ADPKD, insbesondere einen geringen Salzkonsum und eine ausreichende Wasserzufuhr zu beachten.

3.4. Assessments

An jeder Visite wurde das Ausmaß der Ketose mittels BHB im Kapillarblut, Aceton im Atem und Acetoacetat im Urin gemessen. Zudem nahmen die Teilnehmenden Heimmessungen der Ketone in Atem und Urin vor. Diese fanden während der Ernährungsphase täglich, während Vorbereitungs- und Nachbeobachtungsphase jeweils an drei selbstgewählten Tagen statt. Die Atemmessungen erfolgten jeweils morgens und abends, die Urinmessungen zu einem unbestimmten Zeitpunkt im Tagesverlauf.

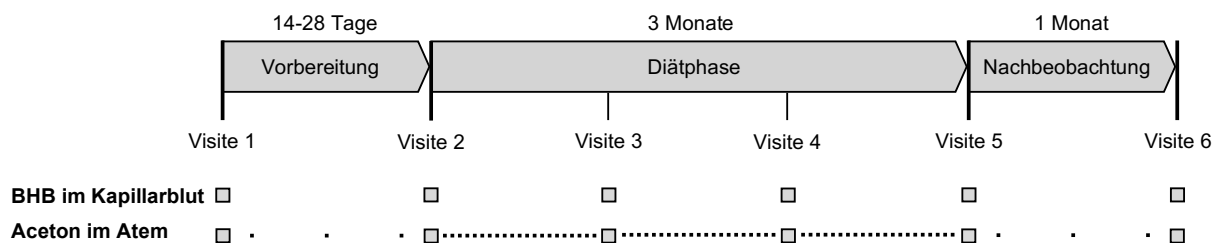


Abbildung 4: gemessene Ketoseparameter

*Zu sehen ist eine bildliche Veranschaulichung der gemessenen Ketoseparameter: An jeder Visite wurden Ketone in Kapillarblut, Atem und Urin gemessen. Die zusätzlichen Heimmessungen in Atem und durch die Proband*innen erfolgten während der Interventionsphase täglich, in Vorbereitungs- und Nachbeobachtungsphase an drei selbstgewählten Tagen. (BHB: Betahydroxybutyrat)*

Die Ernährung sowie die Ergebnisse der Heimmessungen wurden in einem Tagebuch dokumentiert (siehe Anhang).

Die Nierenvolumina wurden mittels MRT direkt vor Diätbeginn, nach dreimonatiger Intervention und bei fünf Proband*innen pro Gruppe ein weiteres Mal nach anschließender einmonatiger gewohnter Ernährung gemessen.

Anhand der T2-gewichteten MRT-Bilder wurde das Nierenvolumen mithilfe des halbautomatischen Leber-Volumetrie-Tools der Software Intellispace Portal berechnet. Dabei wurden die Segmentierungen visuell überprüft und ggf. manuell korrigiert. Die Ergebnisse zweier voneinander unabhängiger und bezüglich der Gruppenzugehörigkeit verblindeter Untersucher*innen wurden gemittelt. Mithilfe folgender Formel wurde dann aus dem Gesamtnierenvolumen (total kidney volume, TKV) das größenkorrigierte Nierenvolumen (height-adjusted total kidney volume, htTKV) berechnet:

$$htTKV = \frac{TKV [ml]}{Körpergröße [m]}$$

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden aus den Untersuchungsbögen, Tagebüchern und Laborbefunden zentral auf ClinicalSurveys.net gesammelt und waren von dort aus exportierbar.

3.4.1. Materialien

In Tabelle 2 sind alle für diese Dissertation relevanten Materialien aufgelistet, die bei der Durchführung der Studie verwendet wurden.

Materialien	Hersteller
ACE Ketoscan mini inkl. Mundstücke	ACE Instruments
GlucoMen areo 2K inkl. β -Ketone Sensor	Berlin-Chemie AG
Safety-Lanzette, Normal, 21G	Sarstedt
Safety-Multifly®-Kanüle, 21G	Sarstedt
S-Monovette® Lithium-Heparin Gel+, 2,7 ml	Sarstedt
S-Monovette® Serum Gel CAT, 2,6 ml	Sarstedt
S-Monovette® EDTA K3E, 1,6 ml	Sarstedt
Wage MC-780MA N	TANITA
MRT: Philips Ingenia, Feldstärke 1,5 T, Software Release Version 5.6.1	Philips
Software	
SPSS (Versionen 28.0 und 29.0)	IBM Statistics
PROCESS v4.1 für SPSS	Andrew F. Hayes
R Studio (Version 2023.12.0+369)	Posit PBC
R (Version 4.3.2)	R Core Team

Tabelle 2: Materialien

Tagebücher

Alle Teilnehmenden sollten täglich Angaben zu Ernährung und Wohlbefinden machen und die Ergebnisse der zuhause durchgeführten Ketosemessungen in einem bereitgestellten Tagebuch dokumentieren. Im Anhang (Abschnitt 7.1) ist für jede Gruppe eine Beispielseiten aus deren Tagebuch zu sehen.

3.4.2. Definition der Grenzwerte für Ketose

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Ausmaß der Ketose anhand zweier Messmethoden erfasst: Beta-Hydroxybutyrat im kapillären Blut und Aceton in der Atemluft. Bislang existieren keine einheitlich anerkannten Grenzwerte für den Eintritt in Ketose. Die Definition des primären Studienendpunktes bezüglich der BHB-Konzentration orientierte sich an verschiedenen Arbeiten von Volek, Buga, Crabtree, Saslow, Norgree *et al.*,^{66–71} die einen Wert von 0,5 mmol/l als Beginn der Ketose annehmen. Bezüglich der Acetonkonzentration werden die vom Hersteller des genutzten Atemmessgerätes genannten Werte von 5,0 parts per million (ppm) als unterer Grenzwert zuverlässiger Ketose und 10,0 ppm als optimaler Wert⁷² verwendet. Zusätzlich wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein explorativer Analyseansatz verfolgt.

Hierzu wurden mittels einer Receiver Operating Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) BHB- und Aceton-Werte gesucht, die als Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen ketogener und nichtketogener Ernährung dienen können.

3.4.3. Statistische Auswertung

Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert (M) $\pm$ Standardabweichung, nicht-normalverteilte Daten als Median ($\tilde{x}$) mit erstem und drittem Quartil (Q1 und Q3 entsprechend 25 % bzw. 75 %) angegeben. Sie wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die p-Werte für statistische Unterschiede wurden mit dem gepaarten Student's t-Test für normal verteilte Daten und dem Mann-Whitney-U-Test für nicht-normal-verteilte Daten berechnet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die p-Werte wurden sinnvoll gerundet und bis zu der 3. Nachkommastelle angegeben. Zur Berechnung der jeweiligen Effektstärke wurde bei parametrischen Daten Cohen's d, bei nichtparametrischen Daten r als Ergebnis von $\frac{\sqrt{z}}{N}$ (z = standardisierte Teststatistik, N = Stichprobengröße) berechnet. Zur Interpretation des Effekts werden die Grenzwerte nach Cohen herangezogen.^{73,74} Bei der Darstellung der Boxplots wurde die Antennenlänge auf den 1,5-fachen Interquartilsabstand beschränkt (nach John W. Tukey). Ausreißer werden abgebildet. Die Berechnung der Korrelationen wurde mit dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten oder dem Pearson Korrelationskoeffizienten durchgeführt (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$, zweiseitige p-Werte).

Die multiple lineare Regression wurde mit dem Statistikprogramm R (R Core Team, 2023), alle anderen Analysen mit IBM SPSS Statistics (Versionen 28.0. und 29.0) durchgeführt. Diagramme wurden mit ebendieser und Microsoft Office erstellt und bearbeitet. Die Moderationsanalysen wurden mithilfe des Makros PROCESS v4.1 by Andrew F. Hayes⁷⁵ in SPSS durchgeführt.

In die Analysen der Ketosewerte werden nach dem Intention-to-treat-Prinzip alle 63 Proband*innen eingeschlossen, die die Intervention begonnen haben. Die Veränderung der Nierenvolumina kann hingegen nur bei den 61 Teilnehmenden betrachtet werden, die die Interventionsphase samt dem anschließenden MRT beendet haben.

4. Ergebnisse

4.1. Grundmerkmale der Kohorte

Ausgewählte Grundmerkmale der Teilnehmenden, die die Interventionsphase begonnen haben, werden in Tabelle 7 dargestellt. Es besteht bei keiner Variable ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	Kontrollgruppe <i>n</i> = 19	Ketogene Gruppe <i>n</i> = 23	Wasserfasten <i>n</i> = 21
Alter in Jahren	40,9 ± 10,4	40,9 ± 9,9	41,8 ± 9,1
Geschlecht			
<i>männlich</i>	10 (52,6 %)	11 (47,8 %)	11 (52,4 %)
<i>weiblich</i>	9 (47,4 %)	12 (52,2 %)	10 (47,6 %)
BMI	25.5 ± 3.9	26.0 ± 4.5	25.1 ± 3.3
eGFR in ml/min/1,73m²	82,2 ± 22,6	85,8 ± 22,6	83,7 ± 27,5
TKV in ml	1249,0 [752,4; 1913,2]	1358,0 [973,0; 2096,3]	1624,3 [943,2; 2630,7]
htTKV in ml/m	726,2 [434,9; 1159,5]	754,5 [573,6; 1262,2]	907,4 [526,8; 1417,7]
Mayo-Klassifikation			
1A	1 (5,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
1B	3 (15,7 %)	4 (17,4 %)	3 (14,3 %)
1C	12 (63,2 %)	7 (30,4 %)	9 (42,9 %)
1D	2 (10,5 %)	12 (52,2 %)	5 (23,8 %)
1E	1 (5,2 %)	0 (0 %)	4 (19,0 %)

Tabelle 3: Patient*innen-Charakteristika

Dargestellt sind für jede Gruppe getrennt ausgewählte Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung bei normalverteilten Variablen und Median mit Interquartilsabstand (dargestellt als 25%-Quartil und 75%-Quartil) bei nicht-normalverteilten Variablen zum Zeitpunkt der zweiten Visite.

4.2. Ausmaß der Ketose

4.2.1. Aceton im Atem im Verlauf

Durch die häufigen Heimmessungen der Ketose im Atem lässt sich ihr Verlauf ausführlich darstellen. Abbildung 5 zeigt die gruppenspezifischen Ketoseverläufe im Vergleich. Dabei fallen bereits charakteristische Unterschiede auf, die anschließend separat betrachtet werden sollen.

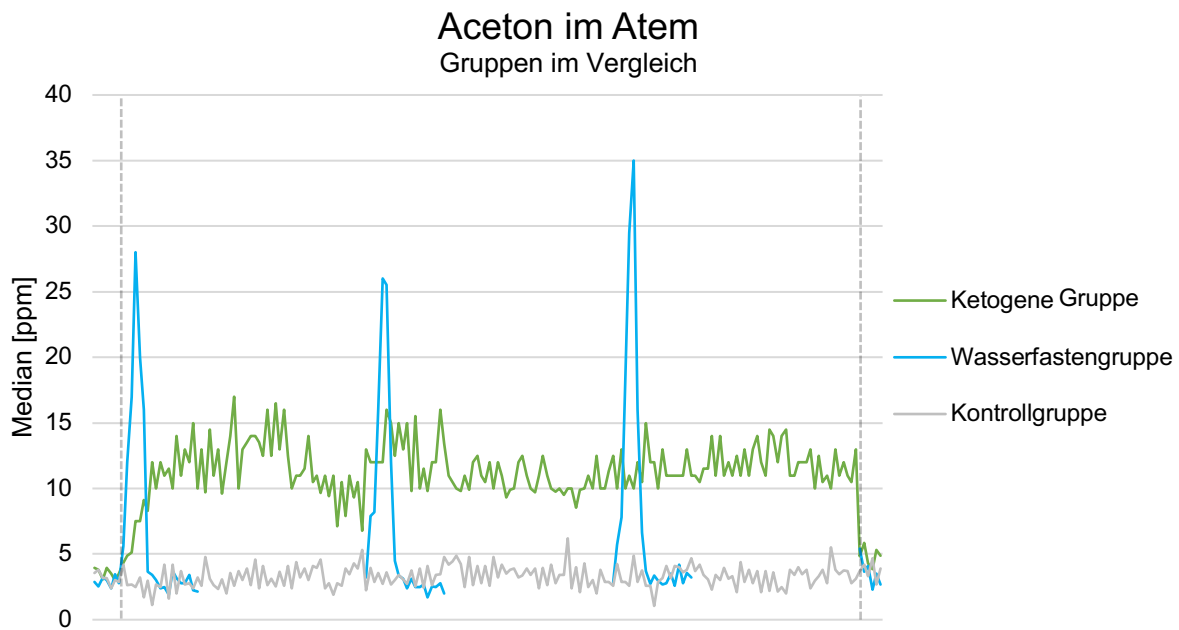


Abbildung 5: Aceton im Atem im Verlauf, alle Gruppen.

Dargestellt sind die Werte der Atemmessungen als Median des jeweiligen Messzeitpunktes je Gruppe. Die vertikalen gestrichelten Linien grenzen die Interventionsphase von Vorbereitungs- und Nachbeobachtungsphase ab. Da nicht alle Teilnehmenden der Wasserfastengruppe im gleichen Abstand zu den Visiten ihr Fasten begannen, wurde zur sinnvolleren Darstellung ihrer Ketose die jeweilige dreitägige Fastenphase inklusive sieben Tage danach an den Anfang des Monats gestellt. Da sich die Teilnehmenden während des Vorbereitungs- und Nachbeobachtungszeitraums selbständig jeweils drei Tage auswählen konnten, an denen sie ihre Messungen unternahmen, sind die Verlaufskurven in diesen Abschnitten nicht in zeitlichem Verlauf zu betrachten. Das Abflachen der Kurve am Ende der ketogenen Ernährung ist deshalb abrupter dargestellt als zu erwarten. Gleiches gilt für die Abbildungen 6-8.

(1) Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe zeigt im gesamten Verlauf der Studie ein sehr konstantes Niveau. Während der Interventionsphase liegt der Durchschnitt der täglichen Mediane bei 3,3 ppm.



Abbildung 6: Aceton im Atem im Verlauf, Kontrollgruppe

(2) Ketogene Gruppe

Während der Vorbereitungsphase liegen die Atemketosewerte der ketogenen Gruppe bei durchschnittlich 3,5 ppm. Zu Beginn der Intervention zeigt sich ein schneller Anstieg der Ketose, sodass an Tag 5 zum ersten Mal der Durchschnitt der Mediane über die Diätphase von 11,4 ppm überschritten wird. Danach bleibt die Ketose mit leichten Schwankungen auf diesem hohen Niveau. Da die Messungen während der Nachbeobachtungsphase an drei selbstgewählten Tagen stattfanden, kann keine Aussage über das Abflachen der Kurve und das Ketoseniveau nach Beendigung der Diät getroffen werden.

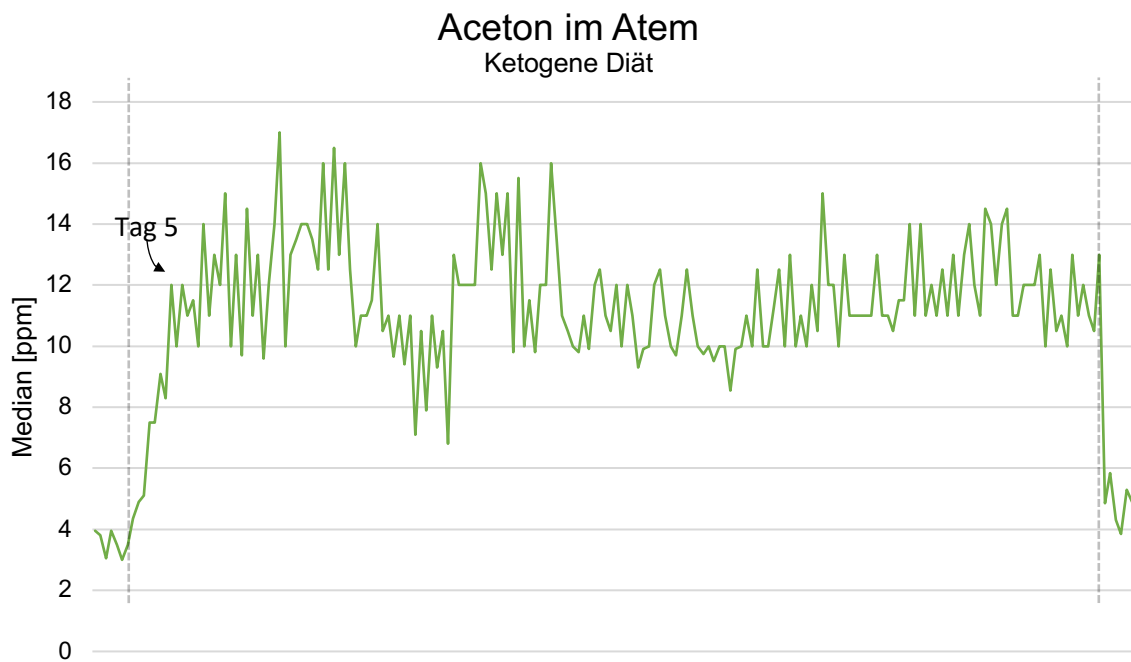


Abbildung 7: Aceton im Atem im Verlauf, Ketogene Gruppe

(3) Wasserfastengruppe

Die hier abgetrennten Zeitabschnitte sind die Vorbereitungsphase, die drei blau unterlegten Fastenphasen inkl. der jeweils folgenden sieben Tage und die Nachbeobachtungsphase. Die Mediane erreichten während der Fastenphasen jeweils am Abend des letzten Tages ihr Maximum mit 28, 26 bzw. 35 ppm. Nach Fastenbrechen geschieht der Abfall der Werte auf das Ursprungsniveau etwa innerhalb von zwei Tagen. Die Atemmediane liegen dann bei durchschnittlich 3,2 ppm.

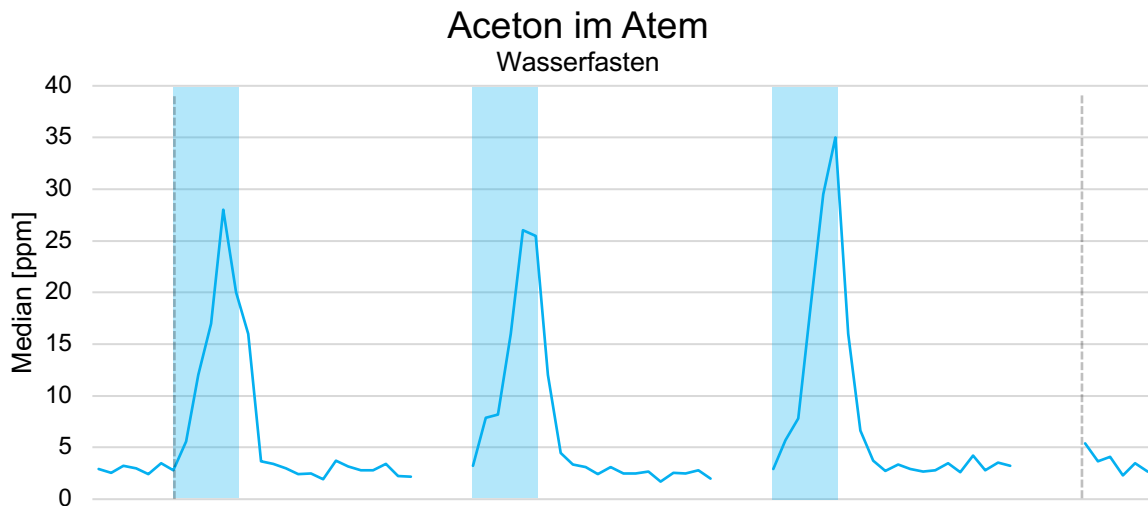


Abbildung 8: Aceton im Atem im Verlauf, Wasserfasten.

Wie in den Abbildungen 5-7 wird die Interventionsphase durch die gestrichelten Linien begrenzt. Da nicht alle Teilnehmenden der Wasserfastengruppe im gleichen Abstand zu den Visiten ihr Fasten begannen, wurde zur sinnvolleren Darstellung ihrer Ketose die jeweilige dreitägige Fastenphase (blau hinterlegt) inklusive sieben Tage danach an den Monatsanfang gelegt und hier dargestellt. Der damit nicht abgebildete Zeitraum ist in dieser Abbildung verkürzt.

4.2.2. Vergleich der Atemmittelwerte

Vergleicht man die Mittelwerte über die gesamte Interventionsphase, fallen signifikante Unterschiede sowohl zwischen der ketogenen Gruppe und der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test, einseitig, $p < 0,001$) als auch zwischen der Wasserfastengruppe und der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test, einseitig, $p < 0,001$) auf.

Betrachtet man innerhalb der Wasserfastengruppe die einzelnen Tage, lassen sich die bereits in den Diagrammen sichtbaren Unterschiede auch statistisch belegen: Die Unterschiede in den Atemwerten zwischen Wasserfastengruppe und Kontrollgruppe sind in der ersten und dritten Fastenphase ab dem Morgen des zweiten Fastentages signifikant (Mann-Whitney-U-Test, einseitig, $p < 0,001$), in der zweiten Phase bereits am Abend des ersten Fastentages (Mann-Whitney-U-Test, einseitig, $p = 0,040$). Nach Beendigung des Fastens ist bis auf eine Messung (erste Fastenphase, Morgen des zweiten Tages Mann-Whitney-U-Test, einseitig, $p = 0,014$) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr zu erkennen.

4.2.3. Erreichen definierter Grenzwerte in Atemmessungen

Ein Grenzwert von 5,0 ppm als Beginn zuverlässiger Ketose wurde von nur einem Teilnehmer der Kontrollgruppe an mindestens 75% der Messungen erreicht. In der ketogenen Gruppe hingegen von 18 der 23 Teilnehmenden. Einen Wert von 10 ppm erreichten zehn Teilnehmende der ketogenen Gruppe an mindestens 75% der Messungen, in der Kontrollgruppe niemand.

Die Adhärenz zum Wasserfasten wurde zum einen in den Tagebüchern abgefragt, kann aber zudem mithilfe der Atemmessungen überprüft werden: Nur eine Person dokumentierte gar keinen Diätfehler während der drei Fastenphasen, 14 Personen waren an mindestens 5 von 9 Tagen diätfehlerfrei, 11 an mindestens 6 von 9 Tagen.

Den Grenzwert von 10 ppm erreichten oder überschritten 14 Personen in allen drei Phasen, 17 Personen in mindestens zwei Phasen und alle in mindestens einer Phase.

4.2.4. BHB im Kapillarblut

An jeder Visite wurde die BHB-Konzentration im Kapillarblut gemessen. Da die jeweiligen Fastenperioden der Wasserfastengruppe zum Zeitpunkt der Visiten in der Regel mindestens zwei Wochen zurückliegen, werden ihre entscheidenden Ketosewerte nicht in den Kapillarblutmessungen wiedergegeben. Dementsprechend waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Wasserfasten- und Kontrollgruppe zu erwarten.

Die BHB-Werte der Kontrollgruppe liegen über die gesamte Studie hinweg im Mittel bei 0,310 mmol/l, im Median bei 0,220 mmol/l. Die Werte der Wasserfastengruppe unterscheiden sich nicht signifikant zu denen der Kontrollgruppe und auch nicht innerhalb der Gruppe zwischen Vorbereitungs- und Interventionsphase (Vorbereitungsphase: $M = 0,248$ mmol/l, $\bar{x} = 0,250$ mmol/l, Interventionsphase: $M = 0,245$ mmol/l, $\bar{x} = 0,183$ mmol/l). Die ketogene Gruppe zeigt

während der Vorbereitungsphase gleichermaßen geringe BHB-Werte ($M = 0,261 \text{ mmol/l}$, $\bar{x} = 0,250 \text{ mmol/l}$), die sich jedoch an allen Interventionsvisiten signifikant zu den Werten der Kontrollgruppe unterscheiden (Mann-Whitney-U-Tests, Interventionsphase: $M = 1,254 \text{ mmol/l}$, $\bar{x} = 0,867 \text{ mmol/l}$). Im Folgenden sind BHB-Konzentrationen im Kapillarblut im Median sowie im Mittel an der jeweiligen Visite dargestellt:

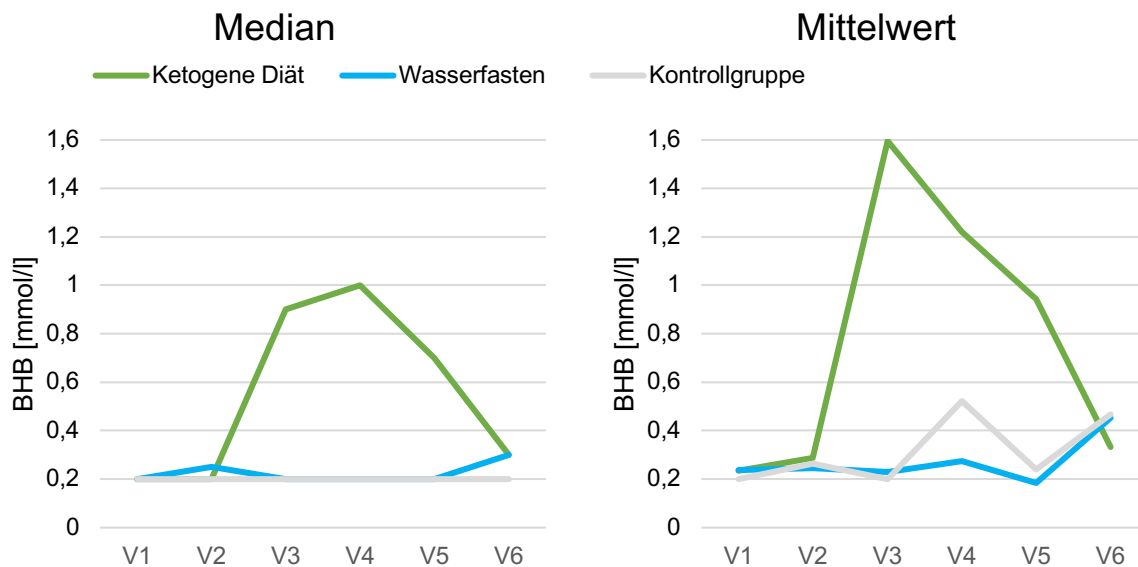


Abbildung 9: BHB-Konzentration im Kapillarblut je Visite als jeweiliger Gruppenmedian (links) und als Gruppenmittelwert (rechts).

Eine BHB-Konzentration von $0,5 \text{ mmol/l}$ wird während der Interventionsphase an keiner Visite von Kontroll- oder Wasserfastengruppe erreicht, hingegen von 19 der 23 Teilnehmenden (82,6 %) der Ketogenen Gruppe an mindestens zwei Visiten, von 14 (60,9 %) an allen drei Visiten. Ein Grenzwert von $0,3 \text{ mmol/l}$ wurde von 6 der 19 Teilnehmenden (31,6 %) der Kontrollgruppe an mindestens zwei Visiten erreicht, aber von niemandem an allen drei Visiten. Bei der Wasserfastengruppe erreichten ihn 6 von 20 (30 %) an mindestens zwei Visiten, und 2 (10 %) an allen drei Visiten. In der Ketogenen Gruppe erreichten 21 von 23 Teilnehmenden (91,3 %) an mindestens zwei Visiten den Grenzwert und 18 von 23 (78,3 %) an drei Visiten.

Ihren individuellen Höchstwert aus der Vorbereitungsphase (V1 bzw. V2) überschritten während der Intervention aus der Kontrollgruppe 3 von 19 (15,8 %) an zwei Visiten, jedoch keiner an drei Visiten. In der Wasserfastengruppe waren es 4 von 20 (20 %) an mindestens zwei Visiten und 1 von 20 (5 %) an drei Visiten. 19 von 23 (82,6 %) Teilnehmenden der Ketogenen Gruppe übertrafen ihre vorherigen Werte an mindestens zwei Visiten, 14 von 23 (60,9 %) an drei Visiten.

4.2.5. Korrelation zwischen Aceton im Atem und BHB im Kapillarblut

Innerhalb der Gesamtkohorte besteht eine starke Korrelation zwischen Aceton im Atem und BHB im Kapillarblut ($r = 0,535$, $p < 0,001$). Bei der Berechnung wurde die Wasserfastengruppe ausgeschlossen, da ihre Atemmittelwerte sich durch die Diät verändern, jedoch ihre Blutwerte zum Messzeitpunkt der Visiten unbeeinflusst sind. Betrachtet man die einzelnen Gruppen jedoch separat, zeigt sich keine signifikante Korrelation mehr, da dann die Werte der Kontrollgruppe auf einem sehr niedrigen Niveau verhältnismäßig weit streuen und auch die Werte der ketogenen Diät eine zu große Streuung aufweisen, was durch folgendes Diagramm verdeutlicht wird:

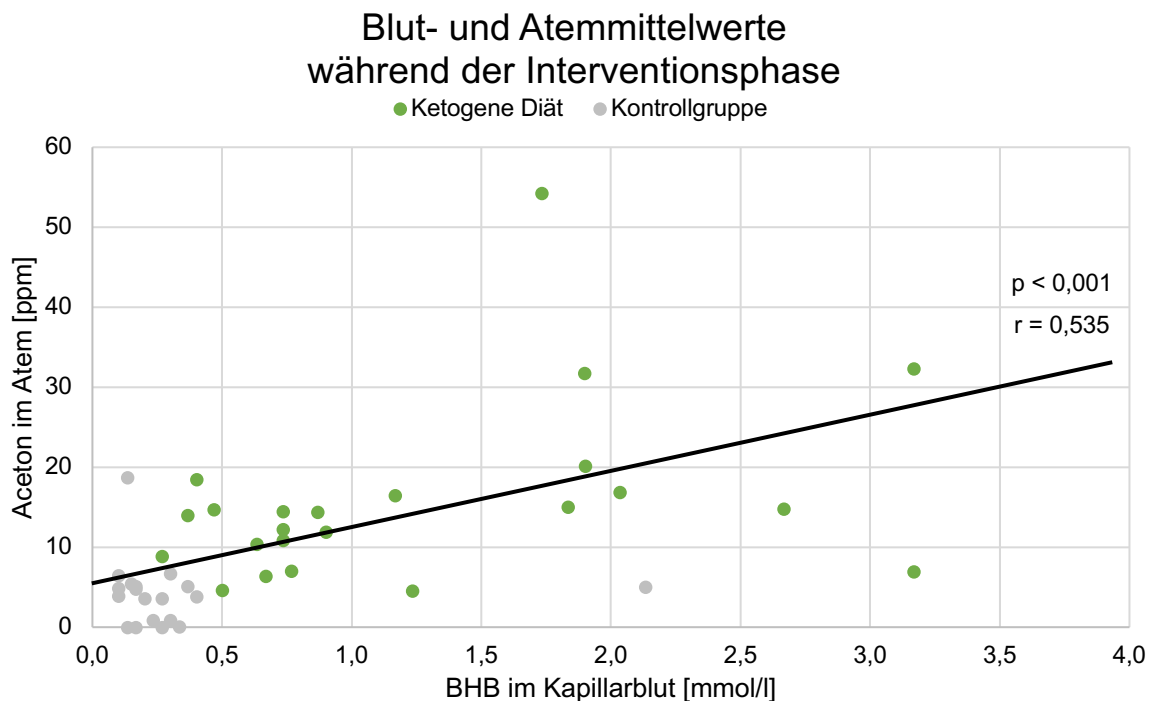


Abbildung 10: Streudiagramm der Blut- und Atemmittelwerte während der Interventionsphase.

Es sind pro Proband*in der jeweilige Atem- und Kapillarblutmittelwert während der Interventionsphase dargestellt, um die Korrelation dieser Werte zu untersuchen. Die eingezeichnete Anpassungslinie schließt sowohl die Werte der ketogenen als auch der Kontrollgruppe ein.

Diese Betrachtung vergleicht die Atemmittelwerte, die zum größten Teil zwischen den Visiten in den Heimmessungen erhoben wurden, mit den Blutmittelwerten der Visiten. Daneben ist auch ein direkter Vergleich aller an den Visiten gemessen Atem- und Blutwerten möglich.

Diese ist sowohl über alle Gruppen im Gesamten als auch innerhalb der ketogenen Gruppe während ihrer Interventionsphase signifikant (Gesamtkohorte, Spearman-Rangkorrelation: $p < 0,001$, $r = 0,253$; ketogene Gruppe, Spearman-Rangkorrelation: $p < 0,001$, $r = 0,476$). Folgendes Diagramm zeigt diesen Zusammenhang für die Werte der ketogenen Gruppe während der Interventionsphase:

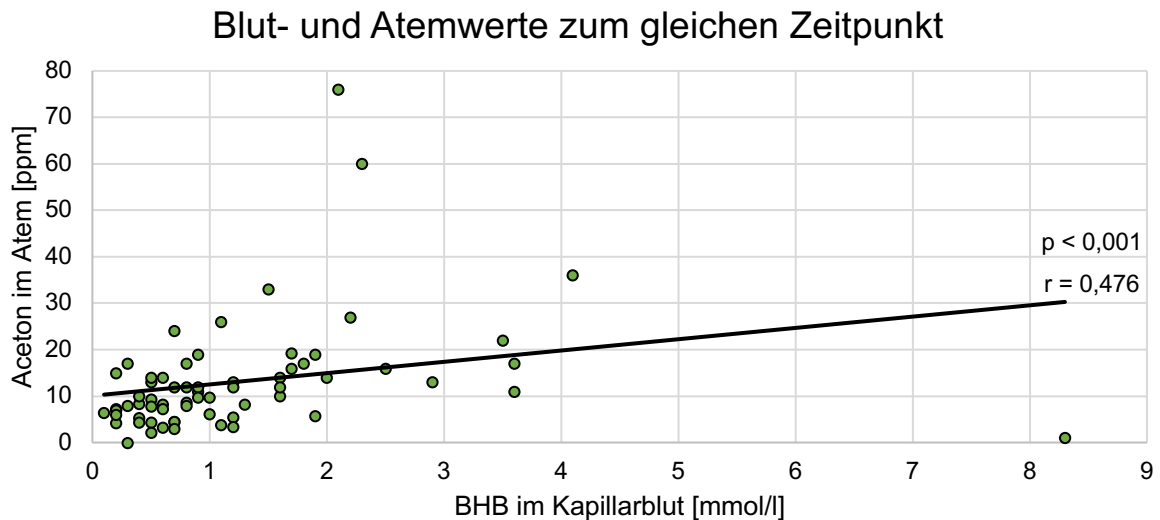


Abbildung 11: Streudiagramm der Blut- und Atemmittelwerte während der Interventionsphase.

*Es sind für die ketogene Gruppe pro Proband*in der Atem- und Kapillarblutwert des jeweiligen Messzeitpunktes während der Interventionsphase (Visiten 3, 4, und 5) dargestellt, um die Korrelation dieser Werte zu untersuchen. Die eingezeichnete Anpassungslinie schließt sowohl die Werte der ketogenen als auch der Kontrollgruppe ein.*

Innerhalb aller Messungen, die in einer nicht-ketogenen Phase durchgeführt wurden (Kontrollgruppe während der gesamten Studie und Interventionsgruppen außerhalb der Interventionsphase) liegt ebenfalls keine signifikante Korrelation vor (Spearman-Rangkorrelation: $p = 0,242$, $r = 0,083$, nicht graphisch dargestellt).

4.2.6. Exploration möglicher Cutoff-Werte

Um sinnvolle Cutoff-Werte zu finden, die eine reliable Zuordnung der Teilnehmenden der Kontroll- und der ketogenen Gruppe zur jeweils richtigen Gruppe erlauben, wurde eine ROC-Analyse (engl. *Receiver Operating Characteristic*) durchgeführt. Diese ergibt eine BHB-Konzentration von 0,433 mmol/l als optimalen Cutoff-Wert mit einem *Youden-Index* von 0,817 (Sensitivität: 0,870, 1-Spezifität: 0,053, AUC: 0,935, Abbildung 12). Bezüglich der Atemwerte zeigt sich eine Acetonkonzentration von 6,812 ppm als optimal (*Youden-Index*: 0,817, Sensitivität: 0,870, 1-Spezifität: 0,053, AUC: 0,915, Abbildung 13). Die Koordinaten der Kurve mit jeweiligem BHB- bzw. Acetonwert sowie seiner Sensitivität, Spezifität und seinem Youden-Index sind in den Tabellen 5 und 6 (siehe Anhang) aufgeführt.

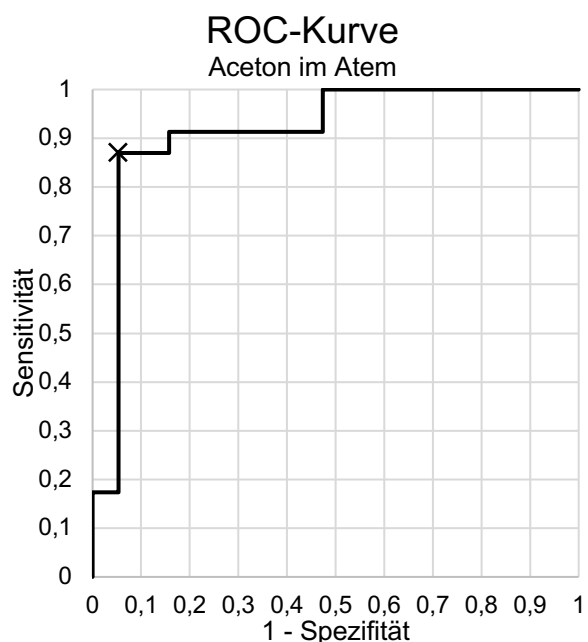
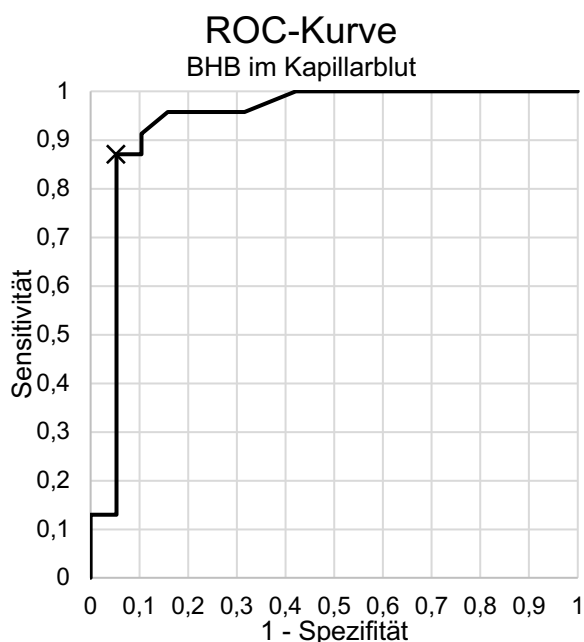


Abbildung 12: ROC-Kurve für BHB im Kapillarblut

Abbildung 13: ROC-Kurve für Aceton im Atem

Sie zeigt die Trennschärfe der Ketonkörperkonzentration. Mit einer AUC von 0,915 weist der Test eine exzellente Klassifikationsleistung auf. Der optimale Cutoff-Wert liegt bei 6,812 ppm.

Mit einer AUC von 0,935 weist der Test eine exzellente Klassifikationsleistung auf.

4.3. Entwicklung des Nierenvolumens

4.3.1. Diätphase

In Abbildung 14 sind die größenadjustierten Nierenvolumina für jede Gruppe zu Beginn (V2) und am Ende (V5) der Diätphase dargestellt. Wie bereits in Abschnitt 4.2 besprochen zeigen sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zu Beginn der Intervention (V2).

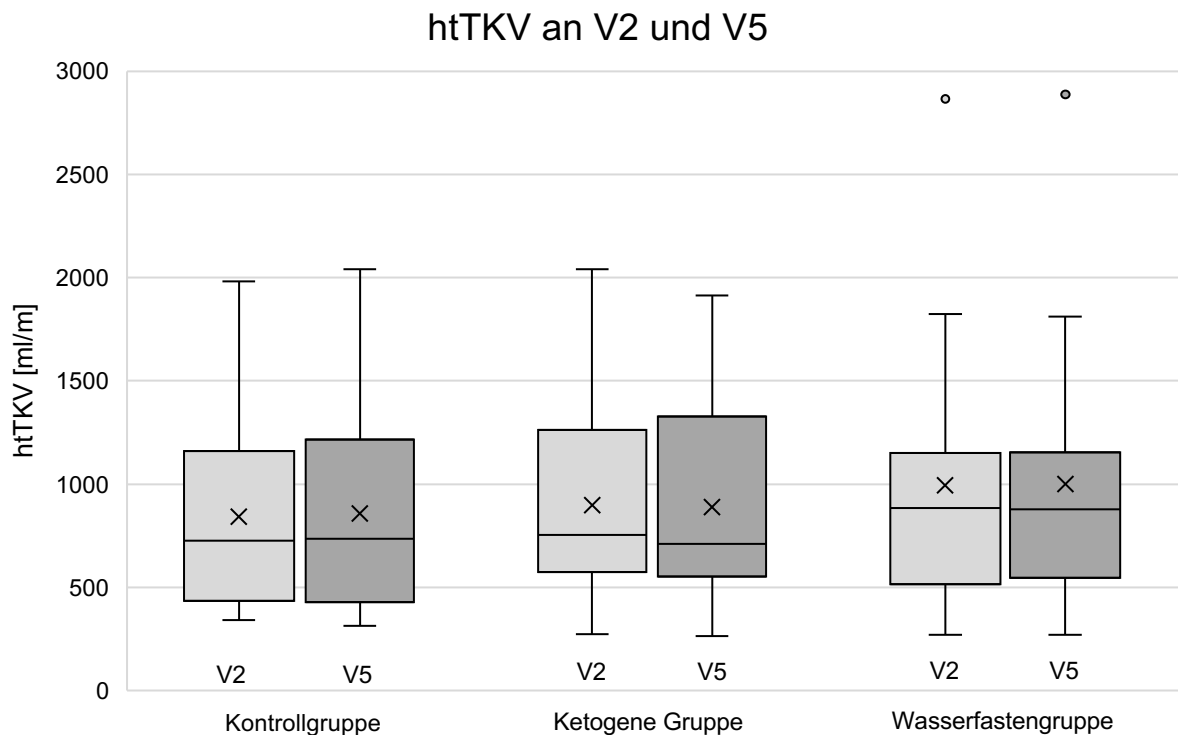


Abbildung 14: größenadjustierte Nierenvolumina zu Beginn und am Ende der Interventionsphase.

Zu sehen sind die htTKV zu den Zeitpunkten V2 und V5, also direkt zu Beginn und am Ende der Intervention als Boxplots. Die Kreuze bilden den jeweiligen Gruppenmittelwert ab.

Kontrollgruppe: V2: $M = 842,6 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = 726,2 \text{ ml/m}$; V5: $M = 857,3 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = 737,0 \text{ ml/m}$

Ketogene Gruppe: V2: $M = 899,7 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = 754,5 \text{ ml/m}$; V5: $M = 889,0 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = 712,4 \text{ ml/m}$

Wasserfastengruppe: V2: $M = 995,8 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = 884,4 \text{ ml/m}$; V5: $M = 1002,3 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = 878,6 \text{ ml/m}$

Die Betrachtung der Differenz des größenkorrigierten Nierenvolumens (ΔhtTKV) zwischen V2 und V5, wie sie in Abbildung 15 dargestellt ist, zeigt eine erwartungsgemäße Zunahme in der Kontrollgruppe ($M = +14,8 \text{ ml/m}$; $\bar{x} = +10,8 \text{ ml/m}$). Im Vergleich dazu nahm das htTKV in der Gruppe der ketogenen Diät ab ($M = -10,7 \text{ ml/m}$; $\bar{x} = -1,8 \text{ ml/m}$). In der Wasserfasten-Gruppe nahm es wiederum zu ($M = +6,5 \text{ ml/m}$; $\bar{x} = +6,2 \text{ ml/m}$).

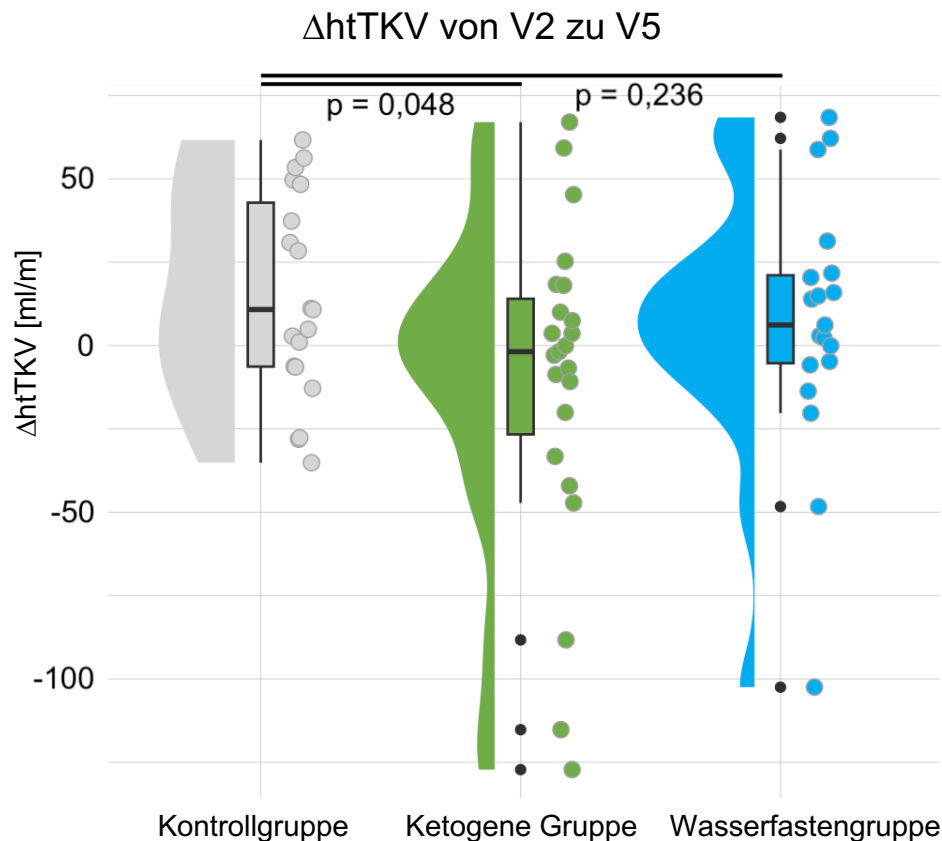


Abbildung 15: Nierenvolumendifferenz während der Interventionsphase nach Gruppe

Dargestellt sind die Differenzen der größenadjustierten Nierenvolumina von V2 zu V5 (ΔhtTKV) als Violin-, Box- und Swarmplot dargestellt. Negative Werte bedeuten eine Abnahme, positive Werte eine Zunahme des Nierenvolumens während der Intervention.

Kontrollgruppe: $M = +14,8 \text{ ml/m}$; $\bar{x} = +10,8 \text{ ml/m}$

Ketogene Gruppe: $M = -10,7 \text{ ml/m}$; $\bar{x} = -1,8 \text{ ml/m}$

Wasserfastengruppe: $M = +6,5 \text{ ml/m}$; $\bar{x} = +6,2 \text{ ml/m}$

Die beobachteten Unterschiede zwischen ketogener Gruppe und Kontrollgruppe sind statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test, einseitig, $p = 0,048$, $r = 0,259$), zwischen Wasserfasten- und Kontrollgruppe jedoch nicht (Normalverteilung gegeben, t-Test, einseitig, $p = 0,236$). Bei der Betrachtung der relativen Volumenveränderungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (einseitige t-Tests, KD vs. KG: $p = 0,149$; WF vs. KG: $p = 0,499$).

(1) Betrachtung von Subgruppen

Da nicht alle Teilnehmenden der ketogenen Gruppe die Grenzwerte für Ketose erreicht haben, ist davon auszugehen, dass diese sich nicht genügend an die vorgeschriebene Diät gehalten haben. Daher wurden zusätzlich Subgruppen der Teilnehmenden analysiert, die gewisse Anforderungen erfüllen konnten.

(a) Definition der Subgruppen (SG)

SG1: Teilnehmende der ketogenen Gruppe, die den Grenzwert von 0,5 mmol/l BHB im Kapillarblut im Mittel über die Interventionsphase erreichten. Nach Ausschluss der Teilnehmenden mit den Identifikationsnummern (IDs) 3, 12, 63 und 66 verbleiben 19 Teilnehmende in der ketogenen Gruppe.

SG2: Teilnehmende der ketogenen Gruppe, die den Grenzwert von 0,5 mmol/l BHB im Kapillarblut an mindestens zwei von drei Visiten während der Interventionsphase erreichten. Nach Ausschluss der IDs 3, 39, 63 und 66 verbleiben 19 Teilnehmende in der ketogenen Gruppe.

SG3: Teilnehmende der ketogenen Gruppe, die den Atemgrenzwert von 5 ppm an mindestens 75% der Messungen erreichten. Nach Ausschluss der IDs 21, 40, 43, 53 und 55 verbleiben 18 Teilnehmende in der ketogenen Gruppe.

SG4: Teilnehmende der ketogenen Gruppe, die den Atemgrenzwert von 5 ppm im Mittel über die Interventionsphase erreichten. Nach Ausschluss der IDs 21 und 40 verbleiben 21 Teilnehmende in der ketogenen Gruppe.

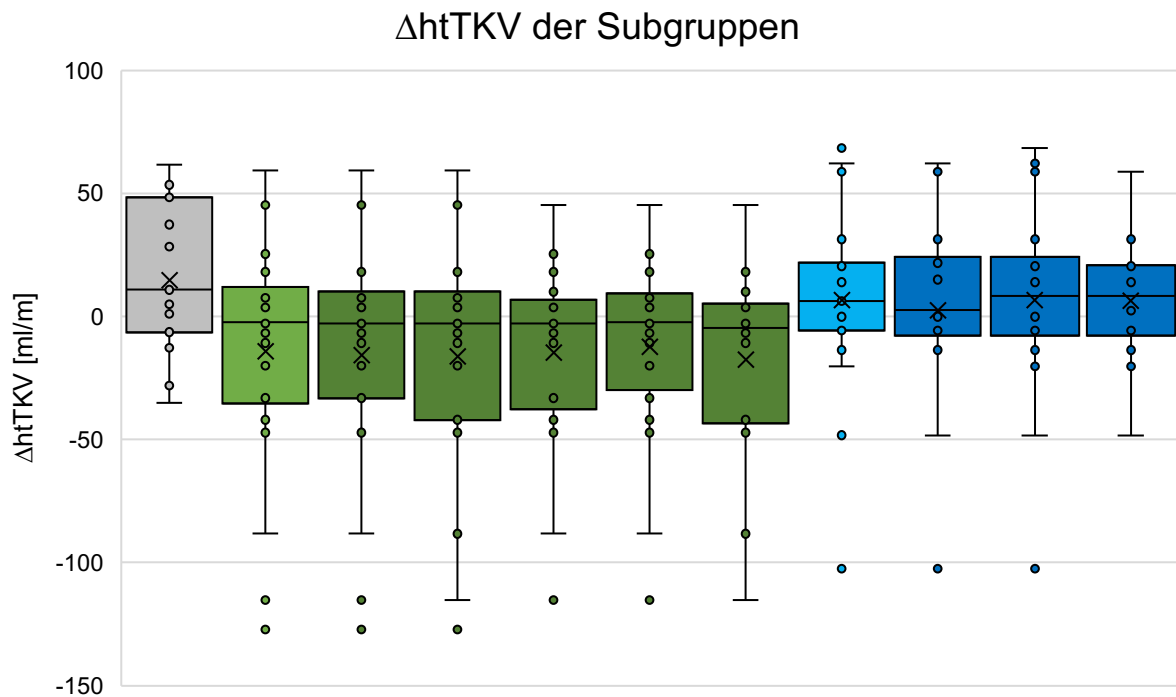
SG5: Teilnehmende der ketogenen Gruppe, die sowohl den Kapillarblutwert von 0,5 mmol BHB/l an mindestens zwei Visiten als auch den Atemwert von mindestens 5,0 ppm an mindestens 75% der Messungen erreicht haben. Nach Ausschluss der IDs 3, 21, 39, 40, 43, 53, 55, 63 und 66 verbleiben 14 Teilnehmende in der ketogenen Gruppe.

SG6: Teilnehmende der Wasserfastengruppe, die an weniger als der Hälfte der Wasserfastentage Diätfehler im Tagebuch dokumentierten. Nach Ausschluss der IDs 2, 36, 41, 45, 46 und 56 verbleiben 13 Teilnehmende in der Wasserfastengruppe.

SG7: Teilnehmende der Wasserfastengruppe, die den Grenzwert von 10,0 ppm in mindestens zwei Fastenperioden erreichten. Nach Ausschluss der IDs 2 und 41 verbleiben 17 Teilnehmende in der Wasserfastengruppe.

SG8: Teilnehmende der Wasserfastengruppe, die den Grenzwert von 10,0 ppm in allen Fastenperioden erreichten. Nach Ausschluss der IDs 2, 25, 37, 41, 45, 65 verbleiben 13 Teilnehmende in der Wasserfastengruppe.

(b) Subgruppenanalyse



	KG	KD	SG1	SG2	SG3	SG4	SG5	WF	SG6	SG7	SG8
M [ml/m]	+14,8	-10,7	-15,8	-16,3	-10,2	-8,5	-17,6	+6,5	+0,3	+6,5	+6,4
$\bar{x}$ [ml/m]	+10,8	-1,8	-2,9	-2,9	-2,4	-1,8	-4,8	+6,2	+2,3	+8,4	+8,4
Test		MWU	MWU	MWU	t-Test	t-Test	t-Test	t-Test	t-Test	t-Test	t-Test
p		0,048	0,027	0,025	0,025	0,025	0,013	0,236	0,133	0,243	0,206
d / r		0,259	0,315	0,320	0,667	0,639	0,897				

Abbildung 16: Δ htTKV der Subgruppen

Das Diagramm zeigt die absolute Nierenveränderung im Sinne der Δ htTKV der definierten Subgruppen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Hauptgruppen mit abgebildet. Unterhalb der Boxplots sind der jeweilige Mittelwert (M) und der Median ($\bar{x}$) angegeben. Der Signifikanzwert p ist das Ergebnis des statistischen Gruppenvergleichs der jeweiligen Gruppe mit der Kontrollgruppe. In der untersten Zeile ist im Falle von Signifikanz im Gruppenvergleich die Effektstärke als d nach Cohen bei normalverteilten bzw. als r bei nicht-normalverteilten Daten beziffert.

Beim Vergleich der ketogenen Subgruppen mit der ketogenen Gesamtgruppe zeigen sich meist größere Nierenvolumenabnahmen in Mittelwert und Median. Alle p-Werte sind signifikant. In der ketogenen Gesamtgruppe zeigt die Intervention einen schwachen Effekt ($r < 0,3$), die Subgruppen hingegen allesamt einen mindestens mittleren Effekt ($r \geq 0,3$ bzw. $d \geq 0,5$). SG5, die man als Subgruppe mit den strengsten Auswahlkriterien bezüglich der Ketose ansehen kann, zeigt einen starken Effekt ($d \geq 0,8$). Die allgemeine Wasserfastengruppe sowie ihre drei untersuchten Subgruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe bezüglich der Nierenvolumenveränderung.

4.3.2. Nachbeobachtungsphase

An Visite 6, entsprechend einem Monat nach Beendigung der Diät, wurden fünf Teilnehmende pro Gruppe mittels MRT untersucht, um Aufschluss über potenzielle Rebound-Effekte zu erhalten. Betrachtet man die Nierenvolumenveränderungen dieser Personen, lässt sich keine signifikante Veränderung von V2 zu V6 finden (KG: $M = +1,5 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = -13,4 \text{ ml/m}$, KD: $M = +5,2 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = +12,3 \text{ ml/m}$, WF: $M = -12,3 \text{ ml/m}$, $\bar{x} = -1,6 \text{ ml/m}$).

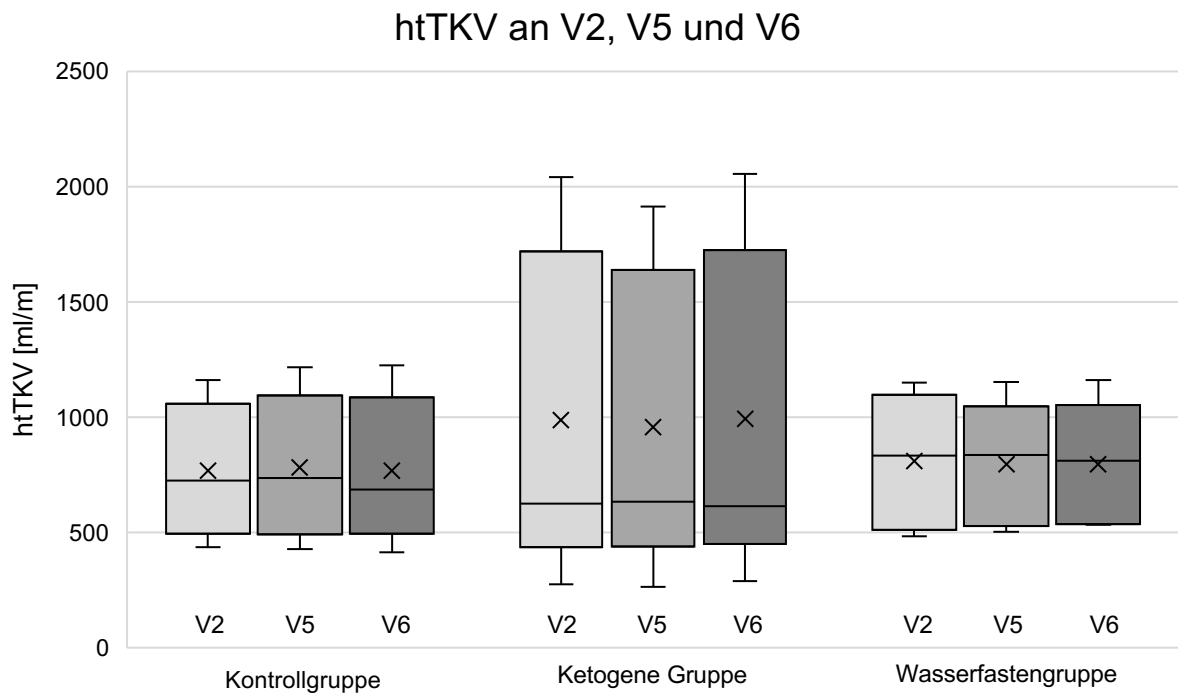


Abbildung 17: htTKV an V2, V5 und V6

Das Diagramm zeigt für jede Gruppe das htTKV im Verlauf über die drei Messzeitpunkte. Dabei werden nur die Teilnehmenden eingeschlossen, deren Nierenvolumen auch an V6 gemessen wurde.

4.3.3. Moderationseffekte

Es ist denkbar, dass verschiedene Patientenfaktoren den Erfolg der Diäten hinsichtlich des Nierenvolumens beeinflussen. Einige wichtige sollen im Folgenden untersucht werden. Zur statistischen Analyse wurde ein Moderationsmodell in PROCESS von Andrew F. Hayes in SPSS verwendet. Dieses untersucht den moderierenden Einfluss einer Moderationsvariable auf den Effekt einer unabhängigen auf eine abhängige Variable. In dieser Analyse wird demnach berechnet, inwiefern der Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die Nierenvolumenveränderung moderiert wird.

Um ausschließlich jene Teilnehmer*innen der ketogenen Gruppe in die Analysen einzubeziehen, die sich tatsächlich in Ketose befanden, erfolgt ihre Auswahl anhand der SG2-Kriterien, das heißt das Erreichen einer BHB-Konzentration von 0,5 mmol/l an mindestens zwei Visiten während der Interventionsphase.

(1) Nierenvolumen

Ein höheres Nierenvolumen ist i.d.R. Ursache eines schnelleren Nierenwachstums in der Vergangenheit und damit auch ein wichtiger Prognosefaktor: Dementsprechend ist ein schnelleres Wachstum bei größeren Ursprungsvolumina in der Kontrollgruppe zu erwarten und auch in dieser Kohorte im beobachteten Zeitraum nachweisbar, zu erkennen im linken der folgenden Streudiagramme:

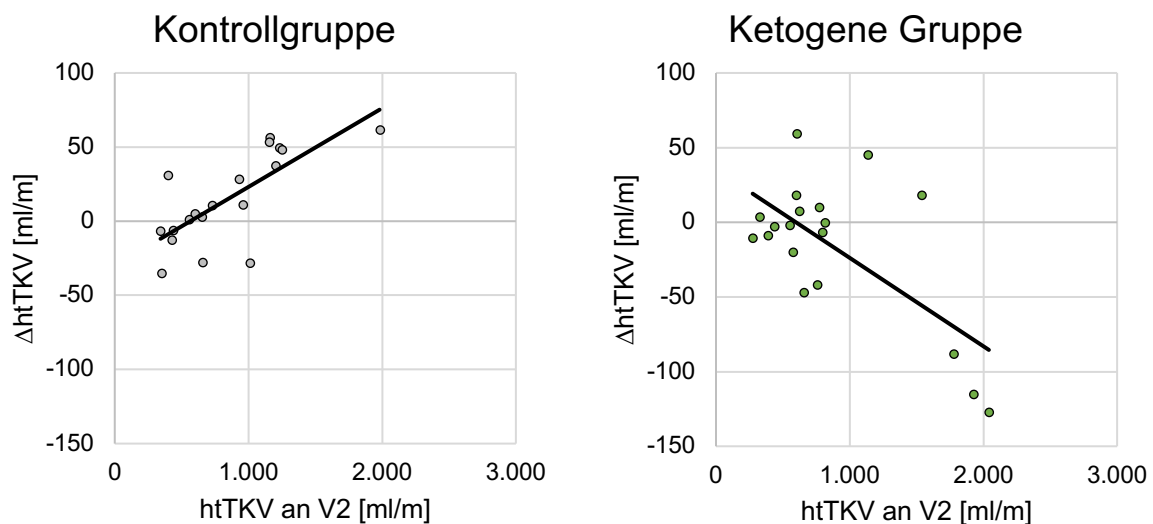


Abbildung 18: Moderationseffekt des Ausgangsnierenvolumens

Beide Diagramme zeigen die absolute Nierenvolumenabnahme während der Interventionsphase in Abhängigkeit des Ursprungsnierenvolumens im Sinne des htTKV als Streudiagramm (links: Kontrollgruppe, rechts: Ketogene Gruppe). Jeder Punkt entspricht den Werten eines Patienten bzw. einer Patientin. Die jeweilige Anpassungslinie verdeutlicht den beschriebenen Moderationseffekt des htTKV zu Beginn der Intervention auf das Nierenvolumen. Entsprechend zu betrachten sind auch die Abbildungen 19-21.

Gegenteilig ist im rechten Diagramm zu erkennen, dass Proband*innen mit größerem Ursprungsnierenvolumen eine stärkere Nierenvolumenabnahme während der Diät erfahren. Die Analyse zeigte, dass der Interaktionsterm zwischen Gruppenzugehörigkeit und Ursprungsnierenvolumen signifikant ist, was auf einen moderierenden Effekt des Ausgangsnierenvolumens hinweist. ($p < 0,001$). Das Ursprungsnierenvolumen beeinflusst den Effekt der Intervention ab einem größenadjustierten Nierengesamtvolumen von 766,274 ml/m positiv.

Eine Extremgruppenbetrachtung veranschaulicht diesen Effekt. In dieser wurden alle Teilnehmenden mit einem htTKV über dem errechneten Grenzwert von 766,274 ml/m ($n = 7$ in der ketogenen Gruppe, $n = 9$ in der Kontrollgruppe) eingeschlossen. Der Gruppenunterschied wird auch im t-Test signifikant und zeigt einen starken Effekt (einseitig, $p = 0,007$, $d = 1,366$).

(2) Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist ebenfalls ein signifikanter Moderator ($p < 0,001$). Bei einer eGFR $< 88,777$ ml/min hat sie einen moderierenden Effekt auf den Erfolg der Diäten. Patient*innen mit schlechterer Nierenfunktion scheinen mehr von der Umstellung auf eine ketogene Ernährung zu profitieren.

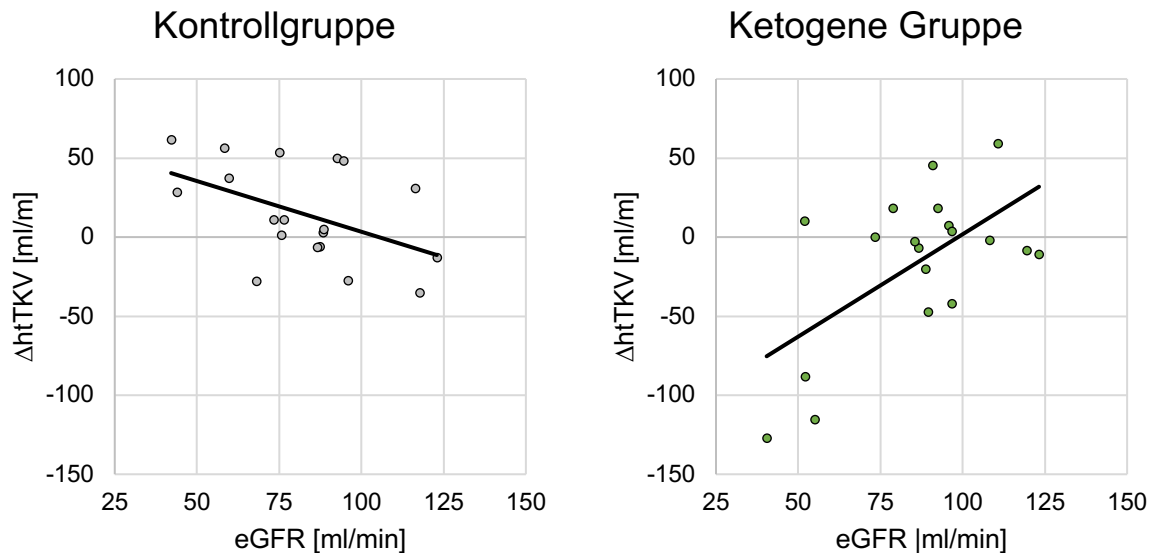


Abbildung 19: Moderationseffekt der Nierenfunktion

Beide Diagramme zeigen die absolute Nierenvolumenabnahme während der Interventionsphase in Abhängigkeit der eGFR an Visite 2 als Streudiagramm (links: Kontrollgruppe, rechts: Ketogene Gruppe). Die jeweilige Anpassungslinie verdeutlicht den beschriebenen Moderationseffekt der eGFR auf das Nierenvolumen.

(3) BMI

Der BMI zu Beginn der Intervention (V2) ist ebenfalls ein signifikanter Moderator ($p = 0,007$). Ab einem BMI von $24,947 \text{ kg/m}^2$ scheint der BMI den Gruppeneffekt, also den Effekt der Diäten, signifikant zu beeinflussen. Zu beachten ist dabei, dass ein $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme ist.

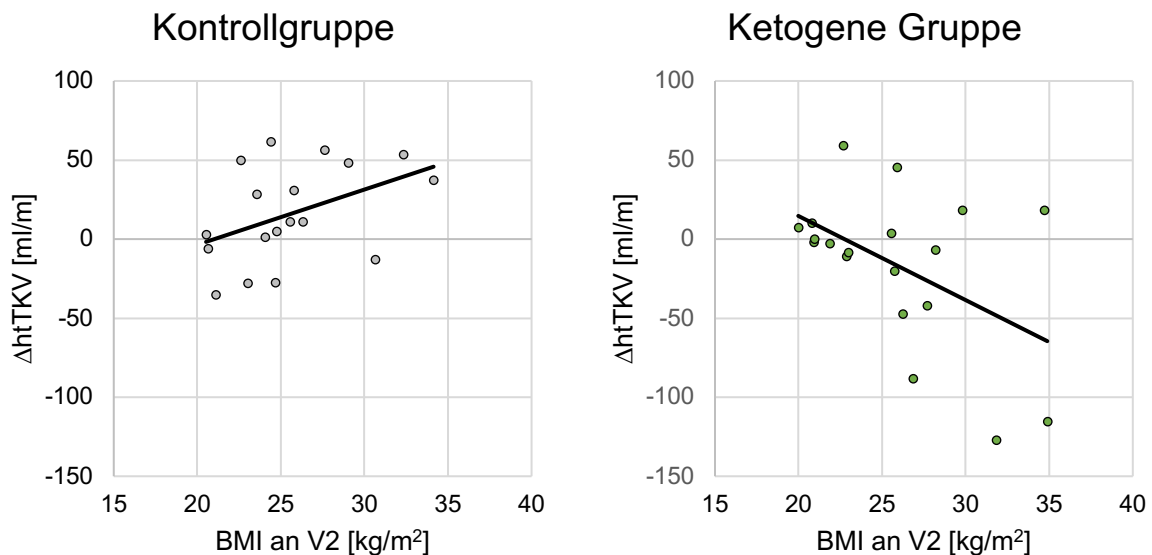


Abbildung 20: Moderationseffekt des BMI

Beide Diagramme zeigen die absolute Nierenvolumenabnahme während der Interventionsphase in Abhängigkeit des BMI an V2 als Streudiagramm (links: Kontrollgruppe, rechts: Ketogene Gruppe). Die jeweilige Anpassungslinie verdeutlicht den beschriebenen Moderationseffekt auf das Nierenvolumen.

In einer Extremgruppenbetrachtung mit allen Teilnehmenden mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($n = 11$ in der ketogenen Gruppe, $n = 8$ in der Kontrollgruppe) ist der Gruppenunterschied im t-Test weiterhin signifikant mit höherer Effektstärke (einseitig, $p = 0,005$, $d = 1,340$).

Um zu untersuchen, ob dieser Effekt auf dem jeweiligen Startgewicht beruht oder an einer möglicherweise stärkeren Gewichtsabnahme der eher übergewichtigen Teilnehmenden liegt, wurde ein Modell mit der absoluten BMI-Reduktion während der Interventionsphase (ΔBMI) als Moderator angewendet. Dieses Modell zeigt keine Signifikanz ($p = 0,088$). Der Effekt scheint also eher auf dem Startgewicht der Teilnehmenden zu beruhen.

(4) Alter

Auch das Alter konnte als Moderator identifiziert werden ($p = 0,034$). Das verwendete Modell berechnet, dass das Alter ab 38,876 Jahren den Gruppeneffekt signifikant beeinflusst, indem ältere Patient*innen mehr von der Ernährungsumstellung profitieren.

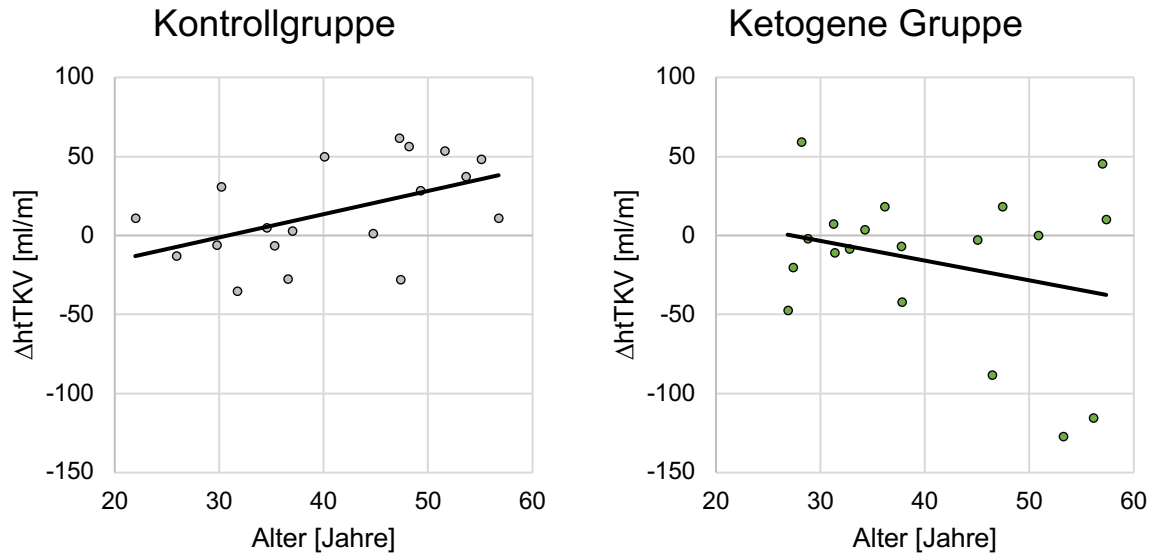


Abbildung 21: Moderationseffekt des Alters

Beide Diagramme zeigen die absolute Nierenvolumenabnahme während der Interventionsphase in Abhängigkeit des Alters der Proband*innen als Streudiagramm (links: Kontrollgruppe, rechts: Ketogene Gruppe). Die jeweilige Anpassungslinie verdeutlicht den beschriebenen Moderationseffekt auf das Nierenvolumen.

(5) Geschlecht

Da Männer einen tendenziell schnelleren Krankheitsverlauf haben,⁷⁶ ist es interessant, ob ein Geschlechterunterschied hinsichtlich des Erfolgs der Diät besteht. Dieses Modell mit dem Geschlecht als Moderator zeigt keine Signifikanz ($p = 0,284$), woraus zu schließen ist, dass in der hier untersuchten Kohorte keine Geschlechterunterschiede in der Wirkung der Intervention bestehen. Aufgrund der fehlenden Signifikanz wird dieses Ergebnis nicht in einem Diagramm dargestellt.

(6) Ketose

Das Ausmaß der Ketose zeigt weder im Sinne der mittleren BHB-Konzentration im Kapillarblut noch der mittleren Atemketosewerte einen signifikanten Moderationseffekt ($p = 0,220$ bzw. $0,998$). Ebenfalls besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Ketosewerten und dem ΔhtTKV innerhalb der ketogenen Gruppe. Abbildung 22 stellt diese nichtsignifikante Korrelation dar.

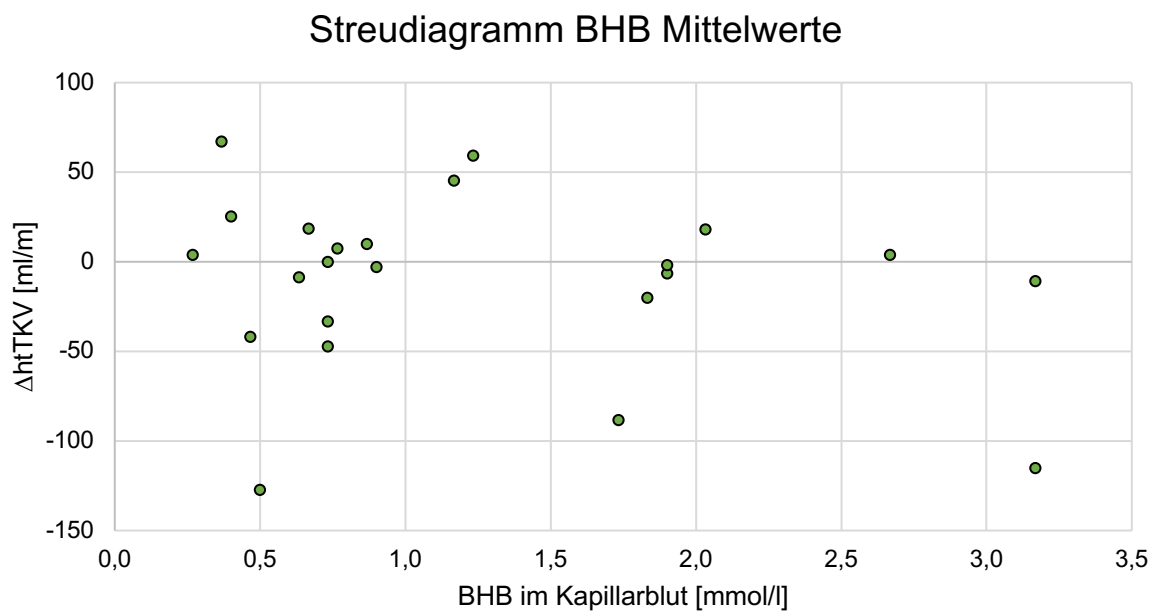


Abbildung 22: Streudiagramm, Korrelation zwischen BHB im Kapillarblut und ΔhtTKV

Das Streudiagramm zeigt für jede Probandin und jeden Probanden die Nierenvolumendifferenz auf der vertikalen Achse und den Mittelwert der BHB-Messungen im Kapillarblut während der Interventionsphase auf der horizontalen Achse. Da keine signifikante Korrelation zwischen diesen Variablen besteht, ist keine sinnvolle Anpassungslinie anzugeben.

(7) Trennen der Moderationseffekte

Die untersuchten signifikanten Moderatoren korrelieren stark miteinander, so ein großes Nierenvolumen mit einer geminderten Nierenfunktion ($r = -0,736$, $p < 0,001$), einem hohen Alter ($r = 0,625$, $p < 0,001$) und hohem BMI ($r = 0,546$, $p < 0,001$). Deshalb ist es unklar, ob jeder dieser Moderatoren eigenständig moderiert oder sein Effekt hauptsächlich aus der Korrelation mit einem anderen Moderator resultiert.

Sie wurden in eine multiple lineare Regression eingeschlossen, um ihre Effekte voneinander zu trennen. In dieser wird allein der Effekt des Ausgangsnierenvolumens auf die Diät signifikant ($p = 0,025$).

5. Diskussion

5.1. Sind ketogene Diät und dreitägiges Wasserfasten geeignet, in ADPKD-Patient*innen eine Ketose zu induzieren?

Die Ketosewerte der Atemmessungen zeigten in allen Gruppen einen charakteristischen Verlauf: Sie waren in der Kontrollgruppe dauerhaft gering, hingegen in der ketogenen Gruppe nach kurzer Induktion konstant hoch mit signifikantem Unterschied zur Kontrollgruppe. Im Sinne der Machbarkeit wurde dabei in unserer Studie eine moderate Ketose angestrebt. Die Wasserfastengruppe zeigte in den ad-libitum-Phasen geringe Werte, in den Fastenphasen sehr hohe Spitzen, die sogar ausreichten, um die Mittelwerte über die gesamte Interventionsphase signifikant zu erhöhen. Auch in den durchschnittlichen BHB-Konzentrationen der Kapillarblutmessungen ließ sich dieser signifikante Unterschied zwischen der Kontrollgruppe mit 0,310 mmol/l und der ketogenen Gruppe mit 1,254 mmol/l nachweisen. Diese Ergebnisse entsprechen denen aus vergleichbaren Ernährungsinterventionen, in denen eine kohlenhydratreiche Ernährung in BHB-Konzentrationen unter 0,5 mmol/l resultiert.^{68,69} Nach Beginn einer ketogenen Ernährung übersteigen die BHB-Werte in den Studien von Crabtree *et. al* und Buga *et. al* nach 3-5 Tagen diesen Grenzwert und bleiben nach abgeschlossener Induktion auf einer konstanten Niveau von etwa 1,1 mmol/l.⁶⁷⁻⁶⁹ Auch die ADPKD-Patient*innen, die am ketogenen Ren.Nu-Programm teilnahmen, erreichten im Mittel BHB-Konzentrationen von 1,2 mmol/l.⁵⁵

Fünf Teilnehmende der RESET-PKD-Studie von Oehm *et al*.⁶¹ unternahmen ein dreitägiges Wasserfasten und zeigten einen ähnlichen Ketoseverlauf: das gemessene Atemaceton stieg kontinuierlich bis zu seinem Höchstwert von durchschnittlich 50 ppm am letzten Fastentag. Die Ketonkörperkonzentration und insbesondere deren Messung sind von verschiedenen Faktoren abhängig. Zum einen spielt die Tageszeit der Messung eine Rolle, da aus dem zirkadianen Verlauf des Cortisolspiegels morgens etwas erhöhte Blutzuckerspiegel resultieren. Dadurch wird auch die Ketonkörperproduktion reduziert. Körperliche Betätigung kann sie hingegen verstärken.⁷² Darüber hinaus sind ihre Messungen fehleranfällig. So werden die Ergebnisse der Atemmessungen beispielsweise durch Zähneputzen und den Konsum von Nahrungsmitteln und Zigaretten innerhalb von 30 Minuten vor der Messung verfälscht, durch erhöhte Alkoholspiegel sogar für 24 Stunden. Die Studienteilnehmenden wurden über diese Faktoren informiert. Durchführung und Wahl des genauen Messzeitpunktes lagen jedoch in ihrer Verantwortung. Somit sind die Ketosewerte sowohl intra- als auch interindividuell nicht uneingeschränkt zu vergleichen.

Bezüglich der BHB-Konzentrationen sind in der Literatur verschiedene Grenzwerte zu finden, ab denen von Ketose gesprochen wird. Am gebräuchlichsten ist dabei eine Ketonkörperkonzentration im Blut von 0,5 mmol/l.⁶⁶⁻⁷⁰ Dabei ist nicht einheitlich, ob es sich

dabei um Labormessungen im Blutplasma oder Point-of-Care-Messungen in venösen oder kapillärem Blut handelt. Norgren *et al.* sahen unterschiedliche BHB-Werte für diese drei Messmethoden. Die Werte aus kapillären Messungen waren etwa 0,2 mmol/l höher als in Plasma und venösem Blut. Anhand ihrer Daten empfehlen sie die Anpassung des unteren Grenzwertes für Ketose auf 0,3 mmol/l in Plasma und venösem Blut und 0,5 mmol/l im Kapillarblut,⁷¹ was dem hier gewählten entspricht.

Die verwendeten Messungen BHB im Kapillarblut und Aceton im Atem korrelierten stark miteinander, insbesondere bei Betrachtung der zum gleichen Zeitpunkt durchgeführten Messungen. Die ROC-Analyse ergab, dass beide Messwerte ein reliables Maß für die Einteilung in ketogene oder Kontrollgruppe sind.

Auch bestehende Literatur weist diese starke Korrelation nach.^{77–81} In unserer Kohorte zeigte sich jedoch jeweils innerhalb der Kontrollgruppe und der ketogenen Gruppe keine signifikante Korrelation. Zum einen kann die geringe Stichprobengröße der einzelnen Gruppen ein Grund dafür sein, zum andern der zeitliche Versatz zwischen den Messungen. Denn die BHB-Messungen fanden nur an den Visiten zu unterschiedlichen Tageszeiten, die Atemmessungen sehr viel häufiger, meist zuhause und dabei jeweils morgens und abends statt. Dieser zeitliche Versatz kann statistisch durch den direkten Vergleich der BHB- und Atemmesswerte zu den Visiten umgangen werden. Dann zeigt erneut die Gesamtkohorte und zusätzlich die ketogene Gruppe eine signifikante Korrelation. In der Kontrollgruppe bleibt diese weiterhin aus. Dabei scheinen insbesondere die Atemmesswerte in niedrigen Ketose-Niveaus eine relativ starke Streuung aufzuweisen, die erst bei stärkerer Ketose an Relevanz verliert und dann die erwartete Korrelation zeigt. Dabei sind individuelle Messfehler sowie Ungenauigkeiten des Gerätes mögliche Erklärungen für Ausreißer aus der erwarteten Korrelation zwischen den untersuchten Größen. Zu beachten ist auch die Latenz von etwa vier Stunden zwischen dem BHB- und Atemaceton-Peak der zirkadianen Schwankungen, den Suntrup Iii *et al.* nachweisen konnten.⁷⁹ Trotzdem zeigte sich auch in deren Studie eine starke Korrelation zwischen den beiden Messmethoden und, dass die Werte der Atemaceton-Messungen auf ungefähre BHB-Werte schließen lassen.⁷⁹

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass beide Diäten eine messbare Ketose induzieren und die beiden untersuchten Messmethoden zuverlässig zur Erfassung des ketogenen Zustands eingesetzt werden können.

5.2. Entwicklung des Nierenvolumens

Das Nierenvolumen, insbesondere das größenkorrigierte Nierenvolumen, stellt bei der ADPKD einen zentralen Parameter zur Einschätzung der Krankheitsschwere dar. Es spiegelt die Zystenlast wieder, ist dabei jedoch deutlich effizienter und besser verfügbar als die Bestimmung der Zystenfraktion. Außerdem korreliert es mit der späteren Abnahme der Nierenfunktion.⁸²

Nur etwa 1-5% der Nephrone sind bei ADPKD zystisch verändert.⁸³ Die Funktion der restlichen sollte demnach ausreichen, um eine adäquate Nierenfunktion zu gewährleisten. Doch die Kompression der gesunden Nephrone durch die Zysten kann ihre Funktion bis zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie einschränken. Die Hemmung des Zystenwachstums ist deshalb nicht nur für das empfundene Völlegefühl und die Funktion direkt betroffener Nephrone wichtig, sondern entscheidet auch über den weiteren Verlust der Nierenfunktion sowie möglicherweise deren Rückgewinn. Unter anderem deshalb wird es auch von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) als Surrogatmarker anerkannt.⁸⁴

In dem hier untersuchten Kollektiv hat das Nierenvolumen in der Kontrollgruppe während der Interventionsphase erwartungsgemäß zugenommen. Aus der mittleren prozentualen Wachstumsrate von 0,8% in den beobachteten drei Monaten kann ein jährliches Wachstum von etwa 3,2% pro Jahr berechnet werden. Dieses liegt unter dem durchschnittlichen Wachstum von 5-6% pro Jahr, das sich in der TEMPO 3:4-Studie¹⁶ gezeigt hat. Ein zufällig geringes Nierenwachstum in der Kontrollgruppe würde dazu führen, dass die durch die Intervention verursachte Hemmung statistisch weniger deutlich erscheint.

Die ketogene Gruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Nierenvolumenabnahme. Aufgrund der Hypothese „Eine ketogene Diät oder dreitägiges Wasserfasten bewirken eine Nierenvolumenabnahme bei ADPKD-Patient*innen“ wurden einseitige Tests durchgeführt. Die Auswahl verschiedener Subgruppen, die sich beispielsweise durch das Erreichen eines Ketosegrenzwertes wie einer BHB-Konzentration im Kapillarblut von mindestens 0,5 mmol/l, also tatsächlicher Ketose, auszeichnen, verstärkt diesen Effekt. Es ist also davon auszugehen, dass die ketogene Diät bzw. die durch sie hervorgerufene Ketose Auslöser der Nierenvolumenabnahme ist. Eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmaß der Ketose und der Nierenvolumenreduktion konnte rechnerisch nicht nachgewiesen werden. Bei graphischer Betrachtung dieses Zusammenhangs lässt sich jedoch eine gewisse Korrelation vermuten (Abbildung 22).

Verglichen zur Kontrollgruppe weist die Wasserfastengruppe ein geringeres Nierenwachstum auf, jedoch ohne Signifikanz. Diese fehlt auch bei Auswahl von Subgruppen.

Ein Schwelleneffektmodell könnte zur Erklärung dieses Phänomens dienen: Dabei würden die positiven Auswirkungen der Diät ab einem bestimmten Grenzwert beginnen, eine weitere Erhöhung jedoch keine Vorteile bringen. Demnach wäre die dauerhafte moderate Ketose der ketogenen Gruppe den zwar hohen, aber seltenen Maximalwerten der Wasserfastengruppe überlegen, da diese in der überwiegenden Zeit nicht ketogen war.

Bei den statistischen Vergleichen der Kontrollgruppe mit den verschiedenen Subgruppen der ketogenen Diät und des Wasserfastens wurde auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet. Ziel dieses explorativen Vorgehens war es, erste Erkenntnisse über die Wirksamkeit der Diäten ab

bestimmten Grenzwerten zu erhalten. Eine Korrektur hätte die Teststärke dieser Vergleiche erheblich reduziert.

In den bisherigen präklinischen Studien zu ketogenen Ernährungsformen bei ADPKD beobachteten Torres *et al.* Nierenvolumenabnahmen bei BHB-Konzentrationen von etwa 4 mmol/l in Ratten und Mäusen bei fünfwöchiger ketogener Diät. Dabei wurde keine Korrelation zwischen Ketose und Nierenvolumenveränderung nachgewiesen.⁵¹ Gegenätzlich zu den Ergebnisse im hier untersuchten Kollektiv, nahm das Nierenvolumen auch bei kurzfristigem Fasten der untersuchten Ratten, Mäusen (48-stündige Fastenphase) und Katzen (72-stündige Fastenphase) ab.⁵¹ Knol *et al.* zeigten in ihrer Studie an ADPKD-Patient*innen, die sich nicht ketogen ernährten, dass höhere BHB-Werte bei Baseline mit langsamerem Nierenfunktionsverlust, jedoch nicht mit signifikant langsameren Nierenwachstum einhergeht.⁸⁵ Für andere Erkrankungen wurde eine gewisse Korrelation zwischen Ausmaß der Ketose und dem erwünschten Outcome nachgewiesen: So scheint die Tumorentwicklung durch eine vollständige Adhärenz zu ketogener Diät positiver beeinflusst als durch unvollständige.⁸⁶ Über eine mögliche Korrelation bezüglich der Anfallskontrolle bei Epilepsie wird kontrovers diskutiert.^{87,88} Insgesamt sind klinische Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen, rar und wahrscheinlich nicht übertragbar auf das Nierenvolumen bei ADPKD.

Grundsätzlich ist das Nierenwachstum bei ADPKD als stetig mit allenfalls stagnierenden Phasen bekannt.¹⁰ Eine Reversibilität des Nierenwachstums, wie sie in dieser Stichprobe gesehen wurde, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die durchgeführte Intervention zurückzuführen. Neben der Ketose an sich gibt es jedoch vermutlich weitere Faktoren, die sich durch die Diäten verändern und das Nierenvolumen positiv beeinflussen können. Denn wie bereits beschrieben werden verschiedene Mechanismen vermutet, über die ketogene Diäten wirken: Die Zysten zellen sind dem Warburg-Effekt entsprechend auf Glukose angewiesen. Das Senken der Glukosespiegel ist deshalb ein wichtiger Angriffspunkt, auch weil dadurch über eine Aktivierung der AMPK der pathologisch hochregulierte mTOR-Signalweg gehemmt wird. Durch den veränderten Stoffwechsel kumulieren Fettsäuren mutmaßlich bis zum lipotoxischen Zelltod. Auch die Wirkung von BHB selbst am Rezeptor HCA₂ und die daraus resultierende Senkung der intrazellulären cAMP-Konzentration kann relevant sein. Alle diese Mechanismen gilt es weitergehend zu untersuchen und zu verstehen.

Während die Teilnehmenden der Diätgruppen vor Interventionsbeginn eine Ernährungsberatung und einen detaillierten Ernährungsplan mit genauen Richtwerten für beispielsweise Proteine, Kochsalz und Oxalat erhielten, waren die Teilnehmenden der Kontrollgruppe lediglich dazu angehalten, ihre gewohnte Ernährung fortzuführen und dabei möglichst den klassischen Empfehlungen für ADPKD-Patient*innen wie einem geringen Salzkonsum zu folgen. Die Einhaltung dieser Empfehlungen war aufgrund der großen Freiheit sicherlich geringer als in der ketogenen Gruppe. Ein Teil des Ergebnisses der

Nierenvolumenabnahme in der ketogenen Gruppe und der Nierenvolumenzunahme in der Kontrollgruppe könnte also auch in der tendenziell ungünstigeren Ernährung der Kontrollgruppe begründet sein und nicht allein in den direkten Effekten der ketogenen Diät.

Über die hier untersuchten Ernährungsweisen hinaus wären weitere denkbar, welche die Bildung von Ketonkörpern induzieren und andere Parameter modifizieren: Verschiedene Modelle des Intervallfastens, beispielsweise auf acht Stunden täglich begrenztes Essen oder Wasserfasten an mehreren einzelnen Tagen pro Woche sollten hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf ADPKD untersucht werden, da sie ebenfalls durchführbar und wirksam sein könnten. Auch die alleinige BHB-Supplementation, die sich bereits im Tiermodell als wirksam erwies,^{51–53} sollte in Betracht gezogen werden. Das dreitägige Wasserfasten, wie es in dieser Studie durchgeführt wurde, stellt trotz fehlender Signifikanz der geringeren Nierenvolumenzunahme eine Ernährung dar, deren Auswirkung auf ADPKD es auch zukünftig zu untersuchen gilt, da ihre Wirksamkeit aufgrund der geringen Größe der Stichprobe nicht ausgeschlossen werden darf.

Um individuelle Patientenfaktoren zu finden, die den Effekt der Diät beeinflussen, wurden Moderationsanalysen durchgeführt. Diese offenbarten verschiedene signifikante Moderatoren: Insbesondere ein hoher BMI, ein hohes Alter, eine schlechte Nierenfunktion und ein großes Nierenvolumen beeinflussen das Ansprechen auf die ketogene Diät positiv. Das Geschlecht zeigte keinen moderierenden Effekt. Die hier untersuchten Variablen korrelieren wie oben gezeigt stark miteinander. Aufgrund des lebenslang fortschreitenden Wachstums haben ältere ADPKD-Patient*innen meist größere Nieren.^{10,82,89} Übergewicht ist ein Risikofaktor für ein schnelleres Nierenwachstum.⁹⁰ Ein großes Nierenvolumen prognostiziert wiederum einen rascheren Nierenfunktionsverlust.^{10,82,89} Diese Korrelationen erschweren die Auswahl eindeutiger Moderationseffekte. Aus diesem Grund wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt, die die Effekte der Moderatoren auf die Diät voneinander trennt. Dabei wurde allein der Effekt des Nierenvolumens zu Beginn der Diät signifikant. Die anderen vorher als Moderatoren gefundenen Faktoren scheinen also hauptsächlich über ihre Korrelation mit dem Nierenvolumen zu wirken. Zudem besteht der Verdacht, dass der Moderationseffekt des anfänglichen Nierenvolumens darin begründet ist, dass größere Nieren mehr absolutes Volumen haben, das sie abnehmen können. Doch auch bei der Betrachtung des Moderationseffektes des Ursprungsvolumen auf die relative Nierenvolumenveränderung zeigt sich ein signifikanter Effekt ($p = 0,042$) und auch in der Extremgruppenbetrachtung mittels Mann-Whitney U-Test ist ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und ketogener Gruppe bezüglich der relativen Nierenvolumenveränderungen nachweisbar ($p = 0,011$, $r = 0,569$).

Während der Nachbeobachtungsphase und auch über den gemeinsamen Zeitraum von Interventions- und Nachbeobachtungsphase zeigten sich keine signifikanten

Nierenvolumenveränderungen. Dieses Ergebnis ist allerdings zu erwarten, da sich in der kleinen Stichprobe von fünf Teilnehmenden pro Gruppe, die ein abschließendes drittes MRT erhielten, auch während der Interventionsphase keine signifikante Nierenvolumenveränderung ergaben. Ein potenzieller Rebound-Effekt nach Beendigung der Ernährung lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt also weder ausschließen noch nachweisen.

Zur Bestätigung der positiven Auswirkungen der ketogenen Diät und damit zur Empfehlung der Diät für ADPKD-Patient*innen ist noch weitere Forschung notwendig. Insbesondere die Beobachtung über einen langen Zeitraum ist erforderlich. Dennoch sind diese Ergebnisse richtungsweisend und geben Hoffnung auf die erste Therapie, die das Nierenwachstum nicht nur verlangsamen, sondern auch umkehren kann.

5.3. Limitationen

Als erste randomisierte kontrollierte Studie, die ketogene Ernährungsinterventionen bei ADPKD-Patient*innen untersucht, bietet das Studiendesign von „Keto-ADPKD“ eine deutliche Stärke gegenüber der meist eher assoziativ geprägten Ernährungsforschung. Neben der Auswahl objektiver Endpunkte tragen auch die angewandten anerkannten Messmethoden zur Validität der Ergebnisse bei.

Der Fokus der Studie lag auf der Machbarkeit und Sicherheit der Diäten, um Grundlage für spätere größer angelegte Studien zu bieten. Andere Parameter wie Nierenvolumen und Nierenfunktion wurden als sekundäre Endpunkte untersucht. Deshalb waren insbesondere Anzahl an Studienteilnehmenden und Interventionsdauer begrenzt.

Um deutlichere Ergebnisse bezüglich sekundärer Endpunkte zu erhalten, wurden – wie bei ADPKD-Studien üblich – Patient*innen mit schnellem Krankheitsprogress eingeschlossen. Um Auswirkungen von extremen individuellen Patientenfaktoren zu minimieren, wurden die beschriebenen Einschluss- und Ausschlusskriterien gewählt. So waren bspw. Menschen unter 18 sowie über 60 Jahren oder mit einem BMI über 35 kg/m² dadurch ausgeschlossen und werden somit nicht durch die Stichprobe repräsentiert.

ADPKD hat als lebenslang fortschreitende Erkrankung einen langsamen und langen Verlauf. Deshalb ist es sinnvoll, Interventionen über einen ebenfalls langen Zeitraum im Sinne von mehreren Jahren zu untersuchen. Der hier untersuchte Interventionszeitraum von drei Monaten ist zu kurz, um Aussagen über den langfristigen Erfolg der Diäten auf das Nierenvolumen und weitere wichtige Parameter treffen zu können. Mögliche Rebound-Effekte nach Beendigung der Diät konnten aufgrund der sehr kleinen Stichprobe von fünf Teilnehmenden pro Gruppe, in der das Nierenvolumen am Ende der Nachbeobachtungsphase gemessen wurde, und der fehlenden Signifikanz der Nierenvolumenabnahme in dieser kleinen Stichprobe nicht ausreichend untersucht werden. Auch bei potenziellem Erfolg der Diät wäre ein schneller möglicherweise überschießender Rebound nach Diätende denkbar.

Zur genaueren Differenzierung der Nierenvolumenveränderung wäre eine Bestimmung der Zystenfraktion bzw. des Zystenvolumens der Nieren sinnvoll, da eine potenzielle Minderung des Nierenvolumens sowohl in der gewünschten Minderung des Zystenvolumens als auch in der Abnahme des gesunden Parenchyms beispielsweise durch den Verbrauch renaler Glykogenspeicher erfolgt sein könnte.

Auch bezüglich der Ernährung gibt es Limitationen hinsichtlich der Übertragbarkeit: Die Teilnehmenden der Diätgruppen erhielten vor Interventionsbeginn eine Ernährungsberatung, einen detaillierten Ernährungsplan und waren während der Interventionsphase durch die monatlichen Visiten und dazwischenliegenden Telefonate sehr eng an das Studienzentrum angebunden. Trotzdem gelang es manchen nicht, die vorgeschriebene Diät durchzuführen.

Die Durchführbarkeit der Diäten wird vermutlich für Patient*innen ohne diese Hilfestellungen deutlich schwieriger sein, insbesondere über einen jahrelangen Zeitraum.

Bezüglich der Ketosemessungen ist zu bedenken, dass aufgrund des Studiendesigns für die Ketosephase der Wasserfastengruppe nur die Werte der Heimmessungen vorlagen. Zum Zeitpunkt der Visiten lag die Wasserfastenphase somit i.d.R. schon zwei Wochen zurück. Entsprechend fehlen genaue Messungen der Ketonkörperkonzentration im Blut in der entscheidenden Phase. In zukünftigen Studien könnten die Heimmessungen im Atem durch ebenfalls selbstdurchgeführte Kapillarblutmessungen ergänzt werden. Außerdem fanden aufgrund des Infektionsrisikos während der COVID-10-Pandemie die Atemmessungen an einem Großteil der Visiten nicht direkt vor Ort, sondern kurz vor oder nach den Visiten statt.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass sowohl die klassische ketogene Diät als auch Wasserfasten effektive Ansätze zur Induktion einer Ketose bei ADPKD-Patient*innen darstellen. Die beiden untersuchten Ketoseparameter (Aceton im Atem und BHB im Kapillarblut) korrelieren stark miteinander und eignen sich zur Überwachung der Ketose. Besonders hervorzuheben ist, dass die klassische ketogene Diät dabei auch mit einer Reduktion des Nierenvolumens einhergeht – insbesondere bei vorbestehend großen Nieren. Für die Betroffenen kann dies ein Gewinn an Lebensqualität und -dauer bedeuten. Zur Bestätigung dieser vielversprechenden Ergebnisse sind weitere großangelegte und langdauernde Studien notwendig, um ketogene Ernährungsansätze als Therapie für ADPKD-Patient*innen empfehlen zu können.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Alscher MD, Kunzendorf U, editors. Nephrologie: Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren, 6th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015.
- 2 Hateboer N, V Dijk MA, Bogdanova N, *et al.* Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *The Lancet* 1999; **353**: 103–7.
- 3 Schermer B, Benzing T. Aktuelle Erkenntnisse zur Pathogenese der ADPKD. *Nephrologe* 2010; **5**: 364–74.
- 4 Kipp KR, Rezaei M, Lin L, Dewey EC, Weimbs T. A mild reduction of food intake slows disease progression in an orthologous mouse model of polycystic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2016; **310**: F726–31.
- 5 Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell* 2017; **168**: 960–76.
- 6 Dere R, Wilson PD, Sandford RN, Walker CL. Carboxy Terminal Tail of Polycystin-1 Regulates Localization of TSC2 to Repress mTOR. *PLoS ONE* 2010; **5**: e9239.
- 7 Margaria JP, Campa CC, De Santis MC, Hirsch E, Franco I. The PI3K/Akt/mTOR pathway in polycystic kidney disease: A complex interaction with polycystins and primary cilium. *Cellular Signalling* 2020; **66**: 109468.
- 8 Rowe I, Chiaravalli M, Mannella V, *et al.* Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med* 2013; **19**: 488–93.
- 9 Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma *versus* current understanding. *The Journal of Physiology* 2021; **599**: 1745–57.
- 10 Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, *et al.* Volume Progression in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2122–30.
- 11 Shiza ST, Guttikonda J. Exceptionally Large Kidneys in Autosomal Dominant Polycystic Disease in India. *Cureus* 2021. DOI:10.7759/cureus.13905.
- 12 Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, *et al.* Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney International* 2014; **86**: 1244–52.
- 13 Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, *et al.* The Diagnosis and Prognosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1085–90.
- 14 Serra A, Puhan MA, Rüfenacht D, Patak M, Reich O. ADPKD: autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung. *Swiss Med Forum* 2017; **17**. DOI:10.4414/smf.2017.02919.
- 15 MFMER. ADPKD Classification. <https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754> (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 16 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, *et al.* Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2407–18.

- 17 Müller R-U, Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease—state-of-the-art. *Clinical Kidney Journal* 2018; **11**: i2–13.
- 18 Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, Blais JD. Tolerability of Aquaretic-Related Symptoms Following Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results From TEMPO 3:4. *Kidney International Reports* 2017; **2**: 1132–40.
- 19 Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Fachinformation Jinarc. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150527131681/anx_131681_de.pdf (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 20 DocMorris. Tolvaptan-ratiopharm 30 mg + 90 mg. <https://www.docmorris.de/tolvaptanratiopharm-30-mg-90-mg-tabletten/15821961> (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 21 Häckl D, Kossack N, Schoenfelder T. Prävalenz, Kosten der Versorgung und Formen des dialysepflichtigen chronischen Nierenversagens in Deutschland: Vergleich der Dialyseversorgung innerhalb und außerhalb stationärer Pflegeeinrichtungen. *Gesundheitswesen* 2021; **83**: 818–28.
- 22 Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, *et al.* The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**: 5466–71.
- 23 Watnick T, Germino GG. mTOR Inhibitors in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010; **363**: 879–81.
- 24 Warner G, Hein KZ, Nin V, *et al.* Food Restriction Ameliorates the Development of Polycystic Kidney Disease. *JASN* 2016; **27**: 1437–47.
- 25 Klepper J, Leiendecker B. Ketogene Diät bei refraktärer Epilepsie im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2011; **159**: 739–44.
- 26 Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), Klepper J, Trollmann R. AWMF S1-Leitlinie Ketogene Diäten. AWMF S1-Leitlinie Ketogene Diäten. https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-021I_S1_Ketogene_Diaeten_2022-02.pdf (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 27 Rassow J, Netzker R, Hauser K, editors. Duale Reihe Biochemie, 5th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2022.
- 28 Wilder RJ. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Proceedings* 2: 307-308.
- 29 Manville RW, Papanikolaou M, Abbott GW. M-Channel Activation Contributes to the Anticonvulsant Action of the Ketone Body β -Hydroxybutyrate. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2020; **372**: 148–56.
- 30 Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Molecular Metabolism* 2020; **33**: 102–21.
- 31 Henderson ST. Ketone bodies as a therapeutic for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008; **5**: 470–80.

- 32 Barry D, Ellul S, Watters L, Lee D, Haluska R, White R. The ketogenic diet in disease and development. *Int j dev neurosci* 2018; **68**: 53–8.
- 33 Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabolism* 2014; **19**: 181–92.
- 34 Wilhelmi De Toledo F, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS ONE* 2019; **14**: e0209353.
- 35 Goldhamer A, Lisle D, Parpia B, Anderson SV, Campbell TC. Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 2001; **24**: 335–9.
- 36 Kjeldsen-Kragh J, Borchgrevink CF, Laerum E, *et al.* Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 1991; **338**: 899–902.
- 37 Li C, Ostermann T, Hardt M, *et al.* Metabolic and Psychological Response to 7-Day Fasting in Obese Patients with and without Metabolic Syndrome. *Complement Med Res* 2013; **20**: 413–20.
- 38 Michalsen A, Kuhlmann MK, Lüdtke R, Bäcker M, Langhorst J, Dobos GJ. Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion. *Nutritional Neuroscience* 2006; **9**: 195–200.
- 39 Michalsen A, Li C, Kaiser K, *et al.* In-Patient Treatment of Fibromyalgia: A Controlled Nonrandomized Comparison of Conventional Medicine versus Integrative Medicine including Fasting Therapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; **2013**: 1–7.
- 40 Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BV, Hawrelak JA. Consumer Reports of “Keto Flu” Associated With the Ketogenic Diet. *Front Nutr* 2020; **7**: 20.
- 41 Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and Late-onset Complications of the Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy. *Epilepsia* 2004; **45**: 1116–23.
- 42 Hurley SW, Johnson AK. The biopsychology of salt hunger and sodium deficiency. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* 2015; **467**: 445–56.
- 43 D C. Harvey CJ, Schofield GM, Williden M, McQuillan JA. The Effect of Medium Chain Triglycerides on Time to Nutritional Ketosis and Symptoms of Keto-Induction in Healthy Adults: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2018; **2018**: 1–9.
- 44 Soto-Mota A, Flores-Jurado Y, Norwitz NG, *et al.* Increased low-density lipoprotein cholesterol on a low-carbohydrate diet in adults with normal but not high body weight: A meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2024; **119**: 740–7.
- 45 Norwitz NG, Soto-Mota A, Kaplan B, *et al.* The Lipid Energy Model: Reimagining Lipoprotein Function in the Context of Carbohydrate-Restricted Diets. *Metabolites* 2022; **12**: 460.
- 46 Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, *et al.* Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrology* 2000; **15**: 125–8.

- 47 Acharya P, Acharya C, Thongprayoon C, *et al.* Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases* 2021; **9**: 39.
- 48 Torres JA, Rezaei M, Broderick C, *et al.* Crystal deposition triggers tubule dilation that accelerates cystogenesis in polycystic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation* 2019; **129**: 4506–22.
- 49 Cross JH, McClellan A, Neal EG, Philip S, Williams E, Williams RE. The ketogenic diet in childhood epilepsy: where are we now? *Archives of Disease in Childhood* 2010; **95**: 550–3.
- 50 Hopp K, Catenacci VA, Dwivedi N, *et al.* Weight loss and cystic disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *iScience* 2022; **25**: 103697.
- 51 Torres JA, Kruger SL, Broderick C, *et al.* Ketosis Ameliorates Renal Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Cell Metabolism* 2019; **30**: 1007-1023.e5.
- 52 Torres JA, Holznecht N, Asplund DA, *et al.* A combination of β -hydroxybutyrate and citrate ameliorates disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2024; **326**: F352–68.
- 53 Torres JA, Holznecht N, Asplund DA, *et al.* β -hydroxybutyrate recapitulates the beneficial effects of ketogenic metabolic therapy in polycystic kidney disease. *iScience* 2024; **27**: 110773.
- 54 Reed B, Helal I, McFann K, Wang W, Yan X-D, Schrier RW. The impact of type II diabetes mellitus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; **27**: 2862–5.
- 55 Bruen DM, Kingaard JJ, Munits M, *et al.* Ren.Nu, a Dietary Program for Individuals with Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease Implementing a Sustainable, Plant-Focused, Kidney-Safe, Ketogenic Approach with Avoidance of Renal Stressors. *Kidney and Dialysis* 2022; **2**: 183–203.
- 56 Testa F, Marchiò M, Belli M, *et al.* A pilot study to evaluate tolerability and safety of a modified Atkins diet in ADPKD patients. *PharmaNutrition* 2019; **9**: 100154.
- 57 Ristic B, Bhutia YD, Ganapathy V. Cell-surface G-protein-coupled receptors for tumor-associated metabolites: A direct link to mitochondrial dysfunction in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2017; **1868**: 246–57.
- 58 Zhou X, Fan LX, Sweeney WE, Denu JM, Avner ED, Li X. Sirtuin 1 inhibition delays cyst formation in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2013; **123**: 3084–98.
- 59 Inoki K, Zhu T, Guan K-L. TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival. *Cell* 2003; **115**: 577–90.
- 60 Strubl S, Oehm S, Torres JA, *et al.* Ketogenic dietary interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease—a retrospective case series study: first insights into feasibility, safety and effects. *Clinical Kidney Journal* 2022; **15**: 1079–92.
- 61 Oehm S, Steinke K, Schmidt J, *et al.* RESET-PKD: a pilot trial on short-term ketogenic interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023; **38**: 1623–35.

- 62 KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Evaluation, Management, and Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). *Kidney International* 2025.
- 63 Müller R. Ketogenic Dietary Interventions in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680780), 2022 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680780> (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 64 Müller R. The German ADPKD Tolvaptan Treatment Registry is a Prospective, Observational, Multicentric Study of Patients Suffering From ADPKD That Are Considered for Tolvaptan Treatment. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02497521), 2024 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02497521> (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 65 Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Rousseau A, *et al.* The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *JASN* 2016; **27**: 942–51.
- 66 Volek J, Phinney SD. The art and science of low carbohydrate performance: a revolutionary program to extend your physical and mental performance envelope. Lexington, KY: Beyond Obesity, 2012.
- 67 Buga A, Kackley ML, Crabtree CD, *et al.* Fasting and diurnal blood ketonemia and glycemia responses to a six-week, energy-controlled ketogenic diet, supplemented with racemic R/S-BHB salts. *Clinical Nutrition ESPEN* 2023; **54**: 277–87.
- 68 Buga A, Kackley ML, Crabtree CD, *et al.* The Effects of a 6-Week Controlled, Hypocaloric Ketogenic Diet, With and Without Exogenous Ketone Salts, on Body Composition Responses. *Front Nutr* 2021; **8**: 618520.
- 69 Crabtree C, Kackley M, Buga A, *et al.* Comparison of Ketogenic Diets with and without Ketone Salts versus a Low-Fat Diet: Liver Fat Responses in Overweight Adults. *Nutrients* 2021; **13**: 966.
- 70 Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, *et al.* A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *PLoS ONE* 2014; **9**: e91027.
- 71 Norgren J, Sindi S, Sandebring-Matton A, *et al.* Capillary blood tests may overestimate ketosis: triangulation between three different measures of β -hydroxybutyrate. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2020; **318**: E184–8.
- 72 ACE Ketoscan Mini Bedienungsanleitung. https://cdn.shopify.com/s/files/1/0766/3714/3374/files/KetoScan_mini_Bedienungsanleitung.pdf (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 73 Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd ed. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates, 1988.
- 74 Cohen J. A power primer. *Psychological Bulletin* 1992; **112**: 155–9.
- 75 Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: a regression-based approach, Third edition. New York London: The Guilford Press, 2022.
- 76 Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997; **8**: 1560–7.

- 77 Musa-Veloso K, Likhodii SS, Cunnane SC. Breath acetone is a reliable indicator of ketosis in adults consuming ketogenic meals.,,. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; **76**: 65–70.
- 78 Tassopoulos CN, Barnett D, Russell Fraser T. BREATH-ACETONE AND BLOOD-SUGAR MEASUREMENTS IN DIABETES. *The Lancet* 1969; **293**: 1282–6.
- 79 Suntrup Iii DJ, Ratto TV, Ratto M, McCarter JP. Characterization of a high-resolution breath acetone meter for ketosis monitoring. *PeerJ* 2020; **8**: e9969.
- 80 Hancock G, Sharma S, Galpin M, *et al.* The correlation between breath acetone and blood betahydroxybutyrate in individuals with type 1 diabetes. *J Breath Res* 2021; **15**: 017101.
- 81 Güntner AT, Kompalla JF, Landis H, *et al.* Guiding Ketogenic Diet with Breath Acetone Sensors. *Sensors* 2018; **18**: 3655.
- 82 Chapman AB, Bost JE, Torres VE, *et al.* Kidney Volume and Functional Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012; **7**: 479–86.
- 83 Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases* 2016; **67**: 792–810.
- 84 FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Qualification of Biomarker Total Kidney Volume in Studies for Treatment of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Diseases. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/qualification-biomarker-total-kidney-volume-studies-treatment-autosomal-dominant-polycystic-kidney> (zuletzt abgerufen am 18.12.2025).
- 85 Knol MGE, Bais T, Geertsema P, *et al.* Higher beta-hydroxybutyrate ketone levels associated with a slower kidney function decline in ADPKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2024; **39**: 838–47.
- 86 Jansen N, Walach H. The development of tumours under a ketogenic diet in association with the novel tumour marker TKTL1: A case series in general practice. *Oncology Letters* 2016; **11**: 584–92.
- 87 Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. The Ketogenic Diet: Seizure Control Correlates Better With Serum β -Hydroxybutyrate Than With Urine Ketones. *J Child Neurol* 2000; **15**: 787–90.
- 88 Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients* 2020; **12**: 2616.
- 89 Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, *et al.* Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Simple Model for Selecting Patients for Clinical Trials. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015; **26**: 160–72.
- 90 Nowak KL, Steele C, Gitomer B, Wang W, Ouyang J, Chonchol MB. Overweight and Obesity and Progression of ADPKD. *CJASN* 2021; **16**: 908–15.

7. Anhang

7.1. Tagebücher

7.1.1. Kontrollgruppe

Zeit zwischen Visite 2 und Visite 3, Normale Ernährung

Tagebuch Phase zwischen Visite 2 und 3

Dokumentiert wird jeder Tag. Sie ernähren sich in dieser Phase weiterhin wie gewohnt.

Tag 1 – (Datum: _____)

Messung der Ketose aus Urin (in neg. / +/- / + / ++ / +++ / ++++ anzugeben):

Ketonurie, Urinteststreifen	
-----------------------------	--

Messung der Ketose aus Atemluft:

morgens:	abends:
----------	---------

Was haben Sie heute gegessen und getrunken?

Lebensmittel / Menge	Uhrzeit

Wie haben Sie sich heute insgesamt gefühlt?

☐ 1=sehr gut ☐ 2=eher gut ☐ 3=eher schlecht ☐ 4=sehr schlecht

Wie stark war Ihr durchschnittliches Hungergefühl im Laufe des Tages durchschnittlich?

☐ 1=kein Hunger ☐ 2=eher gering ☐ 3=eher groß ☐ 4= sehr groß

Abbildung 23: Tagebuch der Kontrollgruppe

7.1.2. Ketogene Diät

Zeit zwischen Visite 2 und Visite 3, Ketogene Diät

Tagebuch Phase der Ernährungsmaßnahme (zwischen Visite 2 und 3)

Dokumentiert wird jeder Tag. Sie ernähren sich in dieser Phase ketogen.

Tag 1 – Ketogene Ernährung (Datum: _____)

Messung der Ketose aus Urin (in neg. / +/- / + / ++ / +++ / ++++ anzugeben):

Ketonurie, Urinteststreifen	
------------------------------------	--

Messung der Ketose aus Atemluft, morgens / abends:

morgens:	abends:
-----------------	----------------

Haben Sie die ketogene Ernährung durch die Einnahme von Lebensmitteln aus der Tabelle der erlaubten Nahrungsmittel unterbrochen?

Bitte denken Sie daran, dass die Einnahme jeglicher zusätzlicher Lebensmittel während dieser Phase nicht vorgesehen ist. In jedem Fall ist es jedoch wichtig, jede Einnahme von Lebensmitteln zu dokumentieren, um die Studie nicht zu verzerren.

Lebensmittel / Menge	Uhrzeit

Haben Sie heute Lebensmittel zu sich genommen, die weder in Ihrem Ernährungsplan waren, noch auf der Liste der erlaubten Nahrungsmittel? Falls ja, welche?

Lebensmittel / Menge	Uhrzeit

Wie haben Sie sich heute insgesamt gefühlt?

☐ 1=sehr gut ☐ 2=eher gut ☐ 3=eher schlecht ☐ 4=sehr schlecht

Wie stark war Ihr durchschnittliches Hungergefühl im Laufe des Tages durchschnittlich?

☐ 1=kein Hunger ☐ 2=eher gering ☐ 3=eher groß ☐ 4= sehr groß

Haben Sie heute bei ausgeprägter Ketose Beeren oder andere Kohlenhydrate eingenommen?

☐ 1=Nein ☐ 2=Ja, bei lediglich zu hohen Werten ☐ 3=Ja, bei hohen Werten und Symptomen

Abbildung 24: Tagebuch der ketogenen Gruppe

7.1.3. Wasserfasten

Zeit zwischen Visite 2 und Visite 3, 3-Tage-Fasten

Tagebuch Phase der Ernährungsmaßnahme (zwischen Visite 2 und 3)

Dokumentiert wird jeder Tag. Sie entscheiden selbst an welchen 3 zusammenhängenden Tagen der Woche, Sie 3-Tage-Fasten durchführen (z.B. d3/4/5).

Tag 1 (Datum: _____)

Art der Ernährung? ☐ normal ☐ 3-Tage-Fasten

Messung der Ketose aus Urin (in neg. / +/- / + / ++ / +++ / ++++ anzugeben):

Ketonurie, Urinteststreifen:	
-------------------------------------	--

Messung der Ketose aus Atemluft:

morgens:	abends:
-----------------	----------------

Haben Sie die Fastenzeit durch die Einnahme von Lebensmitteln oder zuckerhaltigen Getränken unterbrochen? ☐ Ja ☐ Nein

Bitte denken Sie daran, dass die Einnahme jeglicher Lebensmittel während dieser Phase nicht vorgesehen ist. Falls erforderlich kann eine Zwischenmahlzeit eines erlaubten Nahrungsmittels (s. Tabelle S. 8) eingenommen werden. In jedem Fall ist es jedoch wichtig, jede Einnahme von Lebensmitteln zu dokumentieren, um die Studie nicht zu verzerren.

Lebensmittel / Menge	Uhrzeit

Wie haben Sie sich heute insgesamt gefühlt?

☐ 1=sehr gut ☐ 2=eher gut ☐ 3=eher schlecht ☐ 4=sehr schlecht

Wie stark war Ihr durchschnittliches Hungergefühl im Laufe des Tages durchschnittlich?

☐ 1=kein Hunger ☐ 2=eher gering ☐ 3= eher groß ☐ 4= sehr groß

Abbildung 25: Tagebuch der Wasserfastengruppe

7.2. Koordinaten der ROC-Kurven

7.2.1. BHB im Kapillarblut

BHB im Kapillarblut [mmol/l] ^a	Sensitivität	1 - Spezifität	Youden-Index
-,9000	1,000	1,000	,000
,1167	1,000	,842	,158
,1417	1,000	,737	,263
,1583	1,000	,684	,316
,1833	1,000	,526	,474
,2167	1,000	,474	,526
,2500	1,000	,421	,579
,2833	,957	,316	,641
,3167	,957	,211	,746
,3500	,957	,158	,799
,3833	,913	,105	,808
,4000	,870	,105	,764
,4333	,870	,053	,817
,4833	,826	,053	,773
,5667	,783	,053	,730
,6500	,739	,053	,686
,7000	,696	,053	,643
,7500	,565	,053	,513
,8167	,522	,053	,469
,8833	,478	,053	,426
1,0333	,435	,053	,382
1,2000	,391	,053	,339
1,4833	,348	,053	,295
1,7833	,304	,053	,252
1,8667	,261	,053	,208
1,9667	,174	,053	,121
2,0833	,130	,053	,078
2,4000	,130	,000	,130
2,9167	,087	,000	,087
4,1667	,000	,000	,000

Tabelle 4: Koordinaten der ROC-Kurve für BHB im Kapillarblut

Die einzelnen BHB-Werte stellen potenzielle Trennwerte dar, anhand derer die diagnostische Güte zur Unterscheidung zwischen positivem und negativem Outcome beurteilt wird. Der Youden-Index dient zur Identifikation des optimalen Trennwertes, bei dem die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximiert ist.

^a Der kleinste abgebildete Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1 und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

7.2.2. Aceton im Atem

Aceton im Atem [ppm] ^a	Sensitivität	1 - Spezifität	Youden-Index
-1,0000	1,000	1,000	,000
,0116	1,000	,842	,158
,4364	1,000	,789	,211
,8550	1,000	,737	,263
2,2233	1,000	,684	,316
3,5956	1,000	,632	,368
3,7127	1,000	,579	,421
3,8754	1,000	,526	,474
4,2314	1,000	,474	,526
4,5766	,957	,474	,483
4,7076	,913	,474	,439
4,8408	,913	,421	,492
4,9332	,913	,368	,545
5,0331	,913	,316	,597
5,1043	,913	,263	,650
5,2870	,913	,211	,703
5,9270	,913	,158	,755
6,4303	,870	,158	,712
6,5866	,870	,105	,764
6,8122	,870	,053	,817
6,9497	,826	,053	,773
7,9249	,783	,053	,730
9,6366	,739	,053	,686
10,6546	,696	,053	,643
11,3973	,652	,053	,600
12,0655	,609	,053	,556
13,0919	,565	,053	,513
14,1862	,522	,053	,469
14,4304	,478	,053	,426
14,5745	,435	,053	,382
14,7650	,391	,053	,339
14,9421	,348	,053	,295
15,7684	,304	,053	,252
16,6687	,261	,053	,208
17,6827	,217	,053	,165
18,5889	,174	,053	,121
19,4291	,174	,000	,174
25,9391	,130	,000	,130
31,9928	,087	,000	,087
43,2783	,043	,000	,043
55,2675	,000	,000	,000

Tabelle 5: Koordinaten der ROC-Kurve für Aceton im Atem

7.3. Analysentabelle

Variable		KG	KD	WF	Test	p	d / r
Atemmittelwerte während Interventionsphase [ppm]		M = 4,1 $\bar{x}$ = 3,9	M = 15,7 $\bar{x}$ = 14,4	M = 12,0 $\bar{x}$ = 7,4	KG vs. KD MWU	<0,001 (2-seitig)	0,708
					KG vs. WF MWU	<0,001 (2-seitig)	0,540
Atemmesswerte während der Wasserfastentage und jeweils zwei nachfolgenden Tagen [ppm] Format: Fastenperiode – Tag – M (morgens) / A (abends)	1-1-M	M = 4,3 $\bar{x}$ = 2,9		M = 3,0 $\bar{x}$ = 2,8	MWU	0,473	
	1-1-A	M = 5,5 $\bar{x}$ = 4,2		M = 6,7 $\bar{x}$ = 5,6	MWU	0,090	
	1-2-M	M = 2,7 $\bar{x}$ = 2,7		M = 18,8 $\bar{x}$ = 12,0	MWU	<0,001	
	1-2-A	M = 3,0 $\bar{x}$ = 2,7		M = 26,7 $\bar{x}$ = 17,0	MWU	<0,001	
	1-3-M	M = 3,4 $\bar{x}$ = 2,5		M = 37,7 $\bar{x}$ = 28,0	MWU	<0,001	
	1-3-A	M = 5,1 $\bar{x}$ = 3,2		M = 40,7 $\bar{x}$ = 20,0	MWU	<0,001	
	1-4-M	M = 2,5 $\bar{x}$ = 1,7		M = 32,8 $\bar{x}$ = 16,0	MWU	<0,001	
	1-4-A	M = 3,4 $\bar{x}$ = 3,0		M = 13,5 $\bar{x}$ = 3,7	MWU	0,094	
	1-5-M	M = 1,8 $\bar{x}$ = 1,1		M = 11,3 $\bar{x}$ = 3,4	MWU	0,014	
	1-5-A	M = 3,9 $\bar{x}$ = 2,7		M = 4,5 $\bar{x}$ = 3,0	MWU	0,355	
	2-1-M	M = 3,0 $\bar{x}$ = 2,3		M = 3,9 $\bar{x}$ = 3,2	MWU	0,211	
	2-1-A	M = 5,3 $\bar{x}$ = 4,0		M = 7,8 $\bar{x}$ = 7,9	MWU	0,040	
	2-2-M	M = 4,2 $\bar{x}$ = 2,9		M = 16,0 $\bar{x}$ = 8,2	MWU	<0,001	
	2-2-A	M = 3,6 $\bar{x}$ = 3,6		M = 29,3 $\bar{x}$ = 16,0	MWU	<0,001	
	2-3-M	M = 3,1 $\bar{x}$ = 2,8		M = 38,5 $\bar{x}$ = 26,0	MWU	<0,001	
	2-3-A	M = 7,3 $\bar{x}$ = 3,6		M = 37,9 $\bar{x}$ = 25,5	MWU	<0,001	
	2-4-M	M = 3,6 $\bar{x}$ = 2,7		M = 27,7 $\bar{x}$ = 12,0	MWU	<0,001	
	2-4-A	M = 6,4 $\bar{x}$ = 3,0		M = 9,8 $\bar{x}$ = 4,5	MWU	0,084	
	2-5-M	M = 3,4 $\bar{x}$ = 3,4		M = 4,5 $\bar{x}$ = 3,4	MWU	0,253	

	2-5-A	M = 7,4 $\bar{x}$ = 3,1		M = 3,7 $\bar{x}$ = 3,1	MWU	0,350	
	3-1-M	M = 3,2 $\bar{x}$ = 2,6		M = 4,2 $\bar{x}$ = 2,9	MWU	0,247	
	3-1-A	M = 6,8 $\bar{x}$ = 4,3		M = 7,5 $\bar{x}$ = 5,7	MWU	0,119	
	3-2-M	M = 2,7 $\bar{x}$ = 2,9		M = 14,9 $\bar{x}$ = 7,8	MWU	<0,001	
	3-2-A	M = 3,8 $\bar{x}$ = 2,9		M = 27,0 $\bar{x}$ = 18,5	MWU	<0,001	
	3-3-M	M = 2,9 $\bar{x}$ = 2,6		M = 37,4 $\bar{x}$ = 29,5	MWU	<0,001	
	3-3-A	M = 4,6 $\bar{x}$ = 4,9		M = 37,3 $\bar{x}$ = 35,0	MWU	<0,001	
	3-4-M	M = 2,9 $\bar{x}$ = 2,9		M = 34,5 $\bar{x}$ = 16,0	MWU	<0,001	
	3-4-A	M = 5,2 $\bar{x}$ = 3,8		M = 12,3 $\bar{x}$ = 6,7	MWU	0,097	
	3-5-M	M = 2,7 $\bar{x}$ = 2,6		M = 4,9 $\bar{x}$ = 3,7	MWU	0,083	
	3-5-A	M = 3,3 $\bar{x}$ = 2,6		M = 3,8 $\bar{x}$ = 3,6	MWU	0,277	
BHB im Kapillarblut [mmol/l]	V1	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,2	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,2	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,2	KG vs. KD MWU	0,443	
					KG vs. WF MWU	0,552	
	V2	M = 0,3 $\bar{x}$ = 0,2	M = 0,3 $\bar{x}$ = 0,2	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,3	KG vs. KD MWU	0,974	
					KG vs. WF MWU	0,891	
	V3	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,2	M = 1,6 $\bar{x}$ = 0,9	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,2	KG vs. KD MWU	< 0,001	0,808
					KG vs. WF MWU	0,873	
	V4	M = 0,5 $\bar{x}$ = 0,2	M = 1,2 $\bar{x}$ = 1,0	M = 0,3 $\bar{x}$ = 0,2	KG vs. KD MWU	< 0,001	0,652
					KG vs. WF MWU	0,123	
	V5	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,2	M = 0,9 $\bar{x}$ = 0,7	M = 0,2 $\bar{x}$ = 0,2	KG vs. KD MWU	< 0,001	0,631
					KG vs. WF MWU	0,136	
	V6	M = 0,5 $\bar{x}$ = 0,2	M = 0,3 $\bar{x}$ = 0,3	M = 0,5 $\bar{x}$ = 0,3	KG vs. KD	0,614	

					KG vs. WF	0,893	
ΔhtTKV [ml/m] (V2 zu V5)	M = +14,8 x̄ = +10,8	M = -10,7 x̄ = -1,8	M = +6,5 x̄ = +6,2	KG vs. KD MWU	0,048 (1-seitig)	0,259	
				KG vs. WF t-Test	0,236 (1-seitig)		
%htTKV [%] (V2 zu V5)	M = +0,8 x̄ = +1,2	M = -0,6 x̄ = -0,3	M = +0,8 x̄ = +0,8	KG vs. KD t-Test	0,149 (1-seitig)		
				KG vs. WF t-Test	0,499 (1-seitig)		
ΔhtTKV [ml/m] (V2 zu V6)	M = +1,5 x̄ = -13,4	M = +5,2 x̄ = +12,3	M = -12,3 x̄ = -1,6	KG vs. KD t-Test	0,852 (2-seitig)		
				KG vs. WF t-Test	0,664 (2-seitig)		
ΔhtTKV [ml/m] (V2 zu V5, Einschluss derjenigen, die V6- MRT erhielten)	M = +14,6 x̄ = +10,8	M = -29,1 x̄ = -10,8	M = -12,4 x̄ = +2,9	KG vs. KD t-Test	0,111 (1-seitig)		
				KG vs. WF MWU	0,158 (1-seitig)		

Tabelle 6: Analysentabelle

Die Tabelle dient als Übersicht über die durchgeführten Analysen. Jede Zeile entspricht einem durchgeführten Test. Es sind dabei die Mittelwerte und Mediane der gegeneinander getesteten Gruppen angegeben. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU), normalverteilte Variablen mittels t-Test getestet. Der jeweils angewandte Test ist in Spalte 5 angegeben, sein Ergebnis im Sinne des Signifikanzwerts p in Spalte 7 zu sehen. In der rechten Spalte ist, wenn sinnvoll, für signifikante Ergebnisse die Effektstärke als d nach Cohen bei normalverteilten bzw. als r bei nicht-normalverteilten Daten beziffert.

7.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufnahme polyzystischer Nieren in der Magnetresonanztomographie (MRT)	13
Abbildung 2: Flussdiagramm der Studienteilnehmenden.....	22
Abbildung 3: Ablauf der Studie.....	23
Abbildung 4: gemessene Ketoseparameter	24
Abbildung 5: Aceton im Atem im Verlauf, alle Gruppen.....	28
Abbildung 6: Aceton im Atem im Verlauf, Kontrollgruppe.....	28
Abbildung 7: Aceton im Atem im Verlauf, Ketogene Gruppe	29
Abbildung 8: Aceton im Atem im Verlauf, Wasserfasten.	30
Abbildung 9: BHB-Konzentration im Kapillarblut je Visite als jeweiliger Gruppenmedian (links) und als Gruppenmittelwert (rechts).	32
Abbildung 10: Streudiagramm der Blut- und Atemmittelwerte während der Interventionsphase.	33
Abbildung 11: Streudiagramm der Blut- und Atemmittelwerte während der Interventionsphase.	34
Abbildung 12: ROC-Kurve für BHB im Kapillarblut	35
Abbildung 13: ROC-Kurve für Aceton im Atem.....	35
Abbildung 14: größenadjustierte Nierenvolumina zu Beginn und am Ende der Interventionsphase.	36
Abbildung 15: Nierenvolumendifferenz während der Interventionsphase nach Gruppe	37
Abbildung 16: Δ htTKV der Subgruppen.....	39
Abbildung 17: htTKV an V2, V5 und V6.....	40
Abbildung 18: Moderationseffekt des Ausgangsnierenvolumens	41
Abbildung 19: Moderationseffekt der Nierenfunktion	42
Abbildung 20: Moderationseffekt des BMI.....	43
Abbildung 21: Moderationseffekt des Alters	44
Abbildung 22: Streudiagramm, Korrelation zwischen BHB im Kapillarblut und Δ htTKV	45
Abbildung 23: Tagebuch der Kontrollgruppe.....	60
Abbildung 24: Tagebuch der ketogenen Gruppe.....	61
Abbildung 25: Tagebuch der Wasserfastengruppe	62

7.5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PROPKD-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Nierenversagens	14
Tabelle 2: Materialien	25
Tabelle 3: Patient*innen-Charakteristika.....	27
Tabelle 4: Koordinaten der ROC-Kurve für BHB im Kapillarblut	63
Tabelle 5: Koordinaten der ROC-Kurve für Aceton im Atem	64
Tabelle 6: Analysentabelle	67

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Sadrija Cukoski, Christoph Heinrich Lindemann, Sita Arjune, Polina Todorova, Theresa Brecht, **Adrian Kühn**, Simon Oehm, Sebastian Strubl, Ingrid Becker, Ulrike Kämmerer, Jacob Alexander Torres, Franziska Meyer, Thomas Schöming, Nils Große Hokamp, Florian Siedek, Ingo Gottschalk, Thomas Benzing, Johannes Schmidt, Philipp Antczak, Thomas Weimbs, Roman-Ulrich Müller: Feasibility and impact of ketogenic dietary interventions in polycystic kidney disease: KETO-ADPKD—a randomized controlled trial. *Cell Reports Medicine* 2023; 101283.

Sadrija Cukoski, **Adrian Kühn**, Christoph Heinrich Lindemann, Sita Arjune, Sebastian Strubl, Polina Todorova, Thomas Schömig, Nils Große-Hokamp, Philipp Antczak, Thomas Weimbs, Franziska Grundmann, Roman-Ulrich Müller: Impact of Ketosis on outcome parameters in autosomal dominant polycystic kidney disease: An in-depth post-hoc analysis from a randomized controlled trial. Manuskript eingereicht bei *Nephrology Dialysis Transplantation*.